

FICHE Cours 3: Les grandes fonctions de la peau : kératinisation, mélanogénèse, système immunitaire cutané, UV et cancérogenèse

Première partie: Pigmentation Systèmes de jonction

I) Les mélanocytes : 5% des cellules de l'épiderme.

-**Origine** : crêtes neurales. **Présence** : épiderme + follicule pileux.

-**Intéraction**: kératinocytes (unité épidermique de mélanisation) + fibroblastes dermiques.

-**La mélanogénèse** : mélanosomes => 4 stade de différenciation, stade 2= phéomélanine (pigment roux jaunâtre, néfaste) ; stade 4 = eumélanine (pigment noir ou marron, photoprotecteur).

-**Synthèse** : hydroxylation de la tyrosine en DOPA puis oxydation de la DOPA en DOPAQUINONE. Action de la tyrosinase pour les deux réactions (albinisme = défaut de la tyrosinase => dépigmentation totale). Puis voie de la phéomélanine si cystéine. Sinon voie de l'eumélanine.

-Gène MC1R =code pour le récepteur à l'alpha MSH et intervient dans la répartition entre EU et PHEO qui conditionne le phototype (aptitude ou non à bronzer) et le phénotype(couleur de la peau)

II) La pigmentation de la peau :

Dépend : Nombre, taille, localisation, type de mélanosomes. (pas de différence du nbr de mélanocytes entre peau noire et peau claire, mais diminution durant la vie)

2 types de couleur :

-Couleur peau constitutive (gènes de pigmentation (MC1R))

-Couleur peau facultative (bronzage) =>exposition aux UV:

1) Production par les kératinocytes d'endothéline 1 et de POMC > POMC : précurseur de ACTH et de l'alpha MSH > liaison à MC1R > activation adénylate cyclase > AMPc > stimulation PKA > activation de CREB > activation transcription de MITF > activation de la Tyrosinase (limitant) > TRYP1 et DCT >production de mélanine.

2) Augmentation de MC1R sur les mélanocytes.

III) Sémiologie de la peau :

Hyperpigmentation : 1) **Hyperpigmentation mélanique** = macule de teinte marron/ noire, généralement localisée. (si généralisé : mélanodermie)

-Causes : exposition aux UV (lentigo); génétique (tache café au lait); médicamenteuse; endocrinienne (maladie d'Addison).

2)**Hyperpigmentation non mélanique** = macule de teinte différente en fonction du pigment. Caus exogène (médoc) ou cause naturelle (fer)

Hypopigmentation (= hypochromie voire achromie) : macule de teinte claire ou blanche, localisée ou généralisée, résultant de la disparition de la mélanine de cause génétique primaire (albinisme) ou secondaire (lèpre).

IV) Les UV : (Vêtement + produit solaire pour se protéger)

3 types d'UV et effets : UVA : 320-400nm (traversent le verre), UVB : 280-320nm (arrêtés par le verre) et UVC : 190-280nm (filtrés par la couche d'ozone).

1)Précoces : action calorifique (infra-rouge)+ action anti-rachitique (UVB)+ bronzage immédiat (UVA).

2) Retardés : érythème actinique (UVB) + hyperplasie épidermique + action immunosuppressive (UVB).

3) Long terme : carcinogénèse (UVB, UVA) + héliodermie (UVA+UVB)

V) Le système de jonction de la peau : (rôles : cohésion et élasticité)

si anomalie du système :

Maladies bulleuses : lésion en relief, grande, liquidien claire, jaunâtre, ou hémorragique. (siège: peau saine ou érythémateuse), transitoire, fragile. Signe de Nikolski (décollement cutané par pression latérale du doigt peau saine).

-Jonction inter-kératinocytaire assurée entre autre par les desmosomes.

Si acantholyse (toxine, mutation, ac) et/ou nécrose kératinocytaire => **bulle intra-dermique**.

Étiologie des bulles intra-dermiques : médicamenteuse, auto-immune (le pemphigus : des auto-anticorps sont produits contre les desmoglénines (dsg 1 en surface et dsg 3 couche basale)); infectieuse(l'impétigo staphylococcique =exfoliatine ciblant la desmoglénine); génétique(hailey-hailey).

