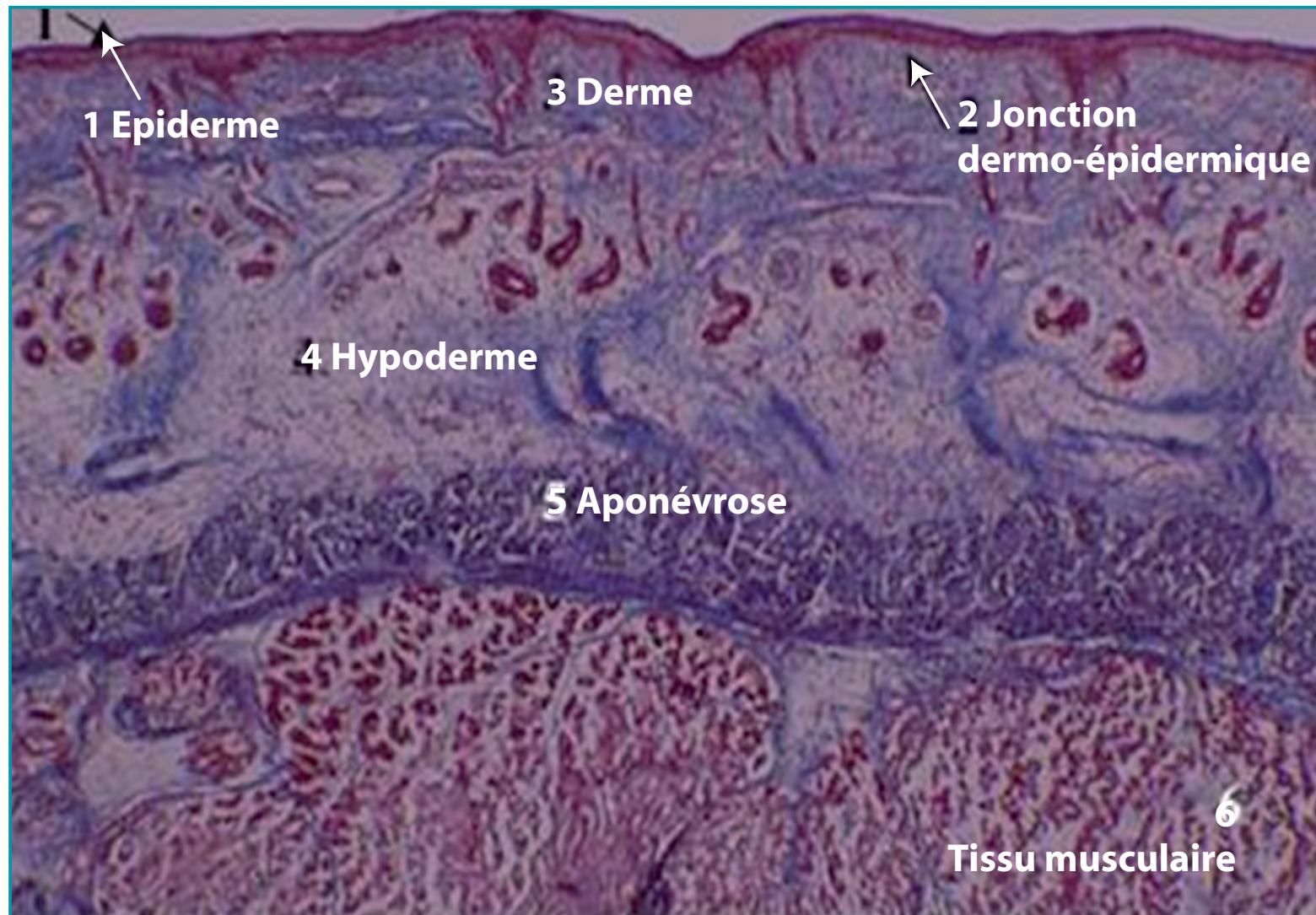


Immunité de la peau

- **Dr Céline Beauvillain**
- **Pr Pascale Jeannin**
- Année universitaire 2011-2012
- UE revêtement cutané - L2



La peau



Le système immunitaire cutané

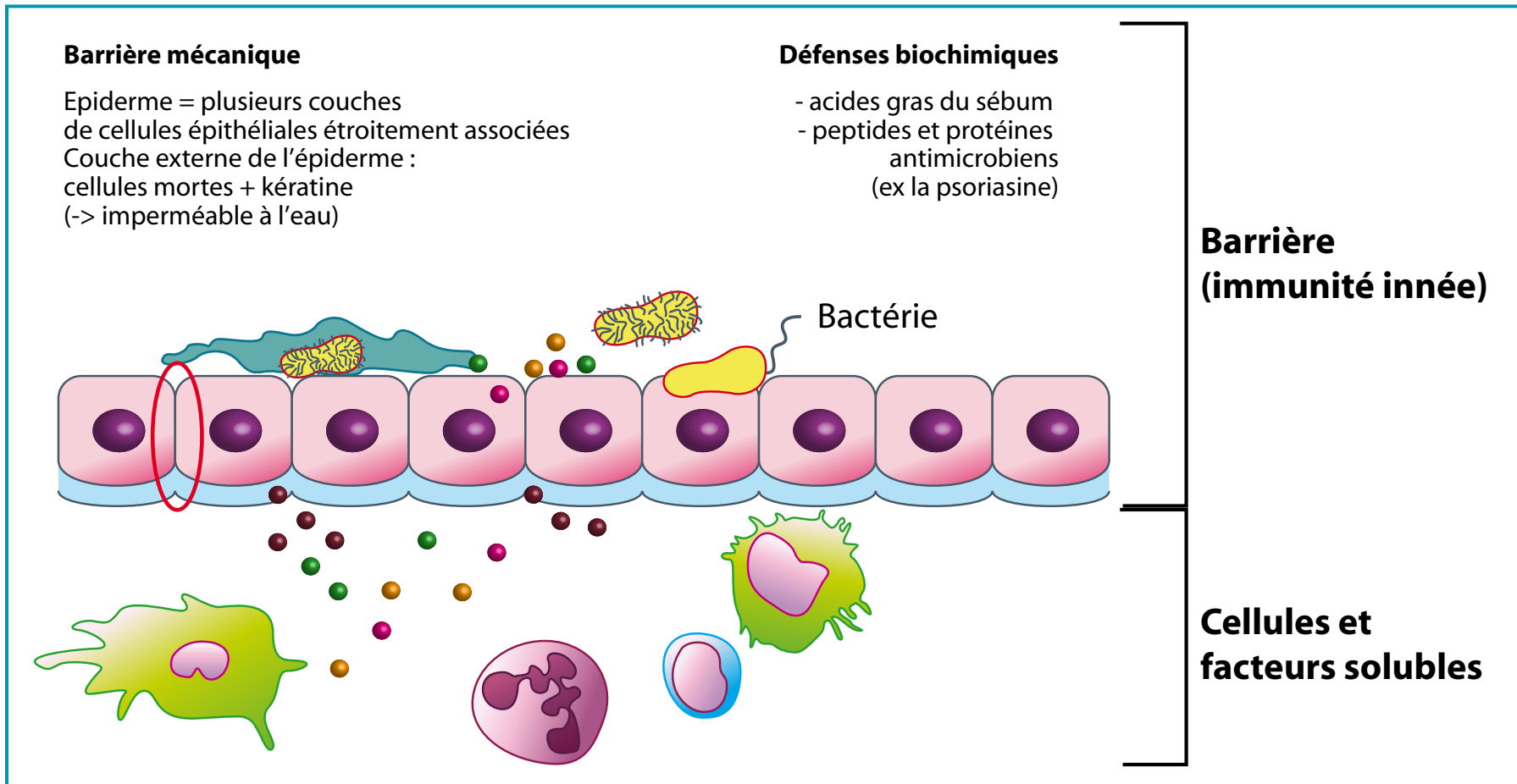
▶ Peau

- ▷ Première interface entre le corps et l'environnement
- ▷ Première ligne de défense contre
 - microbes pathogènes
 - agressions physiques ou chimiques
- ▷ Lorsque la peau est lésée et/ou lorsqu'un microorganisme menace le corps, le système immunitaire de la peau intervient

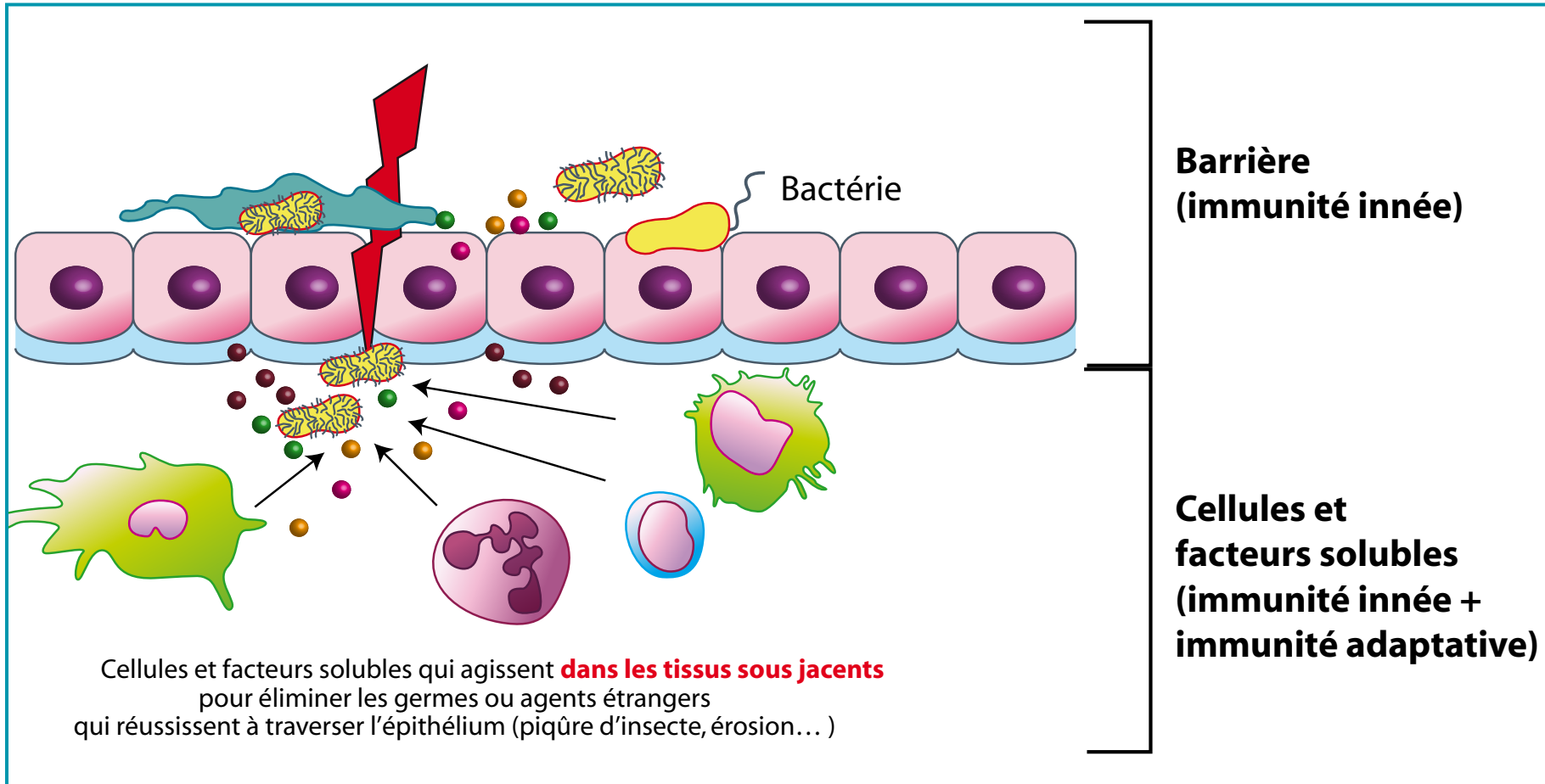
▶ Le système immunitaire cutané

- ▷ Est constitué de cellules
 - sentinelles (kératinocytes)
 - effectrices (de l'immunité innée et adaptative)
- ▷ A pour buts
 - protéger l'hôte contre les infections
 - restaurer l'intégrité de la peau
- ▷ Caractéristiques
 - distinguer le soi et le non soi → éliminer le non soi
 - réponse mémoire

