

EJD

GUIDE

EUROPEAN JOURNAL OF DERMATOLOGY

Dermatoses inflammatoires chroniques

Audrey Nosbaum

Jean-François Nicolas

 **John Libbey**
Eurotext

ISBN: 978-2-7420-1681-5

Éditions John Libbey Eurotext

30, rue Berthollet
94110 Arcueil, France
contact@jle.com
<http://www.jle.com>

John Libbey Limited

34 Anyard Road, Cobham
Surrey KT11 2LA, Royaume-Uni

© 2022 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 (CFC), 20 rue des Grands-Augustins, 75010 Paris.

Les auteurs



Audrey Nosbaum

Service d'Allergologie et d'Immunologie clinique,
Hospices Civils de Lyon, Centre Hospitalier Lyon Sud, Pierre-Bénite
CIRI - Centre International de Recherche en Infectiologie
(Team Epidermal Immunity and Allergy), Inserm U1111, CNRS UMR 5308,
ENS de Lyon, Lyon

Jean-François Nicolas

Service d'Allergologie et d'Immunologie clinique,
Hospices Civils de Lyon, Centre Hospitalier Lyon Sud, Pierre-Bénite
CIRI - Centre International de Recherche en Infectiologie
(Team Epidermal Immunity and Allergy), Inserm U1111, CNRS UMR 5308,
ENS de Lyon, Lyon

Sommaire

Chapitre 1

Physiopathologie de l'inflammation cutanée	1
> Introduction	1
> Lymphocytes de type 1, type 2 et type 17	2
> Immunité et inflammation de type 1, type 2, type 17	6
> Cytokines, récepteurs des cytokines et voies de signalisation intracellulaire	7
> Physiopathologie de l'inflammation cutanée	9
> Phase de résolution de l'inflammation	13
> Chronicité, rechutes et sévérité des dermatoses inflammatoires chroniques	13

Chapitre 2

Dermatite atopique	15
> Introduction	15
> Facteurs pathogéniques	16
> Altération de la barrière cutanée	16
> Types inflammatoires impliqués dans la DA	17
> Interaction entre le dysfonctionnement de la barrière cutanée, l'inflammation de type 2 et le prurit	18
> Contribution de la voie de signalisation JAK-STAT	20

Chapitre 3

Pelade	21
> Introduction	21
> Cycle de croissance capillaire	22
> Altération de la croissance capillaire lors de la pelade	23
> Facteurs impliqués dans la physiopathologie de la pelade	23
> Type d'inflammation impliqué dans la pelade	24
> Déroulement de la réponse inflammatoire	24

Chapitre 4

Vitiligo	27
> Introduction	27
> Facteurs pathogéniques de la maladie	28
> Présence d'altérations de la peau non lésionnelle	28
> Pertes des mélanocytes épidermiques	29
> Intervention de l'immunité innée	30
> Intervention de l'immunité adaptative de type 1	32
> Voies de signalisation impliquées dans le vitiligo	33
> Intervention de réponses immunitaires autres que celle du type 1	33

Chapitre 5

Maladie de Verneuil	35
> Introduction	35
> Facteurs pathogéniques de la maladie	36
> Déclenchement de la maladie	36
> Installation de l'inflammation et progression de la maladie	37
> Évolution vers une inflammation systémique	40

Références	41
-------------------------	----

Physiopathologie de l'inflammation cutanée

Introduction

L'**inflammation** est le mode de réponse de l'organisme face à une agression infectieuse (bactérienne, virale, parasitaire), traumatique (plaie, rayons UV), chimique (microcristaux, toxiques, polluants), tumorale et/ou biologique. La réaction inflammatoire a pour but d'éliminer les agents infectieux et les cancers et de réparer les dégâts tissulaires induits par les agents physiques et chimiques. Elle aboutit à la cicatrisation et à la réparation des lésions tissulaires. C'est le côté bénéfique de l'inflammation.

Les **maladies inflammatoires chroniques** sont les maladies les plus fréquentes des pays développés. Cet aspect délétère de l'inflammation est à l'origine d'un ensemble de maladies que l'on classe en fonction du type d'immunité impliqué, immunité innée et/ou adaptative :

- les **maladies auto-immunes et allergiques** sont dues à des anticorps et/ou des lymphocytes T spécifiques d'auto-antigènes ou d'allergènes (immunité adaptative) ;
- les **maladies auto-inflammatoires** sont un groupe de maladies rares liées à des mutations des gènes codant pour des protéines impliquées dans la régulation de l'immunité innée ;
- la majorité des **maladies inflammatoires chroniques** engagent l'immunité innée et adaptative, c'est le cas de l'athérosclérose, du diabète de type 2, de la goutte, des rhumatismes inflammatoires chroniques et des dermatoses inflammatoires chroniques.

