

Systeme immunitaire cutané



Hôpital de Lyon

Instituts
thématiques



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale



Lyon 1

Plan

- ✓ Généralités
- ✓ Système immunitaire cutané: Les acteurs
- ✓ Physiopathologie de la dermatite Atopique

Plan

- ✓ Généralités
- ✓ Système immunitaire cutané: Les acteurs
- ✓ Physiopathologie de la dermatite Atopique

REPONSE IMMUNITAIRE

- **Réponse immunitaire physiologique= Immunité anti-infectieuse**
 - Le rôle principal du système immunitaire est de lutter contre les infections.
- **Réponse immunitaire pathologique= Immunopathologie**
 - Deficits immunitaires
 - Autoimmunité
 - Allergies

LA REPONSE IMMUNITAIRE

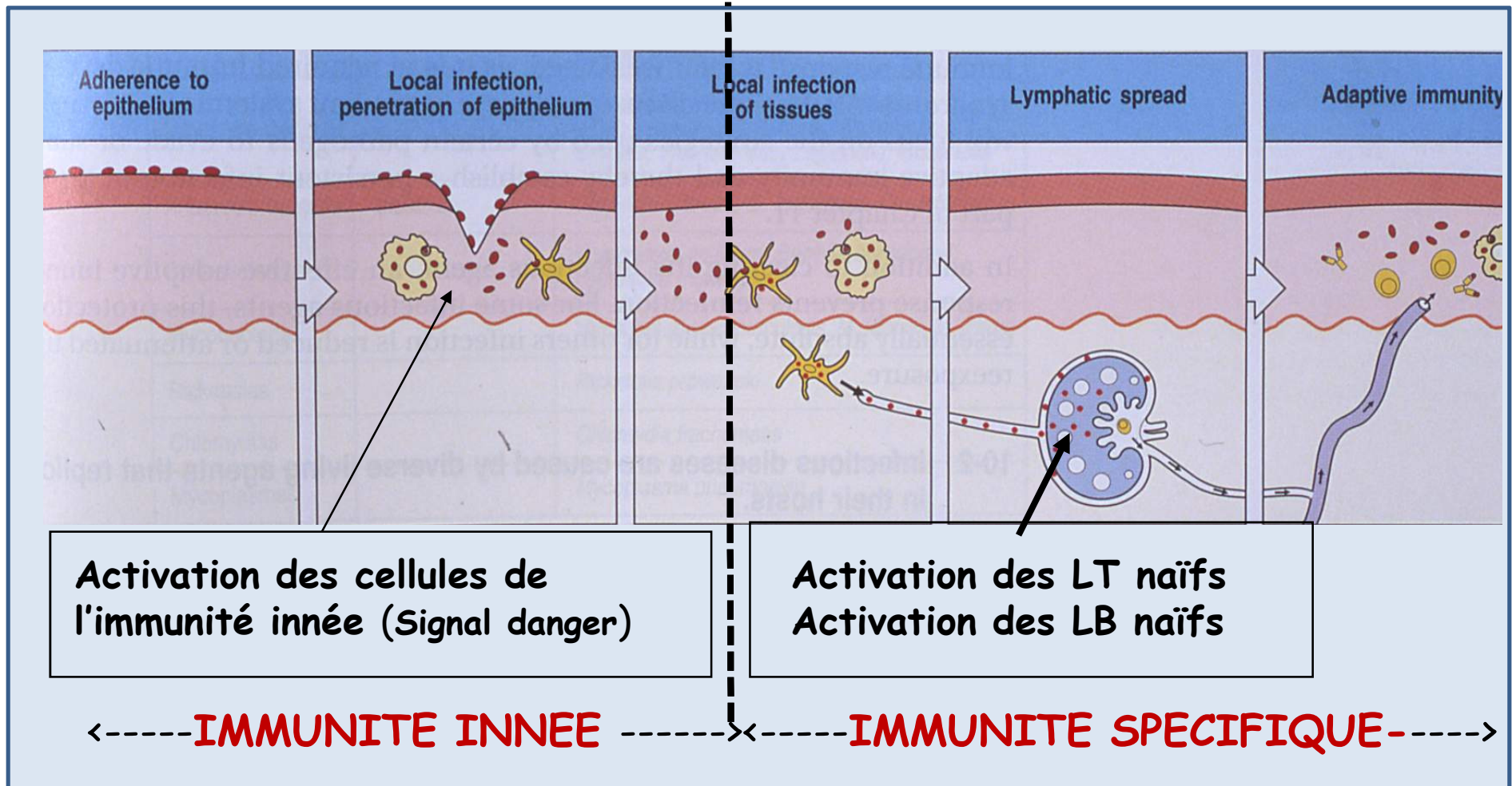
IMMUNITE INNEE

- Réponse immédiate
- Fonctions effectrices constitutives dès la rencontre avec le pathogène (inflammation, phagocytose)
- Cellules polynucléaires, NK, monocytes, macrophages, cellules dendritiques
- Pas de mémoire, pas de maturation d'affinité
- Discrimination du danger

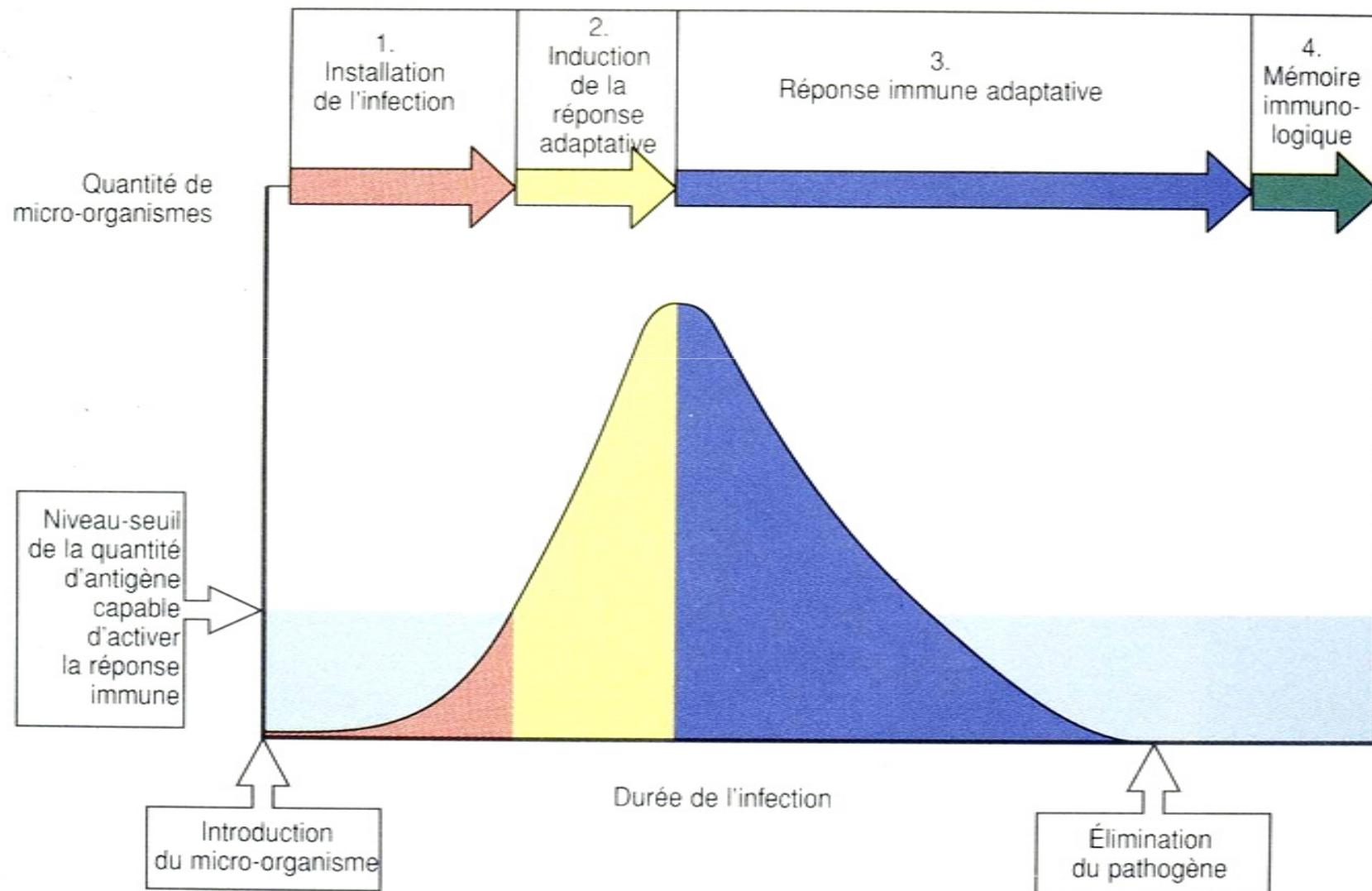
IMMUNITE SPECIFIQUE

- Réponse tardive (Jours 3-5)
- Fonctions effectrices inductibles (prolifération, activation, maturation, différenciation)
- Lymphocytes T et lymphocytes B
- TCR et Ig: récepteurs spécifiques de l'antigène
- Mémoire, maturation d'affinité
- Discrimination du soi versus non-soi (sélections clonales positives et négatives)

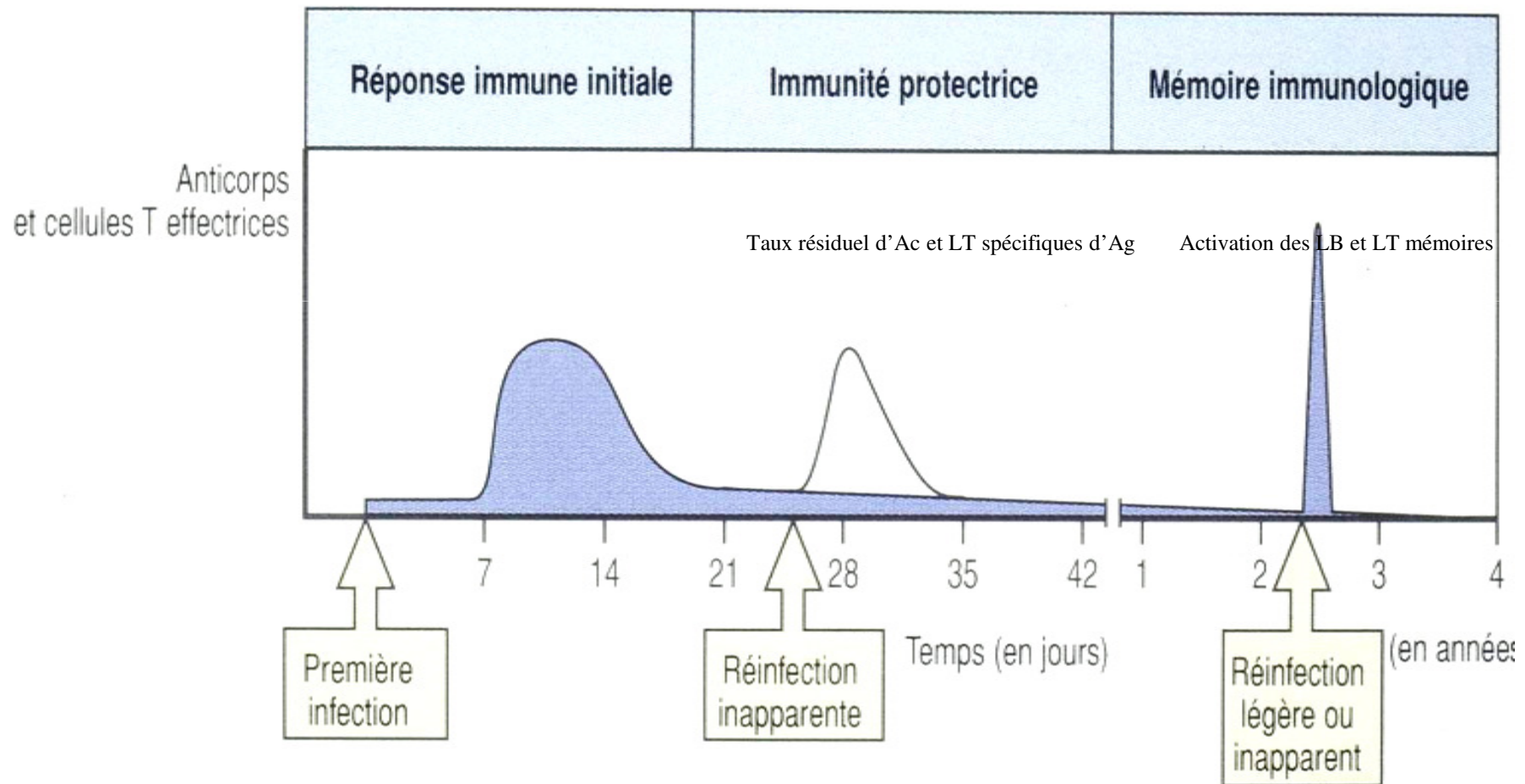
LA REPONSE IMMUNITAIRE



REPONSE IMMUNE SPECIFIQUE



REPONSE IMMUNE PRIMAIRE, SECONDAIRE ET MÉMOIRE IMMUNITAIRE



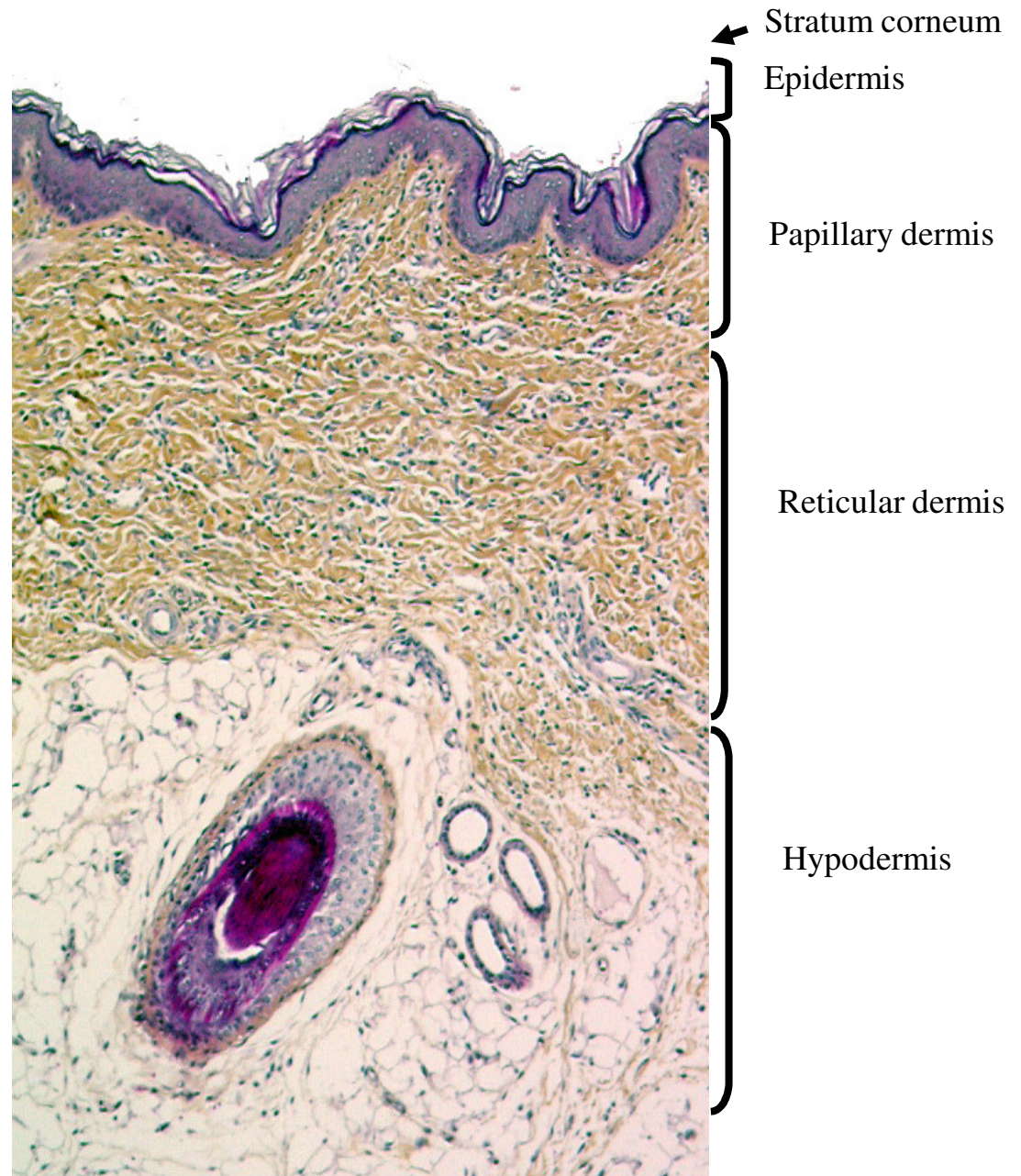
Plan

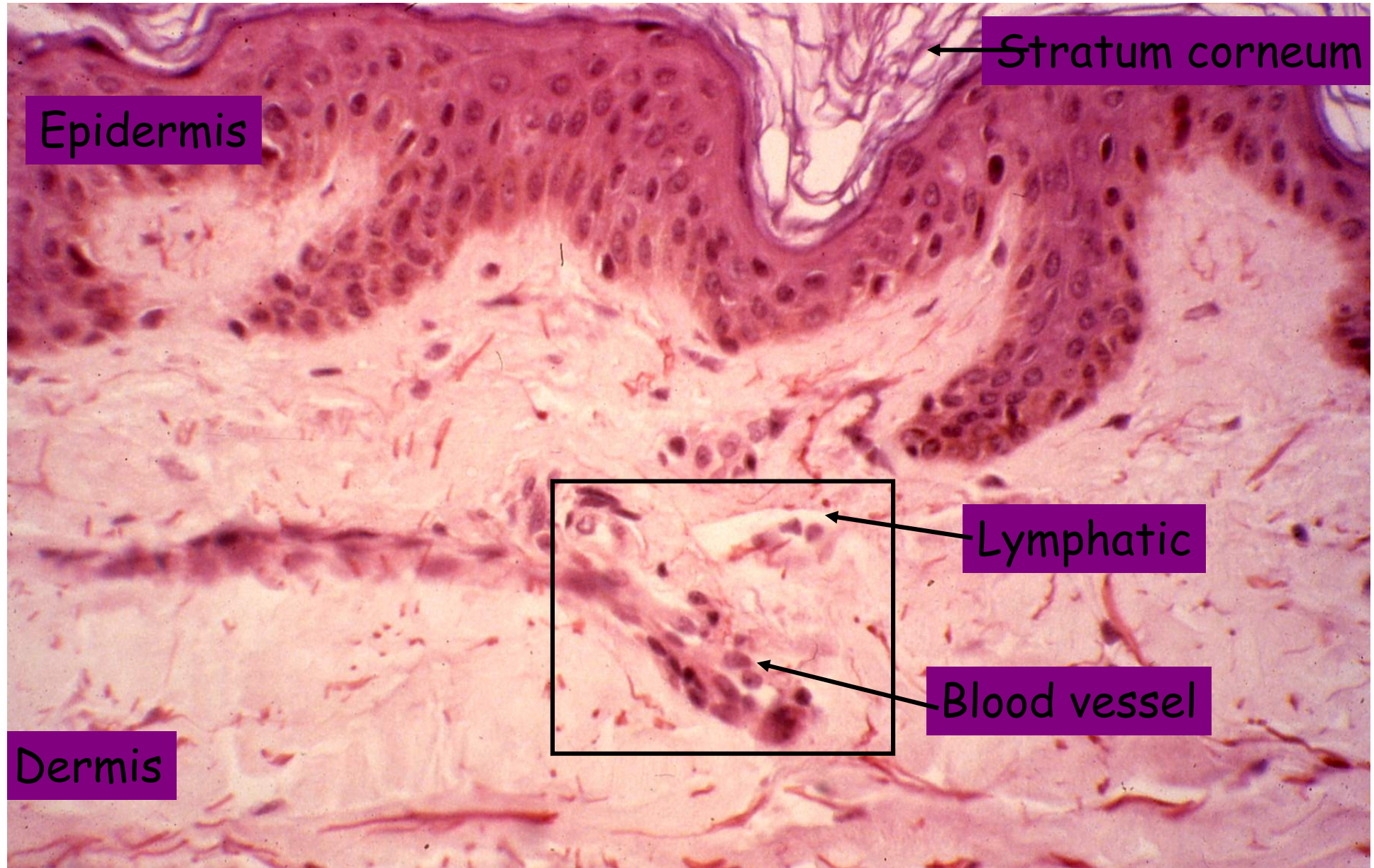
- ✓ Généralités
- ✓ **Système immunitaire cutané: Les acteurs**
- ✓ Physiopathologie de la dermatite
Atopique