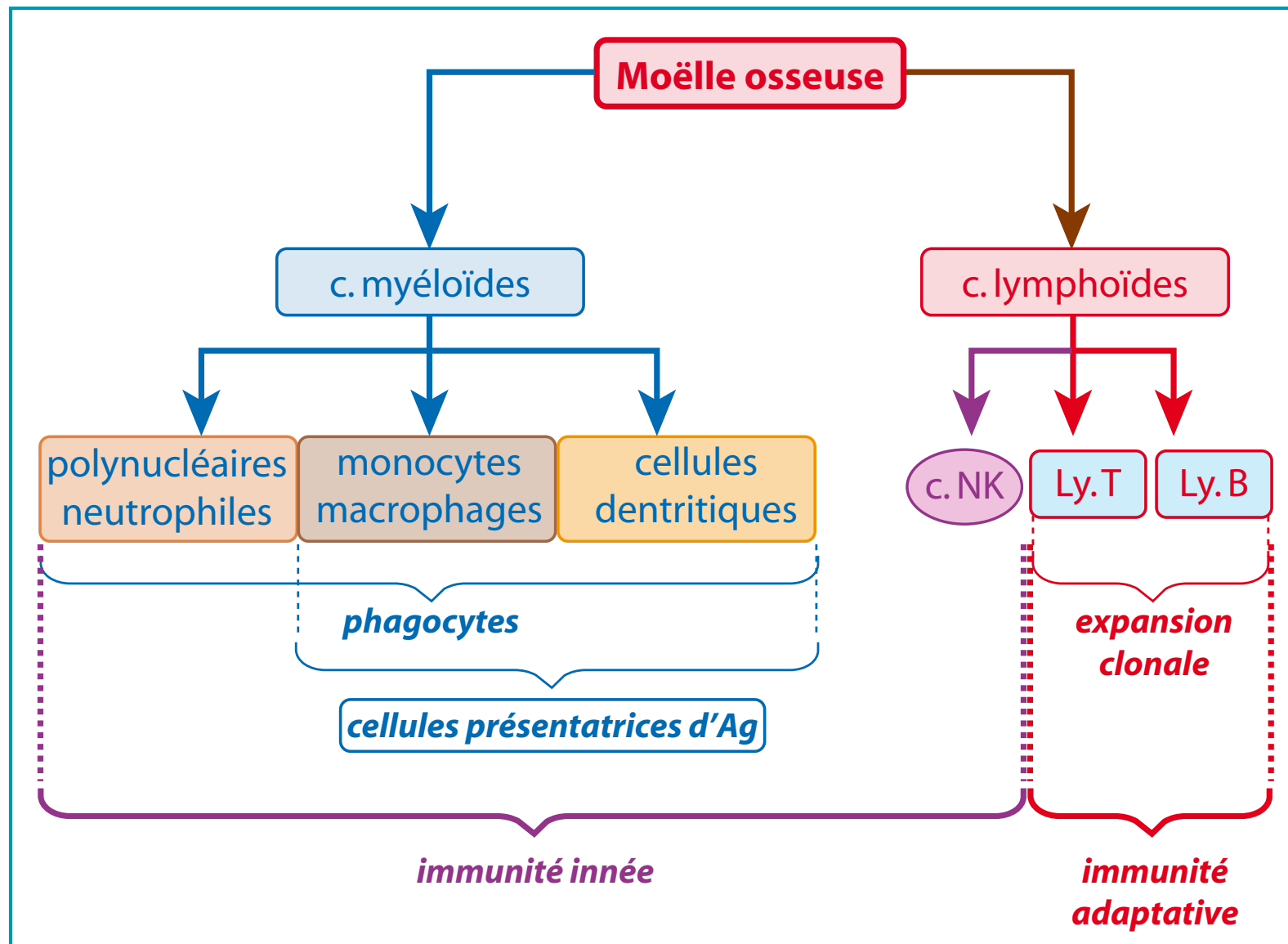
L'immunité de la peau



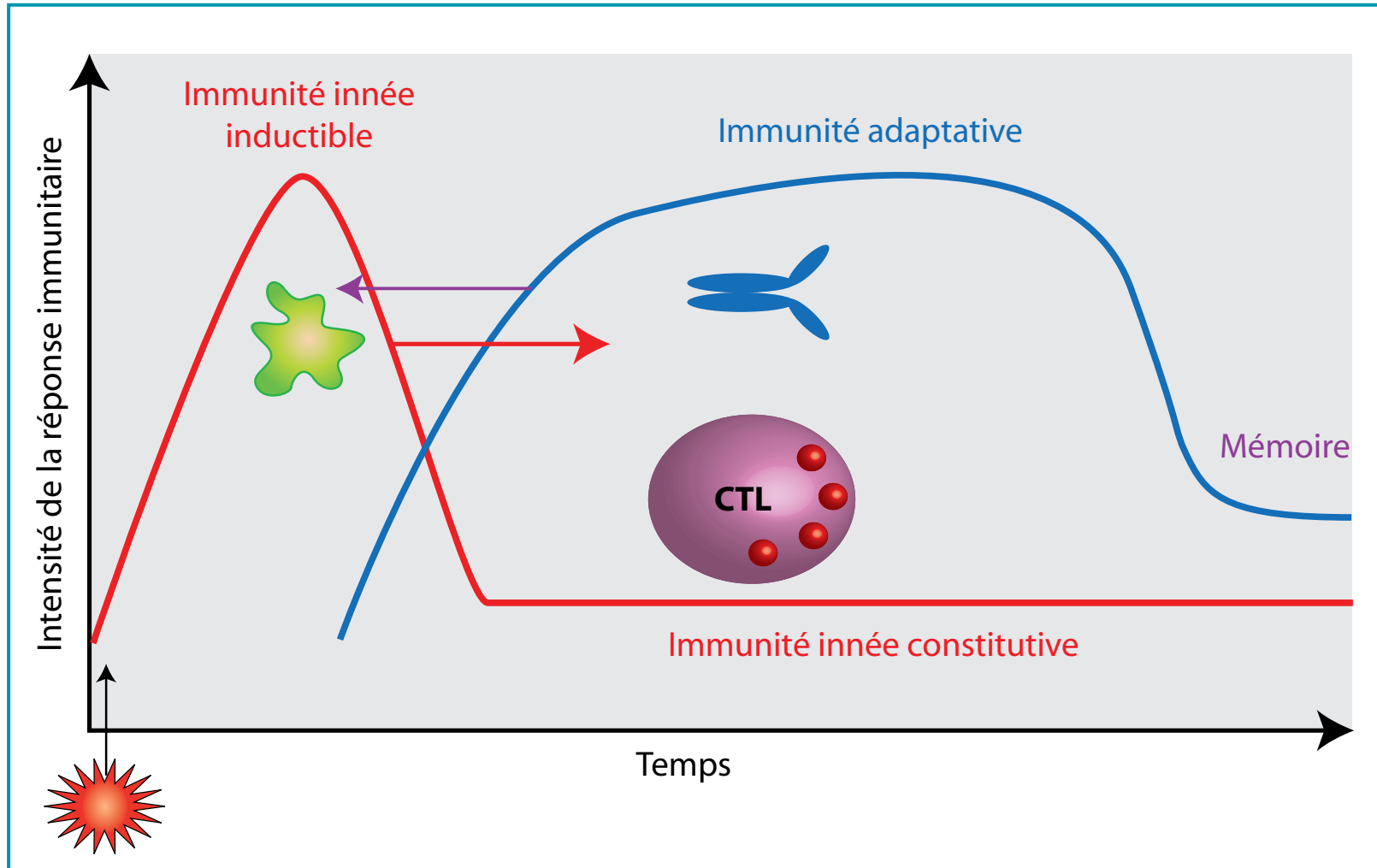
L'immunité de la peau



Origine hématopoïétique des cellules immunitaires

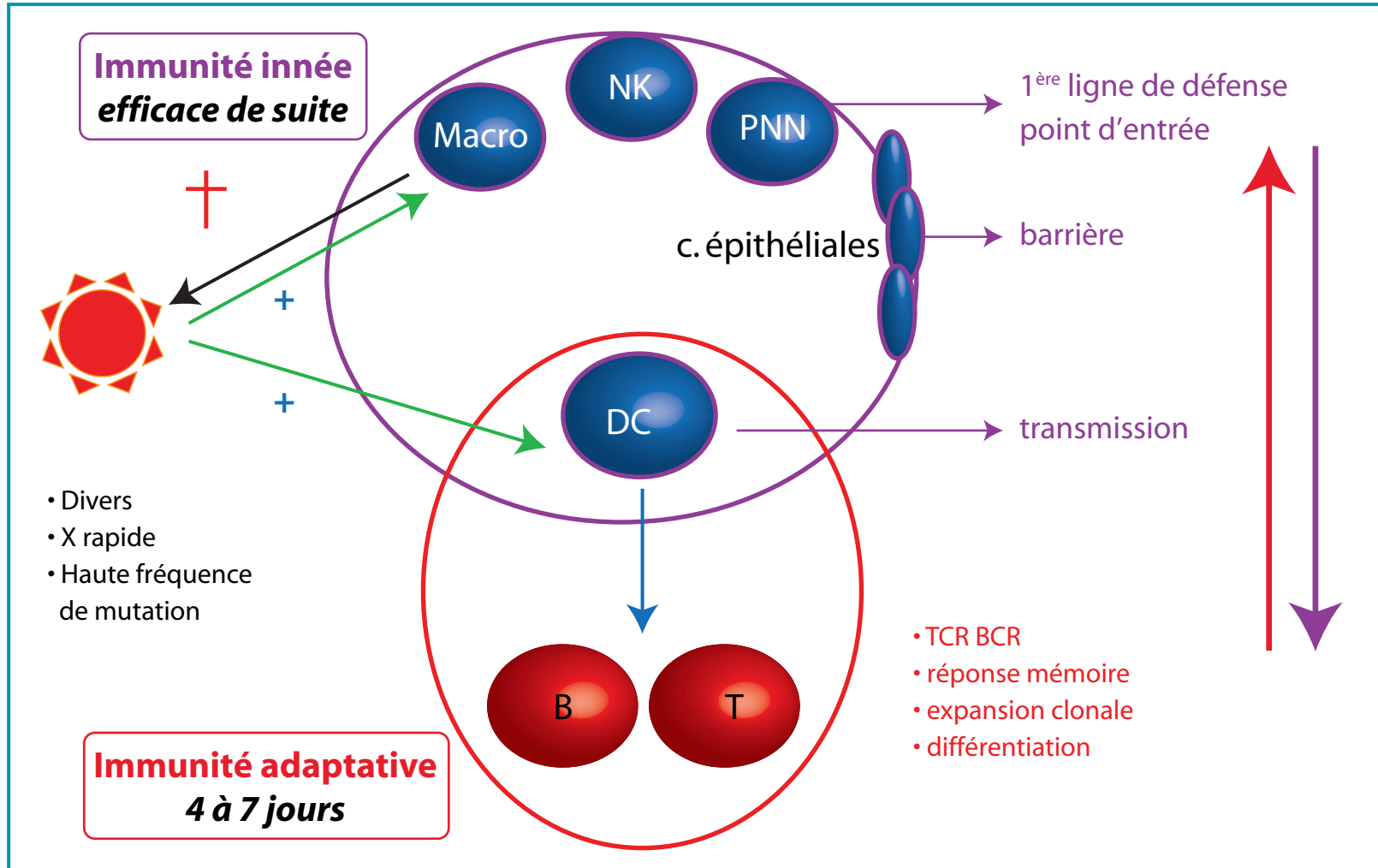


Immunité innée et immunité adaptative

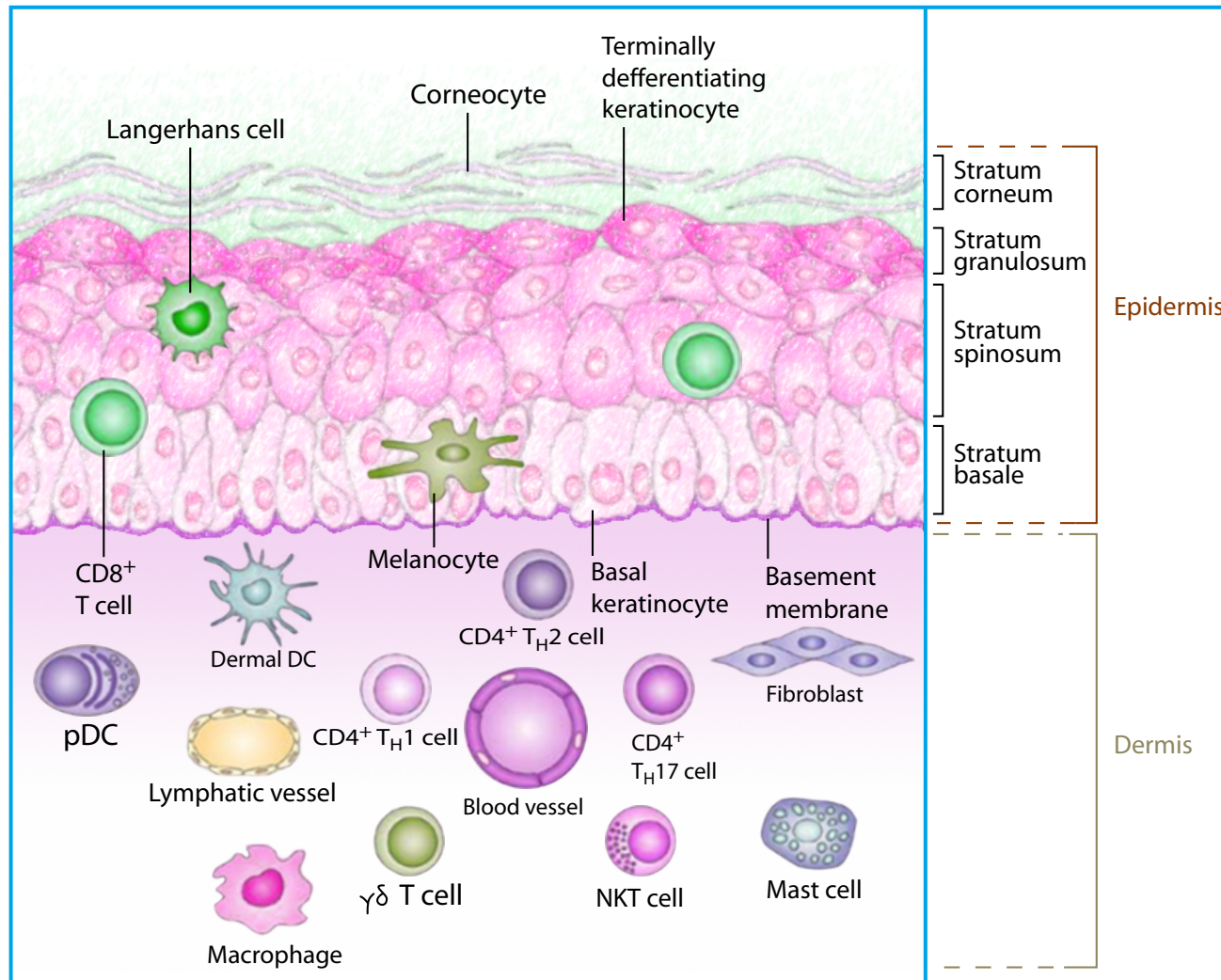


Immunité innée/adaptative

- ▶ Comment détecter le non-soi (et le détruire) et le distinguer du soi ?