Les **dermatoses inflammatoires chroniques**, allergiques et auto-immunes impliquent l'immunité cellulaire qui dépend des lymphocytes T (LT) et des lymphocytes innés (ILC pour *innate lymphoid cells*) (**Tableau 1**). On parle de réactions d'**hypersensibilité retardée** correspondant au type IV de la classification de Gell et Coombs. L'activation des LT et ILC dans la peau aboutit à la production de cytokines de type 1 (interféron- γ , TNF α), de type 2 (IL-4, IL-5, IL-13), de type 17 (IL-17, IL-22) et/ou à la cytotoxicité lymphocytaire (perforine, granzyme).

Lymphocytes de type 1, type 2 et type 17

Chaque sous-population de lymphocytes a des fonctions physiologiques propres anti-infectieuses et anticancéreuses qui peuvent être impliquées en pathologie (**Tableau 1**). La classification des sous-populations lymphocytaires évolue, actuellement on parle d'**immunité de type 1, type 2, type 17** plutôt que d'immunité Th1, Th2, Th17; le mot Th (T helper) étant synonyme de LT CD4+. Deux raisons principales à cette évolution:

- les LT CD8+ sont, comme les LT CD4+, capables de se différencier en sous-populations Tc1, Tc2, Tc17 et ainsi participer à toutes les fonctions qui étaient jusqu'à présent considérées comme dévolues aux LT CD4+ [1]. Les travaux récents insistent sur le rôle clé des LT CD8+ dans le psoriasis, le vitiligo et la pelade;
- à côté des LT qui expriment un récepteur spécifique, capables d'être activés par des cellules présentatrices d'antigène, il existe des ILC, sans récepteur T, capables d'être activés par des cytokines/alarmines produites par les kératinocytes. En fonction des signaux activateurs, les ILC vont produire des cytokines de type 1, type 2, type 17 et exercer leur cytotoxicité.

Ainsi, le concept d'inflammation de type 1, type 2, type 17 postule que les lésions tissulaires sont dépendantes des LT et/ou des ILC.

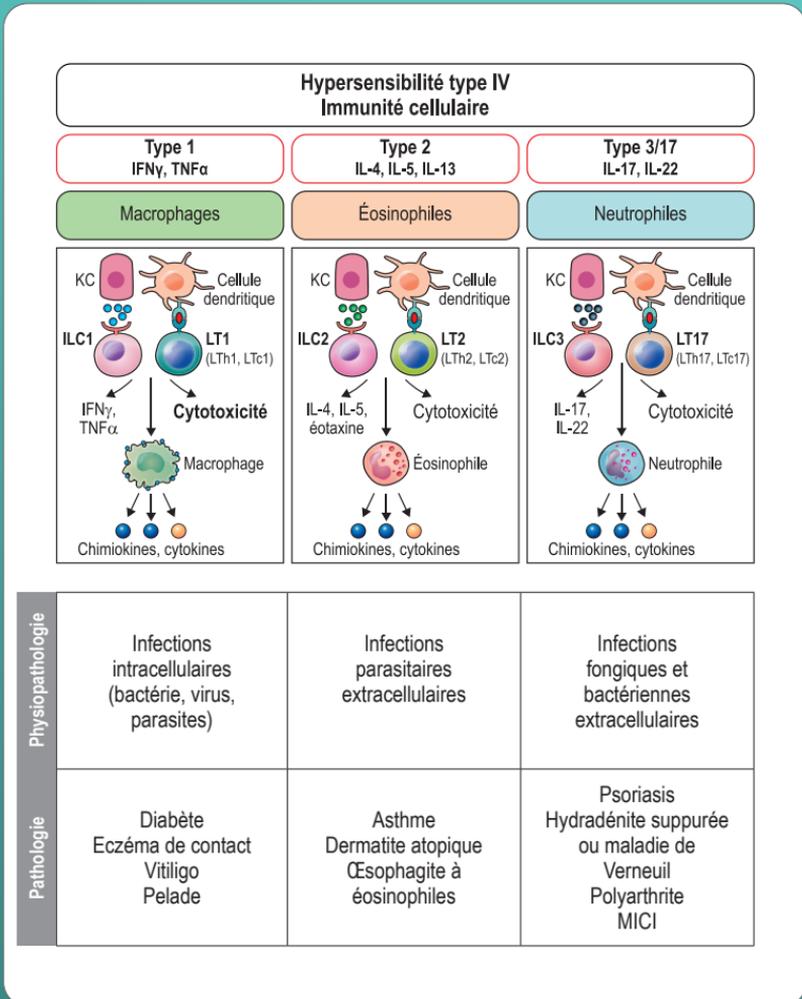


Tableau 1. Classification des réactions immunitaires cellulaires (adapté des réactions d'hypersensibilité retardée de type IV de Gell et Coombs).

