



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Physiopathologie de la dermatite atopique

Pathophysiology of atopic dermatitis

S. Barbarot*, H. Aubert

Service de dermatologie, CHU de Nantes, 1, place Alexis-Ricordeau, 44000 Nantes, France

MOTS-CLÉS

Dermatite atopique ;
Physiopathologie ;
Microbiome cutané

Résumé

La dermatite atopique (DA) est une maladie multifactorielle due à l'association de facteurs génétiques et environnementaux. Les mécanismes physiopathologiques à l'œuvre dans la DA sont multiples : anomalie fonctionnelle innée de la barrière cutanée liée en partie à des mutations du gène de la filaggrine, protéine structurale majeure de l'épiderme, implication de gènes de l'immunité innée et adaptative ; enfin le modèle de la théorie de l'hygiène a été précisé ces dernières années : les facteurs environnementaux modifient la diversité des microbiomes digestifs et cutanés, et cette diversité semble jouer un rôle majeur dans le développement de l'atopie.

© 2017. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Atopic dermatitis;
Pathophysiology;
Skin microbiota

Abstract

Atopic dermatitis is a multifactorial disease due to a combination of genetic and environmental factors. The pathophysiological mechanisms involved in AD are multiple: innate functional abnormality in the skin barrier partly linked to mutations of the filaggrin, a major structural protein of the skin; and genes involved in innate and adaptive immunity; Finally, the model of the hygiene theory has been clarified in recent years: environmental factors alter the diversity of skin and digestive microbiomes, and this diversity seems to play a major role in the development of atopy.

© 2017. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

*Correspondance.

E-mail : sebastien.barbarot@chu-nantes.fr (S. Barbarot).

La dermatite atopique est une maladie multifactorielle due à l'association de facteurs génétiques et environnementaux. En effet la physiopathologie de la DA fait intervenir plusieurs mécanismes dont une altération fonctionnelle innée de la barrière cutanée, le développement d'une réaction inflammatoire cutanée faisant intervenir l'immunité innée et adaptative, l'action de facteurs environnementaux incomplètement connus et des anomalies de diversité des microbiomes digestifs et cutanés.

Sur le plan génétique il s'agit d'une maladie polygénique complexe. Des études pangénomiques ont permis d'identifier deux groupes majeurs de gènes impliqués dans la DA : des gènes codant pour des protéines structurales de l'épiderme comme la filaggrine, et des gènes impliqués dans l'immunité innée et adaptative. La concordance de la maladie chez les jumeaux monozygotes est de 77 % vs 15 % chez les jumeaux dizygotes [1] et environ 70 % des patients atteints de DA ont un antécédent familial d'atopie [2]. L'augmentation de la prévalence de la maladie en Europe et dans les pays émergents suggère un rôle majeur des facteurs d'environnement dans la physiopathologie de la maladie, mais ceux-ci ne sont pas encore clairement identifiés.

Une anomalie innée de la barrière cutanée

La barrière cutanée joue un rôle crucial dans la protection vis-à-vis des micro-organismes pathogènes, des allergènes et dans la thermorégulation. Les patients atteints de DA ont une barrière cutanée défectueuse en peau lésée et non lésée [3-5]. Ce défaut se traduit par une diminution du taux de céramides dans la peau et par une augmentation de la quantité d'eau perdue à travers la peau : cette valeur qui est mesurable s'appelle la « perte transépidermique en eau » (*Transepidermal Water Loss* [TEWL]).

La filaggrine est une protéine de structure de l'épiderme ayant un rôle essentiel dans le maintien de la qualité de la fonction barrière de l'épiderme en empêchant la pénétration d'allergènes et en maintenant un niveau d'hydratation cutanée optimale.

La filaggrine se dégrade dans le *stratum corneum* en divers composants appelés « facteurs naturels d'hydratation » (*Natural Moisturizing Factors* [NMF]) qui contribuent à diminuer le potentiel hydrogène (pH) de l'épiderme et à inhiber l'action des protéases épidermiques. Une double mutation inactivatrice du gène de la filaggrine est à l'origine de l'ichtyose vulgaire, avec un aspect d'hyperlinéarité palmaire caractéristique. Les patients atteints d'ichtyose vulgaire sont également atteints de DA dans plus de 50 % des cas.

