

GUIDE

EUROPEAN JOURNAL OF DERMATOLOGY

## Physiopathologie du psoriasis

Cet ouvrage a été élaboré dans un style clair, concis et accessible, pour offrir au médecin dermatologue ou généraliste un support d'information pratique et agréable à lire sur la physiopathologie du psoriasis. Chaque étape du processus inflammatoire conduisant au développement de la maladie a été détaillée et enrichie des connaissances scientifiques les plus récentes. Cette mise au point actualisée a pour but d'aider le praticien à mieux comprendre les différents acteurs immunitaires impliqués dans le psoriasis, dont certains sont les cibles thérapeutiques des nouveaux traitements biologiques développés dans cette pathologie.

Écrit par deux dermatologues, ce guide pratique répond aux questions que vous vous posez sur le versant physiopathologique de l'une des maladies cutanées les plus communes.

**Le Docteur Audrey Nosbaum** est dermatologue avec une formation complémentaire d'allergologie et d'immunologie clinique. Lauréate du concours de la Médaille d'Or de Médecine, elle exerce dans le service d'allergologie et immunologie clinique du centre hospitalier Lyon-Sud et dans l'unité Inserm 851.

**Le Professeur Jean-François Nicolas** est dermatologue et professeur d'immunologie. Il est responsable de la recherche du service d'allergologie et immunologie clinique du centre hospitalier Lyon-Sud et chef d'équipe dans l'unité Inserm 851.



[www.jle.com](http://www.jle.com)



9 782742 007455

ISBN : 978-2-7420-0745-5

08/09/04/DER/0001

GUIDE EJD

Physiopathologie du psoriasis

Audrey Nosbaum / Jean-François Nicolas

GUIDE



EUROPEAN JOURNAL OF DERMATOLOGY

# Physiopathologie du psoriasis

Audrey Nosbaum

Jean-François Nicolas



# Physiopathologie *du psoriasis*

Audrey Nosbaum et Jean-François Nicolas

**EJD** EUROPEAN JOURNAL  
OF DERMATOLOGY

**JL** John Libbey  
EUROTEXT

ISBN : 978-2-7420-0745-5

**Cet ouvrage a été réalisé grâce au soutien  
du laboratoire Janssen-Cilag**



**JANSSEN-CILAG**

Éditions John Libbey Eurotext  
127, avenue de la République  
92120 Montrouge, France  
Tél. : 01 46 73 06 60  
e-mail : [contact@jle.com](mailto:contact@jle.com)  
Site Internet : <http://www.jle.com>

John Libbey Eurotext  
42-46 High Street  
Esher, Surrey  
KT10 9KY  
United Kingdom

© 2009 John Libbey Eurotext. Tous droits réservés.

Il est interdit de reproduire intégralement ou partiellement le présent ouvrage sans autorisation de l'éditeur ou du Centre français d'Exploitation du Droit de Copie, 20, rue des Grands-Augustins, 75010 Paris.

# Physiopathologie *du psoriasis*

Audrey Nosbaum et Jean-François Nicolas

## Sommaire

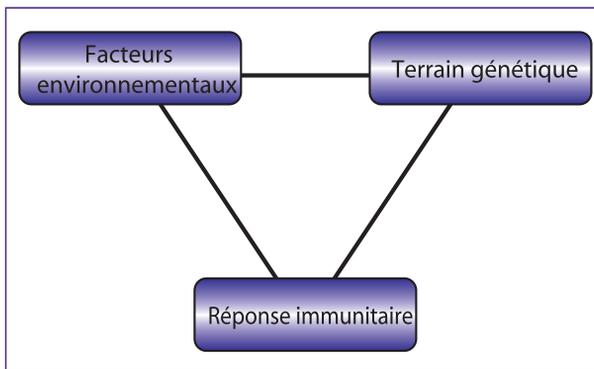
● Preamble	5
● Aspects généraux	7
● Une forte prédisposition génétique	11
● Initiation du psoriasis	13
● Activation des lymphocytes T	17
● Hyperplasie kératinocytaire induite par les cytokines pro-inflammatoires	23
● Infiltration lymphocytaire, hyperplasie kératinocytaire et angiogenèse : le « cercle vicieux » du psoriasis	25
● Lexique	27
● Abréviations	29
● Références	31

L'iconographie de ce guide a été réalisée d'après les schémas créés par le Steering committee de PEARLS (*Psoriasis Education and Research Learning Syllabus*) : Pr Jonathan Barker, Pr Christopher Griffiths, Pr Franck Nestle, Pr Jean-François Nicolas, Pr Jörg Prinz. PEARLS est un projet de formation médicale à l'initiative de Janssen-Cilag EMEA.

## Préambule

Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique, touchant environ 2 % de la population européenne, caractérisée par une prolifération accrue et une différenciation anormale des **kératinocytes** épidermiques.

Lié à une prédisposition génétique, le psoriasis est révélé par des facteurs environnementaux qui varient au cours de la vie : traumatismes, infections, stress, plus rarement médicaments... Il apparaît désormais que le processus est initié par une réaction immunitaire inflammatoire contre des auto-antigènes de la peau, dans laquelle les **cellules dendritiques** (DC) et les **lymphocytes T** (LT) jouent un rôle central (*Figure 1*). L'activation persistante de ces cellules aboutit à la chronicisation des lésions de psoriasis, tel un « cercle vicieux » inflammatoire [1].