Généralités

✓ **LA PEAU EST UN ORGANE DE DEFENSE** (Barrière bloquant l'entrée des microorganismes)

✓ **LA PEAU EST UN ORGANE IMMUNITAIRE** (Système immunitaire cutanée: Skin Immune system)





RESEAU LYMPHATIQUE

Nœuds lymphatiques régionaux :

Nœuds
cervicaux
latéraux

Nœuds
lymphatiques
axillaires

Nœuds
lymphatiques
inguinaux

Entrée du conduit
lymphatique droit
dans la veine
subclavière droite

Veine jugulaire
interne

Entrée du
conduit
thoracique
dans la veine
subclavière
gauche

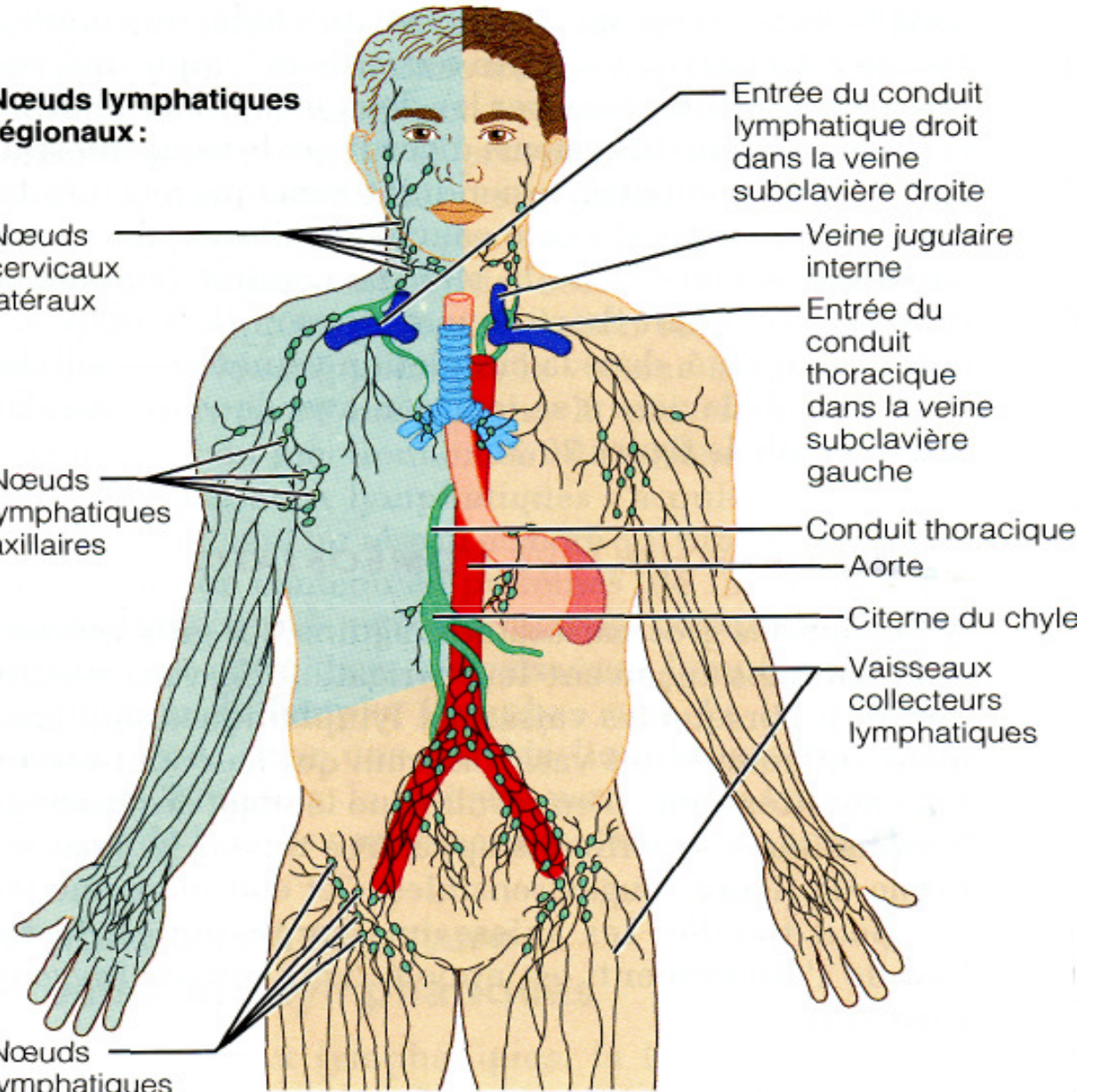
Conduit thoracique

Aorte

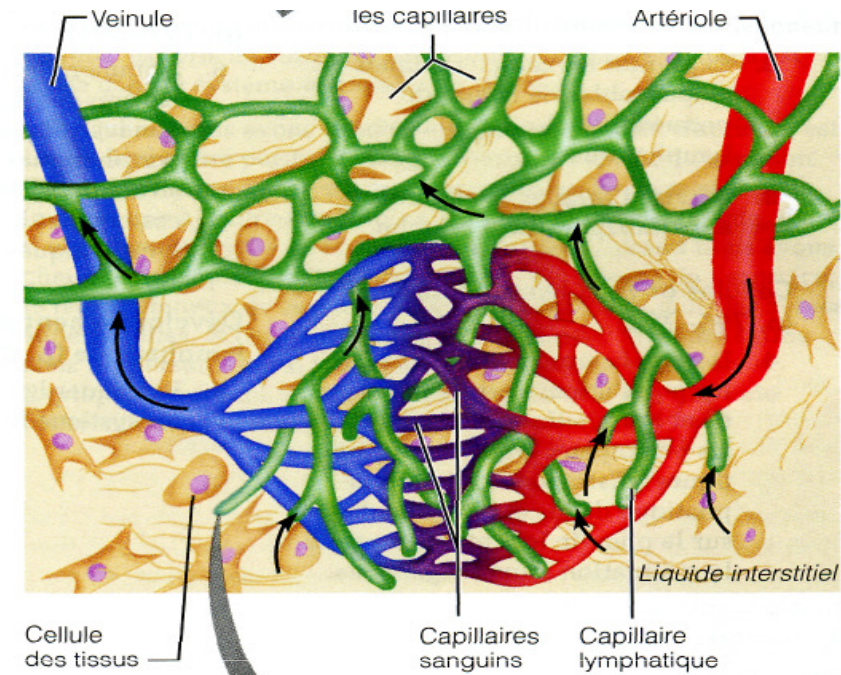
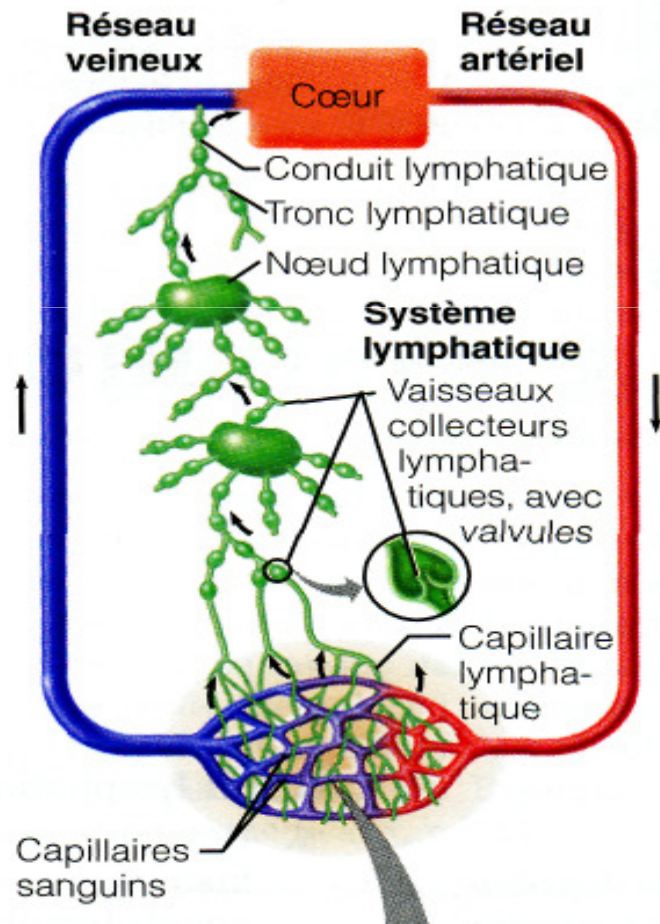
Citerne du chyle

Vaisseaux
collecteurs
lymphatiques

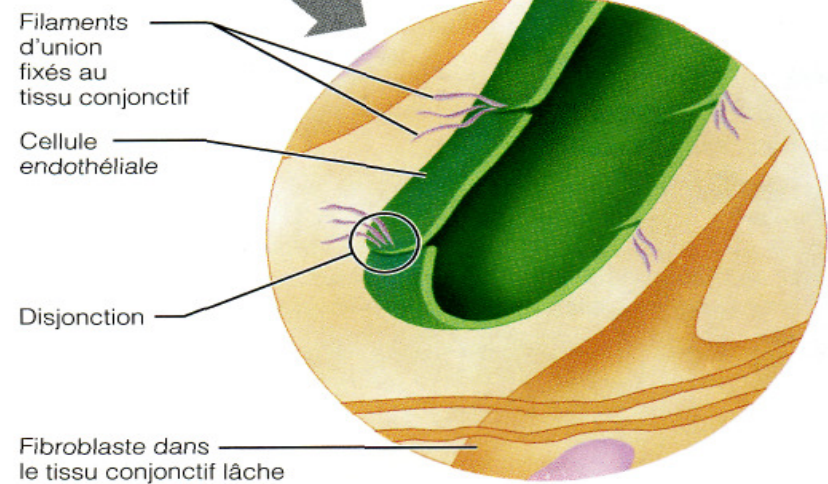
(a)



RESEAU ARTERIEL ET VEINEUX

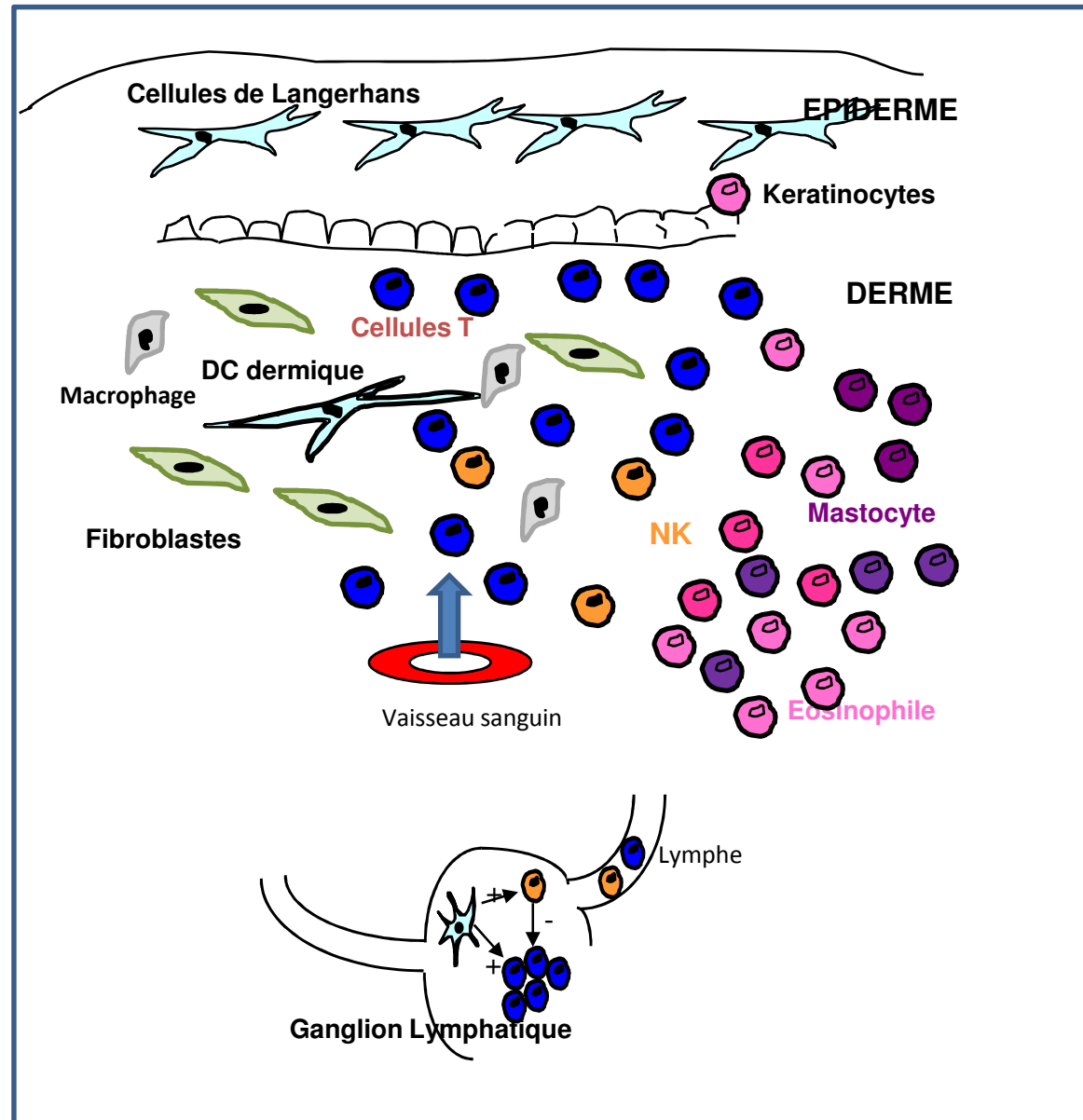
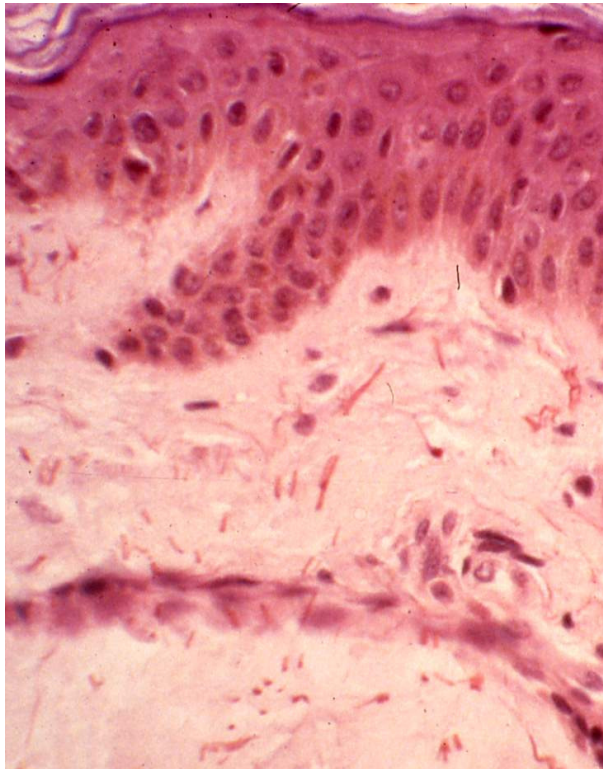


(a)



(b)