Depuis 2006, des études ont établi que des mutations inactivatrices hétérozygotes du gène codant pour la filaggrine fréquentes dans la population générale (10 %) étaient responsables d'une anomalie fonctionnelle de la barrière épidermique et multipliaient par trois le risque de développer une DA [6]. Ces anomalies de la barrière cutanée favorisent la pénétration des allergènes à travers la peau, ce qui déclenche une réponse Th2 et parfois une sensibilisation médiée par les immunoglobuline E (IgE) à certains aliments et allergènes environnementaux [7,8]. Ces anomalies de la filaggrine n'expliquent cependant pas l'ensemble des mécanismes de la DA car elles n'existent que chez un tiers des

sujets atteints. D'autres anomalies fonctionnelles innées de la barrière cutanée existent probablement, dues à une diminution de l'expression d'autres protéines épidermiques (loricrine, involucrine, cornéodesmosine, etc.) [9]. De plus, des anomalies innées d'activité de certains inhibiteurs de protéases épidermiques ont probablement un rôle dans la physiopathologie de la DA chez certains individus (comme l'inhibiteur de protéase *Lympho-Epithelial Kazal-Type-Related Inhibitor* (LEKTI) dans le syndrome de Netherton) [10]. Enfin il a été mis récemment en évidence des anomalies d'expression des protéines constitutives des jonctions serrées (*tight junctions*) interkératinocytaires (claudine 1) chez les sujets atteints de DA en peau lésée et non lésée [11]. Les jonctions serrées constituent une seconde barrière épidermique située sous le *stratum corneum* dans le *stratum granulosum*.

Il existe une interaction entre l'inflammation cutanée et la fonction barrière épidermique. Ainsi un déficit en filaggrine est susceptible d'induire une inflammation cutanée ; à l'inverse, l'inflammation cutanée médiée par plusieurs cytokines pro-inflammatoires (interleukine 4 [IL-4], IL-13, *Tumor Necrosis Factor* [TNF] et IL-25) tend à réduire l'expression de la filaggrine dans la peau, même chez les patients n'ayant pas de mutation du gène de la filaggrine [12]. De même les traitements topiques anti-inflammatoires stimulent l'expression de la filaggrine et améliorent la fonction barrière cutanée.

Les sujets atteints de DA ayant une mutation hétérozygote du gène de la filaggrine ont également une hyperlinéarité palmaire, plus volontiers une DA précoce et sévère par rapport aux patients DA sans mutation. De plus, cette anomalie génétique augmente le risque d'allergie de contact au nickel (de deux fois) mais aussi d'allergie à l'arachide (de cinq fois) [13-16]. Ainsi une anomalie qualitative congénitale de la peau expose au risque des maladies allergiques extra-cutanées, en favorisant une sensibilisation à travers la peau. Certains auteurs suggèrent que cette anomalie de la barrière cutanée constitue la première marche de l'« escalier atopique ».

Le lien entre anomalies de la fonction barrière cutanée et anomalies immunologiques et allergiques est illustré par des maladies héréditaires monogéniques comme le syndrome de Netherton, ou le syndrome *Severe Dermatitis, Multiple Allergies and Metabolic Wasting* (SAM), qui associe une anomalie d'un gène impliqué dans la fonction barrière de la peau (gène *Serine Protease Inhibitor Kazal-Type 5* [SPINK5] codant pour l'inhibiteur de protéase LEKTI pour le syndrome de Netherton et les gènes codant pour la desmoglécine 1 ou la desmoplakine pour le syndrome SAM) à l'apparition de manifestations allergiques sévères, démontrant également le rôle de la sensibilisation aux allergènes « à travers la peau » [17,18].

Mécanismes de la réaction inflammatoire induite par une barrière cutanée défectueuse

La pénétration dans la peau d'allergènes de haut poids moléculaire, dont le passage transcutané est rendu possible par le défaut de la barrière cutanée cité précédemment, a un

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8711542>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8711542>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)