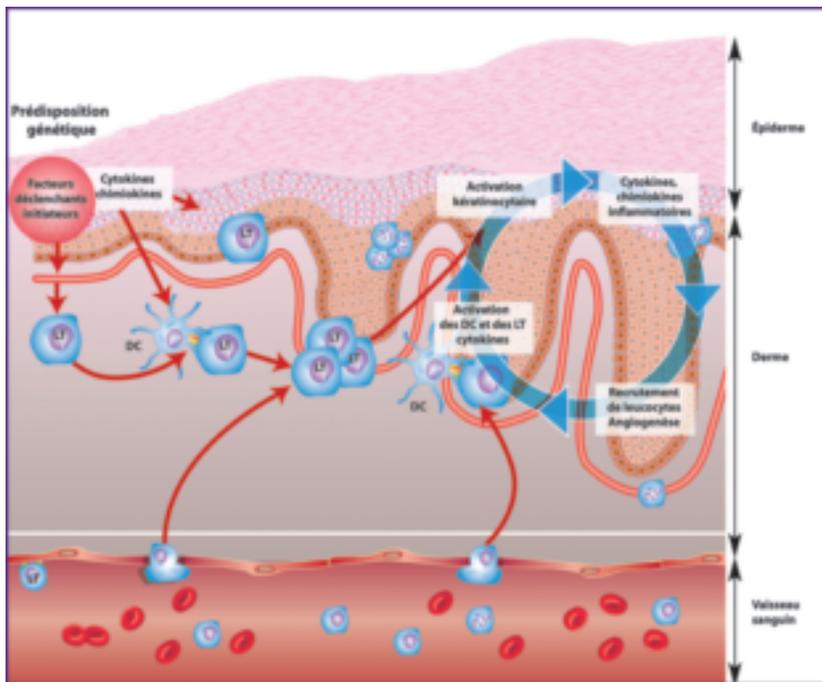
[Figure 1] Le psoriasis, une maladie multifactorielle.

Les mots en violet sont explicités dans le lexique en fin d'ouvrage. Vous y trouverez également un glossaire des abréviations utilisées.



# Aspects généraux

## ● Physiopathologie du psoriasis : schéma général



[Figure 2] Le « cercle vicieux » du psoriasis.  
DC : cellule dendritique ; LT : lymphocyte T.

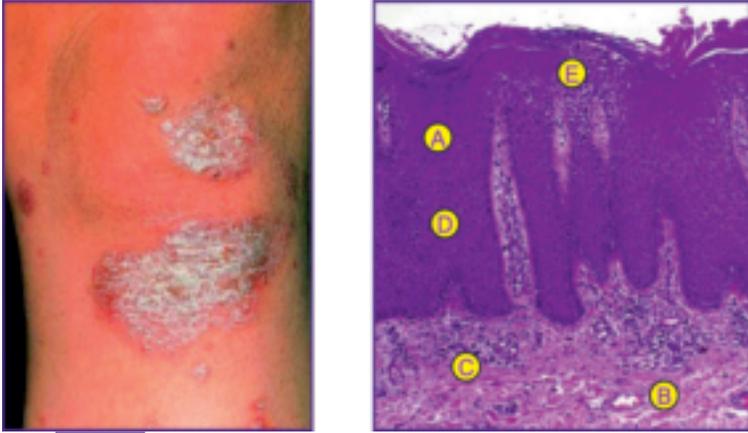
Le modèle actuellement proposé pour la physiopathologie du psoriasis est résumé sur la *Figure 2*. Sous l'influence d'un stimulus, l'activation des DC et des LT provoque la formation d'une « synapse immunologique » qui favorise leurs interactions. Il en résulte une libération de cytokines, de **chimiokines** et de facteurs de croissance, déclenchant à la fois la prolifération et la différenciation anormale de kératinocytes, mais aussi l'**angiogenèse**. Un cercle vicieux continu d'activation des LT et des DC s'établit alors [2].

### ● Caractéristiques cliniques et histologiques du psoriasis en plaques

Le psoriasis en plaques est la forme clinique la plus fréquente de psoriasis (90 % des cas). Il s'agit de plaques arrondies ou ovalaires, érythémato-squameuses bien limitées. Leur distribution est habituellement symétrique, atteignant préférentiellement les faces d'extension des coudes et des genoux, le cuir chevelu, la région lombosacrée et l'ombilic. Les traumatismes cutanés (griffures, vaccinations, chirurgie) peuvent être le siège d'efflorescence de lésions psoriasiques (phénomène de Köebner).

Le diagnostic est avant tout clinique. L'examen histologique est rarement utile mais retrouve plusieurs éléments caractéristiques [1] (*Figure 3*) :

- une **hyperplasie** kératinocytaire, avec des papilles dermiques très allongées (A) ;
- des capillaires du derme superficiel dilatés et tortueux (B) ;
- un infiltrat lymphocytaire dermique (C) et épidermique (D) ;
- des micro-abcès (Munro-Sabouraud) à polynucléaires dans l'épiderme (E).



**[Figure 3]** Aspects cliniques et histologiques du psoriasis en plaques.

© Photos : avec l'aimable autorisation du Pr J. Prinz.



## Une forte prédisposition génétique

La survenue de cas familiaux (dans 30 % des cas) et la fréquence de la dermatose chez les jumeaux monozygotes attestent d'une composante génétique importante dans le psoriasis. Au moins 9 locus de susceptibilité ont, de plus, été identifiés (nomenclature PSORS1-9), souvent associés à des éléments du système immunitaire ou de l'épiderme [3].