Systeme immunitaire cutané: Les acteurs



Système immunitaire cutané: Les acteurs

✓ CELLULES RESIDENTES

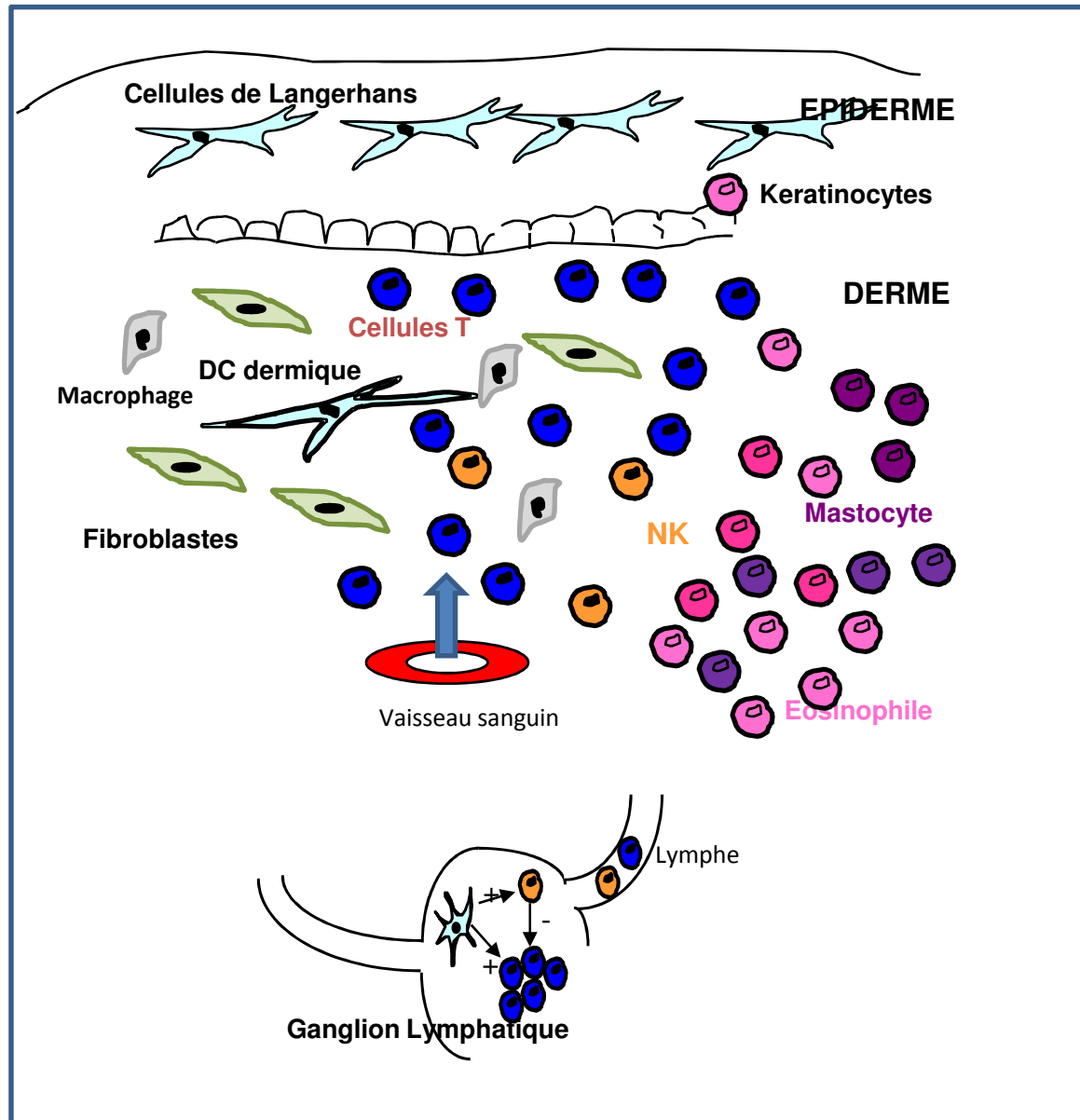
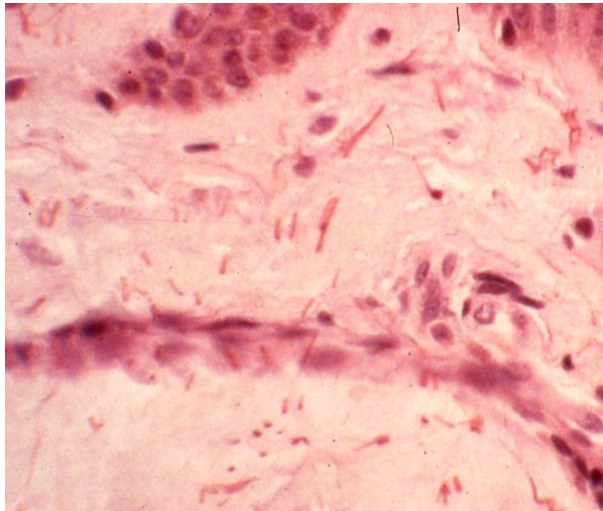
Cellules dendritiques

Mastocytes

Lymphocytes T

Kératinocytes

Fibroblastes



Système immunitaire cutané: Les acteurs

✓ CELLULES RESIDENTES

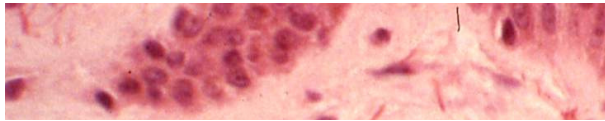
Cellules dendritiques

Mastocytes

Lymphocytes T

Kératinocytes

Fibroblastes



✓ CELLULES RECRUTEES

Monocytes (précurseurs DC)

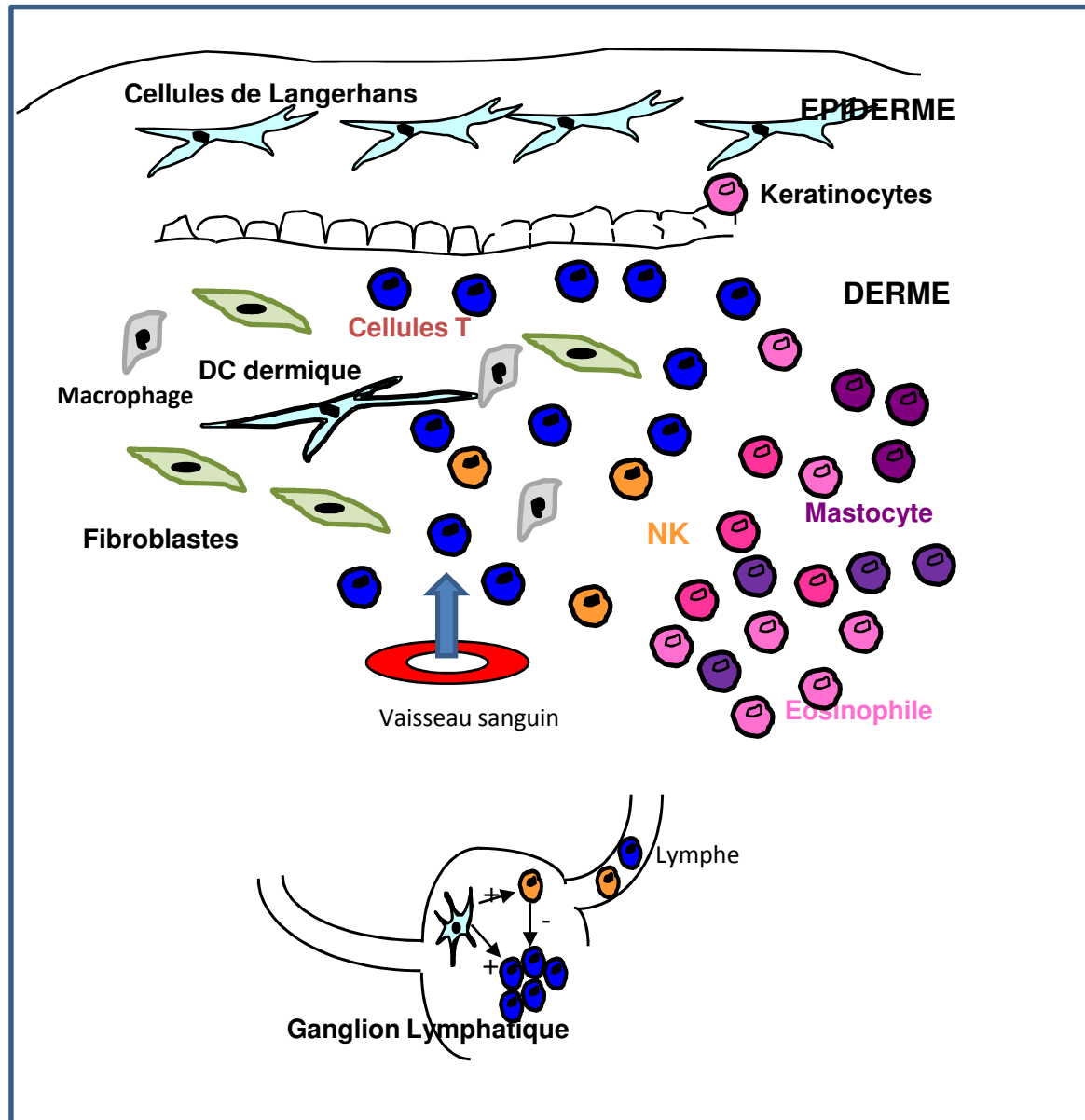
Cellules Dendritiques

Lymphocytes T

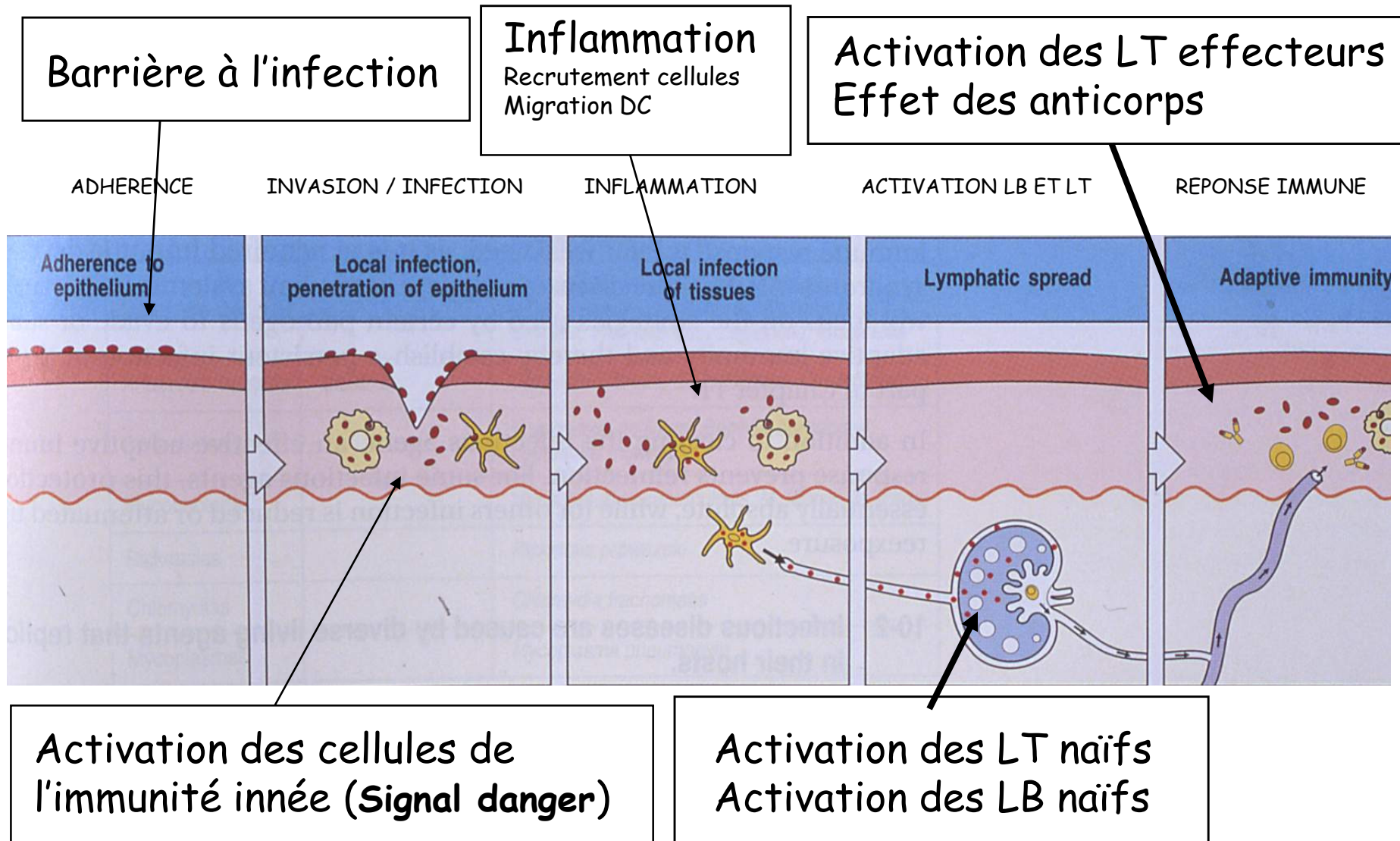
Ganulocytes (eosinophiles, neutrophiles)

Mastocytes

Cellules Natural Killer (NK)

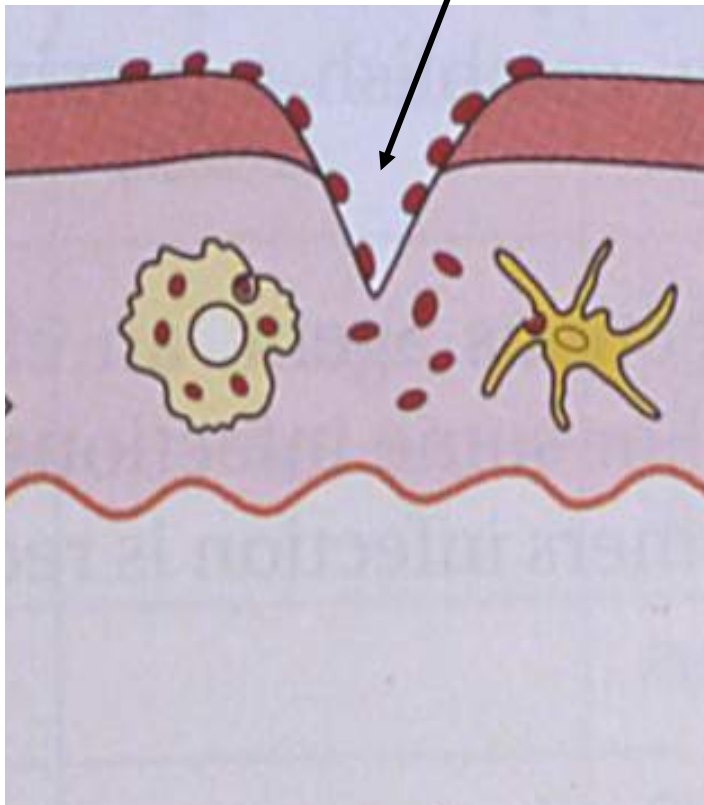
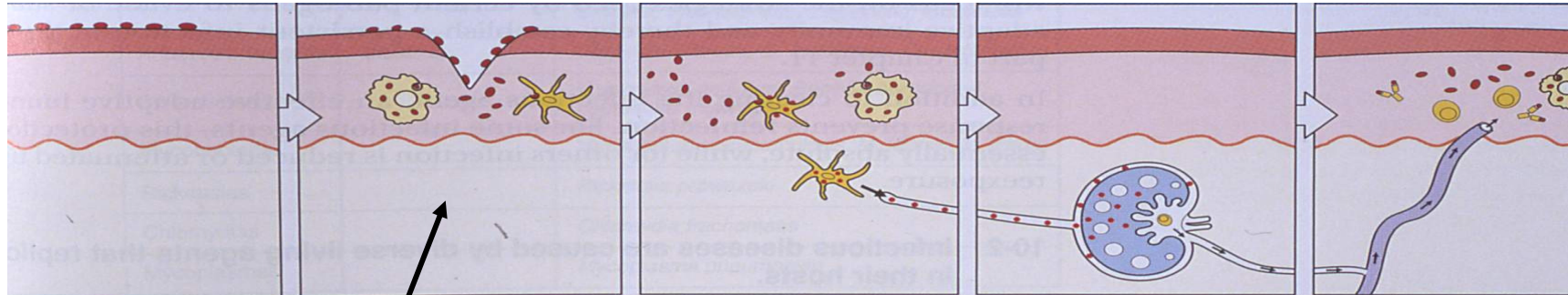


LA REPONSE IMMUNITAIRE



<-----IMMUNITE INNEE -----><-----IMMUNITE SPECIFIQUE----->

IMMUNITE INNEE



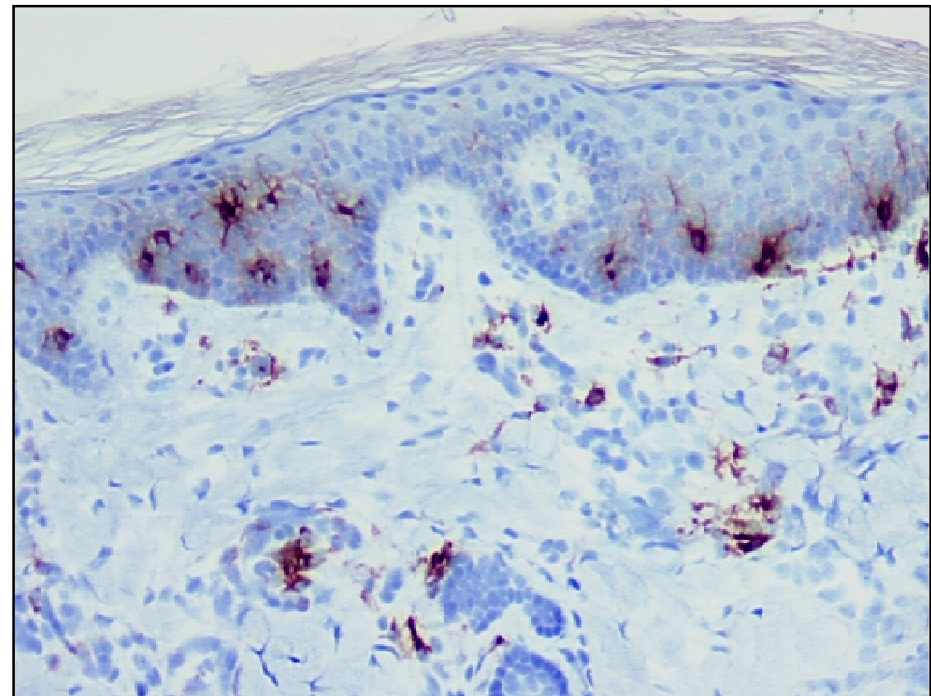
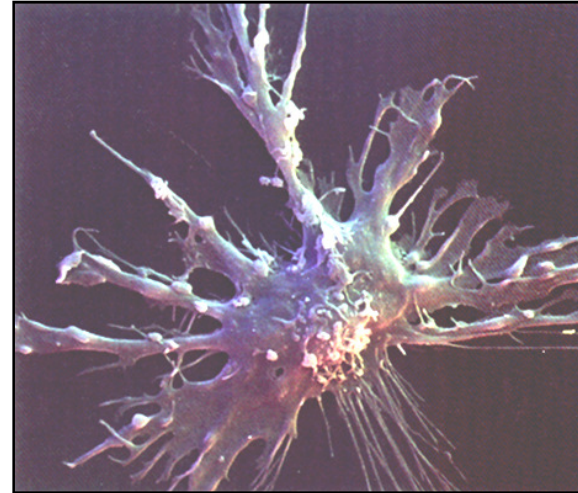
REACTION INFLAMMATOIRE

