

LE SYSTEME IMMUNITAIRE CUTANE ET LE PHOTOVIEILLISSEMENT

A. F. Nikkels(1), N. Nikkels-Tassoudji(2), J. Arrese-Estrada(3), T. Ben Mosbah(3),
C. Piérard-Franchimont(4), G. E. Piérard(5)

RESUME

La connaissance du système immunitaire cutané a beaucoup progressé durant les dernières années. Considérée auparavant comme un organe passif de protection, on sait aujourd'hui que la peau est un organe immunocompétent. Le vieillissement cutané et l'exposition à la lumière ultraviolette ont une influence importante sur le système immunitaire cutané. Après une brève actualisation et description des cellules immunocompétentes de l'épiderme et du derme, nous considérerons la modulation du système immunitaire cutané liée au photovieillissement.

INTRODUCTION

Longtemps, le revêtement cutané a été considéré comme un organe de protection passif. Mais au cours des dernières années, plusieurs découvertes ont permis de démontrer que la peau est non seulement la cible de maladies à mécanismes immunologiques, mais également un véritable organe immunocompétent. L'épiderme, première barrière entre le monde extérieur et le reste de l'organisme, possède en fait des cellules capables d'induire une réaction immunitaire appropriée, non seulement contre des antigènes extrinsèques, mais aussi contre des antigènes néoformés au sein de la peau. Le derme, site principal des événements physiopathologiques de la réponse immune, comporte en dehors des cellules qui font partie du système immunitaire général, des cellules immunocompétentes plus spécifiques au revêtement cutané.

Le photovieillissement est un phénomène complexe qui n'est pas encore entièrement élucidé sur le plan physiopathologique. Nous nous limiterons ici à la discussion des faits et des concepts actuels de son influence sur les systèmes immunitaires cutané et systémique.

CELLULES IMMUNOCOMPÉTENTES EPIDERMiques

La population cellulaire épidermique comporte, en dehors des mélanocytes et des cellules de Merkel, qui n'ont pas de fonction immunologique connue, des kératinocytes et des cellules de Langerhans. Ces dernières ont un rôle majeur dans certaines réactions immunitaires (4, 7, 17, 22, 23).

a) Kératinocytes.

Les kératinocytes constituent environ 95 % des cellules épidermiques et forment la couche cornée via un processus de différenciation complexe. A l'état normal, les kératinocytes n'expriment que les antigènes de surface d'histocompatibilité de classe I, mais, dans certaines circonstances pathologiques, ils peuvent également exprimer les antigènes de classe II comme les cellules immunocompétentes. Lorsque des lymphocytes sont en contact étroit avec les kératinocytes, comme dans le lichen plan, le mycosis fongoïde, l'érythème polymorphe, la dermatite de contact, le lupus érythémateux disséminé, la réaction du greffon contre l'hôte, ils produisent des lymphokines (interferon gamma

(1) Assistant volontaire, (2) Etudiante, (3) Doctorant, (4) Spécialiste adjoint des Hôpitaux, (5) Chef du Service de Dermatopathologie, CHU, Sart Tilman.

7(3),

organe
usieurs
ilement
ilement
arrière
en fait
ropriée,
contre
rincipal
mporte
général,
cutané.
est pas
is nous
de son

s méla-
amuno-
ns. Ces
aires (4,

idermi-
ntiation
antigè-
ertaines
es anti-
orsque
comme
phe, la
ction du
gamma

et le « tumor necrosis factor ») qui peuvent induire l'expression, par les kératinocytes, des antigènes d'histocompatibilité HLA DR (4) et l'ICAM qui est le ligand pour le LFA. Ceci favorise la liaison des cellules effectrices du système immunitaire avec les kératinocytes (8, 10).

Les kératinocytes libèrent également des cytokines capables de participer à la régulation et à l'entretien de la réaction immunologique qui est initiée au niveau épidermique par les cellules de Langerhans.

Les cytokines kératinocytaires les plus importantes dans l'immuno-modulation sont les suivantes.

— L'interleukine 1 (IL1 alpha et bêta) fait partie d'une famille polypeptidique. Ses principales actions au niveau de la peau sont la stimulation de lymphocytes B, la production d'interleukine 2 à partir de lymphocytes CD4, la stimulation de la prolifération et de l'activité métabolique des fibroblastes, l'augmentation de la synthèse de prostaglandines et la promotion de la croissance kératinocytaire (4, 23).

— Le « Granulocyte monocyte colony stimulating factor » (GMCSF) est produit principalement par les kératinocytes, mais également par les lymphocytes et les cellules endothéliales. Il stimule la croissance des colonies contenant certains précurseurs hématopoïétiques, des macrophages, des éosinophiles et des neutrophiles (23). Cette substance joue également un rôle dans l'activation des cellules CD4 (17).