### ● PSORS1 : responsable de la composante génétique du psoriasis dans plus de 50 % des cas

Les études de liaison génétique font apparaître le locus PSORS1 comme un déterminant majeur du psoriasis. Il serait responsable de plus de 50 % de la composante génétique de la maladie. Ce locus, situé sur le chromosome 6p, est associé aux gènes du **complexe majeur d'histocompatibilité** de classe I (CMHI), et notamment à l'**allèle** HLA-Cw6. Les patients porteurs de cet allèle ont un risque 10 fois plus élevé de développer un psoriasis [4].

Par ailleurs, HLA-Cw6 est retrouvé comme marqueur des psoriasis à début précoce : il est présent chez 85 % des patients dont le psoriasis a débuté dans l'enfance, contre seulement 15 % chez les patients au psoriasis de révélation plus tardive. De façon intéressante, PSORS1 est localisé à proximité du gène de la cornéodesmosyne, protéine clé de la desquamation, tout comme PSORS4 (chromosome 1q) qui est lié à des gènes de différenciation kératinocytaire [5]. Enfin, PSORS8 (chromosome 16q) correspond au même locus de susceptibilité qu'une autre maladie inflammatoire, la **maladie de Crohn** [6].



F:\2000\image\119630.v4

## Initiation du psoriasis

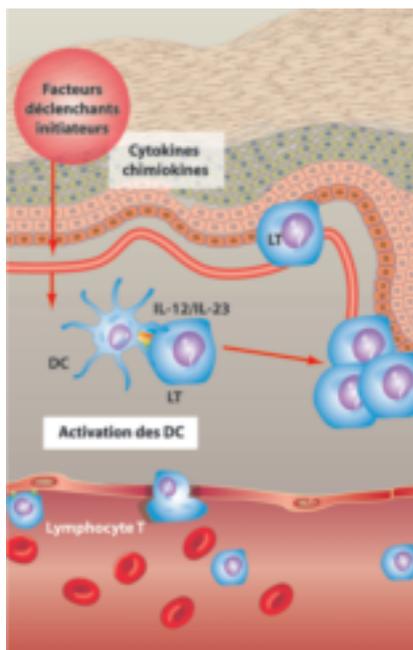
Initialement, un ou plusieurs facteurs vont déclencher la stimulation des DC de la peau. Les DC jouent ensuite un rôle capital dans l'activation des LT spécifiques d'antigènes (Figure 4).

### ● De multiples facteurs déclenchants

Plusieurs facteurs responsables du déclenchement ou de l'exacerbation des poussées ont été mis en évidence :

- reconnaissance d'un *auto-antigène* (qui n'est pas encore identifié) ;
- *facteurs infectieux* : certains psoriasis de l'enfant surviennent à la suite d'épisodes infectieux rhino-pharyngés (*Streptococcus*  $\beta$ -hémolytique), ces derniers pouvant également aggraver des psoriasis déjà connus. Le rôle d'antigènes bactériens ou de super-antigènes dans la stimulation des LT est discuté. La survenue ou l'aggravation d'un psoriasis au cours du SIDA fait aussi discuter l'implication d'agents viraux dans la maladie [2] ;

- *facteurs mécaniques* : l'apparition de plaques psoriasiques sur le site d'un traumatisme cutané (réalisant le classique phénomène de Koebner, particulièrement



[Figure 4] Événements initiateurs du psoriasis. DC : cellule dendritique ; LT : lymphocyte T.

précieux pour étudier la physiopathologie de la maladie) suggère le rôle de certains facteurs humoraux [7] ;

– *médicaments* : le psoriasis peut être induit ou aggravé par certains médicaments (sels de lithium, bêtabloquants, cyclines, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, interféron alpha (IFN- $\alpha$ ), antipaludéens de synthèse, anti-inflammatoires non stéroïdiens) ou par l'arrêt rapide d'une corticothérapie générale, donnée pour une autre raison [8] ;

– *hygiène de vie (tabac, alcool)* : l'alcool est un facteur aggravant chez l'homme [9], tandis que le tabagisme favorise plutôt la survenue de la maladie [10]. Une augmentation de l'incidence du psoriasis a été retrouvée en cas de tabagisme actif et passif, mais aussi en cas de tabagisme sévère. Ce risque décroît seulement après un sevrage complet de 20 ans [10] ;

– *facteurs psychologiques (stress, etc.)* : le rôle des chocs émotifs et des traumatismes affectifs est important chez 30-40 % des patients psoriasiques. Il est fréquent d'observer l'apparition d'un psoriasis après un deuil ou lors d'une situation conflictuelle. Les stress psychologiques agirait par l'intermédiaire d'une sécrétion accrue de neuromédiateurs et d'hormones surrenaliennes (catécholamines) [11].

### ● L'activation des cellules dendritiques : une étape clé dans l'initiation du psoriasis

Les DC sont des **cellules présentatrices d'antigènes** (APC) dites « professionnelles », d'origine hématopoïétique. Elles assurent la veille immunologique à l'interface entre l'immunité innée et adaptative, en prenant en charge et présentant les antigènes aux lymphocytes T et B. Elles produisent également de grandes quantités de cytokines pro-inflammatoires ou à activité antivirale.