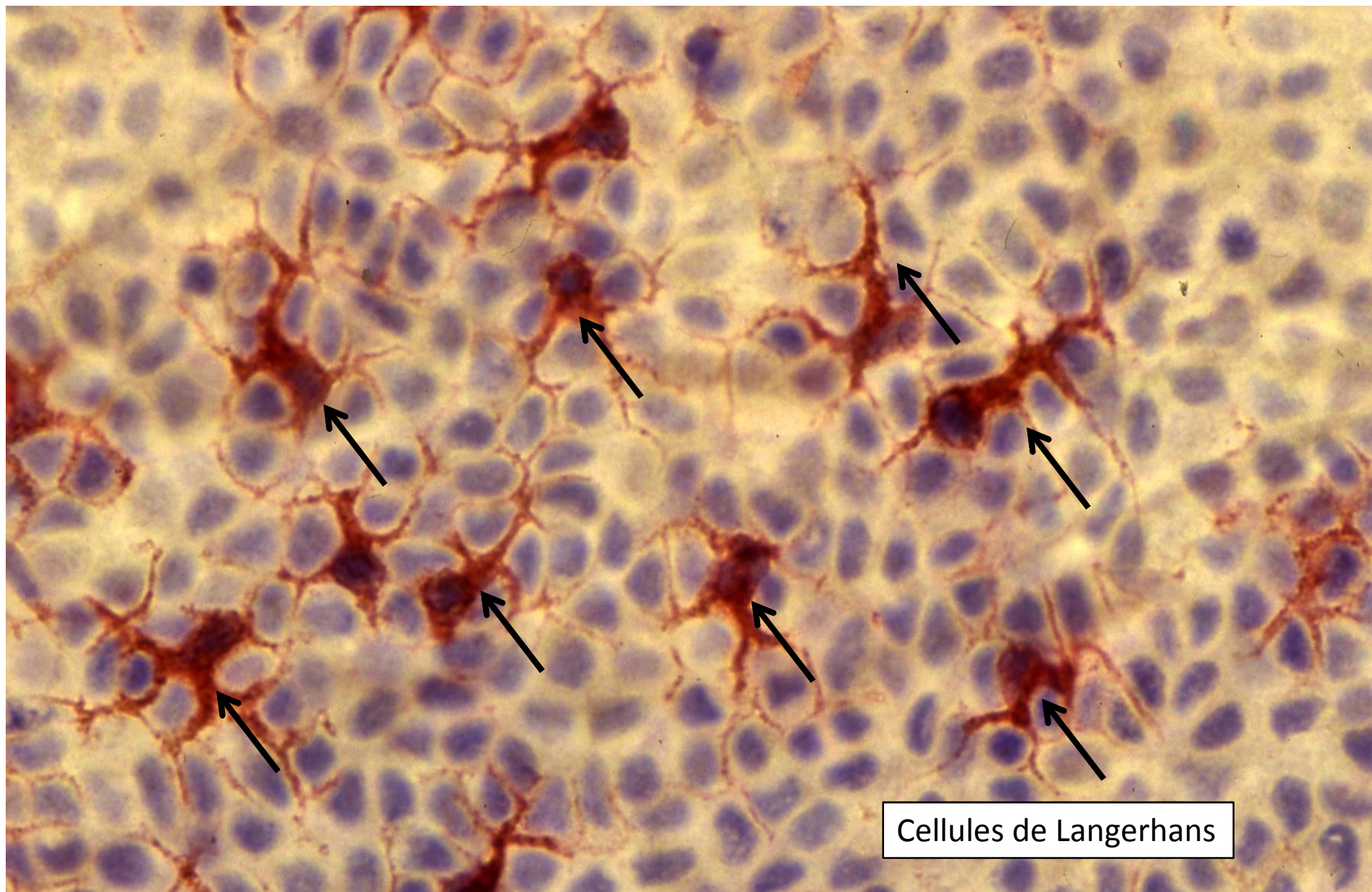
- **Activation des cellules résidentes (PAMPS/PRR.Toll)**
 - Épithéliales, mastocytes, macrophages, cellules dendritiques
- **Macrophages / Cell Dendritiques**
 - Cytokines (IL-1, TNFa, IL-6), Chimiokines (IL-8,.)
 - Phagocytose, endocytose, macropinocytose
- **Recrutement des leucocytes**
 - Phagocytes (monocytes, Polynucleaires,), lymphocytes T

Systeme immunitaire cutané: cellules dendritiques

✓ CELLULES PRESENTATRICES D'ANTIGENES (CPA)

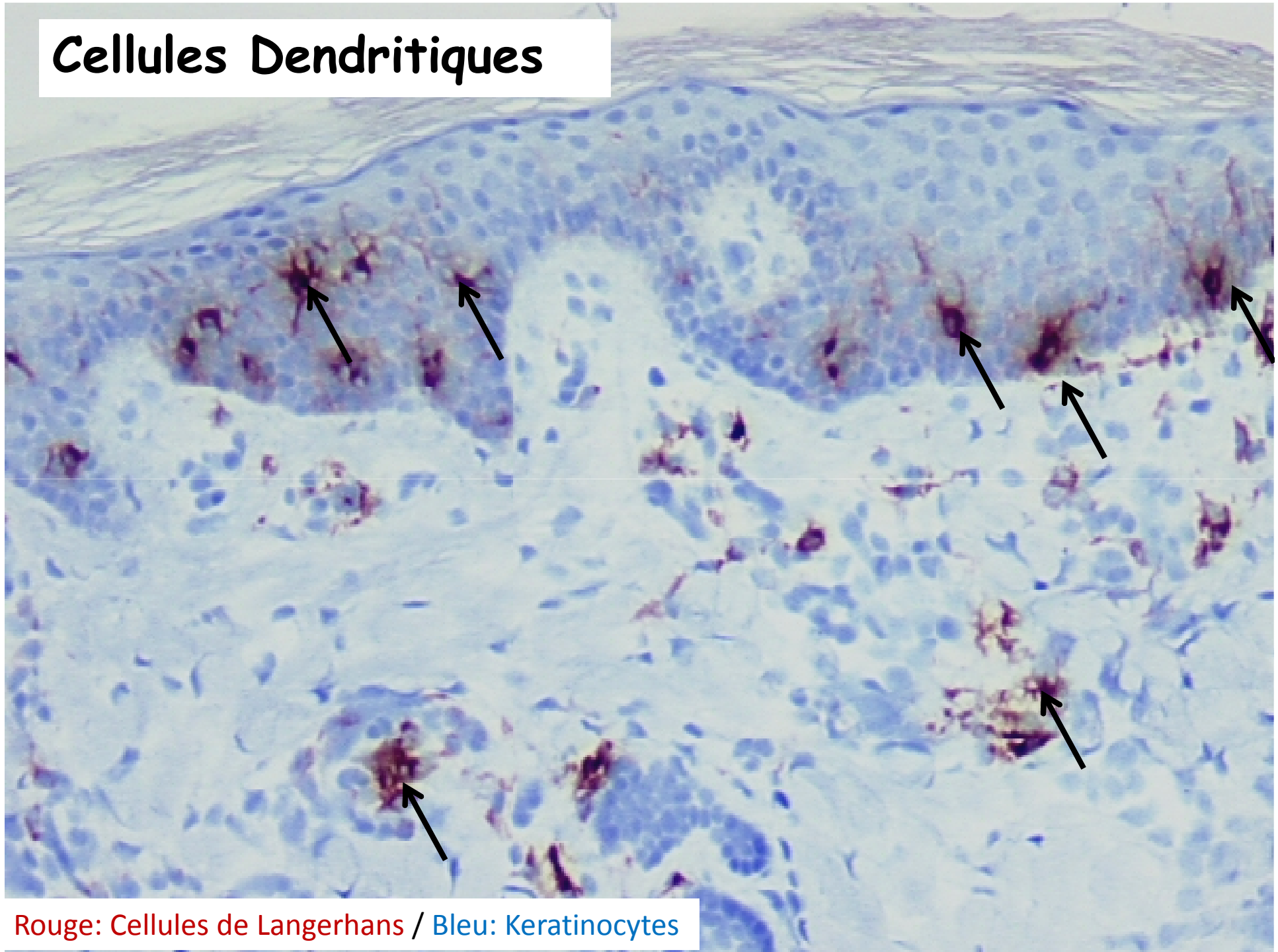
- ☐ Cellules de Langerhans
- ☐ Cellules dendritiques dermiques





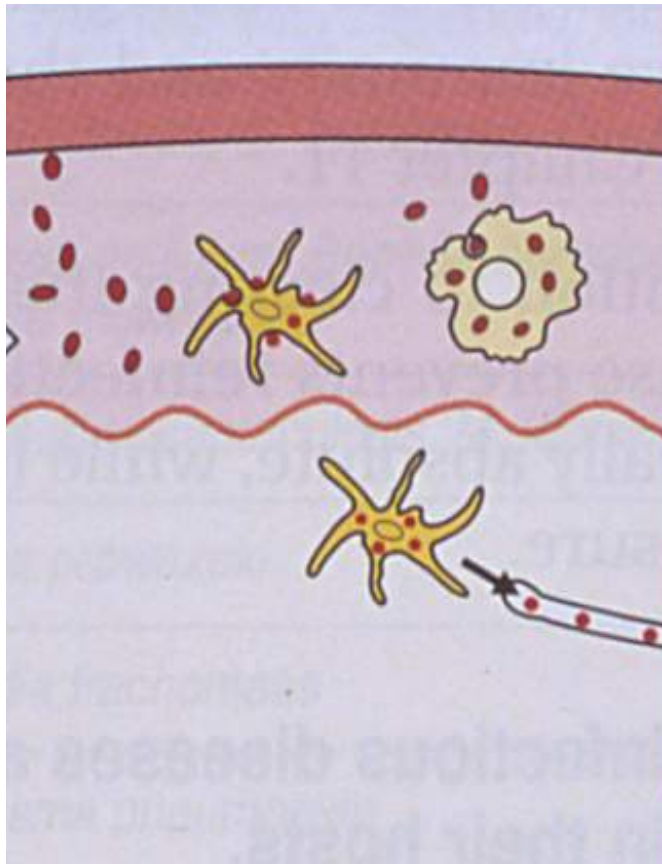
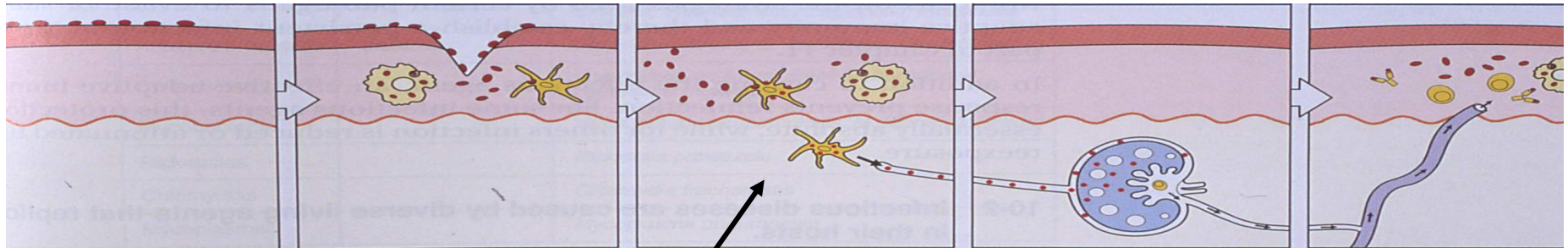
Rouge: Cellules de Langerhans / Bleu: Keratinocytes

Cellules Dendritiques



Rouge: Cellules de Langerhans / Bleu: Keratinocytes

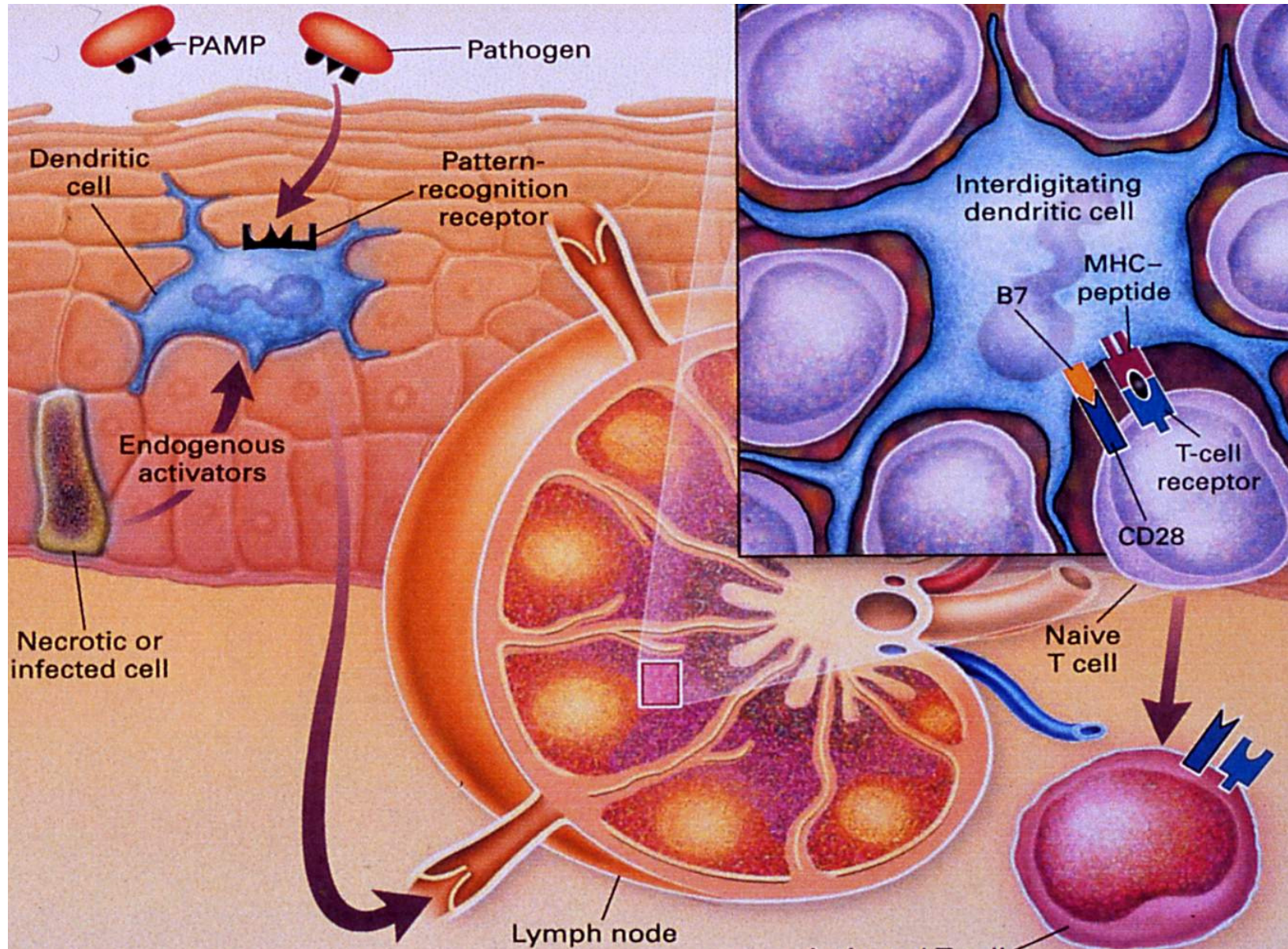
IMMUNITE SPECIFIQUE



DRAINAGE LYMPHATIQUE

- **Cellules Dendritiques (DC)**
 - Interaction PAMPS/R.Toll
 - Apprêtement antigènes bactériens
 - Expression peptides sur molécules CMH I et II
 - Activation
 - Migration lymphatique

IMMUNE SPECIFIC : PRESENTATION ANTIGENIQUE



PRESENTATION ANTIGENIQUE ET ACTIVATION DES LYMPHOCYTES T ET B

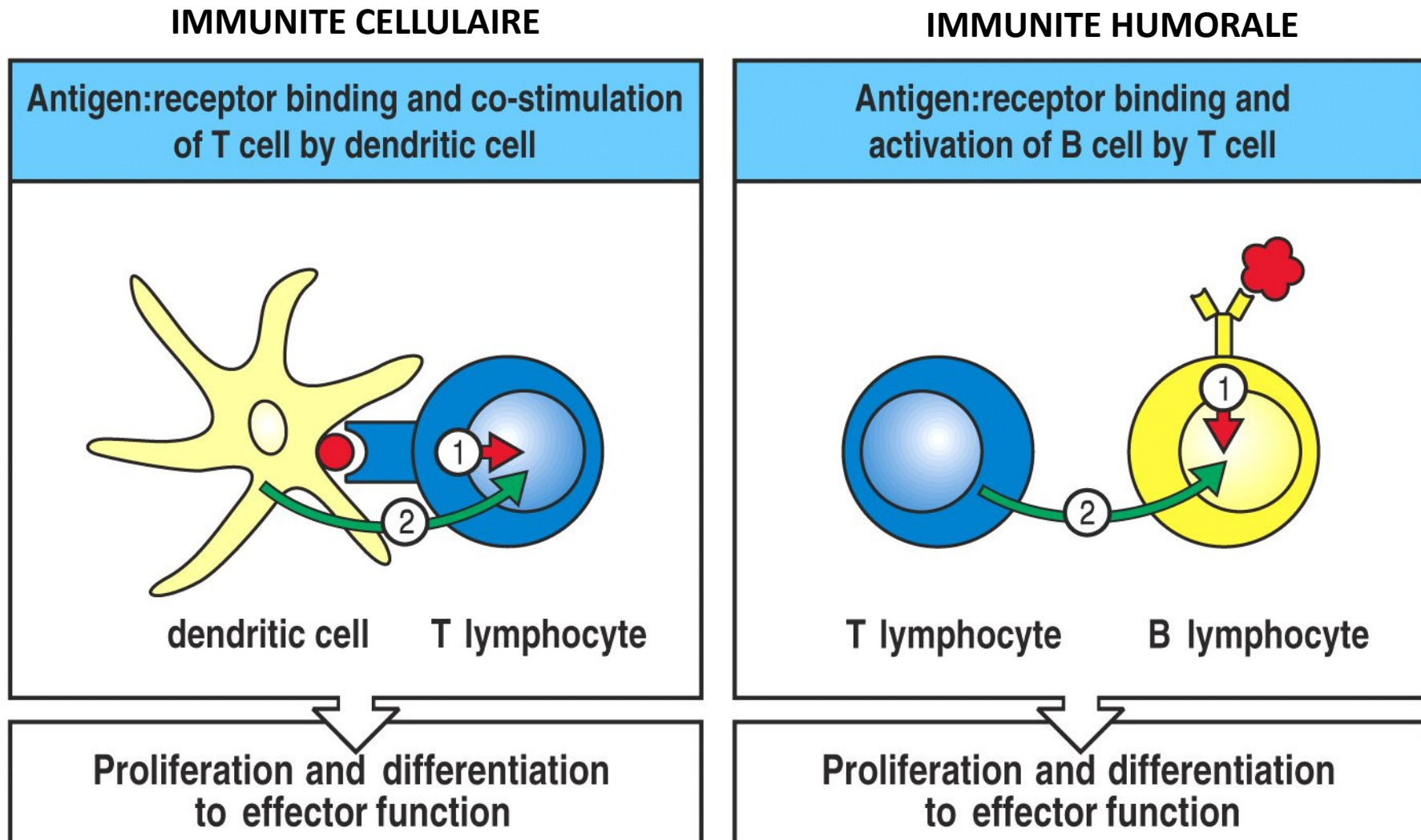


Figure 1-21 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Activation des LT CD4+ et CD8+