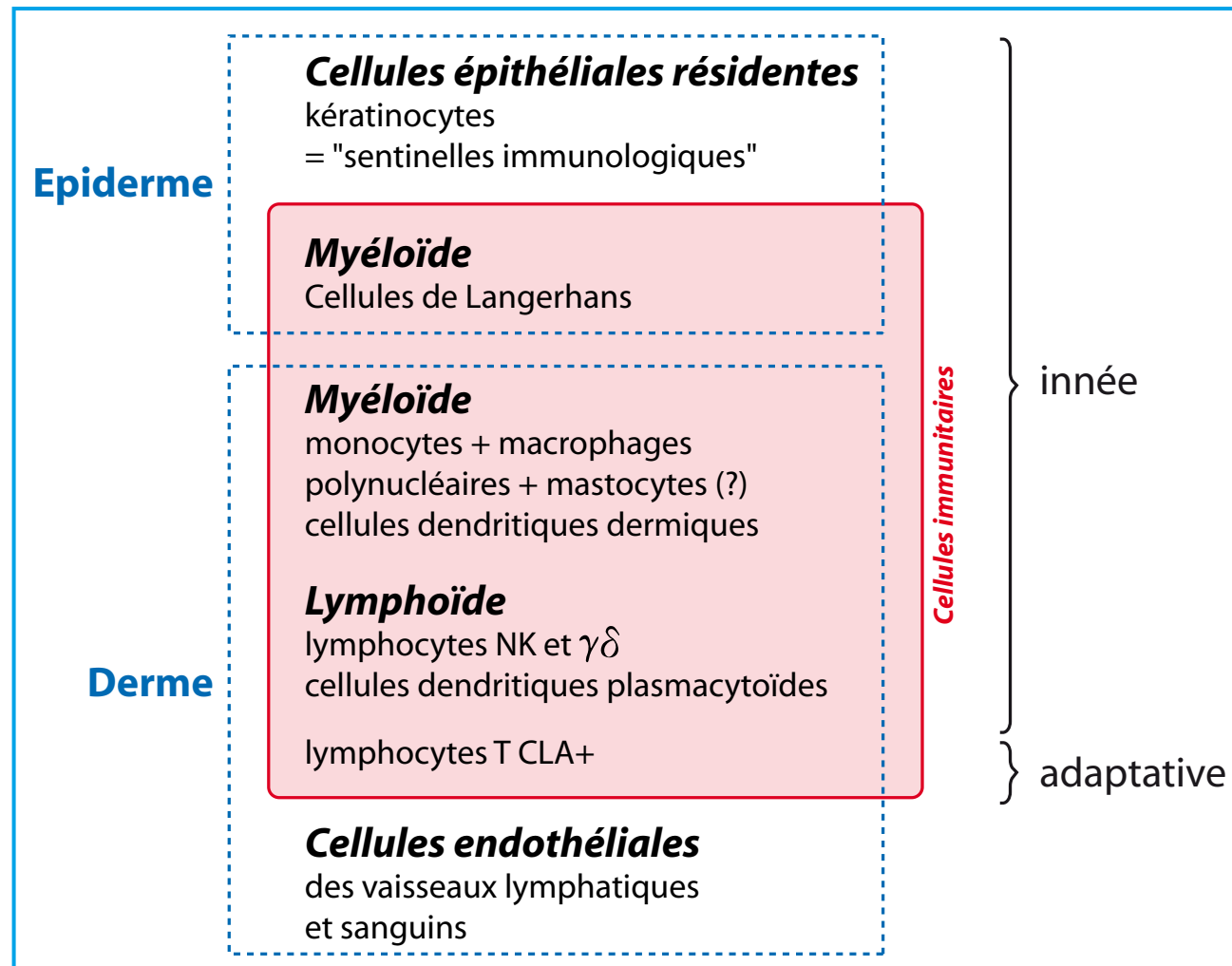


Anatomie et cellules effectrices de la peau

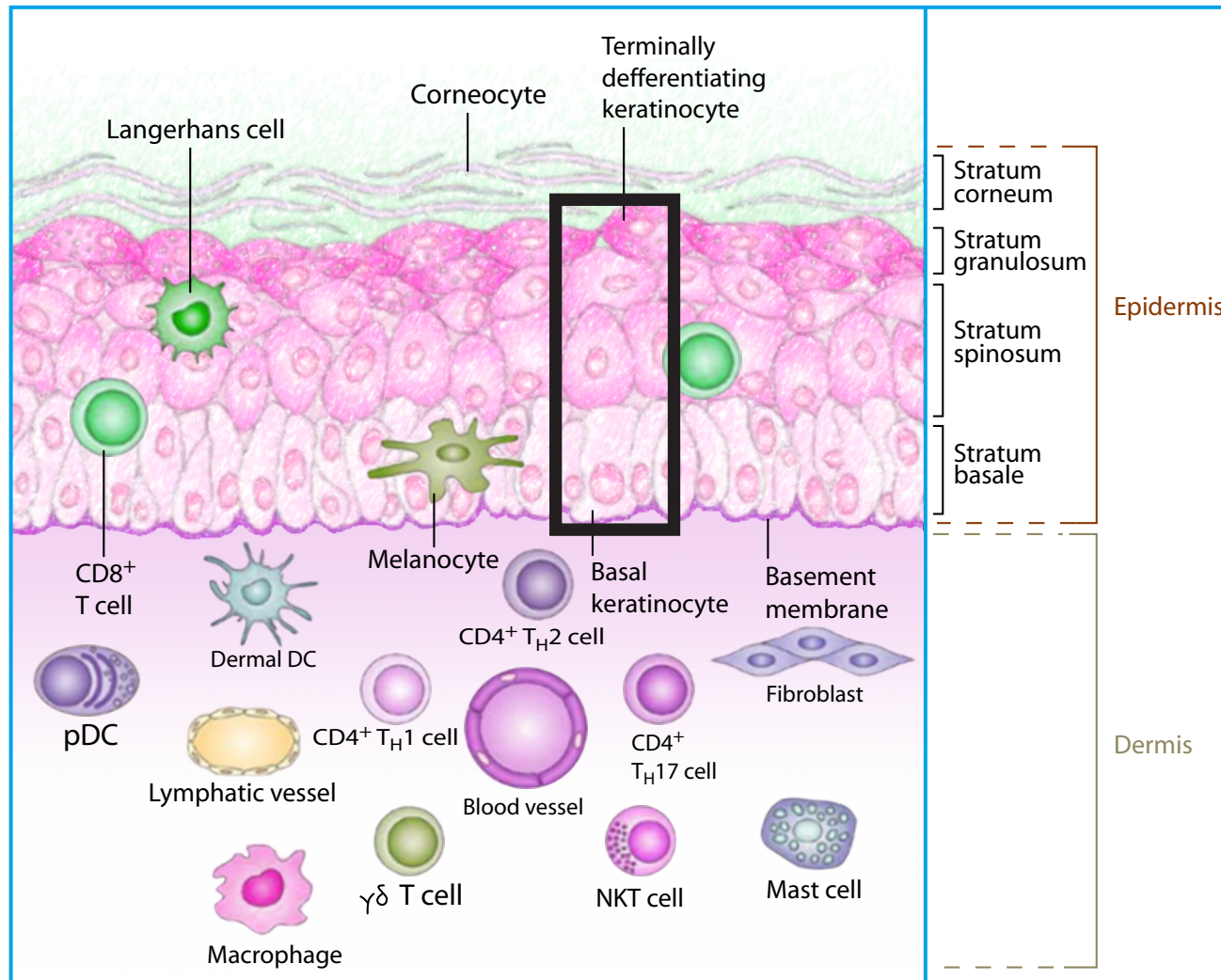


Nature Reviews 2009, 9, 679-691

Immunité de la peau : cellules effectrices



Anatomie et cellules effectrices de la peau



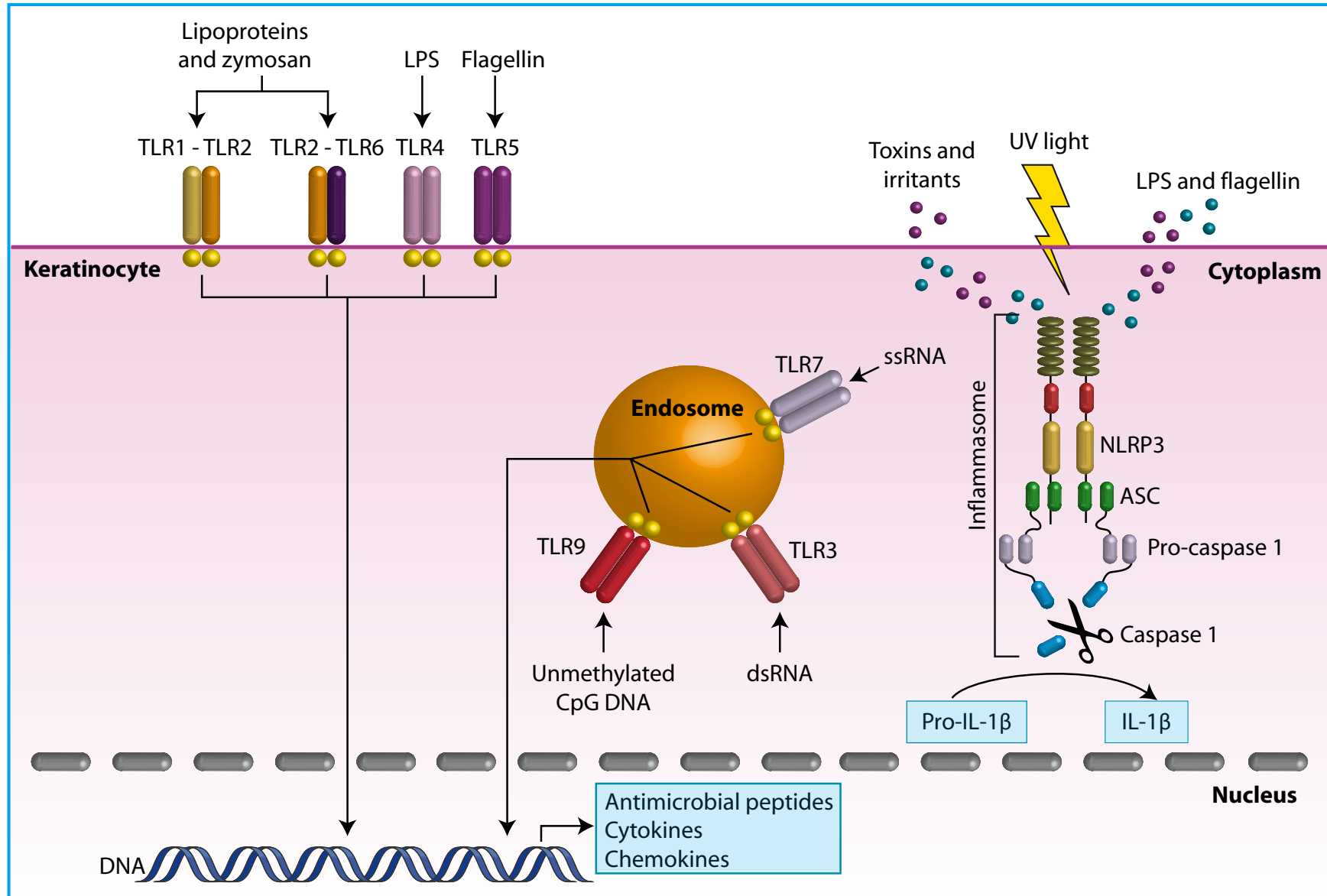
Nature Reviews 2009, 9, 679-691

▶ Les kératinocytes : sentinelles immunitaires

- ▷ Reconnaissent via des récepteurs de l'immunité innée
- ▷ (PRR = pattern recognition receptor)
 - les microorganismes
 - les toxines et irritants
- ▷ Libération de nombreuses cytokines et chémokines
 - recrutement d'autres cellules = inflammation
 - libération de peptides anti-microbiens : défensines
 - excès de prolifération dans le psoriasis (rôle IL-22)

▶ Les cellules de Langerhans

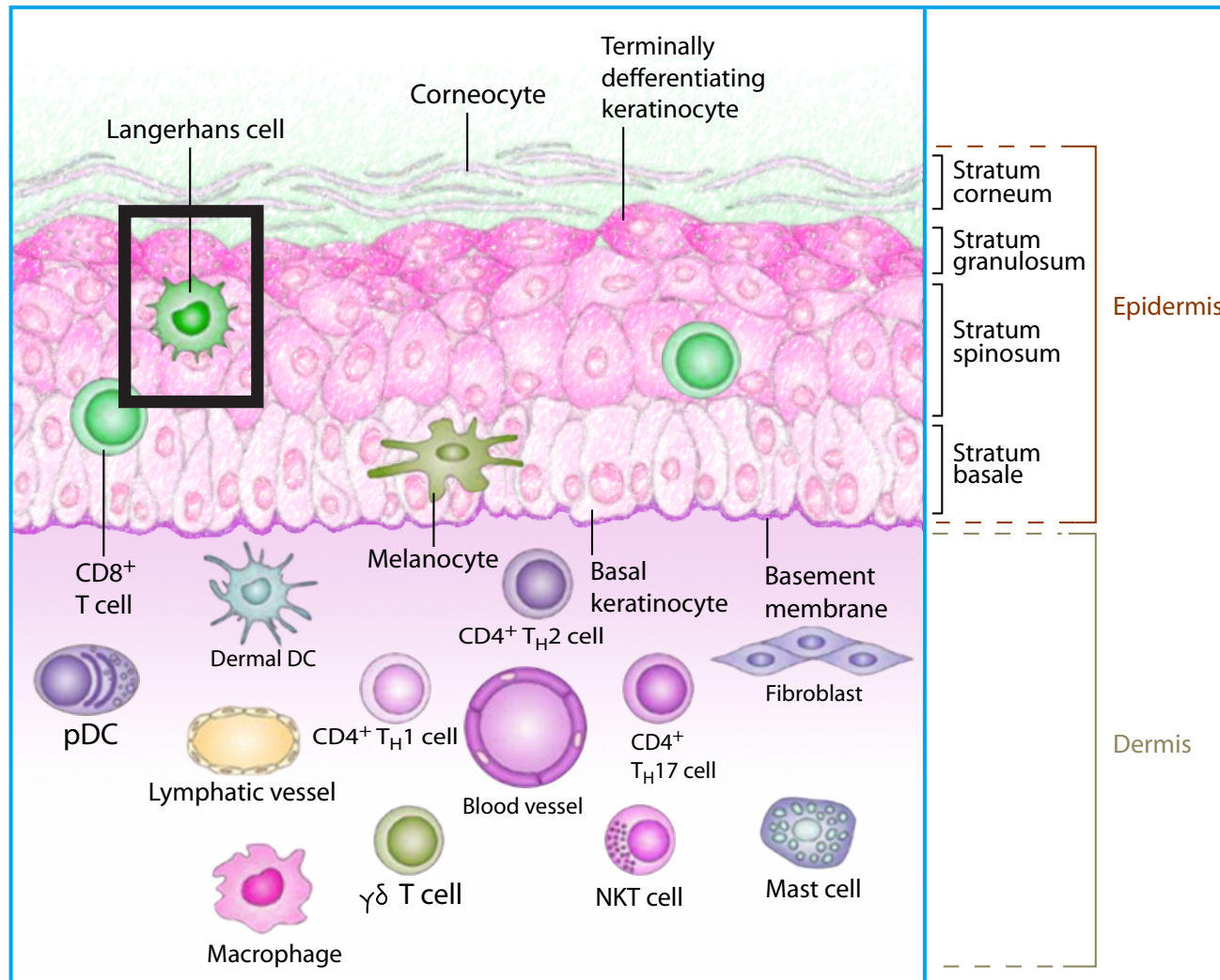
Les kératinocytes



Nature Reviews 2009, 9, 679

- ▶ **Les kératinocytes** sont des sentinelles qui reconnaissent les agents étrangers ou dangereux par des PRR (de la famille des Toll-like ou Nod-like récepteurs) et produisent alors des peptides antimicrobiens et des cytokines proinflammatoires + chimiokines.

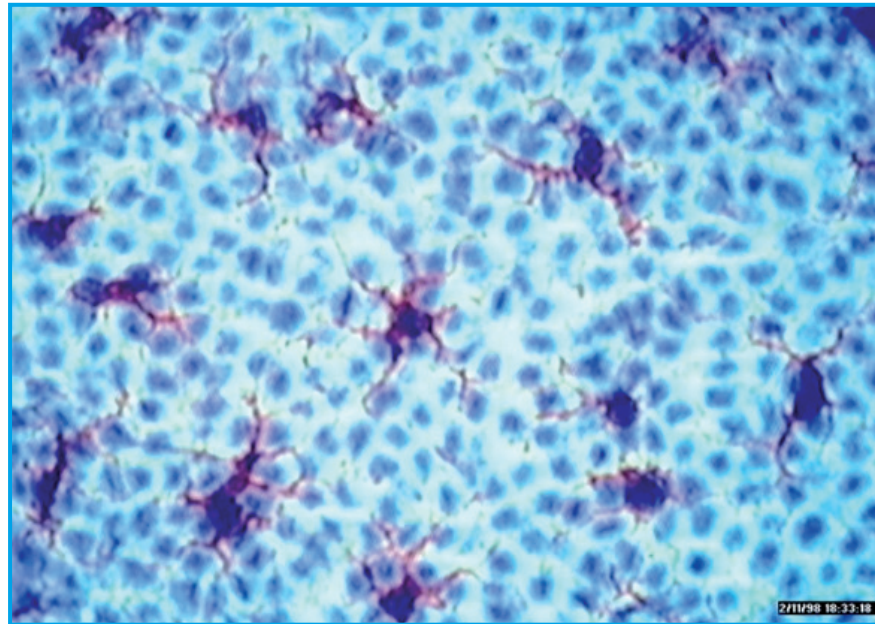
Anatomie et cellules effectrices de la peau



Nature Reviews 2009, 9, 679-691

Les cellules immunitaires de l'épiderme

- ▶ Des sentinelles immunitaires : les kératinocytes
- ▶ Des cellules présentatrices d'antigènes :
 - ▷ **Cellules de Langerhans**
 - ▷ Cellules dendritiques présentes majoritairement dans l'épiderme