Les DC sont présentes en plus grand nombre dans les lésions de psoriasis qu'en peau non atteinte. On y retrouve principalement les cellules de Langerhans (dans l'épiderme) et les cellules dendritiques dermiques, toutes deux d'origine myéloïde. Un troisième type de DC a récemment été identifié dans le psoriasis, d'origine lymphoïde : ce sont les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC), potentiellement impliquées dans l'initiation des lésions. Les facteurs déclenchant l'activation

de ces cellules sont variés, mais une fois ces cellules activées, plusieurs **cytokines** (TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ , IL-12, IL-23 et IL-15) sont sécrétées, recrutant des LT vers les DC. L'arrivée d'un LT au contact d'une DC permet leur interaction directe, cellule contre cellule. C'est une étape essentielle dans l'initiation du psoriasis, conduisant secondairement à l'activation, la différenciation puis la prolifération des LT [12].

### ● La cellule dendritique plasmacytoïde (pDC) : une cellule potentiellement initiateurice du psoriasis

Classiquement, les pDC sont peu présentes en peau saine. Elles sont impliquées dans les réponses antivirales du fait de leur capacité à produire de grandes quantités d'IFN- $\alpha$ . Elles sont activées par des acides nucléiques viraux/microbiens, stimulant les *Toll-like* récepteurs (TLR) 7 et 9 exprimés sélectivement dans leur cytoplasme (dans les vésicules endosomales). Dans le psoriasis, à un stade infraclinique, les pDC infiltrant précocement la peau, s'activent et sécrètent de l'IFN- $\alpha$ . Cette sécrétion provoque ensuite l'activation et l'expansion locale de LT pathogènes, aboutissant à l'apparition des lésions cliniques.

L'événement initial menant à l'activation des pDC commence à être mieux connu et pourrait conforter l'hypothèse d'une origine auto-immune du psoriasis, à partir d'une reconnaissance anormale de l'ADN du soi. En effet, les pDC ne s'activent habituellement pas en présence d'ADN du soi, mais un peptide antimicrobien, surexprimé en peau lésée et appelé LL37, va se fixer sur cet ADN. La formation du complexe ADN du soi/LL37 va stimuler TLR9 et aboutir à la production d'IFN- $\alpha$  par la pDC [13].

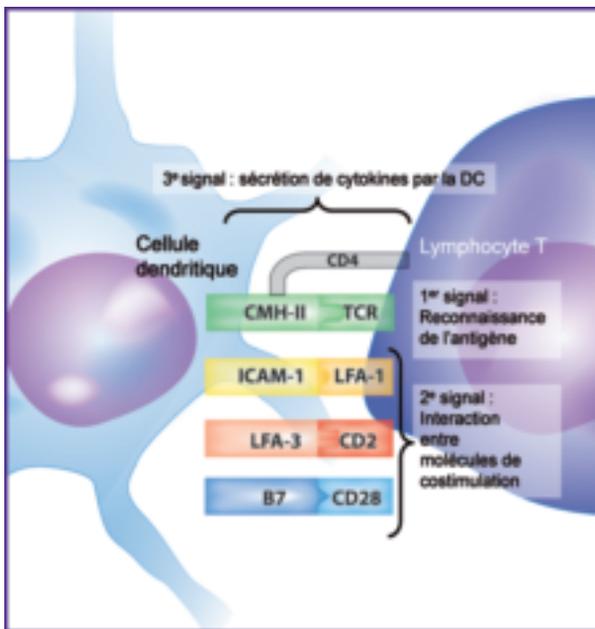


De cette manière, LL37 apparaît comme un élément fondamental dans la rupture de tolérance au soi, conduisant *in fine* à une réponse inflammatoire auto-immune, responsable du psoriasis.



# Activation des lymphocytes T

- Les trois signaux d'activation lymphocytaire spécifique d'antigène



[Figure 5] Les trois signaux d'activation.

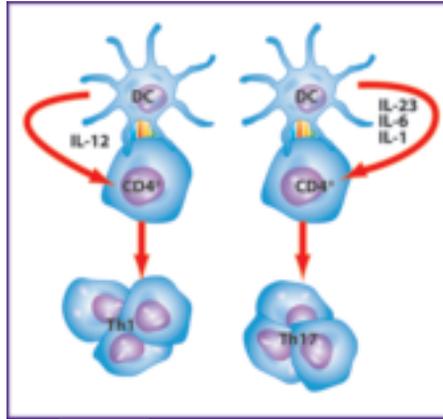
## Activation des lymphocytes T

L'interaction entre les DC et les LT met en jeu de nombreuses molécules. La reconnaissance du complexe CMH/peptide antigénique par un récepteur T (TCR) spécifique de l'antigène constitue le *premier signal* d'activation des LT naïfs. Dans le psoriasis, les peptides sont principalement présentés par les molécules du CMHII, qui stimulent les **lymphocytes T auxiliaires** CD4+ (Th). À l'endroit précis du contact DC/LT, se forme alors une zone de rapprochement serré pour un contact durable de quelques minutes : c'est la « synapse immunologique » [14]. L'activation complète du LT nécessite ensuite des signaux de costimulation qui constituent le *second signal*. Il est assuré par des ligands de surface spécifiques qui relient les DC aux LT : ICAM-1 à LFA-1, LFA-3 à CD2 et B7 à CD28. Ces signaux de costimulation renforcent le premier signal et permettent la différenciation et l'expansion clonale des LT. Une présentation d'antigène (premier signal) sans second signal ne permet pas l'activation lymphocytaire et induit au contraire une **anergie** (tolérance), avec une résistance des LT à toute stimulation ultérieure par les APC [14].