-Jonction dermo-épidermique est assurée par les hemidesmosomes, constituants importants: BP 230 et BP 180 (ac contre eux dans pemphigoïde bulleuse). Si clivage de cette jonction => **bulles dermo-épidermiques**.

Cause : auto- immune (pemphigoïde bulleuse) , ou génétique (épidermolyses bulleuses héréditaires)

Deuxième partie : système immunitaire cutané

-Les acteurs du système immunitaire de la peau

- a) Les keratinocytes
- b) Les cellules de Langerhans: Elles résident dans les couches supra basales et basales de l'épiderme. Ce sont des cellules présentatrice d'Ag spécifiques de la peau (les seules CPA de la peau).Elles expriment le marqueur CD1a, et contiennent des inclusions particulières en microscopie électronique appelées granules de Birbeck.
- c) Cellules dendritiques productrices de TNF alpha et cellules dendritiques plasmocytoides productrices de IFN alpha.
- d) Lymphocytes T impliqués dans l'immunité adaptative.
- e) Autres cellules jouant un rôle secondaire : les polynucléaires neutrophiles, les mastocytes.

-Les lymphocytes T

1) Les différentes populations de LT :

-Les LT naïfs sont des LT récemment issus du thymus. Ils sont à courte durée de vie.

-Les LT effecteurs sont des LT ayant été activés par des cellules dendritiques. On distingue les LT effecteurs de type 1, 2 et 17.

IL 12 va permettre une différenciation en Th1 (différenciation inhibée par IL4 et 10) qui produisent à leur tour de l'IL2, IFN- γ et TNF alpha.

IL 10 et 13 vont permettre une différenciation en Th2, qui produisent à leur tour de l'IL 4 et 13. IL 23 va permettre une différenciation en Th17 qui produisent à leur tour de l'IL17 et 22.-Les LT régulateurs représentent 5% des lymphocytes T du sang.

Ils expriment les antigènes de différenciation CD4, CD25 à un haut niveau d'expression et un marqueur spécifique appelé FoxP3. Ils agissent directement et par sécrétion de cytokines immunorégulatrices sur les lymphocytes TCD4⁺ et CD8⁺ et sur les cellules présentatrices d'antigènes. Leur absence entraîne des syndromes polyautoimmuns incluant parfois des signes au niveau de la peau.

2) Etapes de leur activation :

a) Activation ganglionnaire du LT naïf

La CPA rencontre un lymphocyte T dans le ganglion lymphatique satellite de la peau. Deux signaux : le premier signal correspondant à l'interaction entre le TCR et l'Ag présenté sous forme de peptide par le CMH (I pour les T8 et II pour les T4). Et le second signal entre molécules d'adhésion et de co- activation (LFA1 et CD2 sur le LT et ICAM1 et LFA-3 sur la CPA)

b) Recrutement cutané des LT mémoire

Les lymphocytes T vont migrer à partir des capillaires artériels de la peau suivant un gradient de chimiokines. (Cette migration fait intervenir notamment la molécule CLA). Les lymphocytes vont alors passer la paroi endothéliale pour pénétrer dans le derme, c'est l'extravasation .

c) Réactivation cutanée des lymphocytes T mémoire recrutés & résidents : Par présentation de l'antigène, les lymphocytes mémoires ont la capacité de se réactiver très rapidement.

On distingue deux types de lymphocytes T mémoires impliqués dans la réponse immunitaire cutanée : les LT mémoires circulants et les lymphocytes T résidents. Ils expriment un marqueur spécifique RO⁺.

d)Conséquences de leur activation :

Les LT activés, une fois dans le tissu cutané, vont sécréter des cytokines pro- inflammatoires. Celles-ci vont déclencher une cascade immunologique et vont recruter d'autres cellules de l'inflammation.

3) Leur implication en pathologie :

ECZEMA DE CONTACT :

Maladie plutôt Th1. Les cytokines impliquées sont principalement l'IFN γ et le TNF α pro inflammatoire. Les lymphocytes T CD8 tc1 sont également pathogènes.