Rappel : Les cellules présentatrices d'antigènes

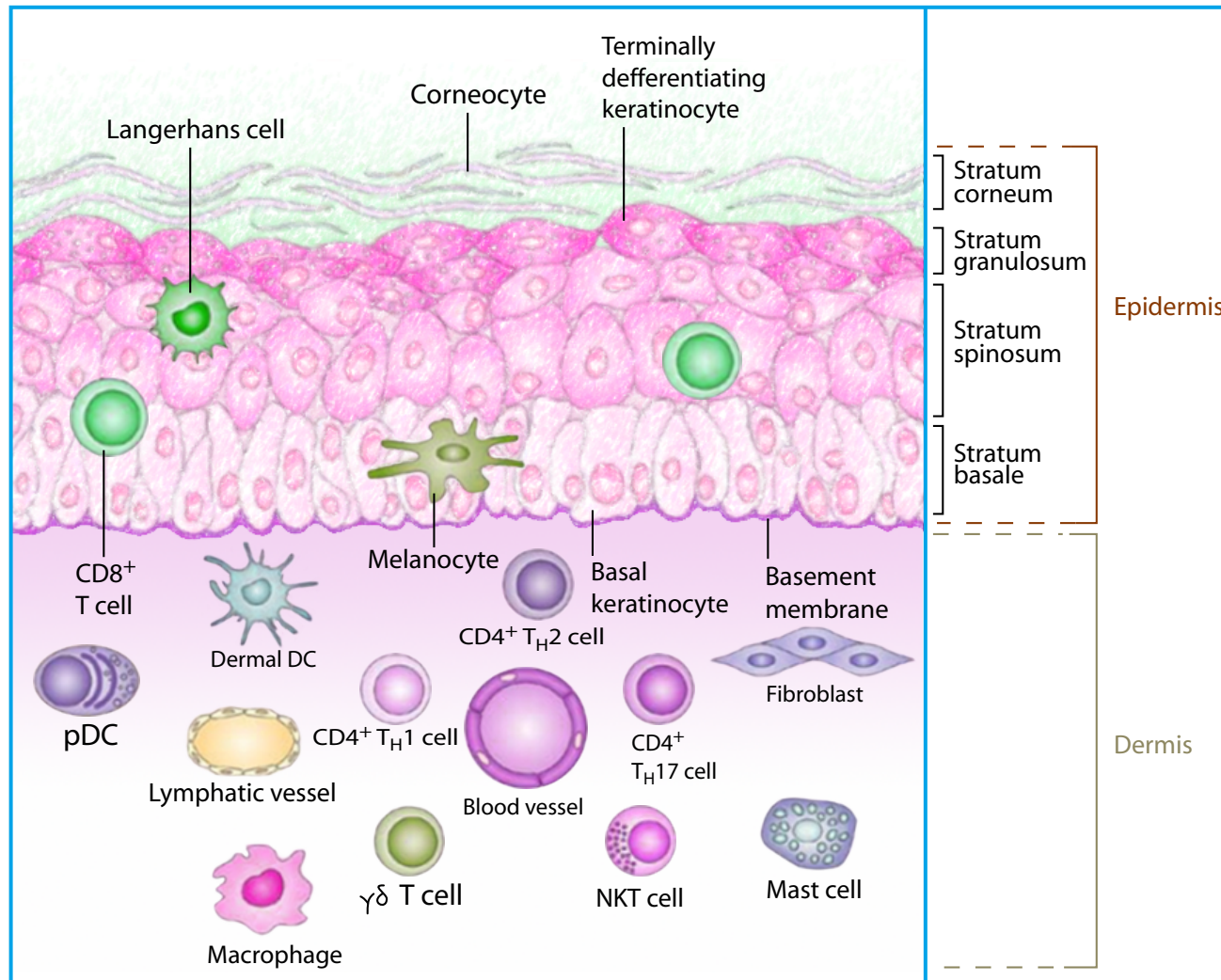
- ▶ **Définition : expriment CMH II** (augmentation après activation)
- ▶ **Expriment des molécules de costimulation** (augmentation après activation)
- ▶ **A l'origine des réponses T CD4+ (et CD8+)**
- ▶ **A l'interface entre réponses innée et adaptative**
- ▶ **Hétérogènes, dérivent de précurseurs myéloïdes**
 - ▷ Professionnelles : Cellules dendritiques, Macrophages, Lymphocytes B
 - ▷ Non professionnelles (CMH II induit après stimulation)
- ▶ **L'activation des lymphocytes T naïfs par les cellules dendritiques se fait dans le ganglion lymphatique drainant**
- ▶ **Seules les DC activent les LT naïfs car**
 - ▷ Expriment beaucoup de molécules de costimulation
 - ▷ Seules les DC en cours de maturation peuvent migrer dans les organes lymphoïdes

▶ Des sentinelles immunitaires : les kératinocytes

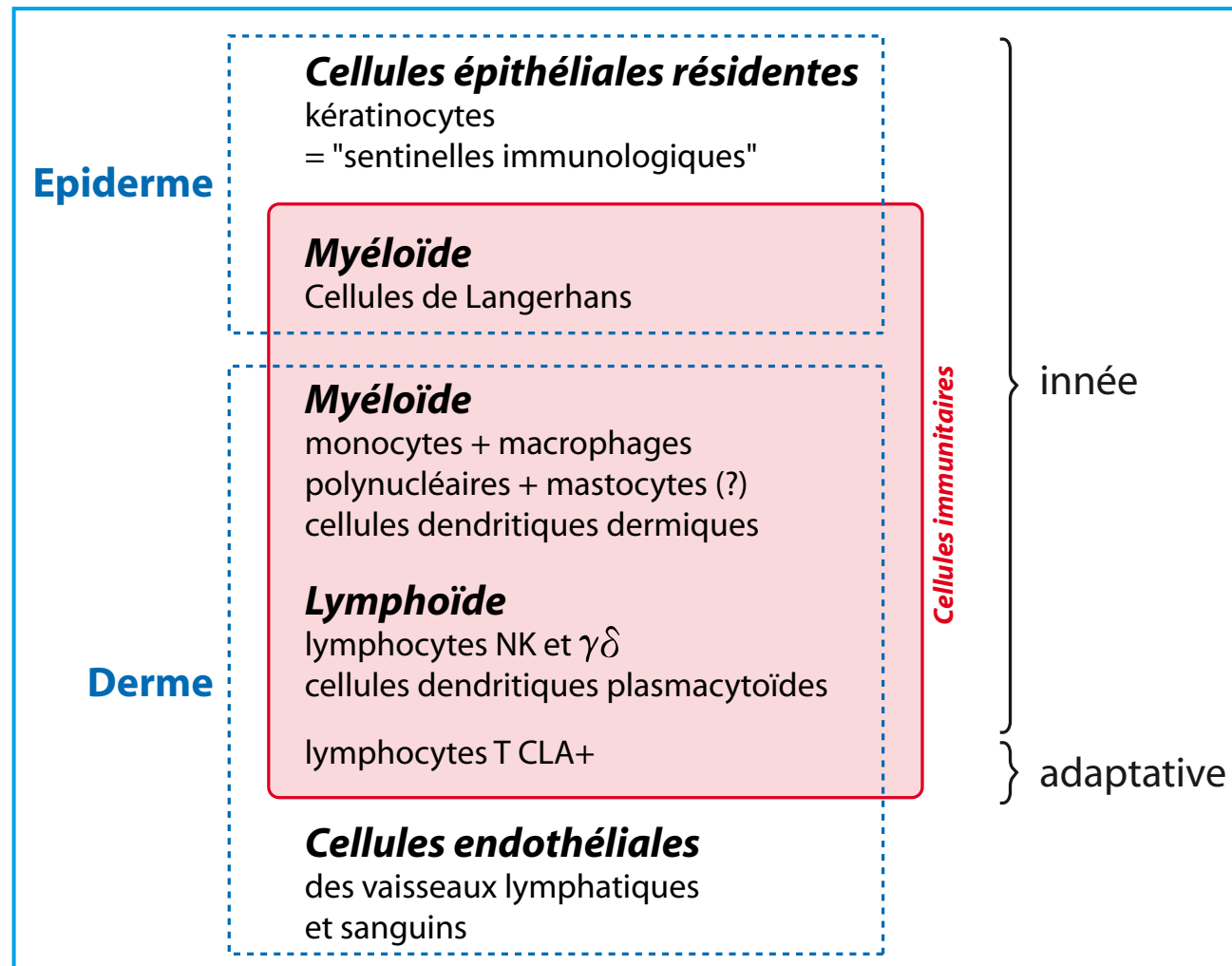
▶ Des cellules présentatrices d'antigènes :

- ▷ Cellules de Langerhans
- ▷ Cellules dendritiques présentes majoritairement dans l'épiderme
- ▷ Caractérisées par la présence de granules de Birbeck dans le cytoplasme et par l'expression de CD1a en surface
- ▷ Plutôt impliquées dans la tolérance et effet anti-inflammatoire (inhiberaient l'hypersensibilité de contact)

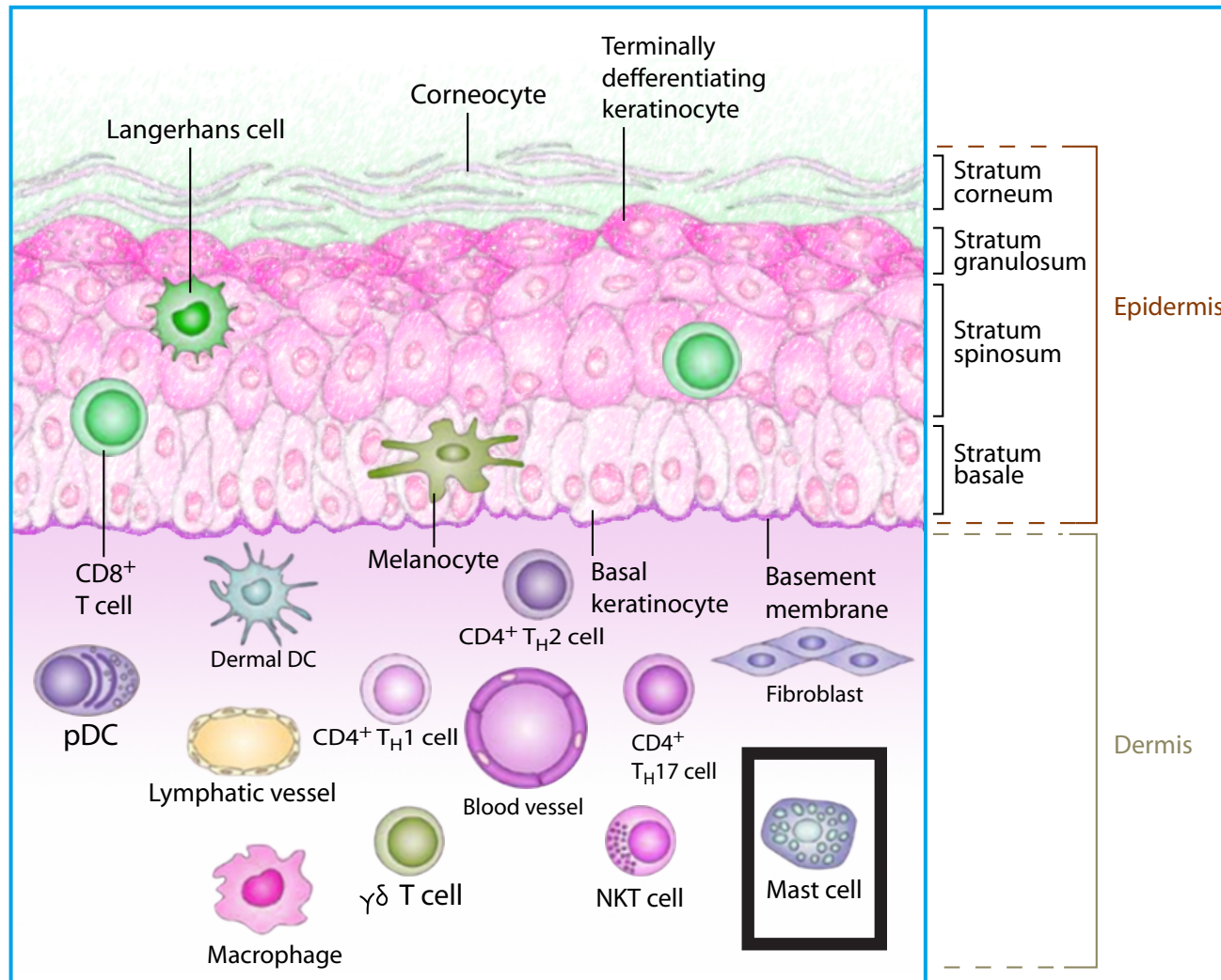
Anatomie et cellules effectrices de la peau



Immunité de la peau : cellules effectrices



Anatomie et cellules effectrices de la peau

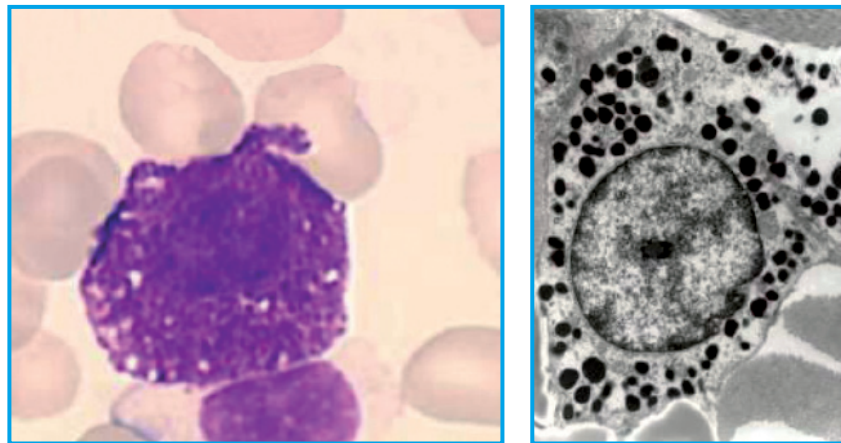


Nature Reviews 2009,
9, 679-691

Les cellules immunitaires du derme : Cellules de l'immunité innée

► Le mastocyte

- ▷ Cellules riches en gros granules contenant des amines vasoactives (histamine++) libérés lorsqu'ils sont stimulés
- ▷ Expression constitutive de FcεRI
- ▷ Dispersés dans l'organisme, surtout au niveau des muqueuses
- ▷ Grande hétérogénéité en fonction de la localisation tissulaire
- ▷ Rôle physiologique dans l'inflammation
- ▷ Equivalent circulant du mastocyte : le polynucléaire basophile (lignée distincte)