À cette étape de l'activation, survient alors le *troisième signal* (Figure 6). Il correspond à la sécrétion de cytokines par la DC, induisant la différenciation des LT CD4+ en cellules effectrices, puis leur prolifération. Il existe différents types de LT CD4+ effecteurs (Th1, Th2, Th17), dont le phénotype dépend directement du type de cytokines libérées par la DC.



Dans le psoriasis, l'IL-12 et l'IL-23 sont retrouvées de façon accrue au cours du troisième signal : elles favorisent respectivement l'émergence de lymphocytes Th1 et Th17 [15].



**[Figure 6]** Le troisième signal dans le psoriasis : l'IL-12 et l'IL-23 conditionnent la différenciation lymphocytaire.

### ● Présence accrue de lymphocytes Th1 et Th17 dans les lésions de psoriasis

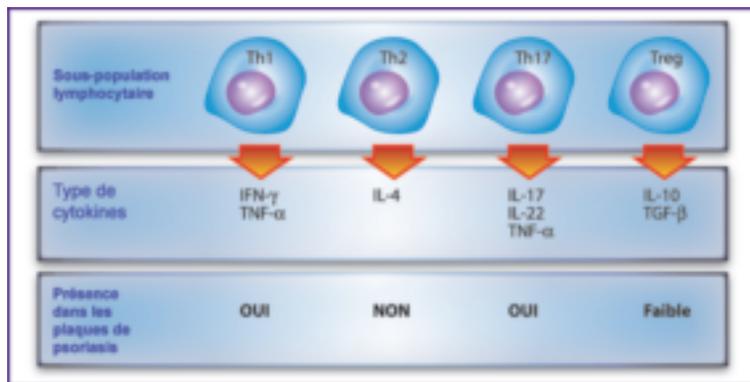
Dans le psoriasis, la qualité de l'activation lymphocytaire et la concentration d'antigène et de cytokines dans le milieu influencent le type de sous-population lymphocytaire CD4+ généré par les DC (Figure 7). Chaque sous-population exprime ensuite un panel de cytokines qui lui est propre, telle une « signature » caractéristique [14] :

- IFN- $\gamma$  et TNF- $\alpha$  pour les Th1 ;
- IL-4 pour les Th2 ;
- IL-17, IL-22 et TNF- $\alpha$  pour les Th17 ;
- IL-10 et TGF- $\beta$  pour la sous-population T régulatrice (Treg).



Logiquement, de par la sécrétion importante d'IL-12 et d'IL-23 par les DC, les sous-populations Th1 et Th17 sont retrouvées de façon majoritaire dans les plaques de psoriasis [16].

## Activation des lymphocytes T



**[Figure 7]** Identification des différentes sous-populations de lymphocytes CD4+ retrouvées dans les lésions de psoriasis.

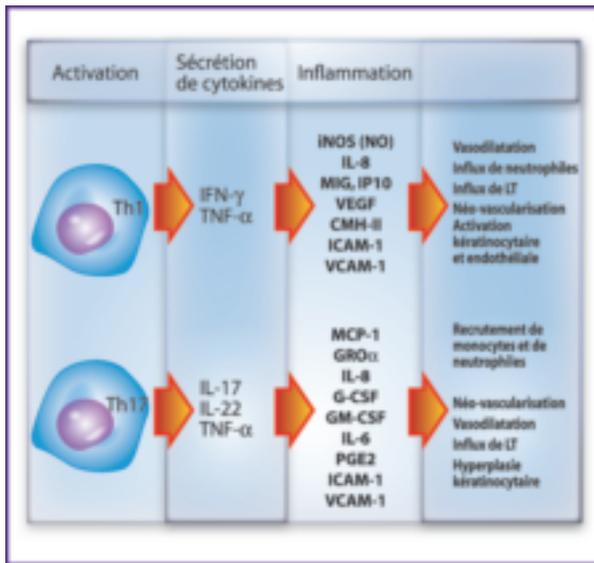
### ● Une activité Th1 et Th17 insuffisamment régulée par les lymphocytes T régulateurs dans le psoriasis

Les réponses immunitaires normales sont transitoires : elles se résolvent une fois que l'agent déclenchant disparaît. Les **lymphocytes T régulateurs** (Treg) prennent part à ce processus en inhibant l'activation et la prolifération des autres sous-populations T. L'activité suppressive (anergie) des Treg sur les LT CD4+ et CD8+ est non spécifique d'antigène et nécessite un contact direct cellule-cellule ainsi que des facteurs solubles.

Chez les patients psoriasiques, l'activité suppressive des Treg a été retrouvée significativement diminuée comparée aux Treg de patients non psoriasiques : elle serait 8 fois moins importante que chez les patients contrôles [17].

▼  
Ce déficit de régulation immunitaire pourrait jouer un rôle dans la persistance et la chronicité de la réponse inflammatoire dans le psoriasis.

● Amplification de la réponse inflammatoire par les lymphocytes Th1 et Th17 activés



[Figure 8] Conséquences de l'activation des Th1 et Th17.