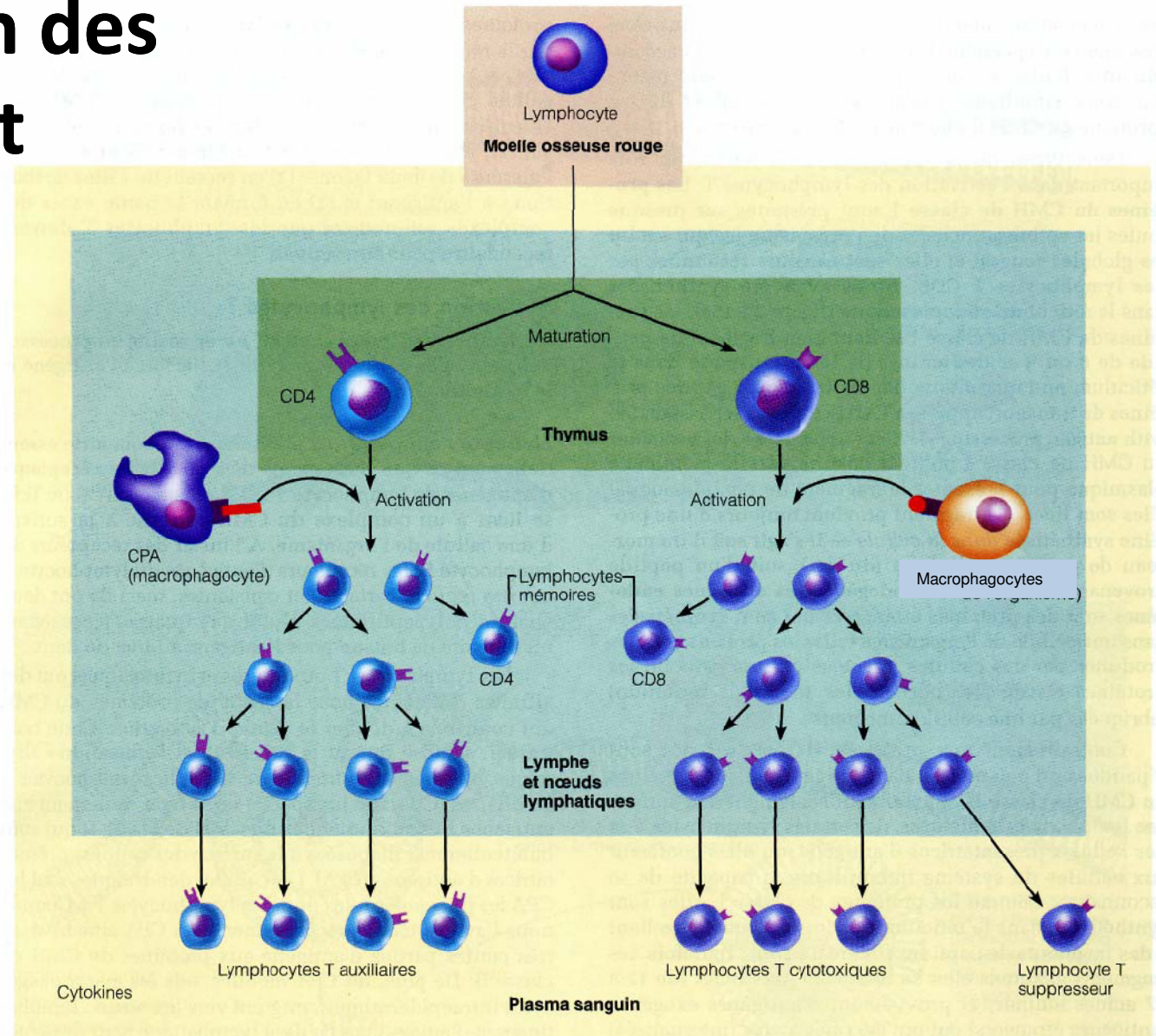


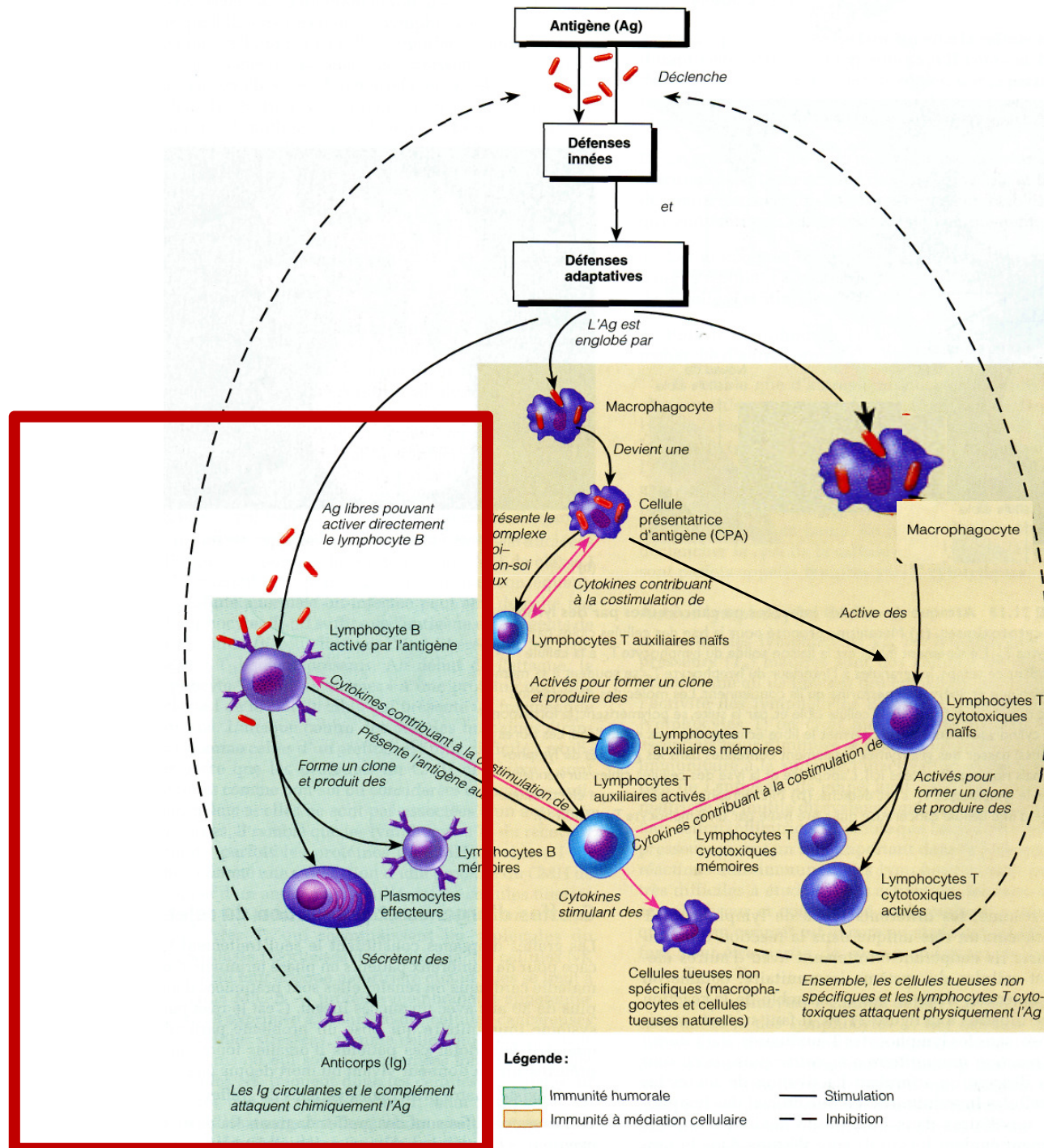
FIGURE 14 Principaux types de lymphocytes T selon les glycoprotéines de différenciation (CD4, CD8) présentes à leur surface. (La classification des lymphocytes T régulateurs/suppresseurs dans la lignée des cellules CD8 est remise en question depuis les travaux récents qui montrent que les LT doués de fonction suppressive sont CD4+ et CD8+).

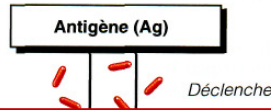
ACTIVATION DES LYMPHOCYTES T CD4+ ET CD8+

- ❑ INDUCTION DE LT EFFECTEURS

- ❑ INDUCTION DE LT REGULATEURS

- ❑ MISE EN PLACE D'UNE MÉMOIRE
IMMUNITAIRE



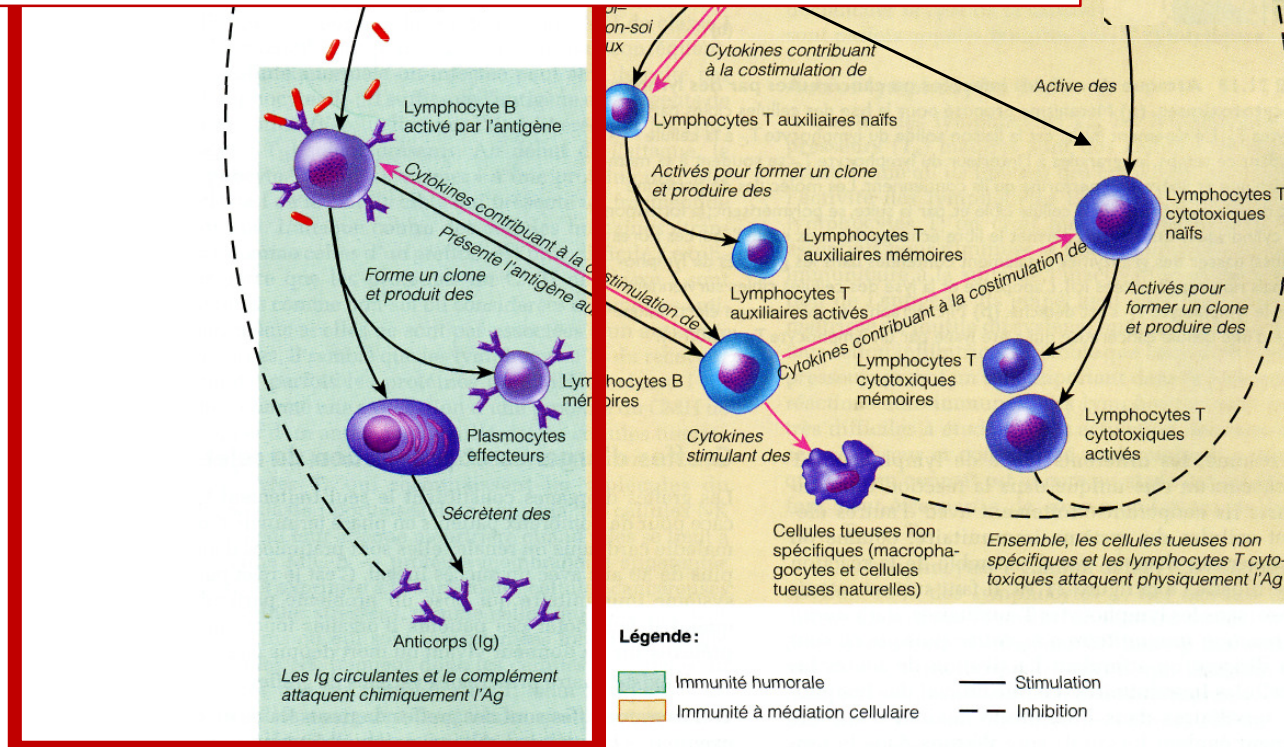


❑ ACTIVATION DES LYMPHOCYTES B

❑ GENERATION DES PLASMOCYTES

❑ PRODUCTION ANTICORPS

❑ INDUCTION D'UNE REPOSE MÉMOIRE B



MECANISMES D'ACTION

❑ Eliminer les cellules infectées = CELLULES TUEUSES

❑ Action Pro-inflammatoire:

- ✓ CYTOKINES
- ✓ CHIMIOKINES
- ✓ CASCADE INFLAMMATOIRE (Prostaglandines, leucotriène,....)
- ✓

MECANISMES D'ACTION

❑ Eliminer les cellules infectées = CELLULES TUEUSES

❑ Action Pro-inflammatoire:

- ✓ **CYTOKINES**

- ✓ CHIMIOKINES

- ✓ CASCADE INFLAMMATOIRE (Prostaglandines, leucotriène,....)

- ✓

CYTOKINES

✓ Médiateurs chimiques

❑ Pro-Inflammatoires:

Interféron g (IFN-g), Interleukines IL-13, IL-4,
IL-5

MECANISMES D'ACTION

❑ Eliminer les cellules infectées = CELLULES TUEUSES

❑ Action Pro-inflammatoire:

- ✓ CYTOKINES
- ✓ **CHIMIOKINES**
- ✓ CASCADE INFLAMMATOIRE (Prostaglandines, leucotriène,....)
- ✓

CHIMIOKINES

- ✓ Protéines sécrétées par de nombreux types cellulaires (Cellules endothéliales, kératinocytes,)
- ✓ Facteurs de recrutement ou de migration de cellules

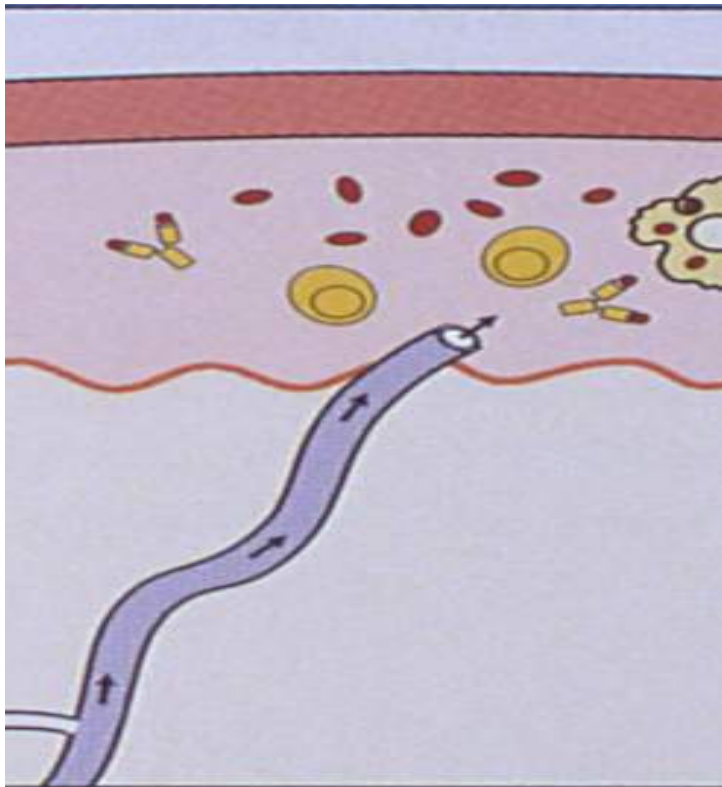
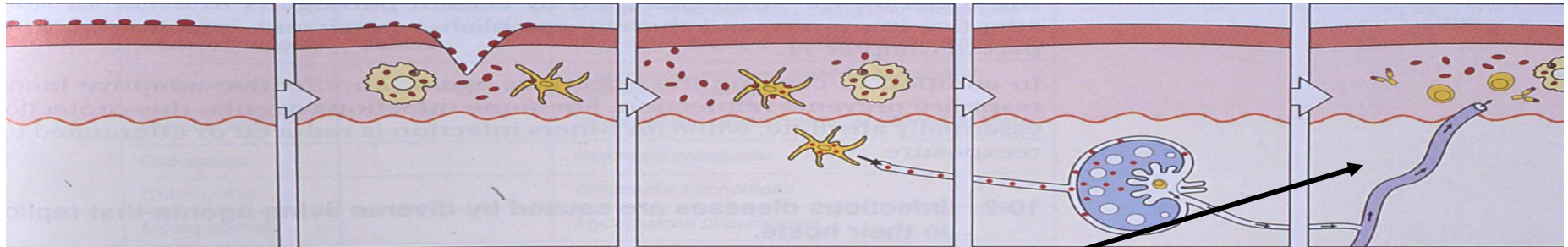
MECANISMES D'ACTION

❑ Eliminer les cellules infectées = CELLULES TUEUSES

❑ Action Pro-inflammatoire:

- ✓ CYTOKINES
- ✓ CHIMIOKINES
- ✓ **CASCADE INFLAMMATOIRE** (Prostaglandines, leucotriène,....)
- ✓