— L'interleukine 3 possède une activité de stimulation du système hématopoïétique plus large que le GMCSF. Elle est libérée par les kératinocytes et les lymphocytes lors d'une réaction immunitaire, mais le mécanisme précis de sa libération n'est pas encore totalement élucidé (23).

— Les interleukines 6 et 8, ainsi que le facteur transférant alpha sont également des cytokines intervenant dans le déroulement de la réponse immunologique, mais leur rôle précis reste encore hypothétique (17).

b) Cellules de Langerhans.

Les cellules de Langerhans représentent 3 à 5 % de la population cellulaire épidermique (fig. 1). Elles proviennent de la moelle osseuse (1, 17, 23). Au microscope électronique on observe des organelles cytoplasmiques appelés granules de Birbeck, qui sont spécifiques des cellules de Langerhans. Leur présence est vraisemblablement liée aux

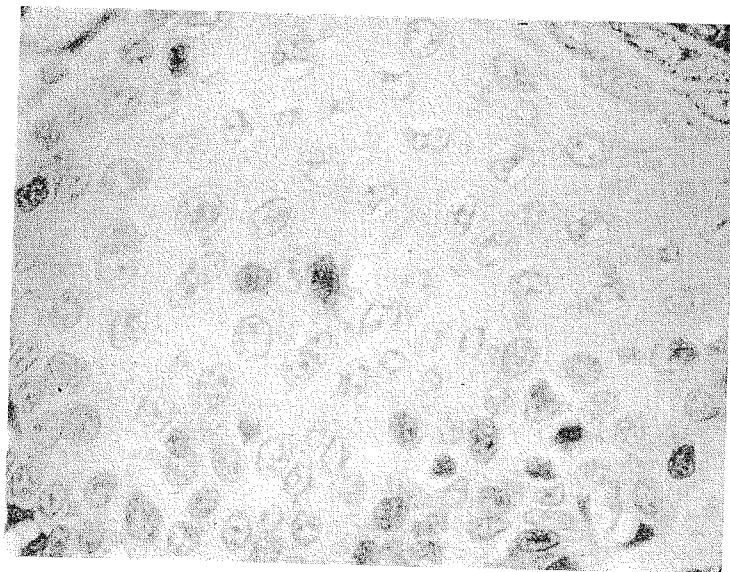


Fig. 1.
Cellules de Langerhans intraépidermiques
révélées par l'anticorps anti-protéine S100.

phénomènes d'endocytose. Les cellules de Langerhans sont mobiles au sein de l'épiderme. Les antigènes de surface exprimés par les cellules de Langerhans sont nombreux; le principal est l'antigène CD1. Ils peuvent varier avec le stade de différenciation et les circonstances locales. On ignore par quels mécanismes précis ces changements phénotypiques se font. Ces caractères antigéniques ressemblent fortement à ceux des cellules dendritiques ganglionnaires (23).

Les cellules de Langerhans ont deux fonctions majeures au sein de l'épiderme (17, 19). La première est la reconnaissance des antigènes extrinsèques. Ces antigènes sont ensuite présentés aux lymphocytes CD4 qui induisent la suite de la réaction immunologique générale (4, 17, 19, 21, 23). Ce sont donc les macrophages présentateurs d'antigènes de l'épiderme. La deuxième fonction est l'immunosurveillance locale qui est capitale pour détecter les antigènes néoformés par des cellules tumorales par exemple. Les cellules de Langerhans sont en fait capables de l'activation des cellules cytotoxiques (NK) sans que l'expression de l'antigène sur la membrane des cellules de Langerhans soit nécessaire. Les cellules de Langerhans induisent donc une réaction immunitaire contre des antigènes exprimés sur des cellules qui, elles-mêmes, ne sont pas capables d'activer les lymphocytes T. Les altérations fonctionnelles par l'âge et les radiations UV seront discutées plus loin.