>| Lymphocytes T producteurs de cytokines de type 1, type 2 et type 17

Les LT CD4+ (T helper/Th) et CD8+ (T cytotoxique/Tc) se sont différenciés dans le thymus et expriment un récepteur (récepteur T) spécifique d'un peptide antigénique donné. La présentation de ce peptide par les molécules du CMH de classe I ou de classe II des cellules dendritiques, va induire une polarisation des lymphocytes naïfs (LT0) en différentes sous-populations douées de propriétés fonctionnelles distinctes. Cette polarisation est dictée par la nature de l'antigène présenté et l'environnement de cytokines au moment de l'activation du LT0 (**Figure 1**). Ainsi, la présence d'IL-12 orientera la différenciation en LT1 (**LTh1/LTc1**), la présence d'IL-4 induira des LT2 (**LTh2/LTc2**), et la présence d'IL-23 aboutira à la génération de LT17 (**LTh17/LTc17**). Chacune de ces sous-populations est identifiée par un facteur de transcription spécifique qui «guide» la production des cytokines correspondantes: T-bet pour les LT1, GATA-3 pour les LT2, ROR γ t pour les LT17, FOXP3 pour les LTregs.

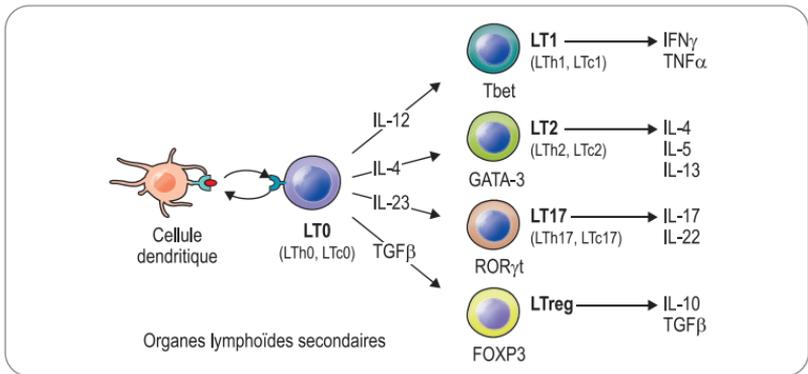


Figure 1. Sous-populations de lymphocytes T (LT) CD4+ helper (Th) et CD8+ cytotoxiques (Tc). L'interaction avec des cellules présentant l'antigène sur les molécules de classe I et de classe II induit la production de cytokines de type 1 (Th1/Tc1), de type 2 (Th2/Tc2) ou de type 17 (Th17/Tc17).

>| Lymphocytes innés de type 1, type 2 et type 3/17

Les ILC sont de découverte récente. Ils dérivent d'un précurseur commun aux LT mais n'ont pas transité dans le thymus au cours de leur développement, ils n'expriment donc pas de récepteur T. En raison de leur similitude phénotypique (ils expriment les mêmes facteurs de transcription) et fonctionnelle avec les LT, il a été proposé de les classer en **ILC1**, **ILC2** et **ILC3**, en fonction des cytokines produites de type 1, type 2 ou type 17, respectivement (**Figure 2**). À l'état basal, les ILC se trouvent en petit nombre dans tous les tissus et dans le sang. Leur activation est directe en réponse à des molécules (alarmines) produites par les tissus en cas d'infection, d'agression épithéliale ou de stress cellulaire (**Figure 2**). Ainsi, les alarmines produites vont se fixer aux récepteurs de surface des ILC entraînant leur activation.

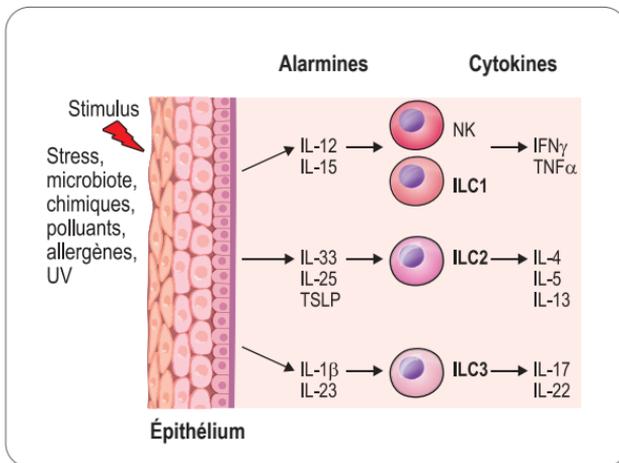


Figure 2. Sous-populations d'ILC. Les ILC présents dans la peau à l'homéostasie sont activés par des alarmines produites par les cellules cutanées, en particulier les kératinocytes, et produisent des cytokines de type 1 (ILC1 et cellules NK), de type 2 (ILC2) et de type 17 (ILC3).