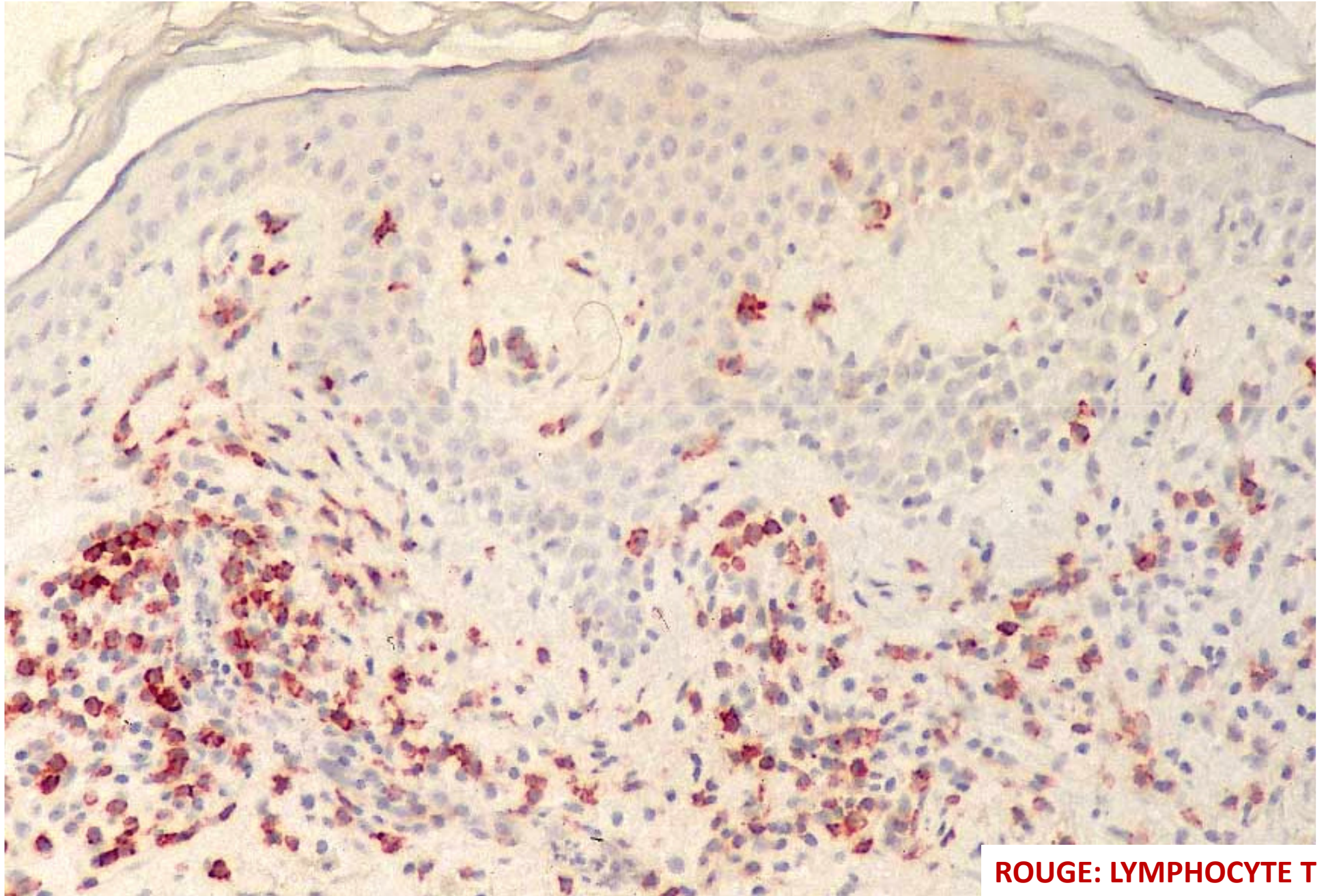
IMMUNITE SPECIFIQUE



REPONSE EFFECTRICE

- ☐ Recrutement des cellules effectrices
- ☐ Cascades inflammatoires
- ☐ Recrutement d'un infiltrat inflammatoire

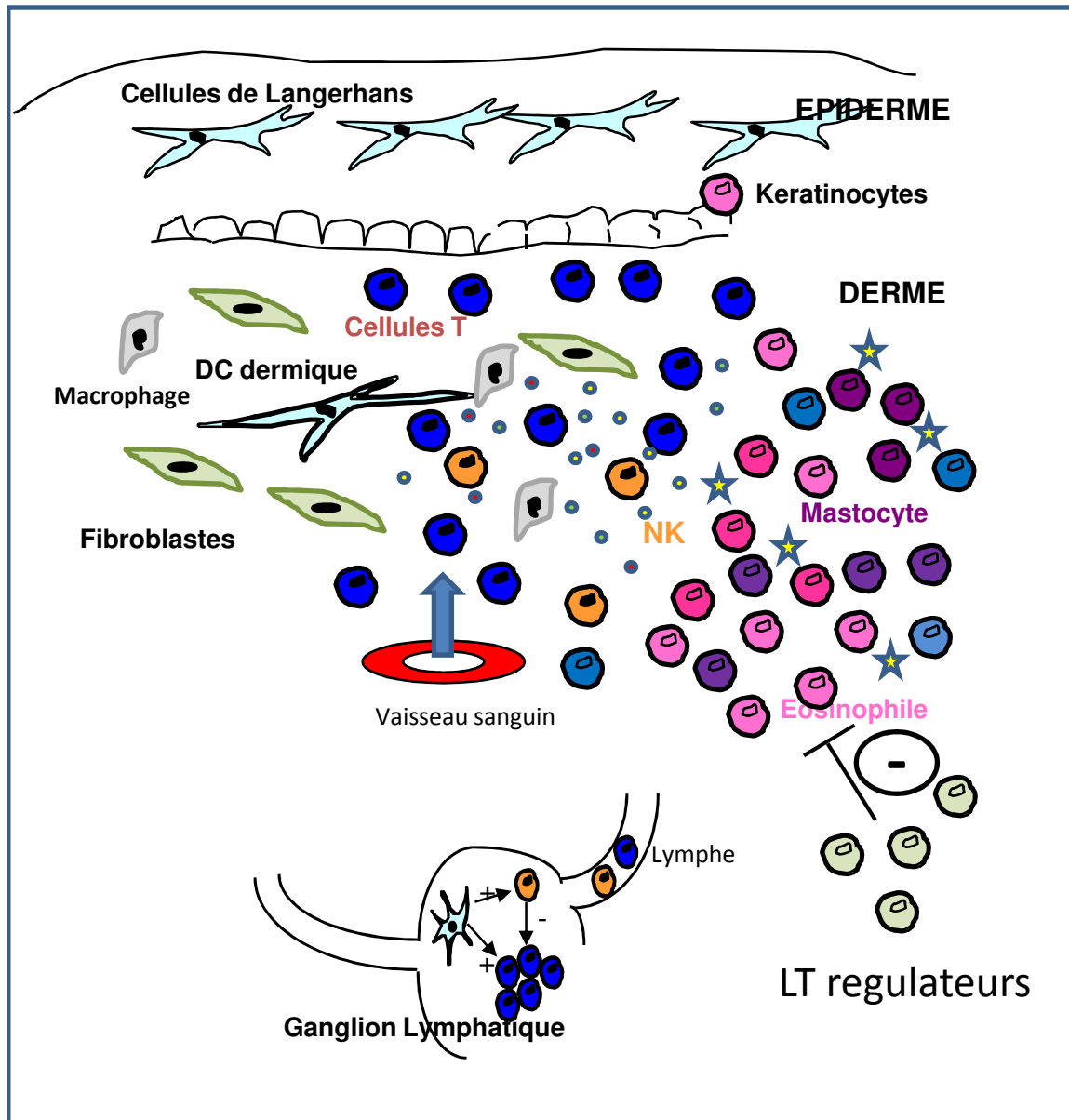
Recrutement lymphocytaire



ROUGE: LYMPHOCYTE T

IMMUNITE SPECIFIQUE - RESUME

LESIONS CUTANEEES / REPONSE EFFECTRICE



✓ Recrutement des cellules effectrices

✓ Réponse inflammatoire: Sécrétions de cytokines, chimiokines, activités cytotoxiques

✓ Recrutement de cellules inflammatoire / Cascade inflammatoire (leucotriène, prostaglandines,)

✓ Recrutement populations regulatrices

Plan

- ✓ Généralités
- ✓ Système immunitaire cutané: Les acteurs
- ✓ Physiopathologie de la Dermatite Atopique (DA)

PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DERMATITE ATOPIQUE



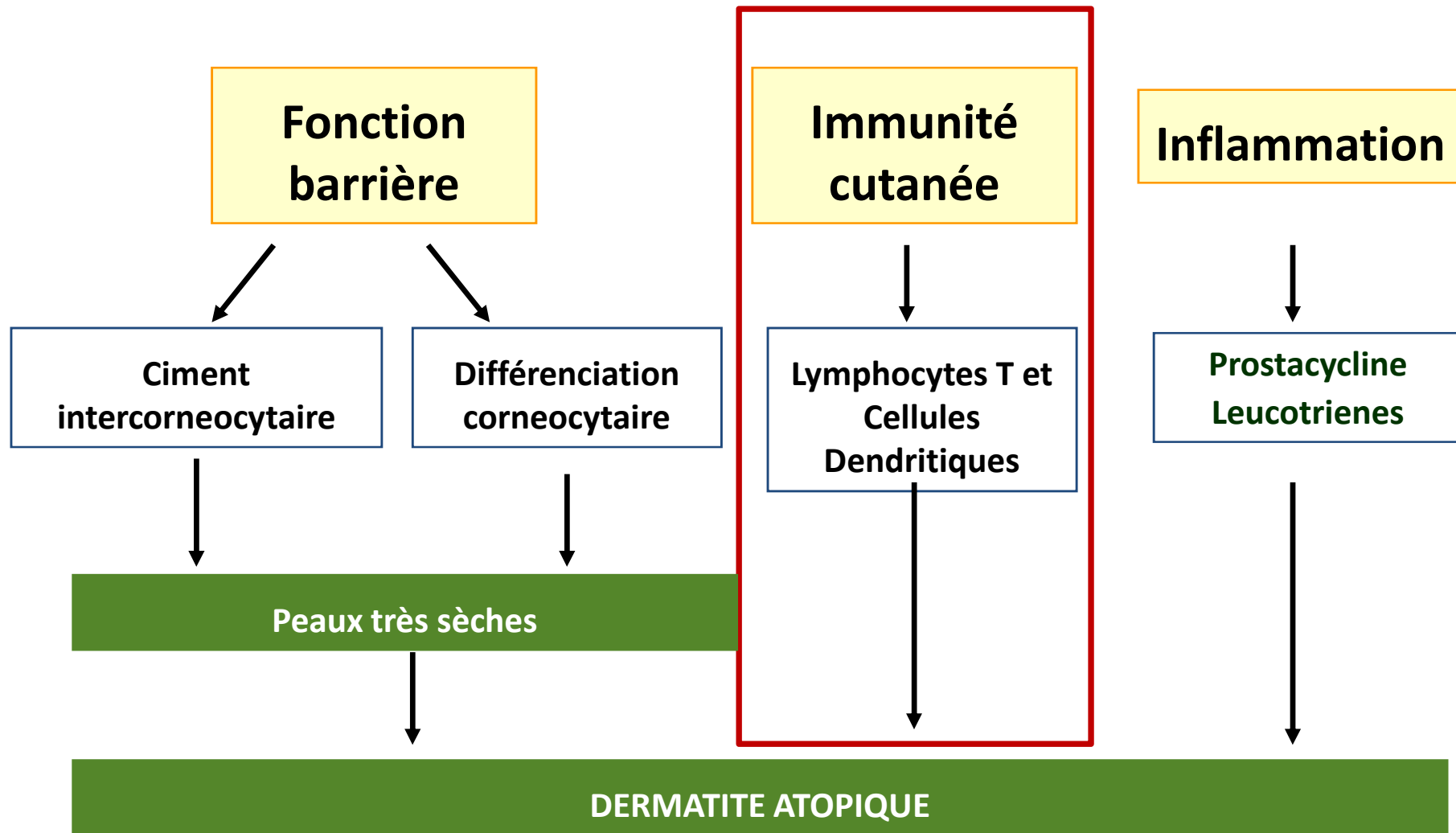
✓ MALADIE INFLAMMATOIRE
CHRONIQUE

✓ MALADIE FREQUENTE (10%
DES ENFANTS)

✓ ASSOCIEE A L'ASTHME,
HYPER IGE et EOSINOPHILIE

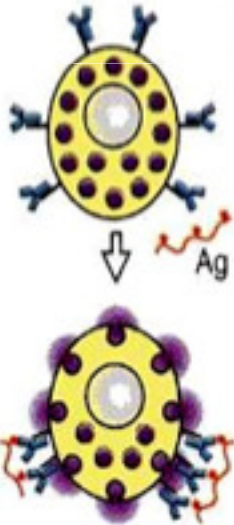
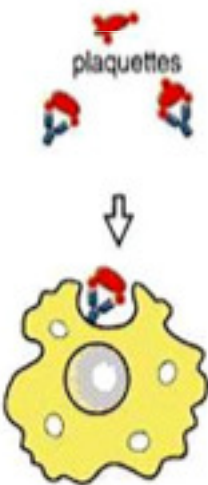
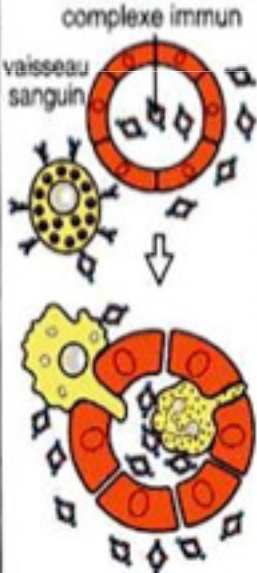
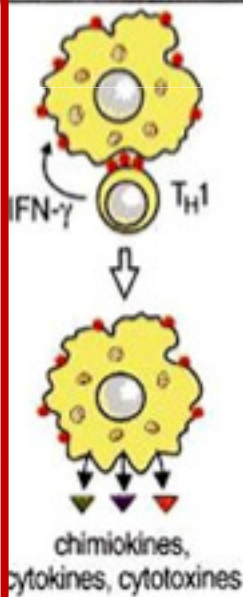
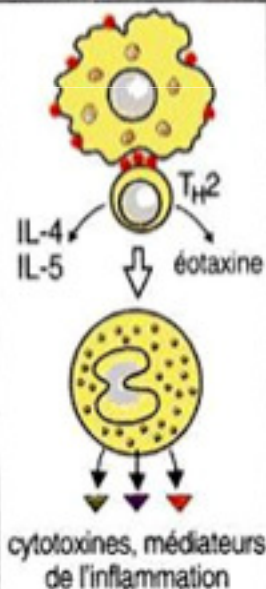
✓ PRESENCE DE LESIONS
CUTANEE DUE A L'ACTIVATION
DANS LA PEAU DE LT

PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DERMATITE ATOPIQUE

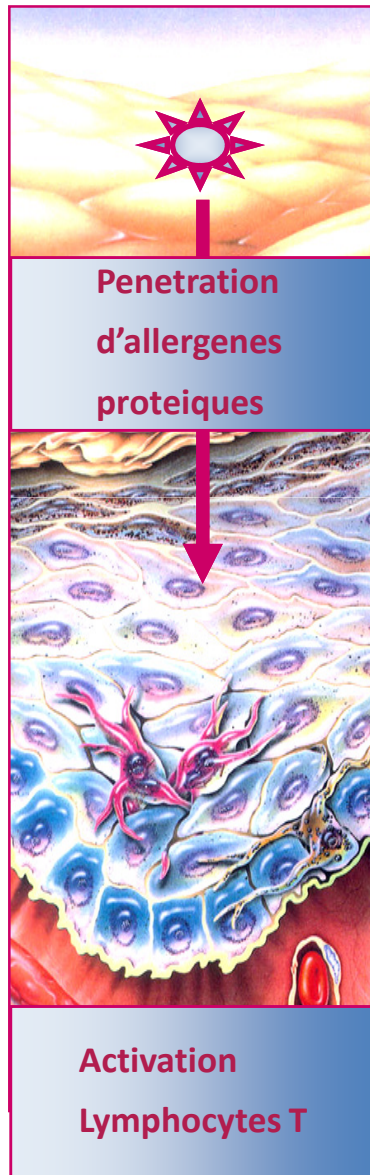


PHYSIOPATHOLOGIE - ALLERGENE

- ❑ Les mécanismes à l'origine des lésions de la DA impliquent trois partenaires : l'antigène, les cellules présentatrices d'antigène (cellules dendritiques) et les lymphocytes T (LT) spécifiques.
- ❑ Les **allergènes protéiques** de grosses tailles sont capables de pénétrer dans les couches superficielles de l'épiderme des patients atopiques en raison de l'altération de la barrière cutanée.
- ❑ La DA est une **hypersensibilité retardée de contact** aux allergènes de l'environnement.
- ❑ Deux phases : sensibilisation et révélation

	Type I	Type II	Type III	Type IV		
Facteur immunitaire en cause	IgE	IgG	IgG	Cellules T _H 1	Cellules T _H 2	CTL
Antigène	Antigène soluble	Antigène associé à la cellule ou à la matrice	Antigène soluble	Antigène soluble	Antigène soluble	Antigène cellulaire
Mécanisme effecteur	Activation des mastocytes	Cellules FcR ⁺ (phagocytes, cellules NK)	Cellules FcR ⁺ Complément	Activation des macrophages	Activation des éosinophiles	Cytotoxicité
						
Exemple de réaction d'hypersensibilité	Rhinite allergique, asthme, anaphylaxie systémique	Allergie à certains médicaments (e.g. pénicilline)	Maladie sérique, réaction d'Arthus	Dermatite de contact, réaction tuberculinique	Asthme chronique, rhinite allergique chronique	Dermatite de contact