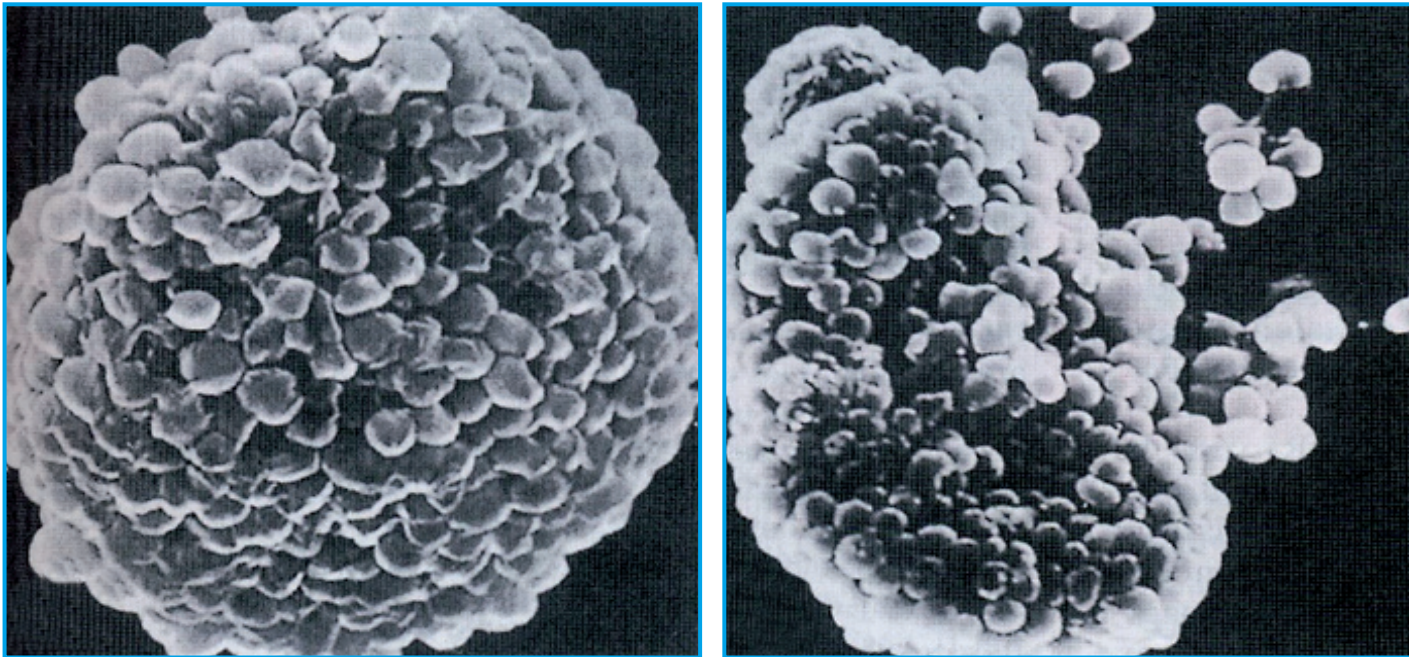


Mastocyte médullaire

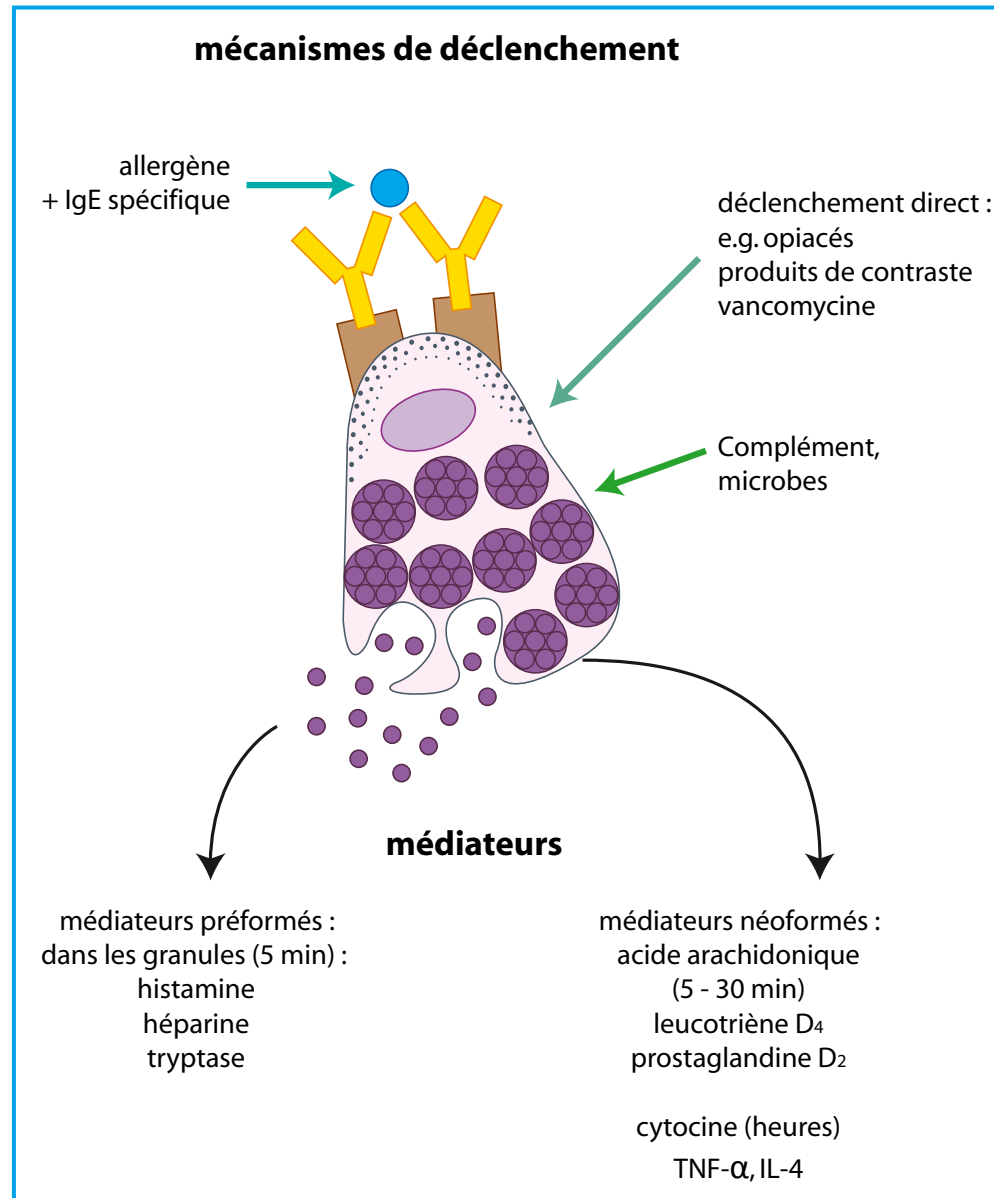
Les cellules immunitaires du derme : Cellules de l'immunité innée

► Mastocytes

- ▷ Expriment le récepteur aux IgE $Fc\epsilon RI$
- ▷ Dégranulation et libération de médiateurs (histamine) responsables des manifestations cliniques précoces de la réaction allergique

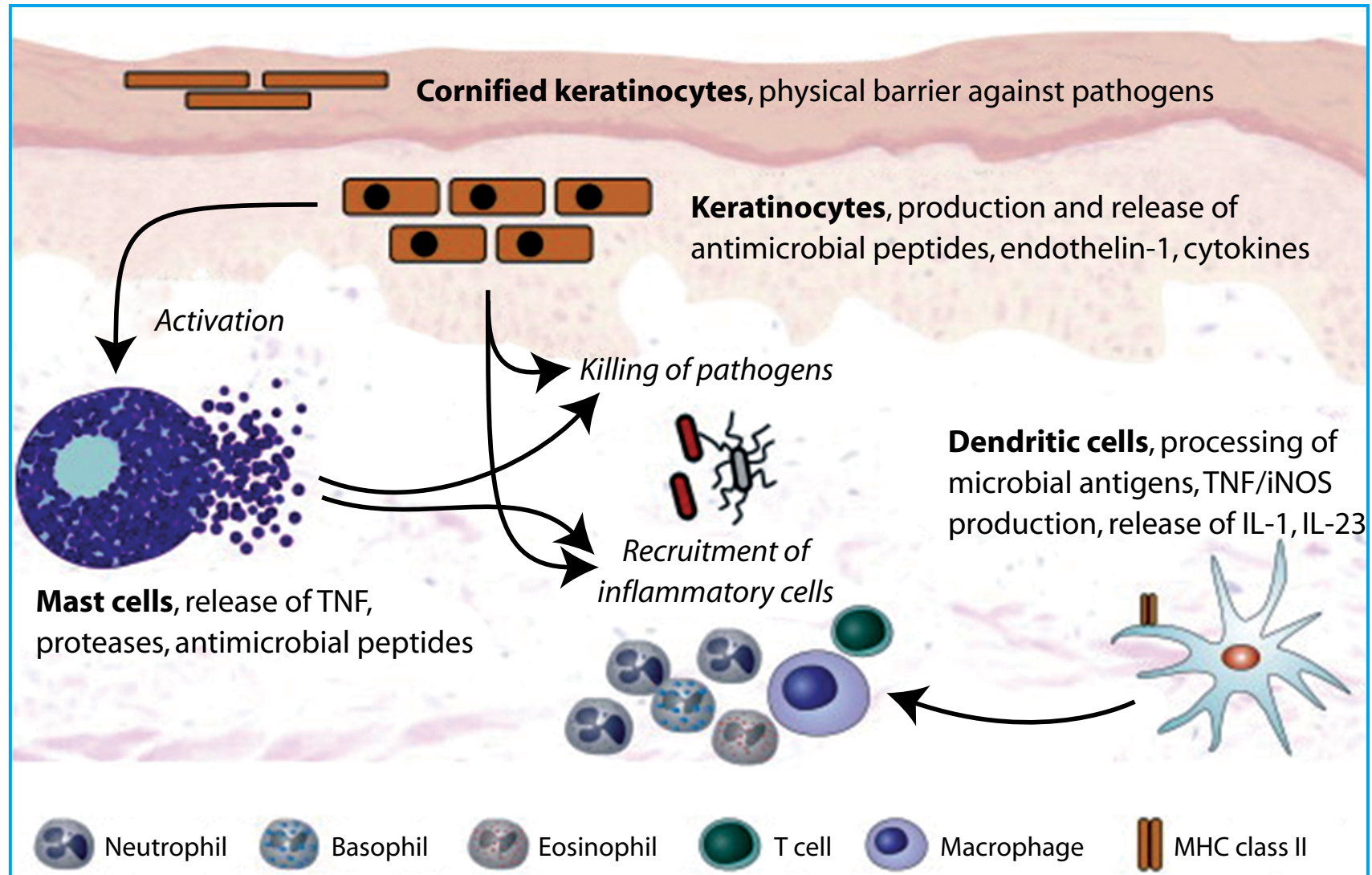


Libération des médiateurs des mastocytes



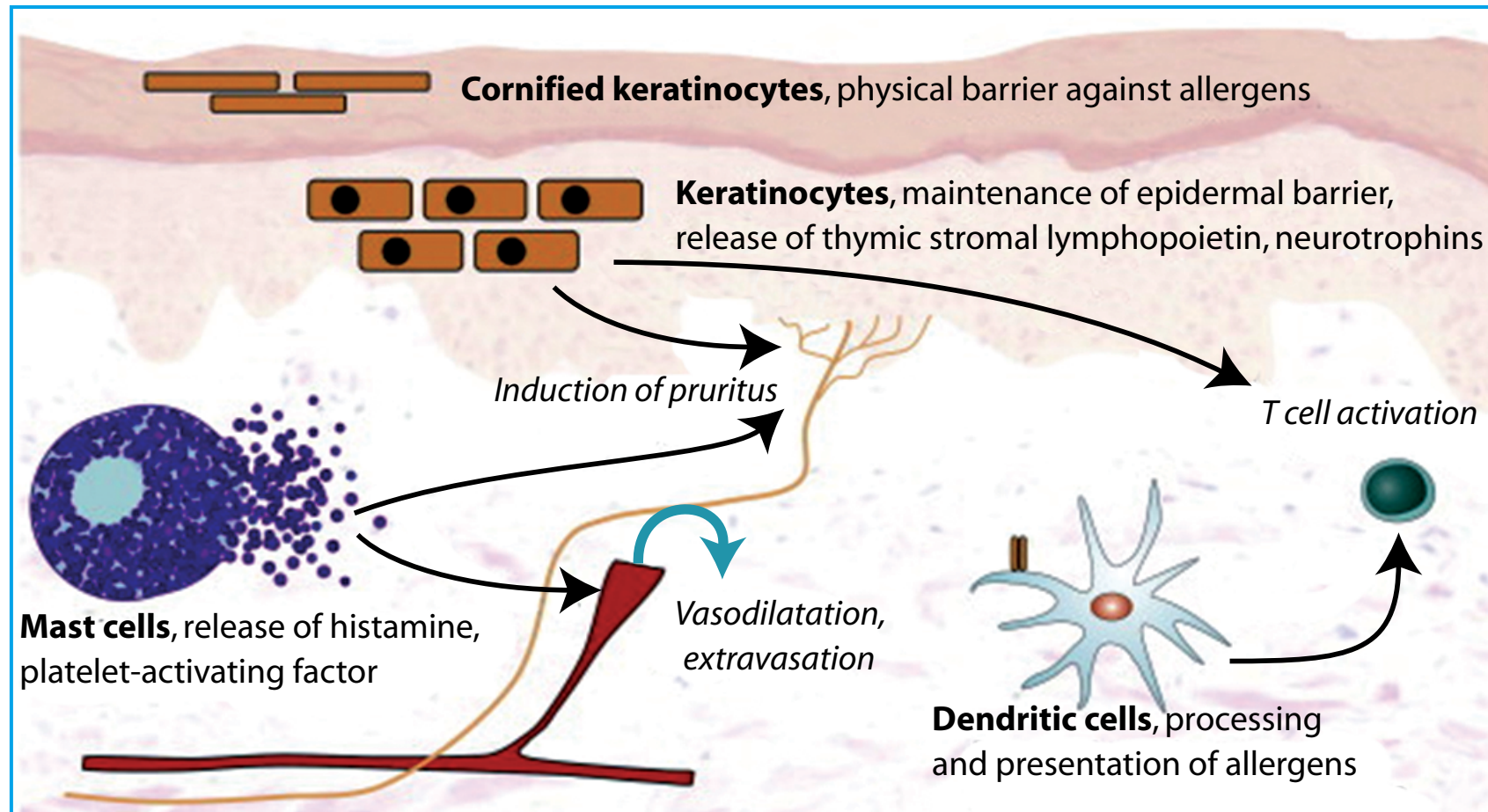
Rôle protecteur : défense anti-microbienne

► Innate immunity



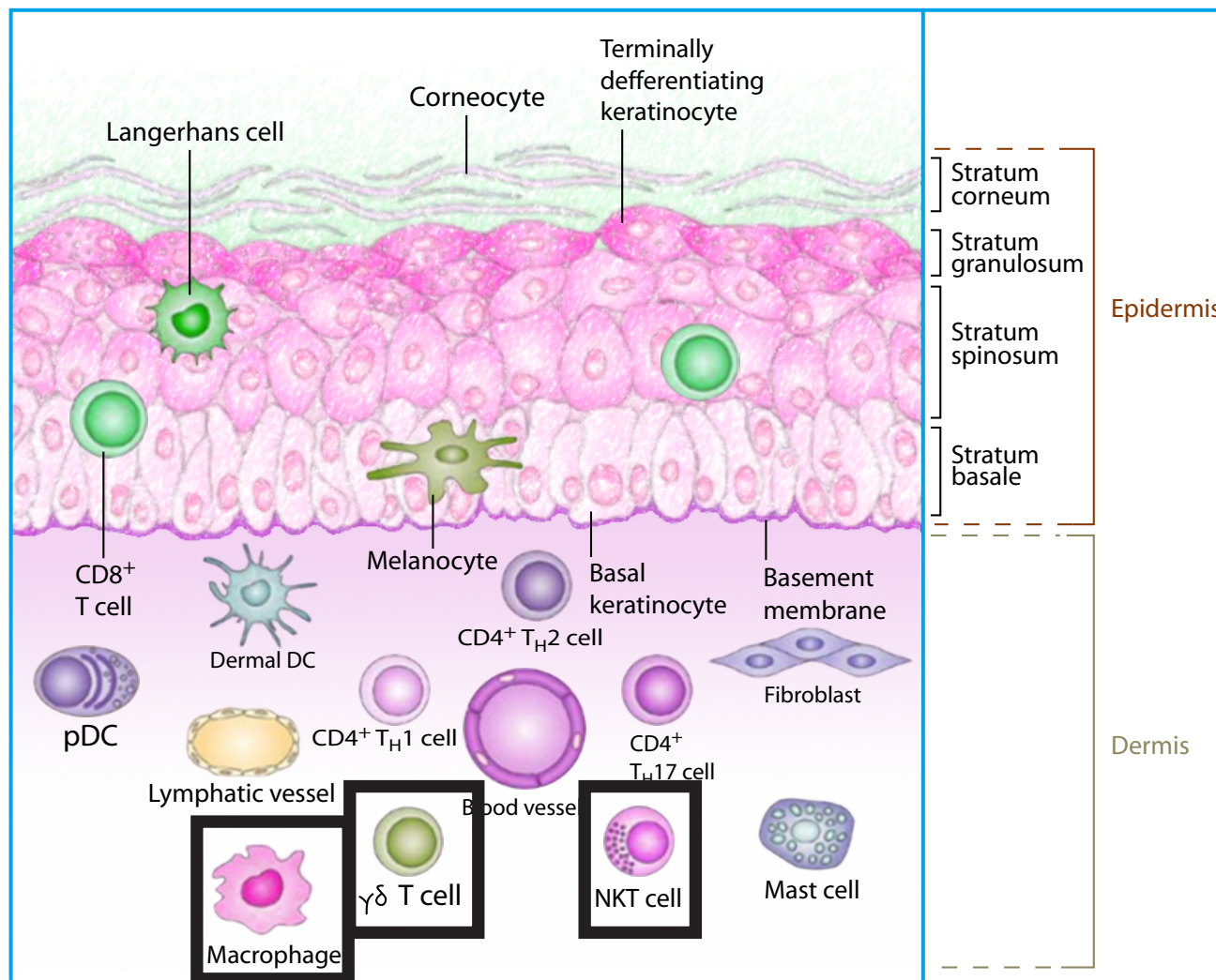
Rôle néfaste : hypersensibilité de type I (allergie)