Immunité et inflammation de type 1, type 2, type 17

Il existe ainsi trois types principaux de lymphocytes effecteurs responsables de l'immunité cellulaire anti-infectieuse et anticancéreuse et de l'inflammation tissulaire à l'origine de maladies inflammatoires chroniques :

- **type 1: l'immunité cellulaire de type 1**, anciennement Th1, repose sur les lymphocytes producteurs d'IFN γ et de TNF α , responsables de la cytotoxicité. Elle est nécessaire pour la lutte contre les micro-organismes intracellulaires (bactéries, protozoaires et virus) mais aussi pour la production des anticorps de type IgG. L'IFN α , par ailleurs, un effet inhibiteur de la réponse de type 2. Une inflammation de type 1 est impliquée dans des **maladies auto-immunes** (vitiligo, pelade) **et allergiques** (eczéma de contact);
- **type 2: l'immunité cellulaire de type 2**, anciennement Th2, implique les lymphocytes producteurs d'IL-4, IL-5 et IL-13. Elle assure la défense contre les parasites et les venins, stimule la réponse anticorps de type IgM, polarise la réponse anticorps secondaire vers les IgA ou les IgE. L'IL-4 inhibe les réponses de type 1. Une inflammation de type 2 est en cause dans les **maladies atopiques** (ex.: dermatite atopique);
- **type 17: l'immunité cellulaire de type 17**, anciennement Th17, engage des lymphocytes producteurs d'IL-17 et d'IL-22. On parle aussi d'immunité cellulaire de type 3. Elle est indispensable à la réponse immunitaire vis-à-vis des bactéries extracellulaires et des champignons. Une inflammation de type 17 est à l'origine des **lésions du psoriasis et de l'hydradénite supprimée**.

Il est important de comprendre que cette trichotomie type 1, type 2 et type 17 n'est jamais absolue. On trouve dans les lésions de toutes maladies inflammatoires chroniques une représentation plus ou moins importante de l'ensemble des cytokines de type 1, type 2 et type 17. Le diagnostic d'«inflammation de type 2» signifie que les cytokines de type 2 sont prédominantes et que le blocage de leurs effets aboutit à une amélioration clinique de la maladie.

Cytokines, récepteurs des cytokines et voies de signalisation intracellulaire

L'effet des cytokines nécessite leur liaison à des récepteurs transmembranaires de surface des cellules cibles (**Figure 3**). Cette interaction cytokine/récepteur induit une cascade de signalisation cellulaire aboutissant à la réponse de la cellule cible à la cytokine. La transduction du signal apportée par la liaison de la cytokine à son récepteur débute par l'activation (phosphorylation) d'enzymes de type kinases liées aux récepteurs. Les récepteurs de cytokines forment une superfamille de récepteurs ayant des homologies de séquence (**Figure 4**). Un certain nombre de récepteurs de cytokines partage des sous-unités comme la chaîne γ , un des composants des récepteurs à l'IL-2, IL-4, IL-7, IL9 et IL-15.

La majorité des cytokines active le **système de transduction de signal JAK-STAT** composé du récepteur transmembranaire à la cytokine, couplé à une enzyme Janus kinase (JAK) et une protéine de type STAT (*signal transducers and activators of transcription*) (**Figure 3**). Lorsque la cytokine se lie au récepteur, celui-ci change de conformation, ce qui active l'enzyme JAK, qui phosphoryle la protéine STAT, induisant la dimérisation de STAT qui se dissocie du récepteur et migre dans le noyau. L'accumulation nucléaire de STAT et sa liaison à des promoteurs régulent la transcription des gènes cibles (**Figure 3**).

Chez l'homme, le système JAK-STAT comprend 4 JAK (JAK1-3 et la tyrosine kinase 2 [TYK2]) et 7 STAT (STAT1-5 α /b, 6). Chaque récepteur de cytokine recrute une combinaison propre de JAK/STAT et active donc des programmes cellulaires différents aboutissant à des réponses biologiques spécifiques du signal activateur (**Figure 4**).