ECZEMA ATOPIQUE :

Maladie plutôt Th2. Il y a une importante sécrétion d'IL4, IL5 et IL10 qui favorise une immunité IgE médiée. Les lymphocytes T CD8 sont également pathogènes.

PSORIASIS :

Maladie plutôt Th17, avec une production TNF- α , IL-17 et IL-22. IL17 augmente fortement l'inflammation en recrutant des polynucléaires notamment.

Troisième partie : Réparation de l'ADN et mécanismes de la carcinogénèse

UV carcinogène majeur de la peau, absorbés par des chromophores, induction d'une photoactivation au niveau cellulaire + altérations diverses.

Chromophores (cibles) :

-UVB (action directe) : acide nucléiques + acides aminés. (peuvent provoquer la formation de dimères de thymines (voir schéma cours))

-UVA: nombreux, moins connus, en concentration plus faible.

1)Les systèmes de réparation: (BER, Mismatch repair, NER).

Système NER (25 gènes) : 2 niveaux de réparation. ("réparation globale", "transcriptions Couples repair")

-Etapas de réparation : Dommage reconnu, Brins séparés par hélicase, double incision par endonucléase et un complexe, Réparation par ADN polymérase, ligation

-Maladie touchant NER=> **Xéroderma pigmentosum** : autosomique récessive, touche le NER. Sensibilité aux rayons UV + signes neurologique+ signes cutanés (ex: érythème et bulle, épélide, xérose, télangéctasie...) + prédisposition aux cancers cutanés (âge moyen + tôt; incidence augmentée; même mutation que les cas sporadiques de cancers cutanés).// Diagnostic : avant biologique, mtnt génétique(gènes XPA, XPC, XPD). Intéret : DPN car récurrence.

2)Caractéristiques des UV:

-UVB (2% des UV) : touche épiderme. Epaissement couche cornée. Coup de soleil et bronzage(néo-synthèse de mélanine). Carcinogène.

-UVA (98% des UV) : touche épiderme + derme. Bronzage et coup de soleil. Pas d'effet protecteur car pas d'épaississement de la couche cornée. Carcinogène.

-UVA (++) et UVB provoque vieillissement cutané (par altération collagène + élastine)

3)Cancérogénèse (altération ADN, production de cytokines, atteinte de p53, immunosuppression)

-Etapas de la cancérogénèse:

1) Transformation : indépendance pour la prolifération, échappement au processus insensibilité aux processus physiologiques retrocontrôlant la prolifération cellulaire, augmentation de l'angiogénèse; activation de l'invasion et du processus métastatique; instabilité génomique.

2) Invasion et métastase : processus de "transition épithélium mésenchyme". // Immunosurveillance, l'inflammation : lien entre inflammation et oncogénèse (inflammation chronique => cancer)

-Carcinomes cutanés : Les + fréquents, en augmentation. Pb de SP.

1) Carcinome baso-cellulaires (2/3) : svt multiple, récidivant, métastase exceptionnelle, due à une exposition solaire intermittente. Gène driver => gène patched. (Rq : Syndrome de Gorlin => prédisposition cancers + anomalies osseuses, neurologiques, odontologique et dermatologiques (présence de nombreux carcinomes baso-cellulaires) + p53 touché).

2) Carcinome spino-cellulaires (= épidermoïdes) : 1/3, lésions pré-cancéreuses donc prévention, possibles métastases du à une exposition chronique. Nombreuses anomalies génétiques. Pas de gène driver.

-Les mélanomes : (par passage direct ou indirect d'un mélanocyte normal à tumoral)

Facteurs impliqués : facteurs génétiques à forte pénétrance (gènes CDKN2A/ CDK4) et à faible pénétrance (MC1R, MATP), facteurs épigénétiques, immunologiques et d'angiogénèse.

Voies de signalisation impliquées : les voies CKIT, NRAS, BRAF, MEK, ERK, MITF, PI3K.

Sujets à risque de mélanomes : Phototype I et II, héliodermie, coup de soleil à répétition, incapacité à bronzer .