Les lymphocytes Th1 activés sécrètent de l'IFN- $\gamma$  et du TNF- $\alpha$  qui favorisent le développement et la persistance des lésions de psoriasis (Figure 8). Plus précisément, ces cytokines activent des voies de transcription intracellulaires (NF- $\kappa$ B, STAT-1), régulant l'expression de nombreuses molécules aux activités diverses, impliquées dans la réponse inflammatoire [14, 18, 19] :

- iNOS (*inducible nitric oxide synthetase*), enzyme catalytique permettant la production de NO, un puissant vasodilatateur ;
- IL-8, chimiokine recrutant les polynucléaires neutrophiles, les basophiles et les LT ;
- MIG (*monokine induced by IFN- $\gamma$* ) et IP-10 (*interferon-inducible protein 10*) recrutant les LT activés sur le site inflammatoire ;

## Activation des lymphocytes T

- VEGF (*vascular endothelial growth factor*), médiateur clé de l'angiogenèse (croissance et remodelage vasculaire) ;
- molécules de CMHII, responsables de la présentation antigénique aux LT CD4+ ;
- ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule-1*) et VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule 1*), se liant aux molécules de surface des leucocytes et facilitant la circulation des leucocytes dans les tissus.

De même, les lymphocytes Th17 libèrent de l'IL-17, de l'IL-22 et du TNF- $\alpha$  favorisant nettement le recrutement cellulaire, l'hyperplasie kératinocytaire et l'angiogenèse, via l'expression de médiateurs inflammatoires dont certains sont différents de ceux produits lors de l'activation Th1 (*Figure 8*) :

- MCP-1 (*macrophage chemoattractant protein-1*), induisant la migration des monocytes sanguins vers les tissus, où ils se différencient en macrophages ;
- Gro  $\alpha$  (*growth-related oncogene  $\alpha$* ), stimulant le recrutement des neutrophiles ;
- G-CSF (*granulocytes colony-stimulating factor*) et GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*), favorisant la production médullaire de nouvelles cellules phagocytaires ;
- IL-6 et prostaglandine E2 (PGE-2), amplifiant l'inflammation locale.

En revanche, IL-8, ICAM-1 et VCAM-1 sont retrouvés de façon commune suite à l'activation des deux sous-populations Th1 et Th17 [18] (*Figure 8*).

# Hyperplasie kératinocytaire induite par les cytokines pro-inflammatoires

De façon physiologique, le renouvellement kératinocytaire normal s'effectue en 3 semaines environ. Les cellules basales en mitose passent vers les couches supérieures de l'épiderme en se différenciant progressivement, puis rentrent en apoptose. Elles sont ensuite éliminées au niveau de la couche cornée, sous forme de squames.

Dans le psoriasis, plusieurs études indiquent un doublement du nombre de kératinocytes en mitose et une altération des signaux apoptotiques. La durée du cycle cellulaire serait de plus réduite de 8 fois, alors que la production quotidienne de kératinocytes serait augmentée de 28 fois.



Le renouvellement des kératinocytes est donc anormalement accéléré dans le psoriasis [20].

## ● Hyperproduction de facteur de croissance kératinocytaire

L'hyperprolifération kératinocytaire semble initiée par les cytokines sécrétées par les lymphocytes Th1 et Th17, qui activent les cellules résidentes cutanées, et en particulier les kératinocytes dans les lésions de psoriasis [21]. Les kératinocytes activés produisent alors des chimiokines et des cytokines, favorisant l'inflammation, le recrutement lymphocytaire et la dérégulation de leur propre prolifération. C'est ainsi le « cercle vicieux » du psoriasis qui s'établit [2].

Les facteurs potentiellement inducteurs de la dérégulation kératinocytaire sont nombreux :

- TGF- $\alpha$  (*transforming growth factor  $\alpha$* ), KGF (*keratinocyte growth factor*) et amphiréguline stimulent la prolifération des cellules basales ;
- GM-CSF favorise la production médullaire de nouvelles cellules kératinocytaires ;

## Hyperplasie kératinocytaire induite par les cytokines pro-inflammatoires

- FGF-10 (*fibroblast growth factor-10*), mitogène habituellement impliqué dans la réparation épithéliale ;
- IL-19 et IL-20, surexprimées dans le psoriasis, associées à la prolifération kératinocytaire et à l'inflammation.

### ● **Activité pro-inflammatoire secondaire des kératinocytes activés**

Les kératinocytes, une fois activés par ces facteurs de croissance, produisent également des médiateurs pro-inflammatoires contribuant aussi au développement des lésions de psoriasis [20] :

- CXCL8 (IL-8) : chimiokine responsable de l'infiltrat neutrophilique intraépidermique ;
- CCL2 (MCP-1), CCL5 (RANTES), CXCL10 (IP-10) induisent la migration des monocytes et des cellules Th1 ;
- IL-15, essentiel pour l'activation des LT, des monocytes et la résistance à l'apoptose des kératinocytes ;
- IL-18 régule la migration des cellules de Langerhans ;
- CCL20 (MIP-3 $\alpha$ ) et CCL4 (MCP-4) orientent la circulation des cellules dendritiques immatures.

# Infiltration lymphocytaire, hyperplasie kératinocytaire et angiogenèse : le « cercle vicieux » du psoriasis

## ● Angiogenèse et inflammation se renforcent mutuellement

L'angiogenèse est le processus par lequel le système vasculaire se modifie, par croissance et remodelage, pour former un réseau de vaisseaux plus complexe. Chaque étape de l'angiogenèse (dégradation de la matrice extracellulaire, développement vasculaire, anastomoses avec les structures préexistantes) est régulée par de nombreux facteurs pro- et anti-angiogéniques. Parmi l'ensemble de ces facteurs, le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) est le principal facteur pro-angiogénique.