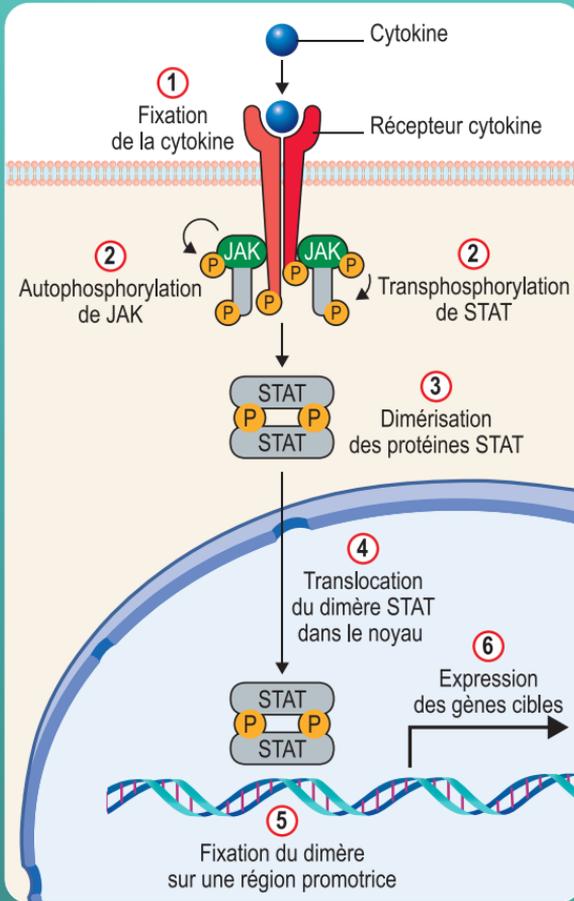


Figure 3. Transduction du signal cytokinique JAK/STAT. La fixation de la cytokine à son récepteur (1) active l'enzyme JAK avec plusieurs conséquences : autophosphorylation de JAK (2) ; phosphorylation des protéines STAT autorisant leur dimérisation et leur libération du récepteur (3) ; translocation de STAT dans le noyau (4) et fixation sur les promoteurs des gènes cibles (5) pour induire leur expression (6).

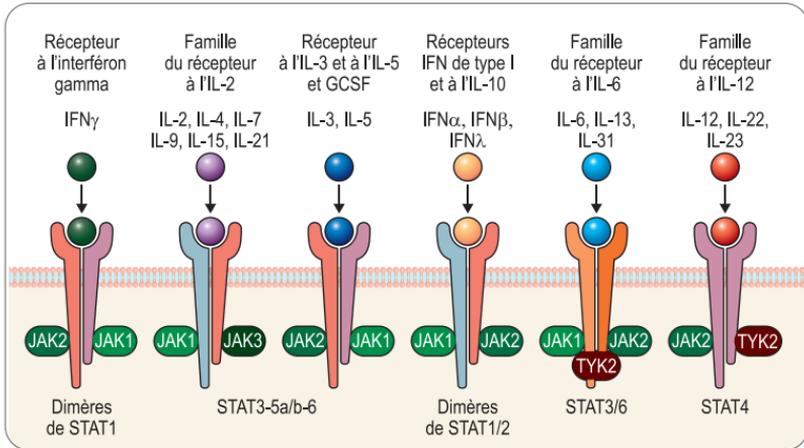


Figure 4. Cytokines, récepteurs et transduction du signal impliquant la voie JAK/STAT. Vue des récepteurs de cytokines couplés aux protéines JAK et leurs différentes combinaisons.

Ces différentes combinaisons et les JAK préférentiellement engagées sont un point clé des **réponses cellulaires à la cytokine** ainsi qu'aux développements thérapeutiques utilisant l'inhibition de la transduction du signal des cytokines. L'inhibition d'une JAK donnée peut affecter les réponses à des cytokines différentes, ce qui explique à la fois leur efficacité et les effets secondaires observés.

Physiopathologie de l'inflammation cutanée

Le développement d'une dermatose inflammatoire chronique nécessite deux phases : une **phase de sensibilisation** (phase afférente) et une **phase d'expression de l'inflammation** (phase efférente).

>| Phase de sensibilisation

La phase de sensibilisation (**phase afférente**) est cliniquement muette et survient chez un individu jusqu'alors sans lésion cutanée. Les principales données proviennent des modèles expérimentaux. La sensibilisation aboutit à la production de LT CD4+ (Th) et CD8+ (Tc) spécifiques. Pendant cette phase, qui peut durer des années, le patient se sensibilise à des antigènes présents dans la peau : soit des auto-antigènes (vitiligo, pelade) des cellules épidermiques ou d'autres constituants cutanés, soit des antigènes exogènes présentés par des cellules épidermiques (protéines de l'environnement dans la dermatite atopique, haptène dans l'eczéma de contact).