CELLULES IMMUNOCOMPÉTENTES DERMiques

En dehors des cellules immunocompétentes du système immunitaire général, il existe une cellule plus spécifique du derme, le dendrocyte (2, 3, 5, 12, 13, 14). Les dendrocytes représentent près de 80 % de la population cellulaire dans le derme adventitial et on les retrouve dans une moindre mesure dans le derme réticulaire (fig. 2). Ils ont comme origine la moelle osseuse. Le dendrocyte a des caractères immunohistochimiques en commun avec le système monocyte-macro-

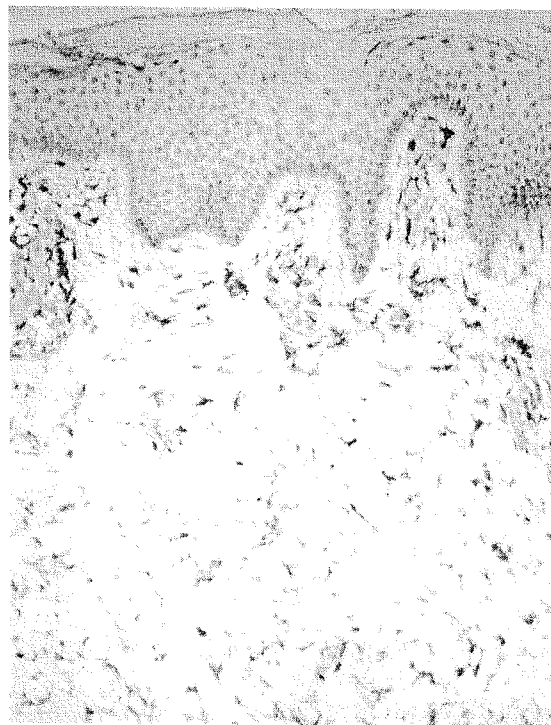


Fig. 2.
Dendrocytes intradermiques
révélés par l'anticorps anti-facteur XIIIa.

it mobiles
ar les cel-
e CD1. Ils
onstances
ngements
lent forte-

au sein de
antigènes
phocytes
nérale (4,
s d'antigè-
rveillance
s par des
s sont en
sans que
angerhans
e réaction
qui, elles-
altérations
plus loin.

IIQUES

s immuni-
e dendro-
de 80 %
s retrouve
2). Ils ont
caractères
te-macro-

phage et peut être mis en évidence par un anticorps dirigé contre le facteur XIIIa de la coagulation. Des recherches approfondies nous ont permis de déceler quelques fonctions de ces cellules. Elles sont intimement associées à la microvascularisation cutanée (2), ont une fonction présentatrice d'antigènes (5), possèdent des propriétés de phagocytose (3) et pourraient participer à la régulation de la biosynthèse des macromolécules extracellulaires du derme (13).

L'IMMUNOMODULATION PAR LE PHOTOVIEILLISSEMENT

Le photovieillissement est la conjonction du vieillissement intrinsèque inévitable et du vieillissement cutané, lié aux radiations ultraviolettes, responsable d'une diminution des réponses immunitaires cutanées.

a) *Le vieillissement cutané et son influence sur le système immunitaire cutané.*

On sait que la fonction immune périphérique est altérée chez le sujet âgé (22). Le nombre absolu des lymphocytes B et T paraît normal, ce qui suggère que la diminution de la fonction immune est plutôt d'ordre fonctionnel, peut-être liée à une involution thymique. L'induction d'une sensibilisation au DNCB est plus difficile chez le vieillard. De plus, la fréquence des cancers cutanés chez le sujet âgé est beaucoup plus importante, phénomène partiellement lié à une immunosurveillance déprimée (15).

L'action précise de l'âge sur les cellules de Langerhans n'est pas encore élucidée, mais une altération de la présentation des antigènes pourrait expliquer l'immunosuppression partielle observée. Les fonctions métaboliques des kératinocytes diminuent également. On sait que la production d'interleukine 1 est 5 fois moins importante chez le sujet âgé. Il est donc vraisemblable que l'immunodépression du sujet âgé pourrait être expliquée par une déficience de la production d'interleukines (22).

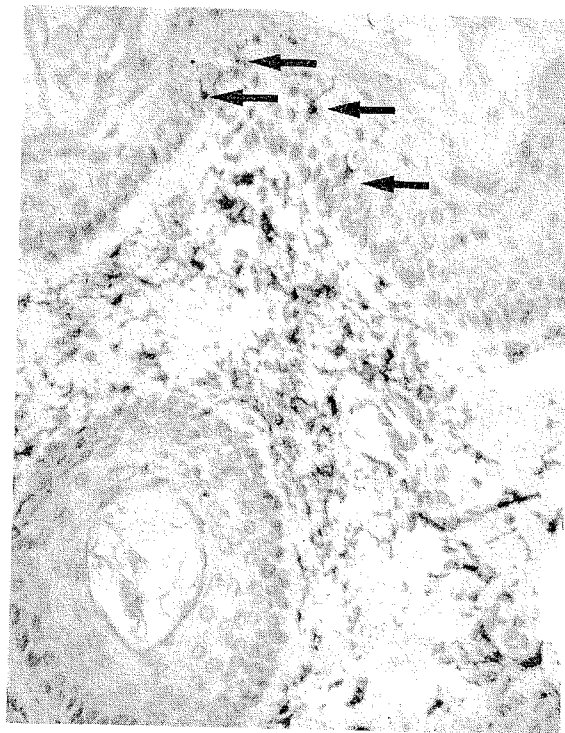
La population des dendrocytes dermiques est également atteinte par le vieillissement. Leur nombre se réduit, leur caractère dendritique est diminué et ils ont une plus petite taille (16). Cette involution apparente de la population dendrocytaire pourrait expliquer en partie les modifications immunitaires de la peau du sujet âgé.