► Allergy



Current Opinion in immunology

Anatomie et cellules effectrices de la peau



Nature Reviews 2009,
9, 679-691

▶ **Macrophages (histiocytes) :**

- ▷ Phagocytose des microorganismes
- ▷ Réparation tissulaire (facteurs de croissance)

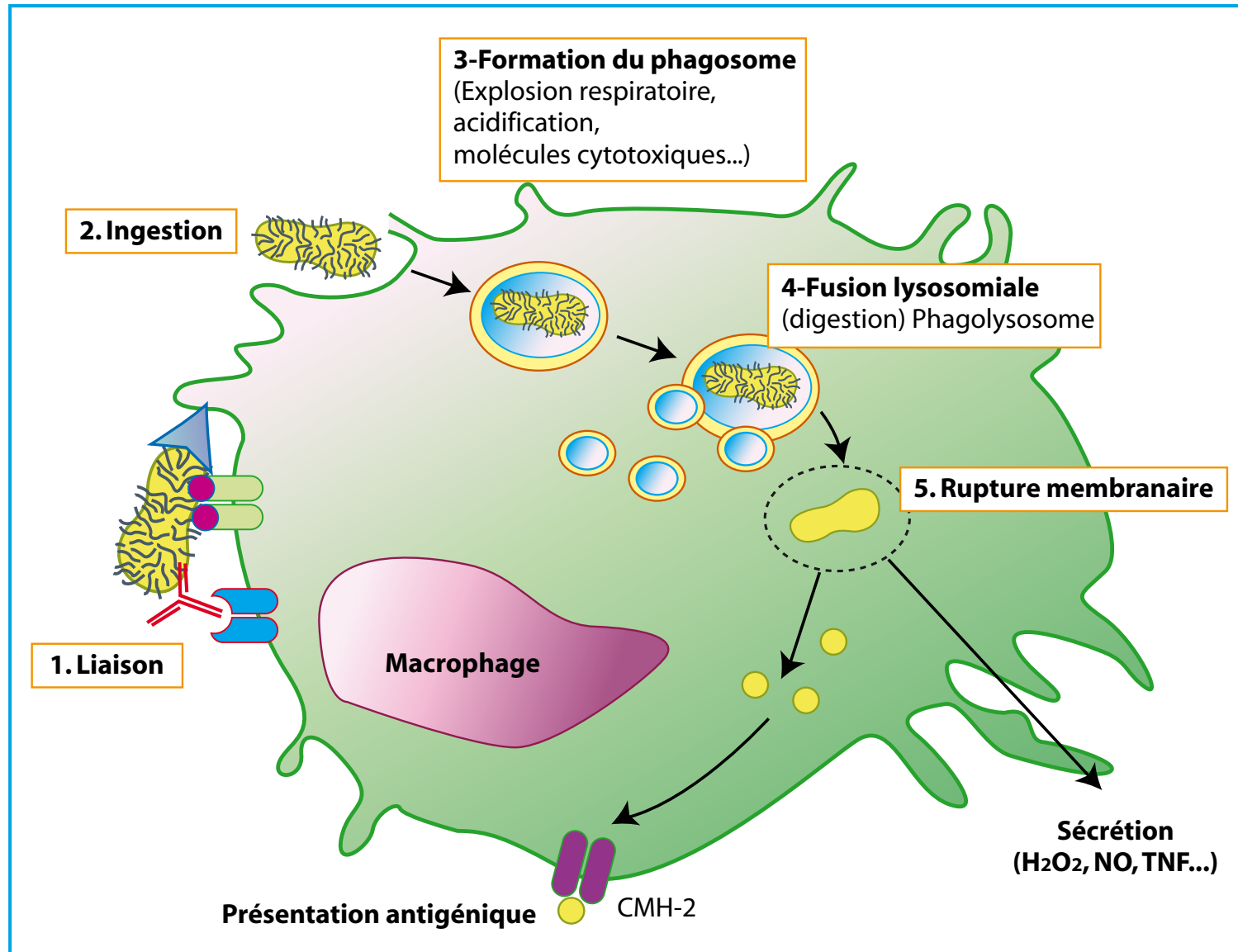
▶ **Lymphocytes NKT et $\gamma\delta$:**

- ▷ Lymphocytes non conventionnels (pas de TCR $\alpha\beta$)
- ▷ Cellules de l'immunité innée
- ▷ Fonction exacte ?

▶ **PDC :**

- ▷ Cellules dendritiques d'origine lymphoïde
- ▷ Rôle dans les infections virales via la sécrétion d'IFN type I

Phagocytose (macrophages)



E. Metchnikoff

▶ **Macrophages (histiocytes) :**

- ▷ Phagocytose des microorganismes
- ▷ Réparation tissulaire (facteurs de croissance)

▶ **Lymphocytes NKT et $\gamma\delta$:**

- ▷ Lymphocytes non conventionnels (pas de TCR $\alpha\beta$)
- ▷ Cellules de l'immunité innée
- ▷ Fonction exacte ?

▶ **PDC :**

- ▷ Cellules dendritiques d'origine lymphoïde
- ▷ Rôle dans les infections virales via la sécrétion d'IFN type I

Les cellules immunitaires du derme : immunité innée

▶ **Processus mis en jeu :**

- ▷ **Inflammation** → rôle des cellules résidentes et de l'endothélium
- ▷ Destruction de l'agent étranger
- ▷ Mise en route de la réponse adaptative

▶ **Polynucléaires**

▶ Les cellules présentatrices d'antigènes : **Cellules dendritiques dermiques**

Inflammation

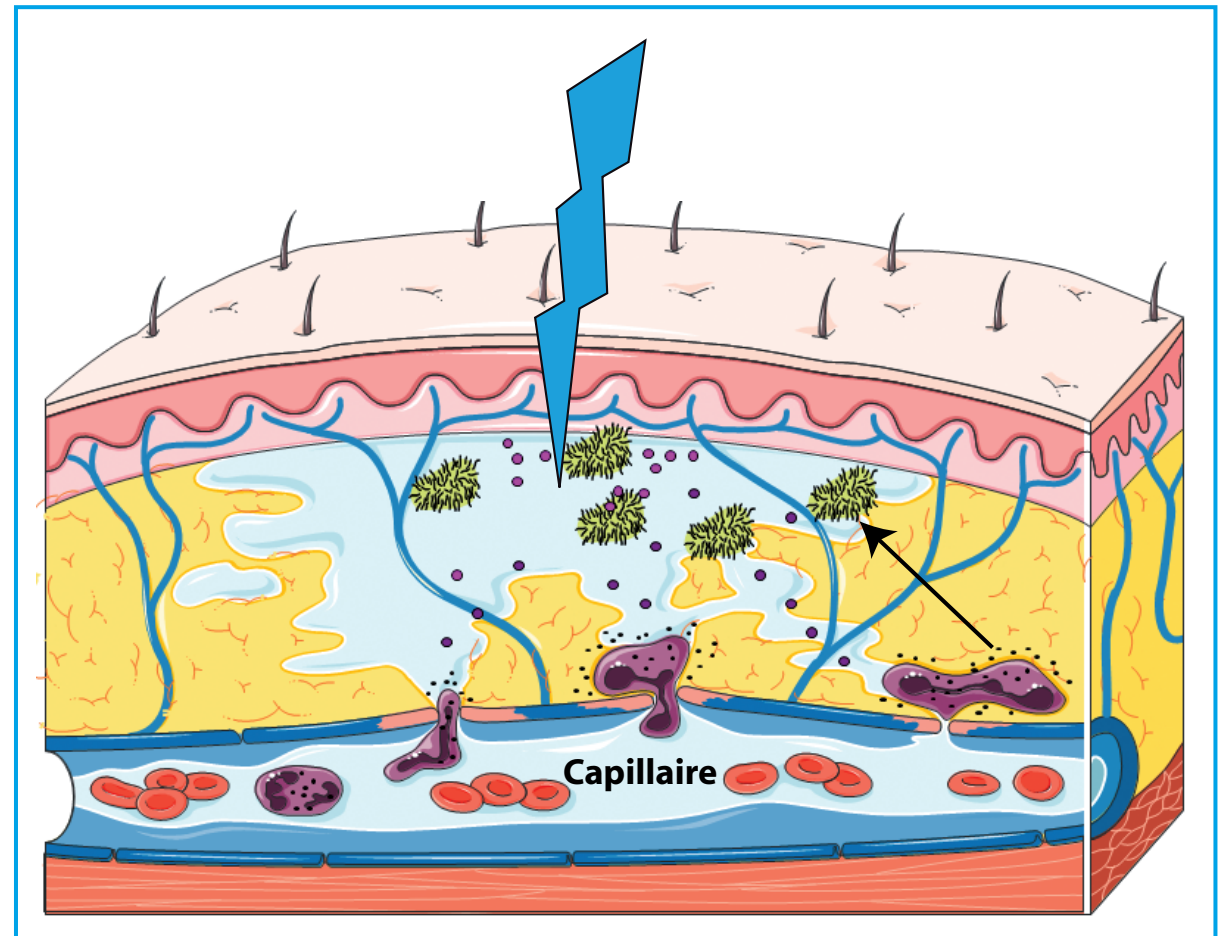
- ▶ Vasodilatation, élévation du volume sanguin local : tuméfaction (*tumor*)
→ chauffe le tissu et le fait rougir : rougeur (*rubor*), chaleur (*calor*) et douleur (*dolor*)

- ▶ 4. Migration des leucocytes

3. Extravasation
des leucocytes

2. Augmentation de
la perméabilité capillaire,
exsudat

1. Vasodilatation



Inflammation

▶ Initiée par :

- ▷ Infection ou lésion
- ▷ Cellules présentes localement, ex : kératinocytes

▶ Médiée par :

- ▷ Cellules de l'immunité innée : PMN puis Macro/DC puis lymphocytes T mémoires (→ génération locale de Th17)
- ▷ Et des médiateurs solubles

▶ Buts :

- ▷ Eliminer le facteur à l'origine du stress
- ▷ Mettre en route la réponse immune adaptative (DC)
- ▷ Permettre la réparation tissulaire

▶ Suivie de :

- ▷ La résolution de l'inflammation (apoptose des PMN, phagocytose par les macrophages qui produisent de l'IL-10)

Les cellules immunitaires du derme : immunité innée

▶ **Processus mis en jeu :**

- ▶ **Inflammation** → rôle des cellules résidentes et de l'endothélium
- ▶ Destruction de l'agent étranger
- ▶ Mise en route de la réponse adaptative

▶ **Polynucléaires**

▶ Les cellules présentatrices d'antigènes : **Cellules dendritiques dermiques**

Les cellules immunitaires du derme : Cellules de l'immunité innée

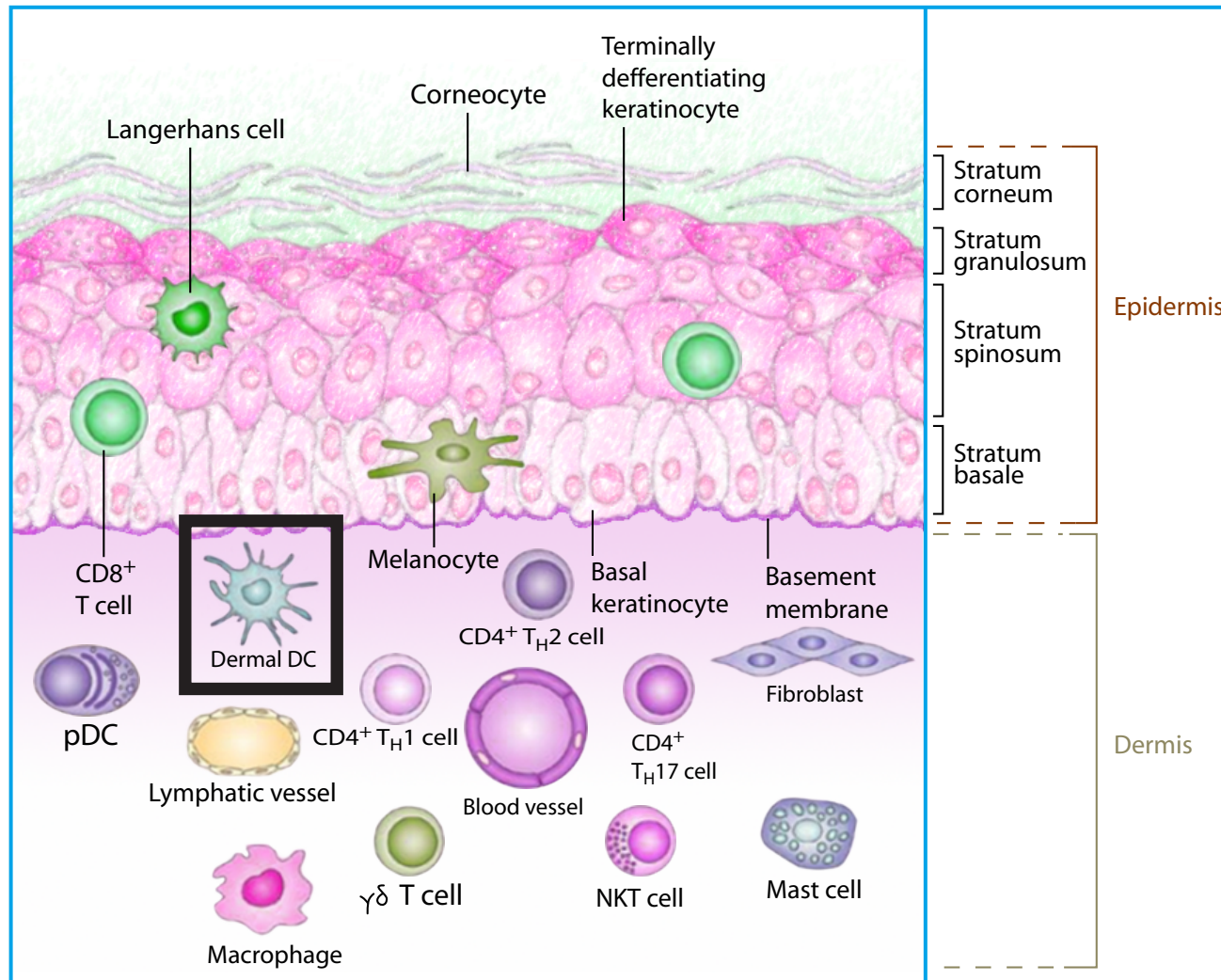
▶ Polynucléaires neutrophiles :