Immunité cutanée



■ Phase 1 : SENSIBILISATION

Premier contact
avec un allergène protéique



*PRODUCTION DE
LYMPHOCYTES T
MÉMOIRES*

■ Phase 2 : REVELATION

■ ou EXPRESSION

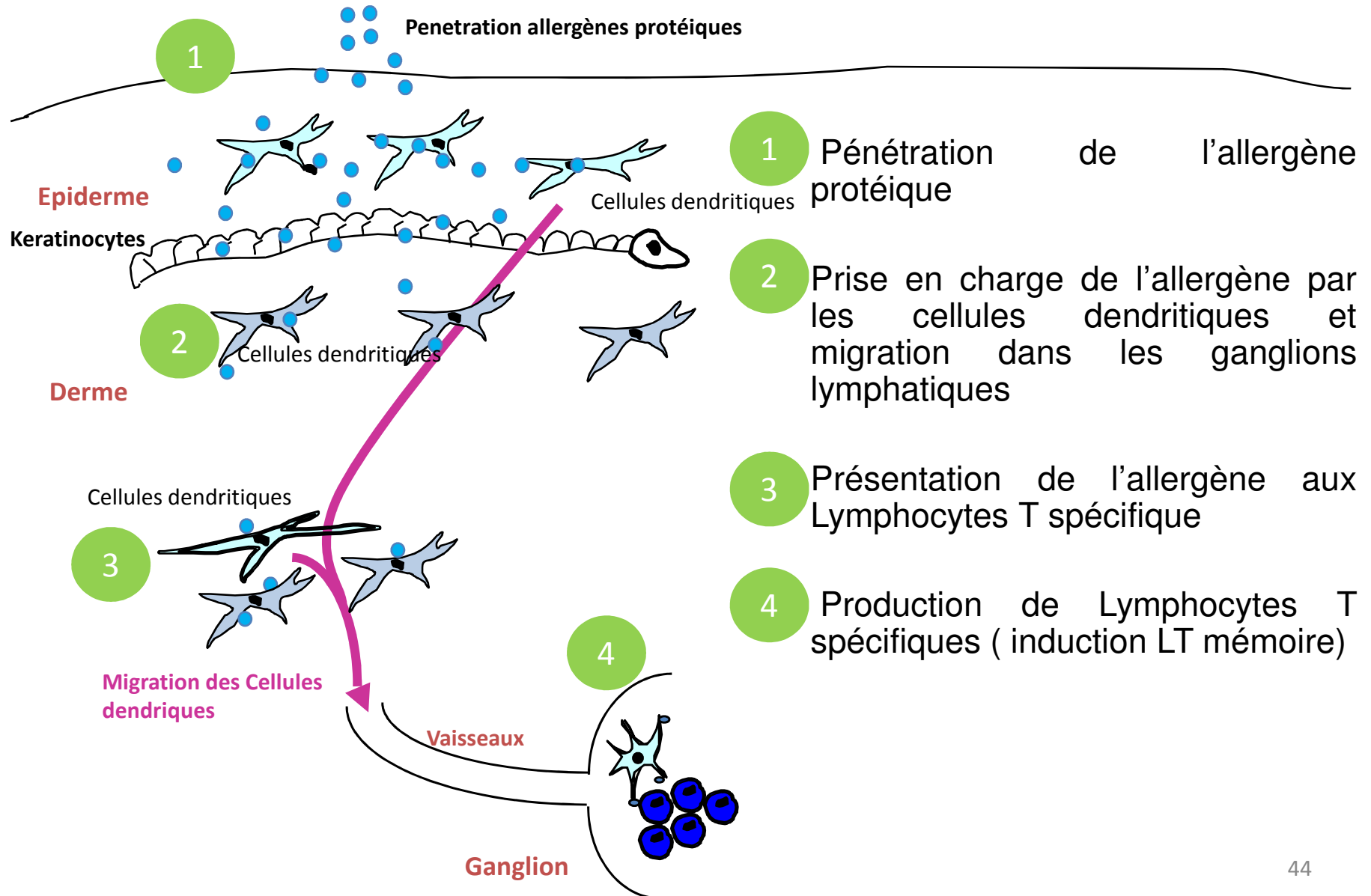
Nouveau contact
avec l'allergène



*STIMULATION DES
LYMPHOCYTES T
MEMOIRES /
ACTIVATION DES LT
EFFECTEURS*

LESIONS CLINIQUES DE LA DA

PHASE DE SENSIBILISATION



PHASE DE SENSIBILISATION

- ❑ Cliniquement muette, elle aboutit à la génération de LT spécifiques d'allergènes.
- ❑ La pénétration au niveau cutané est favorisée par les anomalies de la barrière qui caractérisent les patients atopiques.
- ❑ Les lésions d'eczéma de la DA nécessitent une présentation d'allergènes par des cellules dendritiques à des LT spécifiques au niveau des ganglions lymphatiques.
- ❑ Des lymphocytes mémoires sont générées au niveau des ganglions et migrent ensuite au niveau cutanée.

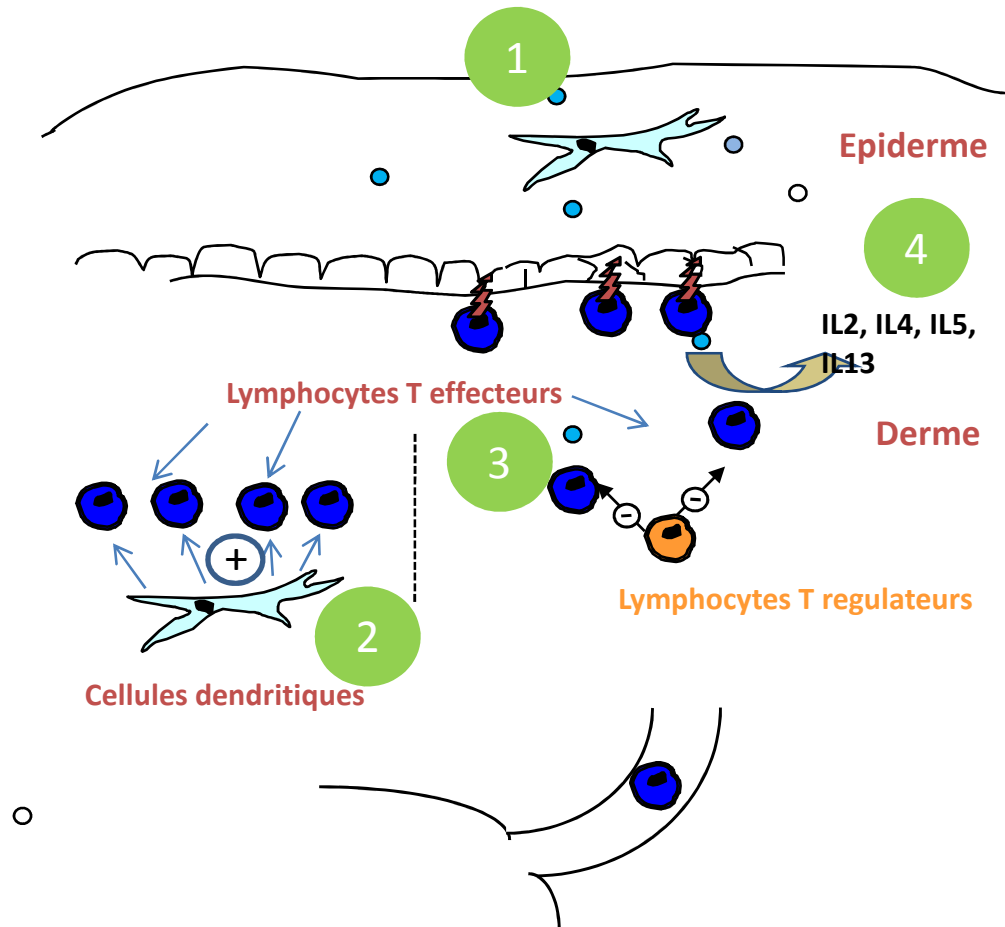
PHASE D'EXPRESSION

1 Présentation de l'allergène aux LT spécifique, les LT mémoires deviennent des LT effecteurs

2 Augmentation du nombre de LT effecteurs stimulés par les cellules dendritiques

3 Augmentation de l'activité des LT effecteurs par une diminution des LT reg (rétro contrôle négatif)

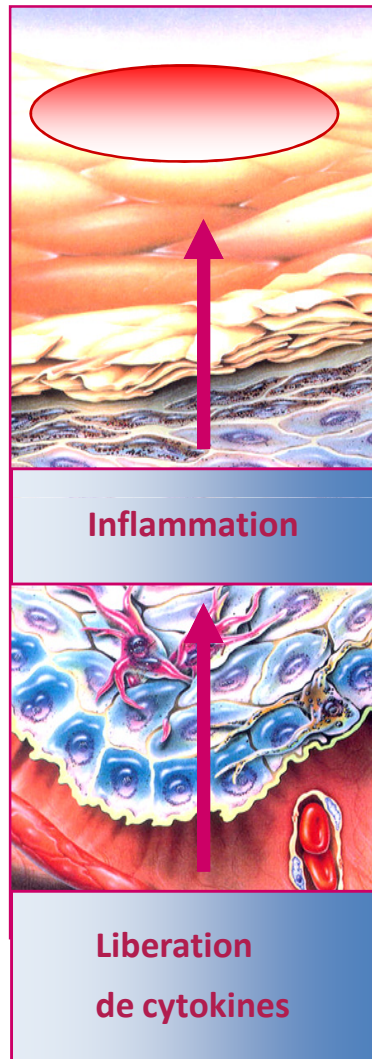
4 LT effecteurs vont produire des cytokines IL2, IL4, IL5, IL13, interférons γ qui induisent l'inflammation => lésions cutanées



PHASE D'EXPRESSION

- ❑ En cas de deuxième contact avec l'allergène les cellules dendritiques le présentent aux lymphocytes T mémoires. L'inflammation cutanée de la DA est secondaire à l'activation des LT effecteurs au niveau du derme et de l'épiderme.
- ❑ Une fois l'individu sensibilisé les contacts ultérieurs avec l'allergène en cause peuvent induire des lésions d'eczéma.
- ❑ L'activation des LT est suivie de l'activation d'autres types cellulaires, kératinocytes et cellules endothéliales.
- ❑ Les kératinocytes apparaissent comme la cible principale de la réponse inflammatoire avec induction précoce et massive d'apoptose, aboutissant à leur séparation et à l'apparition de la spongiose.