La phase de sensibilisation se déroule dans les **organes lymphoïdes** (ganglions), seul site où l'activation des LTO naïfs précurseurs est possible. Parmi les cellules présentatrices d'antigènes, les cellules dendritiques cutanées, qui ont internalisé l'antigène, sont indispensables à cette activation, puisque ce sont les seules cellules présentatrices d'antigènes de la peau capables de migration. La présentation d'haptènes ou d'antigènes par les cellules dendritiques aux LTO naïfs ganglionnaires aboutit à l'activation optimale de LT effecteurs et mémoires. C'est à ce niveau que survient la polarisation des LT en type 1, type 2 ou type 17, qui dépend du type d'antigène et de l'environnement cytokinique au moment de cette présentation (**Figure 1**). Les LT spécifiques produits quittent les ganglions et passent dans la circulation sanguine. Commence alors un phénomène de recirculation pendant laquelle les LT migrent du sang vers la peau, quittent la peau par les canaux lymphatiques afférents, séjournent un certain temps dans le ganglion, puis rejoignent la circulation sanguine par le canal thoracique. Si les LT reconnaissent leur antigène lors de leur passage cutané, il s'ensuit une activation lymphocytaire qui est le début de la lésion inflammatoire.

À l'inverse, si les LT ne sont pas activés lors de leur passage dans la peau, ils poursuivent leur programme de recirculation entre le sang, la peau et les organes lymphoïdes. Cette recirculation peut durer des années pour des LT mémoires, jusqu'à ce qu'ils rencontrent éventuellement leur cible.

> | Phase d'expression de l'inflammation cutanée

La phase d'expression de l'inflammation (**phase effectrice**) survient chez un individu sensibilisé. Chez l'homme, les principales données proviennent des études sur l'eczéma allergique de contact que nous prenons ici comme exemple d'hypersensibilité retardée de type 1 cytotoxique. L'inflammation est induite par l'activation des LT spécifiques et des ILC cutanés (**Figure 5**). Les LT mémoires présents dans le derme et l'épiderme sont activés par la présentation de l'antigène par les cellules présentatrices cutanées: cellules de Langerhans par l'intermédiaire des molécules du CMH de classe I ou II; kératinocytes, mélanocytes par l'intermédiaire des molécules du CMH de classe I. En parallèle, les ILC sont activés par les cytokines épidermiques. Les LT et les ILC produisent des cytokines de type 1 et des chimiokines qui vont assurer le recrutement des cellules inflammatoires. Ces cytokines et chimiokines vont pouvoir jouer différents rôles selon les maladies et les sous-populations lymphocytaires concernées (cytotoxiques ou activateurs de leur prolifération), mais participeront dans tous les cas à l'activation des cellules endothéliales des capillaires dermiques, avec pour conséquence l'expression de molécules d'adhérence et une vasodilatation qui ralentit le flux sanguin. Les leucocytes circulants peuvent alors interagir avec les cellules endothéliales par l'intermédiaire de molécules d'adhérence, ce qui provoque l'extravasation des cellules inflammatoires dans le derme. Le recrutement de ces différents effecteurs (éventuellement non spécifiques d'antigènes, comme les polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, les monocytes, les cellules NK, etc.) conduit à l'amplification de l'inflammation cutanée qui devient visible histologiquement et cliniquement.