- ▷ Pas présents dans la peau normale
- ▷ Les premières cellules immunitaires qui arrivent sur le site en cas d'infection
→ phagocytose et destruction des microorganismes
- ▷ Infiltration de PMN (pustules) : psoriasis vulgaire

▶ Polynucléaires éosinophiles :

- ▷ Pas présents dans la peau normale
- ▷ Activés par l'IL-5 (secrétée par les Th2)
- ▷ Présents en cas de dermatite atopique, infections par les parasites

Anatomie et cellules effectrices de la peau



Nature Reviews 2009, 9, 679-691

▶ **Processus mis en jeu :**

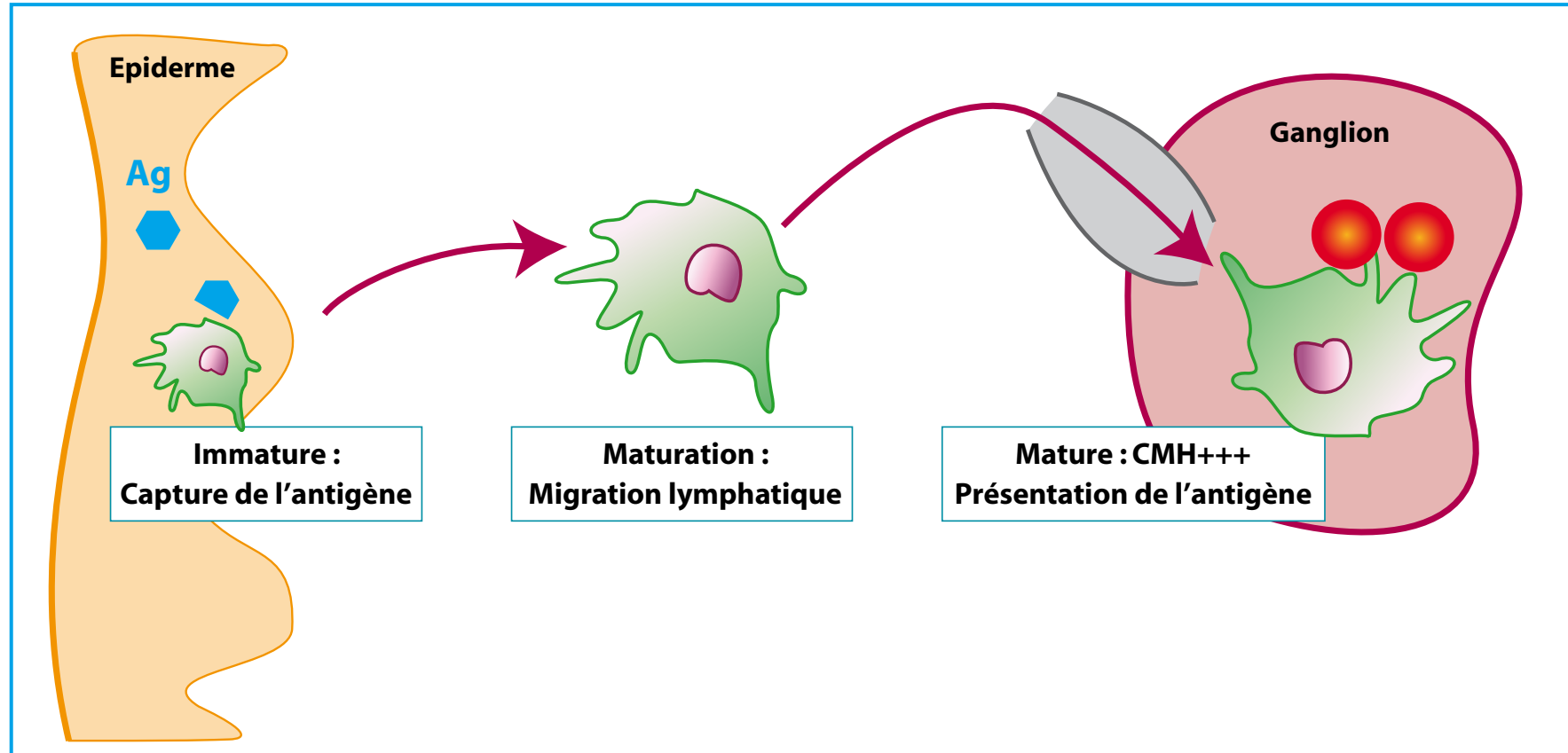
- ▷ **Inflammation** → rôle des cellules résidentes et de l'endothélium
- ▷ Destruction de l'agent étranger
- ▷ Mise en route de la réponse adaptative

▶ **Polynucléaires**

▶ Les cellules présentatrices d'antigènes :

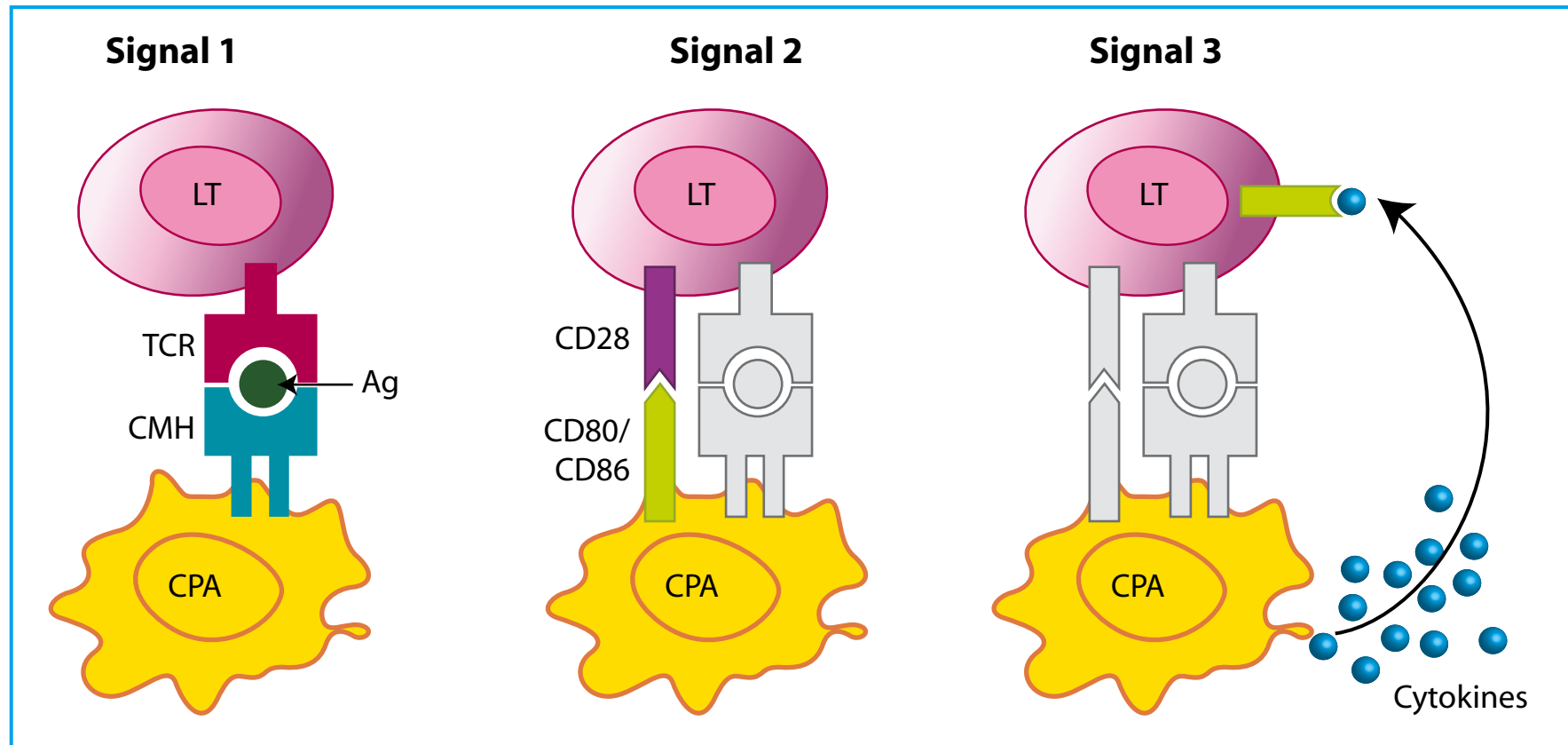
- ▷ **Cellules dendritiques dermiques** captent les antigènes, migrent dans les ganglions et activent les LT
- ▷ Existent à l'état immature et mature
- ▷ Impliquées dans la dermatite allergique de contact
- ▷ Lien immunité innée-immunité adaptative

Migration des DC aux ganglions lymphoïdes



Présentation de l'antigène et activation des T naïfs

Les 3 signaux nécessaires à l'activation du LT naïf



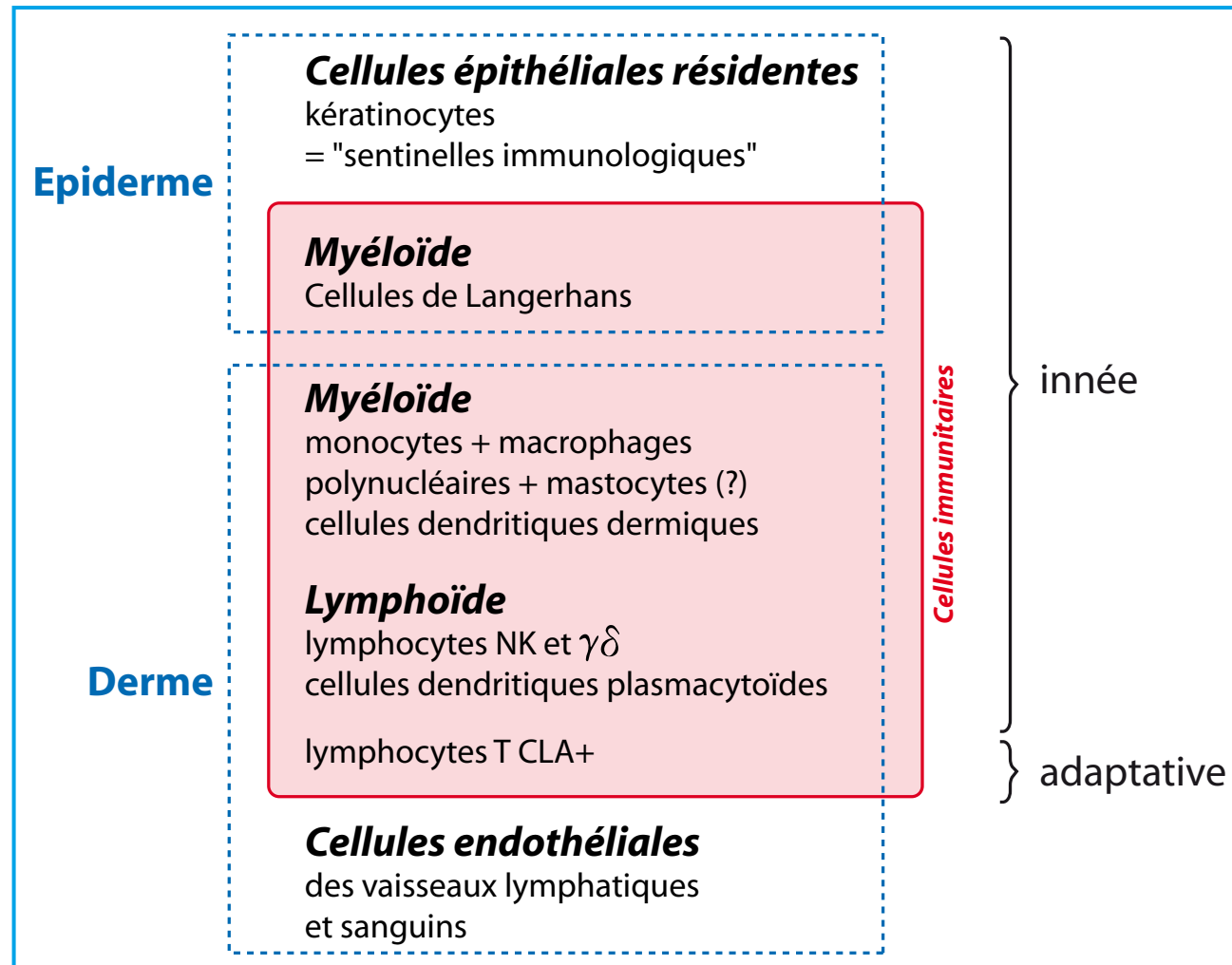
Adapté de Gutcher et Becher, 2007.

► **Le signal 1 :**
interaction
CMH/peptide & TCR
→ spécificité

► **Le signal 2 :**
interaction molécules
de costimulation et
leur(s) récepteur(s)
→ différenciation
en effecteur

► **Le signal 3 :**
cytokines
environnantes
→ polarisation
(Th1, Th2, Th17)

Immunité de la peau : cellules effectrices



▶ Lymphocytes B

▶ Lymphocytes T conventionnels (TCR $\alpha\beta$)