INFLAMMATION



- *Liberation des cytokines par les Lymphocytes T*

➡ ***IL4 IL5 IL 13 (TH2) IL2 (TH1)***

- *Activation de la cascade inflammatoire*

➡ ***PG6KF1 α COX2***

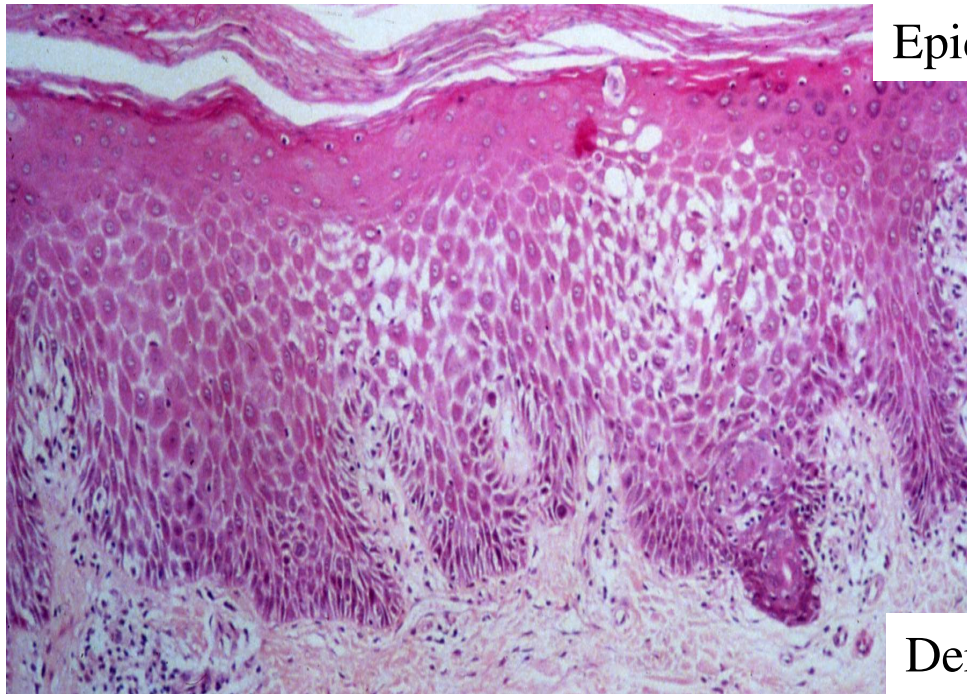
- *Alteration des keratinocytes*



LESIONS CLINIQUES DE LA DA

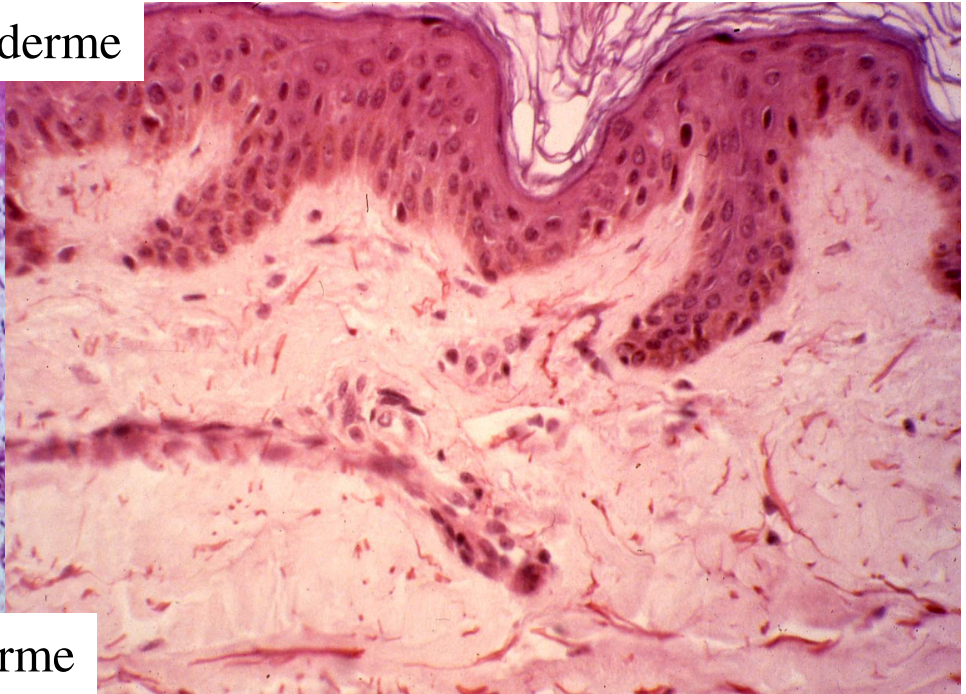
Peau Dermatite Atopique

Peau normale

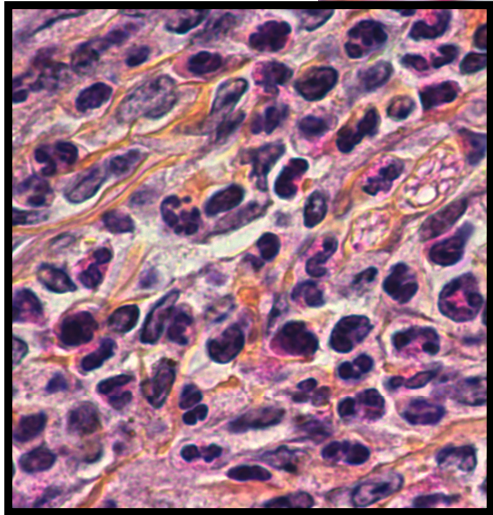


Epiderme

Derme



Eosinophils

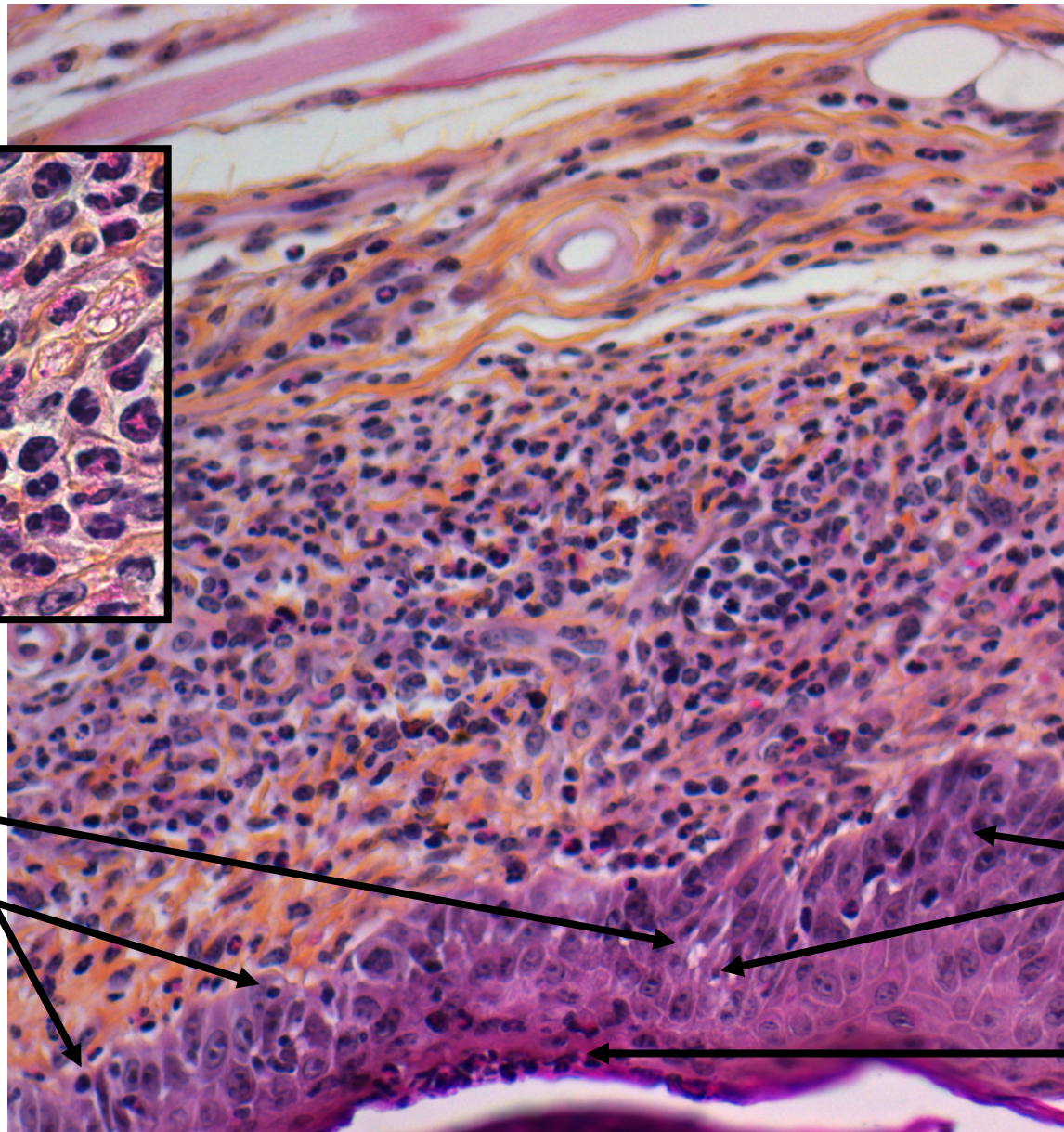


Spongiose

Exocytose

Apoptose

Squame-croute

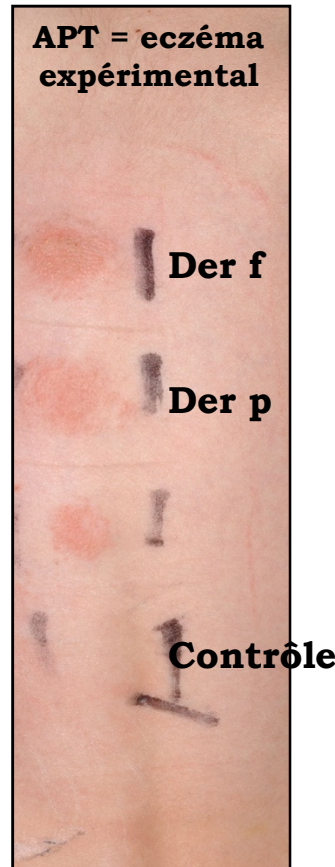


PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DERMATITE ATOPIQUE

Patch-tests



APT = eczéma
expérimental

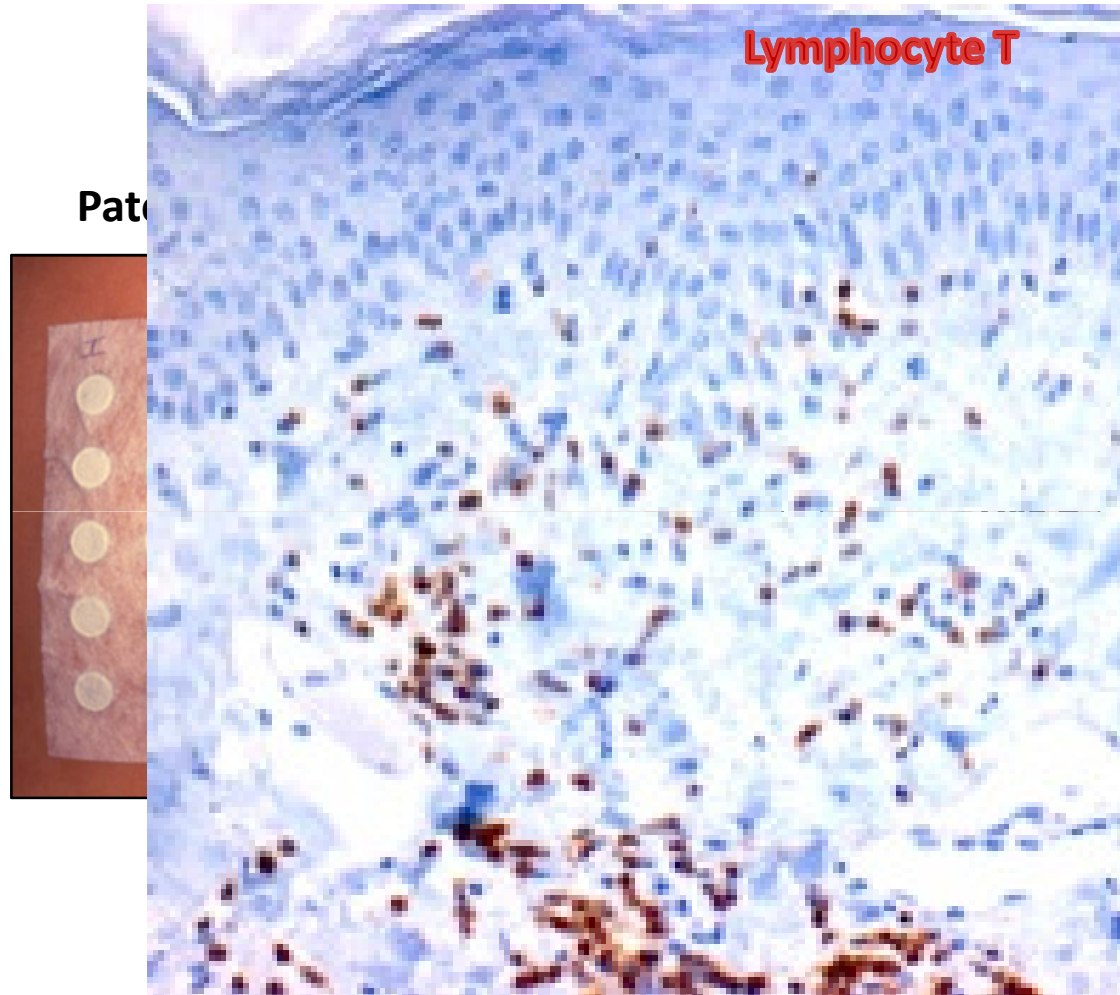


✓ Lésions cutanées dues à des LT spécifiques d'allergène
(Exemple: poussière de maison : acarien Der f/p)

✓ Hypersensibilité retardée (HSR) : Positivité des atopy patch tests (APT)

✓ Altération de la barrière cutanée (fond génétique, mutation filagrine)

PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DERMATITE ATOPIQUE

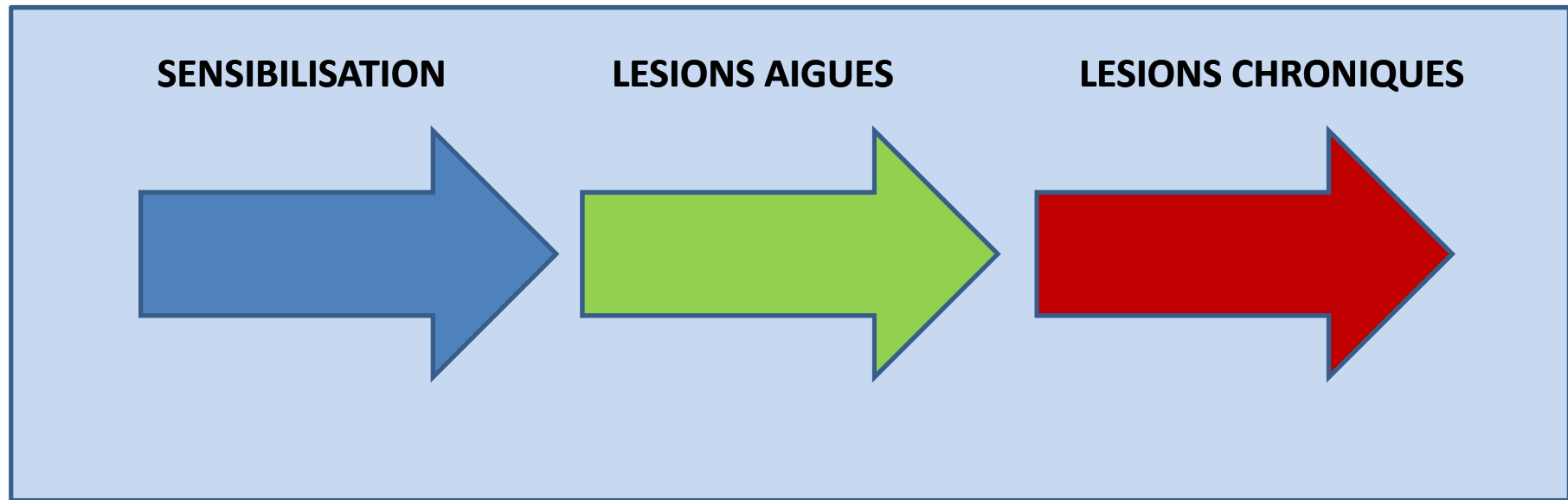


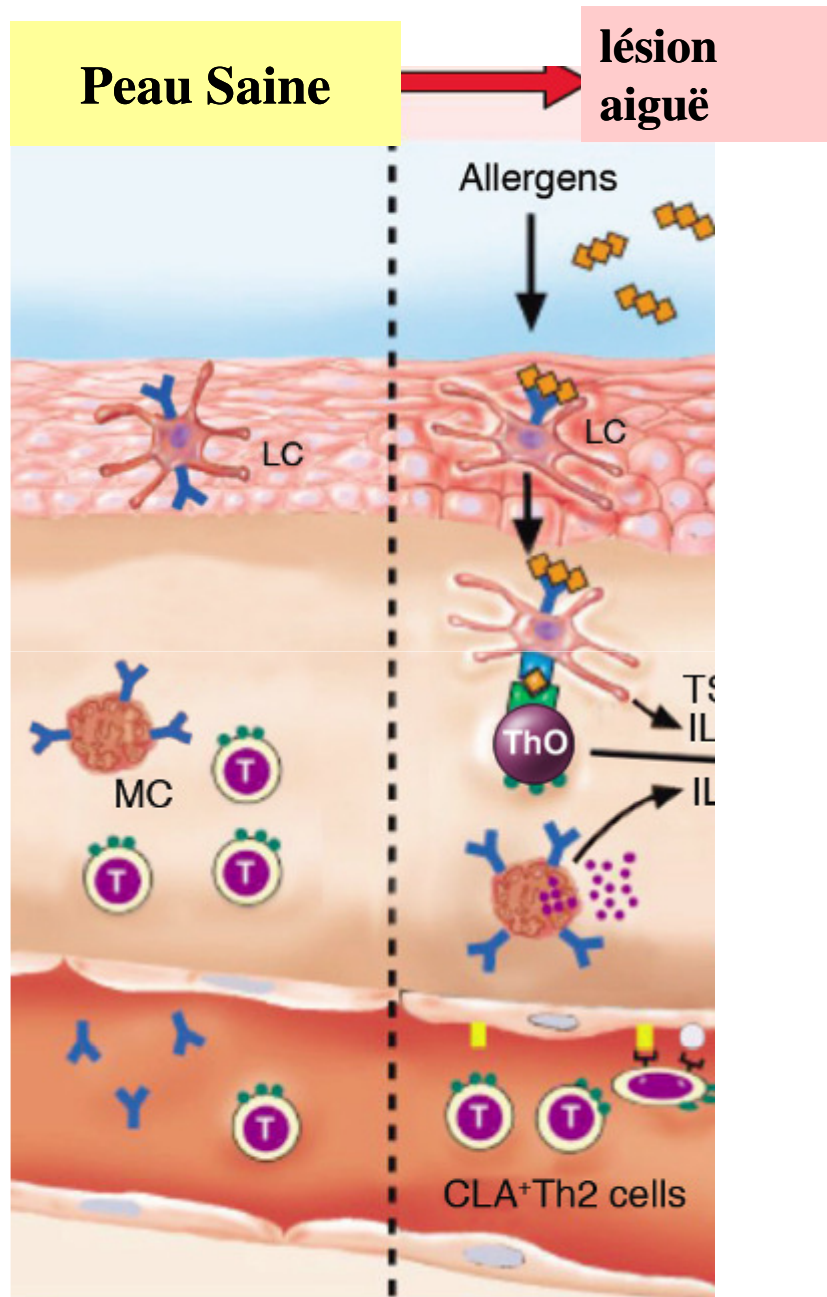
✓ Lésions cutanées dues à des LT spécifiques d'allergène
(Exemple: poussière de maison : acarien Der f/p)

✓ Hypersensibilité retardée (HSR) : Positivité des atopy patch tests (APT)

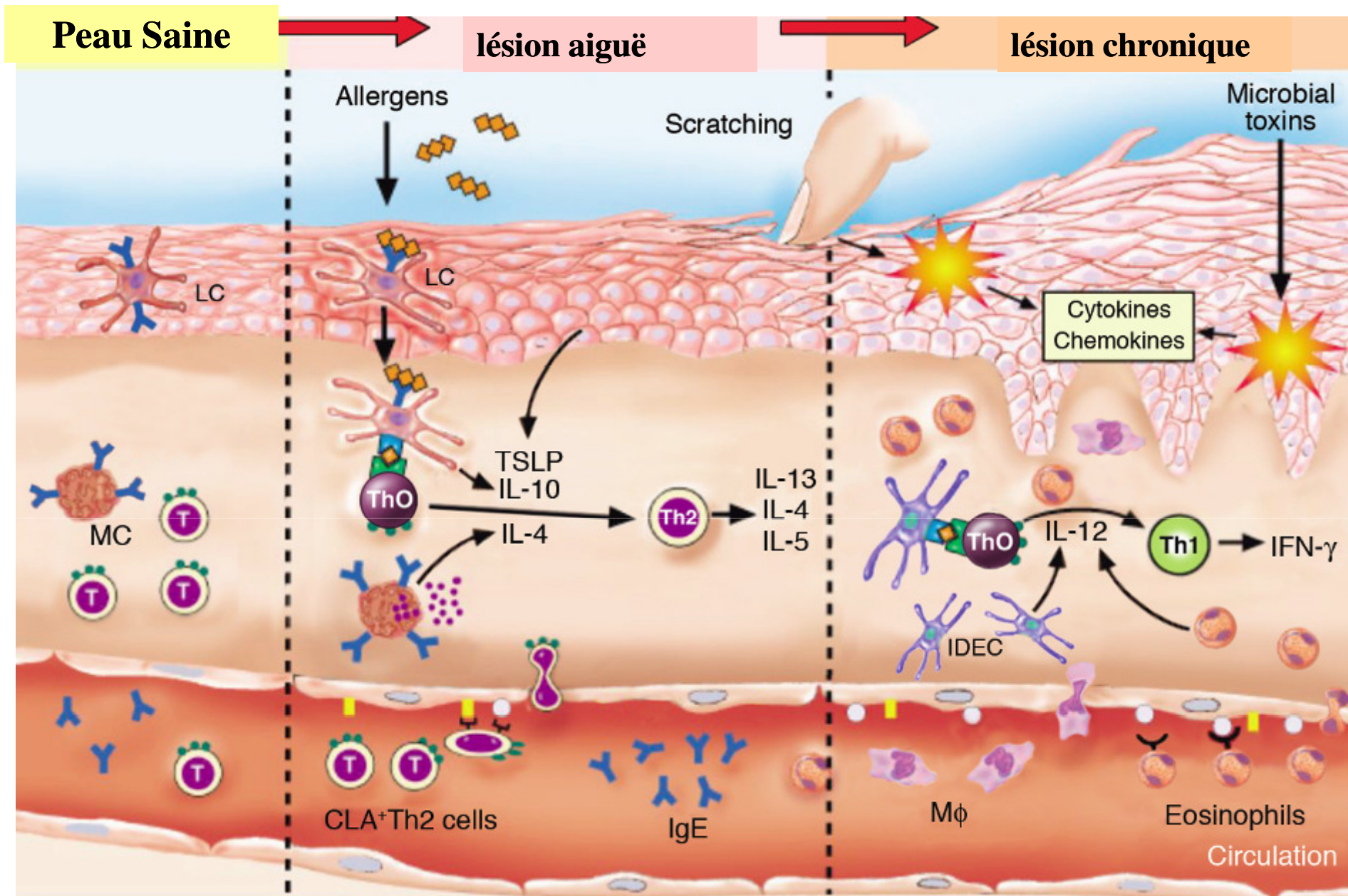
✓ Altération de la barrière cutanée (fond génétique, mutation filagrine)

Physiopathologie de la Dermatite Atopique





- 1 Pénétration de l'allergène
- 2 Induction d'un signal inflammatoire
- 3 Capture de l'allergène par les CPA et migration vers les organes lymphoïdes secondaires
- 4 Induction d'une réponse immunitaire spécifique
- 5 Recrutement des cellules effectrices
- 6 LESIONS CLINIQUES AIGUES



Leung et al., JCI 2004

Peau Saine

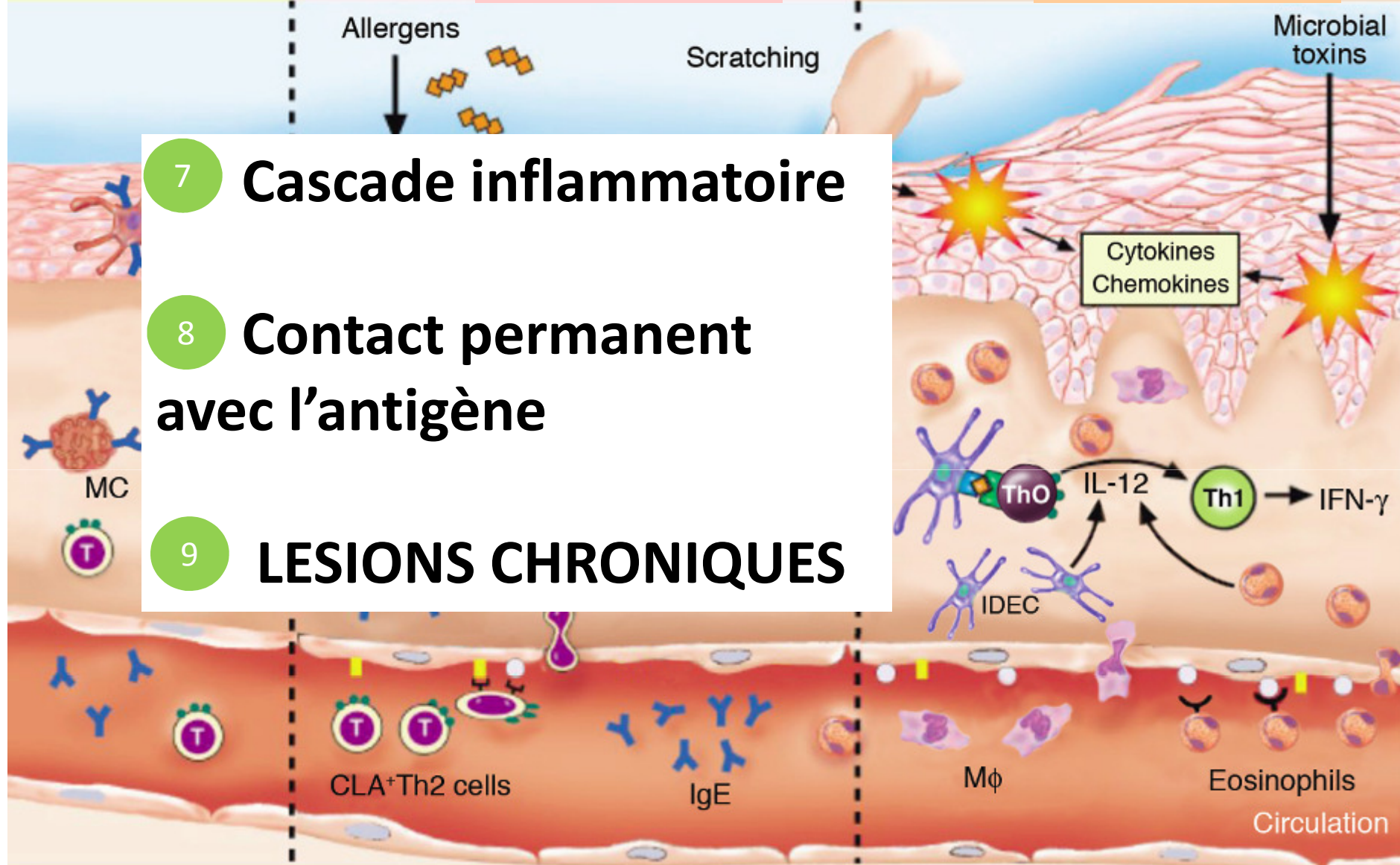
lésion aiguë

lésion chronique

7 **Cascade inflammatoire**

8 **Contact permanent avec l'antigène**

9 **LESIONS CHRONIQUES**



Leung et al., JCI 2004

PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DERMATITE ATOPIQUE