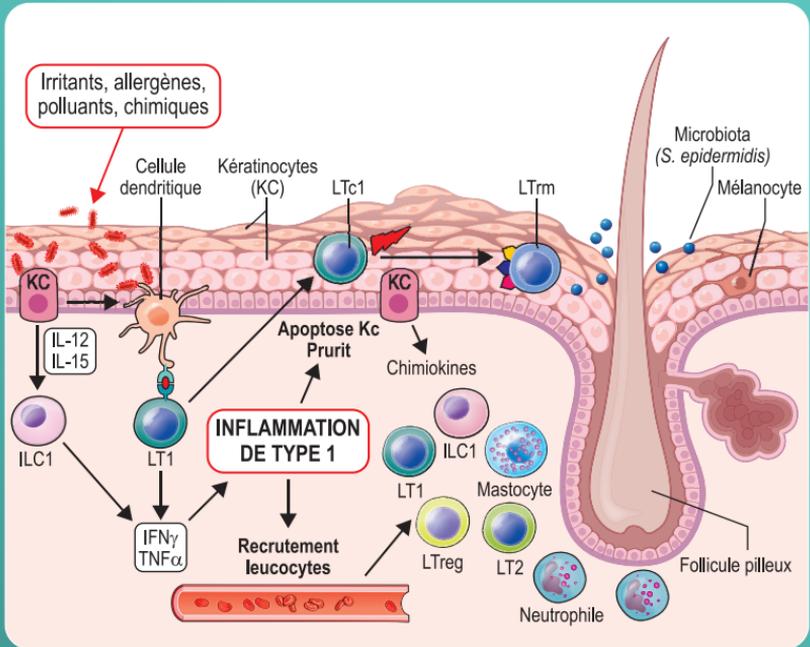


Figure 5. Rôle de l'inflammation de type 1 (cytokines et cytotoxicité) dans l'eczéma allergique de contact. Chez un individu sensibilisé, le contact cutané avec un allergène chimique (haptène) aux propriétés pro-inflammatoires induit l'activation des kératinocytes et la production de cytokines aboutissant à une réponse inflammatoire épithéliale et à l'activation des lymphocytes de type 1. Les LT spécifiques sont activés par la présentation de l'allergène par les cellules cutanées (cellules dendritiques et kératinocytes). Les LT CD8+ induisent l'apoptose des kératinocytes qui leur présentent l'allergène, ce qui aboutit à la spongiose de l'épiderme qui est la caractéristique histologique des eczémas. Les LT sont activés directement par les cytokines IL-12 et IL-15 produites par les kératinocytes. Les cytokines de type 1 produites par les LT et les ILC vont activer l'ensemble des cellules cutanées qui vont produire une deuxième vague de cytokines/chimiokines aboutissant au recrutement de leucocytes au sein desquels les lymphocytes et les polynucléaires neutrophiles sont majoritaires. Une fois l'inflammation résolue, les LT résidents mémoires (LTrm) persistent dans l'épiderme. Ils pourront être réactivés plus facilement lors des contacts ultérieurs avec l'allergène.

Ainsi, lors de la phase effectrice et quelle que soit la maladie, les cellules T spécifiques de l'antigène (et à l'origine des lésions) seront initialement majoritaires dans la peau, puis seront rapidement « diluées » dans un infiltrat secondaire souvent hétérogène et peu spécifique de la maladie. Ceci explique que l'on préfère réaliser la biopsie d'une lésion cutanée récente plutôt qu'ancienne dans une pathologie inflammatoire difficile à diagnostiquer.

Phase de résolution de l'inflammation

La résolution de l'inflammation peut être **spontanée ou thérapeutique**. Elle passe par le recrutement dans la peau de LT régulateurs qui vont inhiber l'effet des cellules inflammatoires par différents moyens, dont la production de cytokines anti-inflammatoires (IL-10, TGF- β) capables de bloquer le recrutement cutané des leucocytes circulants.

Chronicité, rechutes et sévérité des dermatoses inflammatoires chroniques

Une fois la poussée résolue et bien que la peau reprenne un aspect normal, il persiste au sein des anciennes lésions des LTrm qui vont pouvoir être réactivés lors de nouvelles expositions à l'antigène et induire une nouvelle poussée de la maladie. Ces LTrm sont retrouvées dans la peau anciennement lésée de toutes les dermatoses inflammatoires chroniques. Ils sont responsables de la chronicité de ces maladies et de leur sévérité croissante.

Dermatite atopique

Introduction

La dermatite atopique (DA) est une **dermatose inflammatoire chronique** très fréquente caractérisée par des poussées récurrentes d'eczéma, une sécheresse cutanée et un prurit particulièrement intense [2] (**Figure 6**). La DA est la manifestation cutanée de l'**atopie**, caractérisée par l'existence de réactions d'hypersensibilité dues aux IgE et aux LT spécifiques. L'atopie peut s'exprimer par des manifestations respiratoires (asthme), ORL (rhinite), ophtalmologiques (conjonctivite), digestives (allergie alimentaire) et cutanées (DA).

La DA, dermatose d'origine multifactorielle, résulte d'une prédisposition génétique à laquelle se superposent des facteurs environnementaux qui provoquent une altération de la barrière cutanée. La **réponse inflammatoire** qui en découle est de façon prédominante de type 2 [3].



Figure 6.
Aspect clinique de
la dermatite atopique
avant l'âge de 2 ans.

Facteurs pathogéniques

Le modèle pathogénique de la DA a profondément évolué depuis une vingtaine d'années. Les hypothèses originales proposaient pour facteur pathogénique initiateur une réponse immune médiée par l'immunoglobuline E (IgE). Par la suite, l'élément initiateur de la maladie était supposé être l'altération de la barrière cutanée (modèle *outside-in*) ou bien une activation immunitaire anarchique (modèle *inside-out*).

Désormais, nous savons que plusieurs voies immunitaires peuvent se superposer. Ainsi, l'altération de la barrière cutanée et l'emballement de la réponse immunitaire sont également nécessaires au développement de la DA. À ces deux facteurs s'ajoutent d'autres éléments, notamment le prurit, phénomène médié par le système nerveux central et périphérique, et les micro-organismes. De l'interconnexion entre tous ces éléments résulte la DA, que l'on peut ainsi considérer comme une **maladie hétérogène**, caractérisée par des phénotypes et des endotypes multiples.