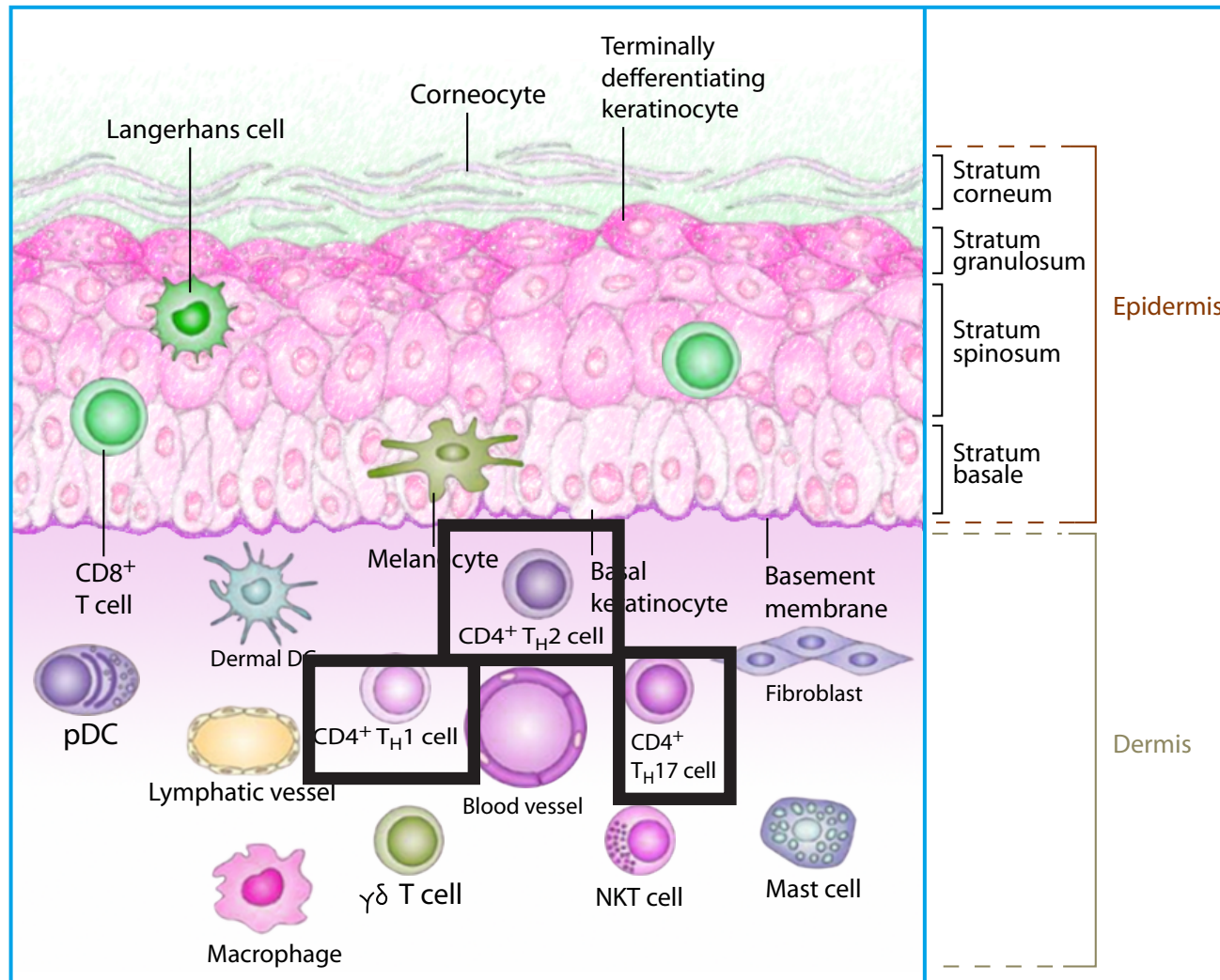
▶ Epiderme

- ▷ LT mémoire $\alpha\beta$

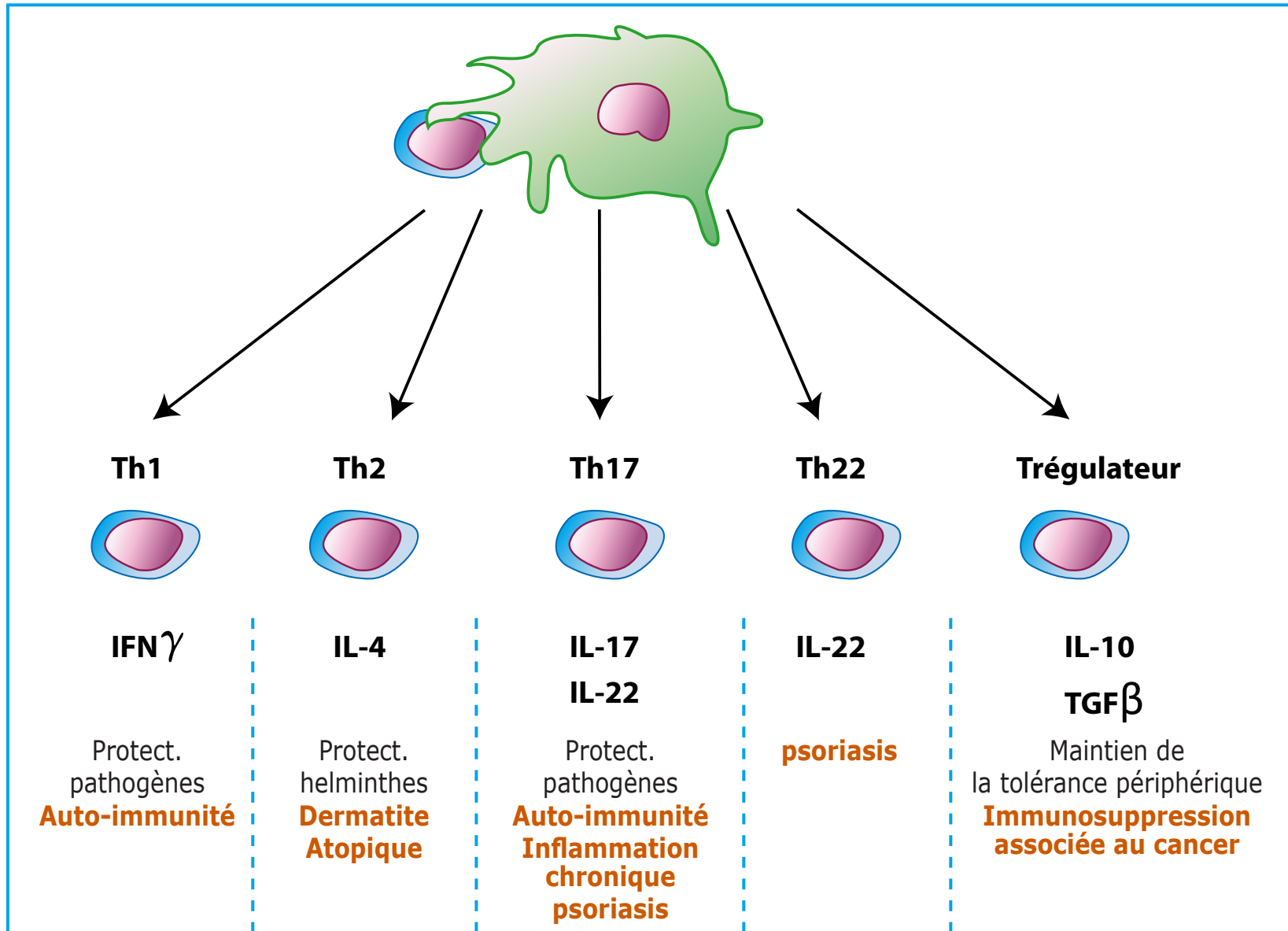
▶ Derme

- ▷ CD4+ et CD8+
- ▷ LT du derme sont 2X plus en nombre que dans le sang
- ▷ Expriment CLA (cutaneous lymphocyte associated antigen)
- ▷ Position stratégique : première ligne de défense
- ▷ Phénotype mémoire
- ▷ Th1, Th2, Th17, Th22, Treg

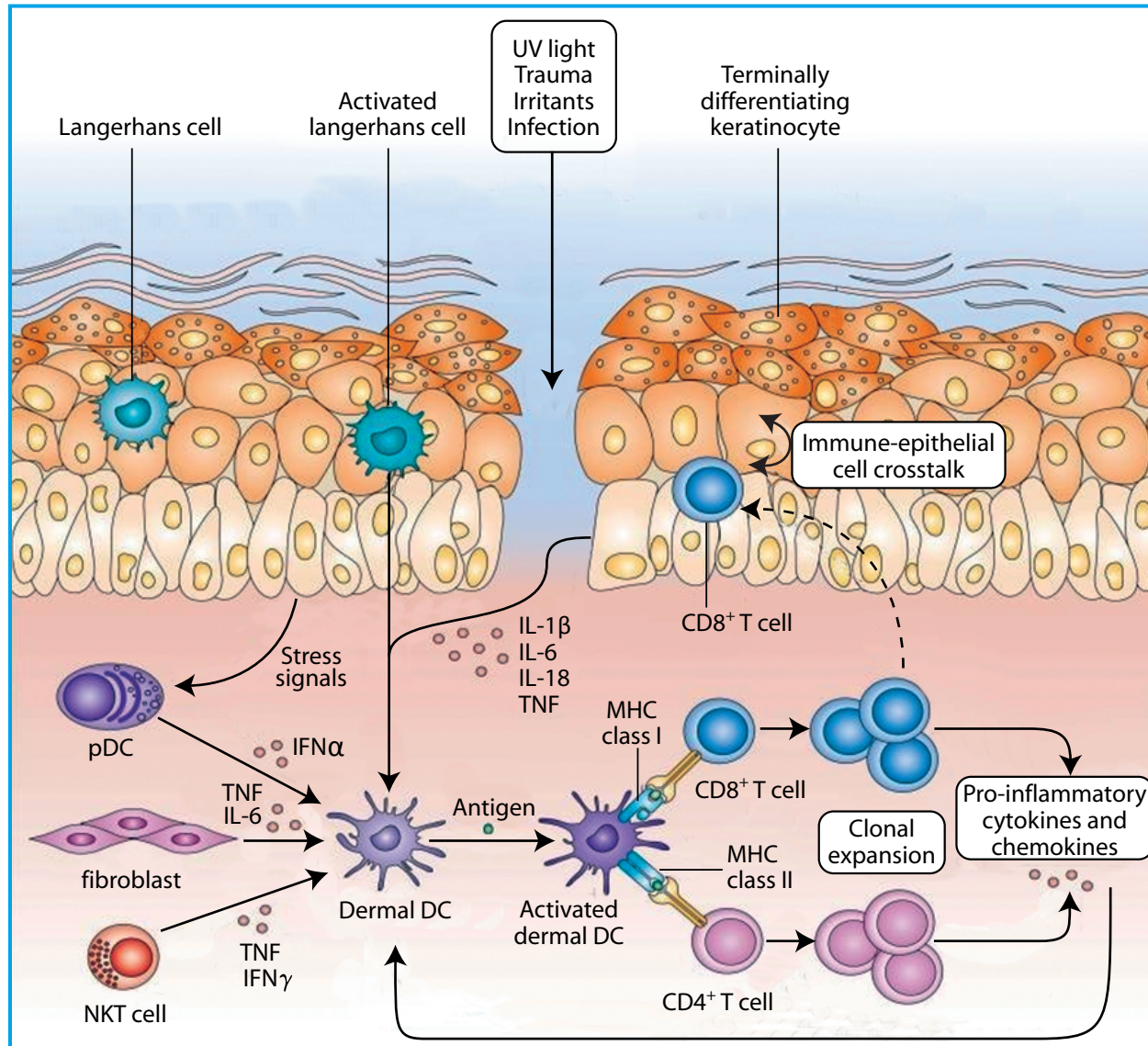
Anatomie et cellules effectrices de la peau



Immunité adaptative de la peau : les LT CD4+



Interaction entre les cellules immunitaires résidentes de la peau pour maintenir l'homéostasie et protéger



Nature Reviews 2009, 9, 679-691

Interaction entre les cellules immunitaires résidentes de la peau pour maintenir l'homéostasie et protéger

▶ **Les UV, traumatismes, irritants ou infections** (en fait tous types d'agression) déclenchent une réponse immunitaire coordonnée afin de restaurer l'homéostasie de la peau et protéger l'hôte.

▶ **Les cellules de Langerhans** de l'épiderme et les **kératinocytes** produisent des **médiateurs inflammatoires** qui activent les CD dermiques.

▶ **Ces CD dermiques** captent les antigènes :

▷ Activent les **lymphocytes T** mémoires spécifiques d'antigènes et présents dans la peau.

▷ Migrent dans les ganglions et activent des lymphocytes T naifs spécifiques d'antigènes.

▶ Les lymphocytes T activés peuvent migrer dans l'épiderme et agir (**production de cytokines**).

Immunité innée

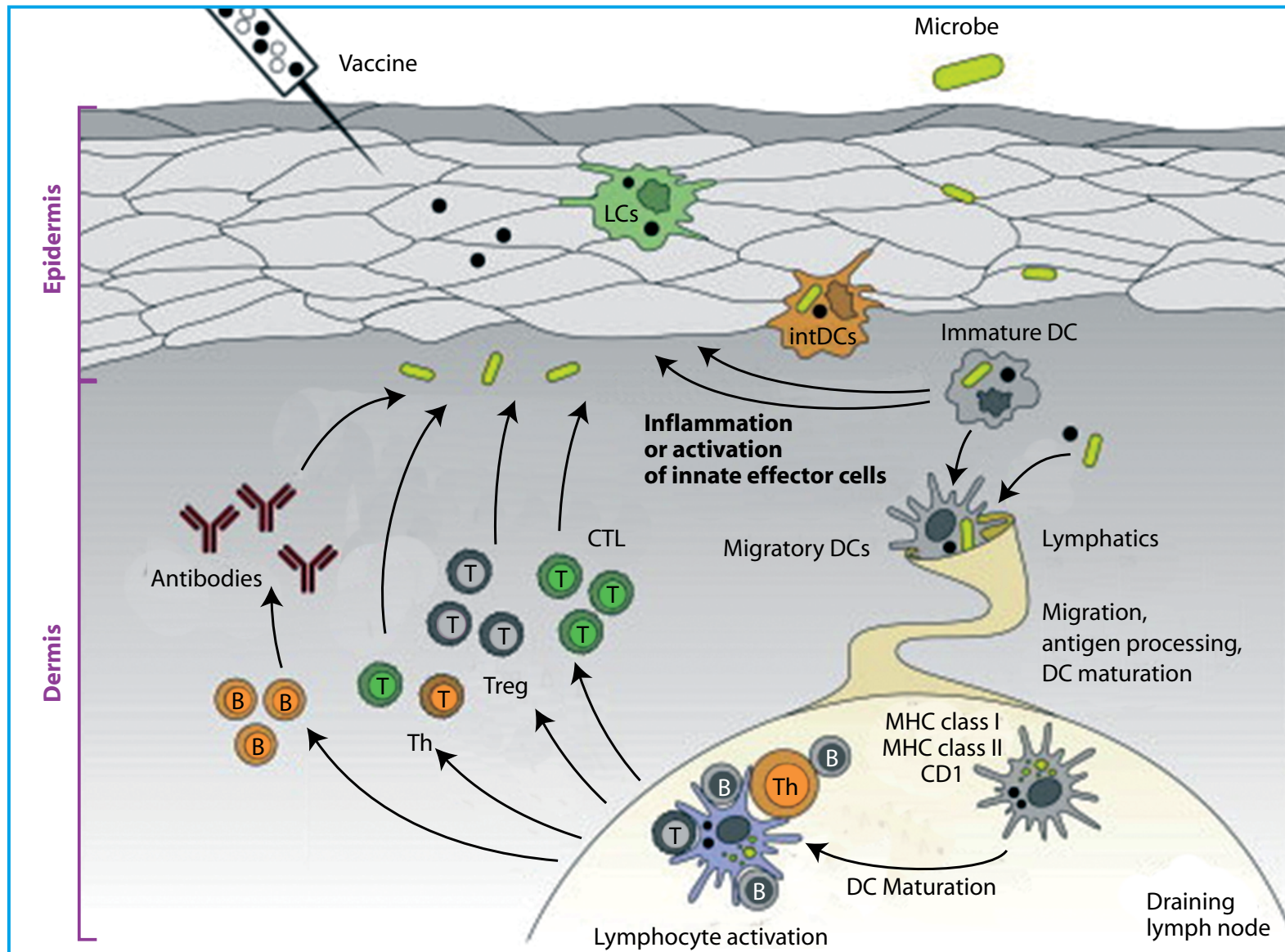
Immunité adaptative

▶ Des cellules

▶ Des facteurs solubles

- ▷ Les facteurs du complément
- ▷ Les peptides antimicrobiens : défensines
- ▷ Des cytokines
 - pro inflammatoires
- ▷ Chimiokines : recrutement cellulaire, inflammation,...
- ▷ IL-1, IL-6, TNF α : proinflammatoires
- ▷ IL-22 : prolifération des kératinocytes (excès dans le psoriasis)
- ▷ IL-17 : pro inflammatoire – recrutement des PNN
- ▷ IL-23 : favorise les réponses Th1 et Th17
- ▷ IL-12 : favorise la réponse Th1
 - ACm neutralisant anti-p40 (chaîne commune à IL-12 et IL-23) dans le psoriasis
 - anti-inflammatoire : IL-10

Application thérapeutique : vaccination





- Conception graphique | priscille.reboud@univ-angers.fr | 02.41.22.69.89
- STIC : 02.41.22.69.80 | stic@listes.univ-angers.fr