b) *Les radiations UV et leur influence sur le système immunitaire cutané.*

Plusieurs données cliniques suggèrent un effet immunosuppresseur des radiations ultraviolettes et la fréquence plus grande des tumeurs cutanées sur des zones exposées. Les ultraviolets B possèdent un effet local et systémique suppresseur sur la dermatite immunologique de contact, tandis que les ultraviolets A n'en sont pas capables (20).

Il apparaît des changements membranaires des cellules de Langerhans (6, 9, 21) avec disparition de l'activité ATPasique (1) ainsi que des antigènes de classe II, ce qui peut donc expliquer la déficience dans la présentation des antigènes par les cellules de Langerhans. La suppression immunitaire peut être locale ou systémique, selon la dose de radiation reçue (17). Une petite dose d'ultraviolets altère les cellules de Langerhans les rendant ainsi incapables d'exercer leur fonction présentatrice d'antigènes. Des doses plus importantes d'ultraviolets induisent en plus de l'immunosuppression locale, une immunosuppression systémique (17). Cette dernière est due à la genèse des lymphocytes T suppresseurs (CD8 +) spécifiques de l'antigène causal. Nous avons

Fig. 3.
Cellules facteur XIIIa positives
dans le derme et l'épiderme (f)
dans une photodermatose chronique.



pu démontrer (11, 14, 16) que les rayons ultraviolets induisent de plus, l'afflux intra-épidermique d'autres cellules dendritiques HLA DR+, CD1-, facteur XIIIa+, OKM5+ (fig. 3).

L'acide urocanique, qui augmente dans la couche cornée après une exposition aux ultraviolets, inhibe l'interleukine 1 et pourrait donc avoir une action immunosuppressive. Les prostaglandines libérées lors d'une exposition aux ultraviolets diminuent la synthèse d'interleukine 2 et la prolifération des lymphocytes T, induites par des substances mitogènes. Les kératinocytes sont aussi producteurs d'une cytokine après exposition ultraviolette qui inhibe l'interleukine 1 (17, 18). La position exacte des changements d'expression antigénique et des cytokines dans la physiopathologie de l'immunosuppression par les ultraviolets reste encore à définir, mais les cytokines peuvent sûrement constituer un lien entre l'épiderme irradié et l'immunosuppression systémique.

Dans les zones ayant subi une exposition actinique prolongée, les dendrocytes dermiques sont plus nombreux et de plus grande taille, ils semblent de plus migrer dans l'épiderme (14, 16).

CONCLUSION

La peau apparaît donc être un organe immunocompétent avec deux compartiments distincts, l'épiderme et le derme. Le vieillissement et la lumière ultraviolette sont deux facteurs qui diminuent les fonctions immunes de la peau.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABERER, W., SCHULER, G., STINGL, G., HONIGSMAN, H., WOLFF, K. — Ultraviolet light depletes surface markers of Langerhans cells. *J. invest. Derm.*, 1981, **76**, 202-210.

t de plus,
A DR+,

REVUE
MEDICALE
DE LIEGE
XLVI, 3 - 91

après une
onc avoir
ors d'une
ne 2 et la
s mitogè-
ine après
a position
cytokines
traviolet
constituer
stémique.
ngée, les
nde taille,

avec deux
ment et la
fonctions

— Ultraviolet
76, 202-210.