Si l'angiogenèse est un phénomène physiologique nécessaire au développement normal de l'organisme, une vascularisation accrue s'accompagne souvent d'inflammation et ces deux processus sont en fait étroitement liés. Par exemple, l'expression du VEGF est augmentée sous l'influence de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2), une enzyme inductible permettant la synthèse des prostaglandines pendant l'inflammation. Le VEGF est de plus l'un des nombreux facteurs pro-angiogéniques produits par les kératinocytes activés. Enfin, certains médiateurs inflammatoires, comme le NO, agissent sur les vaisseaux en augmentant la perméabilité vasculaire et en favorisant l'extravasation de LT (et d'autres cellules) sur le site atteint, amplifiant et perpétuant l'inflammation [19].



L'augmentation  
du réseau vasculaire,  
une des caractéristiques  
histologique du psoriasis,  
est le reflet de l'inflammation  
chronique sous-jacente.

Infiltration lymphocytaire, hyperplasie kératinocytaire et angiogenèse : le « cercle vicieux » du psoriasis

## ● Activation concomitante des lymphocytes T et des kératinocytes par les cellules dendritiques

Les cellules dendritiques ont une importance centrale dans l'initiation puis le développement des lésions de psoriasis. Précocement, les pDC sont en effet retrouvées dans les lésions de psoriasis et produisent de grandes quantités d'IFN- $\alpha$ . Les cellules dendritiques dermiques sont, quant à elles, retrouvées en abondance plus tardivement, dans les lésions de psoriasis constituées. Elles expriment de forts taux de TNF- $\alpha$  et d'iNOS, impliqués dans l'inflammation et la vasodilatation locale. Ces cellules présentatrices d'antigènes produisent également de l'IL-23 (activant les LT) et de l'IL-20 (activant les kératinocytes). Il existe donc une activation réciproque des DC, des kératinocytes et des LT pérennisant l'inflammation [22].



### Conclusion

L'ensemble des processus inflammatoires mis en jeu dans le psoriasis aboutissent à une hyperplasie kératinocytaire, une augmentation du réseau vasculaire cutané et un infiltrat riche en lymphocytes T. Ce sont tous ces éléments qui sont finalement retrouvés à l'examen histologique d'une lésion de psoriasis constituée. L'interaction entre les cellules dendritiques, les lymphocytes et les kératinocytes est continue, telle un « cercle vicieux », perpétuant le phénotype inflammatoire du psoriasis.

Les thérapeutiques actuelles ont pour objectif de cibler spécifiquement les différentes étapes de l'inflammation afin de prévenir son développement et sa pérennisation.

## Lexique

**Allèle :** variant d'un locus génomique au sein d'une même espèce.

**Anergie :** phénomène permettant la tolérance du système immunitaire vis-à-vis de ses propres cellules en reconnaissant certaines molécules dites « du soi » situées à la surface cellulaire. Ce n'est pas un dysfonctionnement du système immunitaire.

**Angiogenèse :** processus décrivant la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins (néo-vascularisation) à partir de vaisseaux préexistants.

**Cellule présentatrice d'antigènes :** cellule hautement spécialisée qui apprête les antigènes et présente les fragments peptidiques à la surface cellulaire associés à des molécules requises pour l'activation des cellules T. Les principales cellules présentatrices d'antigènes aux lymphocytes T sont les cellules dendritiques, les macrophages et les lymphocytes B.

**Cellule dendritique :** cellule capable de présenter les antigènes aux lymphocytes T et d'induire une immunisation.

**Chimiokines** (cytokines chimio-attractantes) : famille de petites protéines solubles dont la fonction est l'attraction (chimiotactisme) et le contrôle de l'état d'activation des cellules du système immunitaire.

**Complexe majeur d'histocompatibilité** (CMH) : ensemble de gènes sur le chromosome 6 humain. Il code plusieurs glycoprotéines membranaires appelées molécules de CMH. Les molécules de CMHI présentent des peptides aux lymphocytes T CD8, tandis que les molécules de CMHII présentent des peptides aux lymphocytes T CD4.

**Cytokine :** substance soluble de communication synthétisée par les cellules du système immunitaire ou par d'autres cellules et/ou tissus, agissant à distance sur d'autres cellules pour en réguler l'activité et la fonction.

**Hyperplasie :** prolifération anormale des cellules normales composant un tissu ou un organe. L'hyperplasie caractérise également le développement démesuré d'un tissu ou d'un organe.

**Interleukines :** groupe de molécules transmettant des signaux entre les cellules du système immunitaire. On connaît à présent plus d'une vingtaine d'interleukines.

**Kératinocytes :** cellules constituant 90 % de la couche superficielle de la peau (épiderme) et des phanères (ongles, cheveux). Elles synthétisent la kératine (kératinisation), une protéine fibreuse et insoluble dans l'eau, qui assure à la peau sa propriété d'imperméabilité et de protection extérieure.

**Locus :** se dit d'un emplacement physique précis et invariable sur un chromosome.

**Lymphocyte :** variété de globule blanc présent dans tous les tissus, jouant un rôle central dans la réponse immunitaire.

**Lymphocyte T auxiliaire (Th) :** les Th humains expriment le marqueur CD4. Ils occupent une place centrale dans l'initiation et le maintien des réponses immunitaires. Ces cellules reconnaissent l'antigène en association avec une molécule HLA de classe II.

**Lymphocyte T régulateur :** cellule régulant l'évolution des réponses immunitaires humorales et cellulaires.

**Maladie de Crohn :** maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI), d'origine auto-immune, pouvant toucher tout le tube digestif avec une prédilection pour l'iléon, le côlon et la région anale.

## Abréviations

**APC** : cellule présentatrice d'antigènes.

**CMH-I et CMH-II** : complexe majeur d'histocompatibilité de classe I et II.

**DC** : cellule dendritique.

**FGF** : facteur de croissance des fibroblastes (*fibroblast growth factor*).

**G-CSF** : facteur de croissance des colonies de granulocytes (*granulocytes colony-stimulating factor*).

**GM-CSF** : facteur de croissance des colonies de granulocytes-macrophages (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*).

**Gro  $\alpha$**  : produit de l'oncogène alpha (*growth-related oncogene  $\alpha$* ).

**ICAM** : molécule d'adhésion intercellulaire (*intercellular adhesion molecule*).

**IFN- $\alpha$**  : interféron alpha.

**IL** : interleukine.

**iNOS** : monoxyde d'azote synthétase inductible (*inducible nitric oxide synthetase*).

**IP-10** : protéine inductible par l'IFN (*interferon-inducible protein 10*).

**KGF** : facteur de croissance kératinocytaire (*keratinocyte growth factor*).

**LT** : lymphocyte T.

**MCP-1** : protéine chémotactique pour les macrophages (*macrophage chemoattractant protein-1*).

**MIG** : monokine induite par l'IFN-gamma (*monokine induced by IFN- $\gamma$* ).

**pDC** : cellule dendritique plasmacytoïde.

**PGE-2** : prostaglandine E2.

**SIDA** : syndrome d'immunodéficience acquise.

**TCR** : récepteur T.

**TGF** : facteur de croissance transformant (*transforming growth factor*).

**Th** : lymphocyte T auxiliaire.

**TLR** : Toll-like récepteur.

**TNF** : facteur de nécrose tumorale (*tumor necrosis factor*).

**Treg** : lymphocyte T régulateur.

Abréviations

**VCAM** : molécule d'adhésion aux cellules vasculaires (*vascular cell adhesion molecule*).

**VEGF** : facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (*vascular endothelial growth factor*).

## Références

1. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007 ; 370 : 263-71.
2. Nickoloff BJ, Nestle FO. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *The Journal of clinical investigation* 2004 ; 113 : 1664-75.
3. Liu Y, Krueger JG, Bowcock AM. Psoriasis : genetic associations and immune system changes. *Genes and immunity* 2007 ; 8 : 1-12.
4. Trembath RC, Clough RL, Rosbotham JL, *et al.* Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis. *Human Molecular Genetics* 1997 ; 6 : 813-20.
5. Capon F, Semprini S, Chimenti S, *et al.* Fine mapping of the PSORS4 psoriasis susceptibility region on chromosome 1q21. *The Journal of investigative dermatology* 2001 ; 116 : 728-30.
6. Karason A, Gudjonsson JE, Upmanyu R, *et al.* A susceptibility gene for psoriatic arthritis maps to chromosome 16q : evidence for imprinting. *American journal of human genetics* 2003 ; 72 : 125-31.
7. Eyre RV, Krueger GG. Response to injury of skin involved and uninvolved with psoriasis, and its relation to disease activity : Koebner and "reverse" Koebner reactions. *The British journal of dermatology* 1982 ; 106 : 153-59.
8. Tsankov N, Angelova I, Kazandjieva J. Drug-induced psoriasis. Recognition and management. *American journal of clinical dermatology* 2000 ; 1 : 159-65.
9. Behnam SM, Behnam SE, Koo JY. Alcohol as a risk factor for plaque-type psoriasis. *Cutis, cutaneous medicine for the practitioner* 2005 ; 76 : 181-85.
10. Setty AR, Curhan G, Choi HK. Smoking and the risk of psoriasis in women : Nurses' Health Study II. *The American journal of medicine* 2007 ; 120 : 953-59.
11. Richards HL, Ray DW, Kirby B, *et al.* Response of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to psychological stress in patients with psoriasis. *The British journal of dermatology* 2005 ; 153 : 1114-20.
12. Jariwala SP. The role of dendritic cells in the immunopathogenesis of psoriasis. *Archives of dermatological research* 2007 ; 299 : 359-66.
13. Lande R, Gregorio J, Facchinetti V, *et al.* Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature* 2007 ; 449 : 564-69.

Références

14. Janeway CA, Travers P, Walport M, Schlomchick MJ. *Immunobiology*. 5<sup>th</sup> edition. New York : Garland, 2001.
15. Wilson NJ, Boniface K, Chan JR, *et al*. Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. *Nature immunology* 2007 ; 8 : 950-57.
16. Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, *et al*. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *The Journal of investigative dermatology* 2008 ; 128 : 1207-11.
17. Kagen MH, McCormick TS, Cooper KD. Regulatory T cells in psoriasis. *Ernst Schering Research Foundation workshop* 2006 : 193-209.
18. Lowes MA, Lew W, Krueger JG. Current concepts in the immunopathogenesis of psoriasis. *Dermatologic clinics* 2004 ; 22 : 349-69, vii.
19. Costa C, Incio J, Soares R. Angiogenesis and chronic inflammation : cause or consequence ? *Angiogenesis* 2007 ; 10 : 149-66.
20. Albanesi C, De Pita O, Girolomoni G. Resident skin cells in psoriasis : a special look at the pathogenetic functions of keratinocytes. *Clinics in dermatology* 2007 ; 25 : 581-88.
21. Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P, *et al*. Interleukin-22, a T(H)17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature* 2007 ; 445 : 648-51.
22. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature* 2007 ; 445 : 866-73.