2. ARRESE ESTRADA, J., PIERARD, G. E. — Factor XIIIa positive dendrocytes and the dermal microvascular unit. *Dermatologica*, 1990, **180**, 151-153.
3. ARRESE ESTRADA, J., LASO DOSAL, F., PIERARD-FRANCHIMONT, C., PIERARD, G. E. — Heterogeneity in the cell population of the dermis, in *The dermis. From biology to diseases*, Ed. G. E. Piérard, C. Piérard-Franchimont. Monographies dermatopathologiques liégeoises, Liège, 1989, 1-12.
4. BAGOT, M., DUBERTRET, L. — La peau : un organe lymphoïde périphérique. *Méd. Sci.*, 1988, **5**, 287-297.
5. HEADINGTON, J. T., CERIO, R. — Dendritic cells and the dermis in 1990. *Amer. J. Dermatopath.*, 1990, **12**, 217-220.
6. IACOBELLI, D., HASHIMOTO, K. — UVL and the epidermal Langerhans cells. *J. invest. Derm.*, 1986, **87**, 292-293.
7. KRIPKE, M. — Immunology and photocarcinogenesis. *J. amer. Acad. Derm.*, 1986, **14**, 149-155.
8. LOUIS, E. — Les intégrines leucocytaires. De la biologie moléculaire à l'immunopathologie et l'immunorégulation. *Rev. méd. Liège*, 1989, **44**, 615-625.
9. MORISON, W. L., BUCAMA, C., KRIPKE, M. L. — Systemic suppression of contact hypersensitivity by UVB radiation is unrelated to the UVB induced alterations in the morphology and number of Langerhans cells. *Immunology*, 1984, **52**, 299-306.
10. NICKOLOFF, B. J., LEWINSOHN, D. M., BUTCHER, E. C., KRENSKY, A. M., CLAYBERGER, C. — Recombinant gamma interferon increases the binding of peripheral blood mononuclear leukocytes and a Leu 3+ T lymphocyte clone to cultured keratinocytes and to a malignant cutaneous squamous carcinoma cell line that is blocked by antibody against the LFA 1 molecule. *J. invest. Derm.*, 1988, **90**, 17-22.
11. NIKKELS, A. F., PIERARD-FRANCHIMONT, C., DE LA BRASSINNE, M., PIERARD, G. E. — Eruptive PUVA induced lentiginos and chronic sun induced lentiginos. A comparative morphometric study. *Ann. Quant. Histol. Cytol.* (sous presse).
12. PENNEYS, M. S. — Factor XIII expression in the skin : observations and a hypothesis. *J. Amer. Acad. Derm.*, 1990, **22**, 484-488.
13. PIERARD, G. E., ARRESE ESTRADA, J., PIERARD-FRANCHIMONT, C., DELEIXHE-MAUHIN, F. — Is there a link between dendrocytes, fibrosis and sclerosis? *Dermatologica*, 1990, **181**, 264-265.
14. PIERARD, G. E., NIKKELS, A. F., ARRESE ESTRADA, J., BEN MOSBAH, T., PIERARD-FRANCHIMONT, C. — Dermal dendrocytes and photochemotherapy. *Virchows Arch. A* (sous presse).
15. PIERARD-FRANCHIMONT, C., BURG, G., GROSSHANS, E., KERL, H., PIERARD, G. E. — Prévalence des cancers de la peau en région mosane et dans des pays européens de même latitude. *Rev. méd. Liège*, 1989, **44**, 541-545.
16. PIERARD-FRANCHIMONT, C., ARRESE ESTRADA, J., NIKKELS, A. F., DELEIXHE-MAUHIN, F., PIERARD, G. E. — Dendrocytes et cellules dendritiques épidermiques au cours du photovieillissement. *Ann. Derm. Vénérol.* (sous presse).
17. SCHWARTZ, T. — Influence des rayons ultraviolets sur le système immunitaire. *Ann. Derm. Vénérol.*, 1990, **117**, 471-475.
18. SCHWARTZ, T., URBANSKA, A., GSCHNAIT, F., LUGER, T. — Inhibition of the induction of contact hypersensitivity by a UV mediated epidermal cytokine. *J. invest. Derm.*, 1986, **87**, 289-291.
19. SCHMITT, D. — La présentation antigénique au niveau de la peau. Rôle des cellules de Langerhans. *Ann. Derm. Vénérol.*, 1990, **117**, 405-413.
20. SJOVALL, P., CHRISTENSEN, O. — Local and systemic effect of ultraviolet irradiation (UVA and UVB) on human allergic contact dermatitis. *Acta Derm. Vénérol.*, 1986, **66**, 290-294.
21. STINGL, G., GAZZE STINGL, L., ABERER, W., WOLFF, K. — Antigen presentation by murine epidermal Langerhans cells and its alteration by ultraviolet B light. *J. Immunol.*, 1981, **127**, 1707-1713.
22. THIVOLET, J., NICOLAS, J. F. — Skin ageing and immune competence. *Brit. J. Derm.*, 1990, **122**, 77-81.
23. WOLFF, K., SINGL, G. — Cellular interactions and the skin. The epidermis as an immune organ. *Triangle*, 1987, **26**, 139-153.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au D' G. E. Piérard, Service de Dermatopathologie, CHU, Sart Tilman, 4000 Liège 1.