Altération de la barrière cutanée

Dans une situation non pathologique, les couches superficielles de la peau, la couche cornée et la couche granuleuse scellée par des jonctions serrées forment une barrière protéique et lipidique contre les pertes hydriques transépidermiques, l'invasion par les micro-organismes pathogènes et l'inflammation causée par les allergènes, les toxines et les produits irritants. Les données récentes sur la physiopathologie de la DA montrent que cette barrière est affaiblie à plusieurs niveaux chez ces patients chez lesquels on observe :

- une **diminution de l'expression des protéines** de différenciation des kératinocytes, la filaggrine principalement, ainsi que la loricine et l'involucrine, à laquelle s'ajoute une modification des jonctions serrées ;
- une **déficienc en lipides**, notamment en acides gras à chaîne longue et en céramides ;

- une **réponse non optimale des peptides antimicrobiens** assurant la protection contre les pathogènes environnementaux.

L'ensemble de ces altérations rend la peau plus sensible aux stimuli extérieurs et incapable de remplir ses fonctions de barrière, entraînant une augmentation du pH, une augmentation des pertes hydriques transépidermiques et une dysbiose cutanée (colonisation fréquente par *Staphylococcus aureus*) [2, 4].

Types inflammatoires impliqués dans la DA

L'inflammation présente au niveau de la peau lésionnelle est majoritairement de type 2. Elle est définie par la présence de **lymphocytes de type 2** (Th2, Tc2 et ILC2) activés et producteurs de **cytokines de type 2** (IL-4, IL-5 et IL-13). On constate aussi la présence d'un grand nombre de cytokines associées à IL-13 et IL-4: **CCL17**, la **périostine** et la **galectine-9**, qui sont des marqueurs corrélés à la sévérité de la DA. CCL17, CCL18 et CCL22 sont surexprimées dans la peau lésionnelle de la DA. Elles sont produites par les cellules dendritiques (cellules de Langerhans) et d'autres cellules dermiques activées par IL-13 et IL-4, impliquées dans le recrutement de LT2. **CCL26**, surexprimée par les cellules endothéliales activées par IL-13 et IL-4, est un agent chimiotactique puissant pour les éosinophiles. Le processus inflammatoire est relayé et amplifié par de nombreuses autres cellules effectrices cutanées résidentes ou infiltrantes: **LT γ δ** , **mastocytes** et **basophiles**.

L'inflammation de type 2 n'est pas la seule voie qui soit impliquée dans la DA. Les LT22 jouent un rôle dans la chronicité de l'inflammation ainsi que l'hyperprolifération des kératinocytes *via* la production d'IL-22. Les LT17 et LT1 apportent aussi leur contribution au processus pathogénique de façon hétérogène, particulièrement dans certains sous-types de DA. Une immunité de type 17 est ainsi retrouvée chez les enfants ou des patients d'origine asiatique, tandis qu'une immunité de type 1 est davantage le propre des adultes à la peau non noire [2, 4].

Interaction entre le dysfonctionnement de la barrière cutanée, l'inflammation de type 2 et le prurit

Comme évoqué plus haut, c'est l'interconnexion complexe entre l'altération de la barrière cutanée, l'inflammation de la peau et le prurit qui crée un univers favorable au développement, à la progression et à la chronicité de la DA [2, 4] (Figure 7).

>| Altération de la barrière cutanée

En premier lieu, le processus inflammatoire accentue l'altération de la barrière cutanée. Les agents responsables sont les **cytokines de type 2, IL-4 et IL-13**, qui exacerbent la perte de différenciation des kératinocytes en diminuant la production de filaggrine et de loricine, dont l'homéostasie est indispensable à la maturation d'une barrière fonctionnelle.

>| Inflammation de la peau

L'épiderme altéré soutient l'inflammation de type 2. Dans les kératinocytes de la peau lésionnelle, sont surexprimées les **cytokines IL-25, IL-33** et la **lymphopoïétine stromale thymique (TSLP)** qui influencent l'immunité cellulaire dans le sens d'une production de cytokines de type 2 :

- la cytokine TSLP promeut l'expression des cytokines IL-4, IL-5 et IL-13 par les cellules T naïves. Par ailleurs, la TSLP est capable d'induire la surexpression de CCL17 et de CCL22 par les cellules de Langerhans ;
- TSLP et IL-25 poussent les cellules dendritiques à surexprimer OX40L (ligand de OX40), dont la liaison à son récepteur OX40 présent sur les LT induit la production de IL-4 et IL-13 ;
- IL-33 est aussi impliquée dans la promotion d'une immunité de type 2. Elle induit l'expression de OX40L par les ILC2. Les ILC2 résident dans la peau, et leur nombre est accru dans la peau lésionnelle de la DA ;
- IL-33 et IL-25 stimulent les cellules ILC2 et les focalisent sur une réponse LT2 en les orientant vers la production d'IL-13 et d'IL-5.

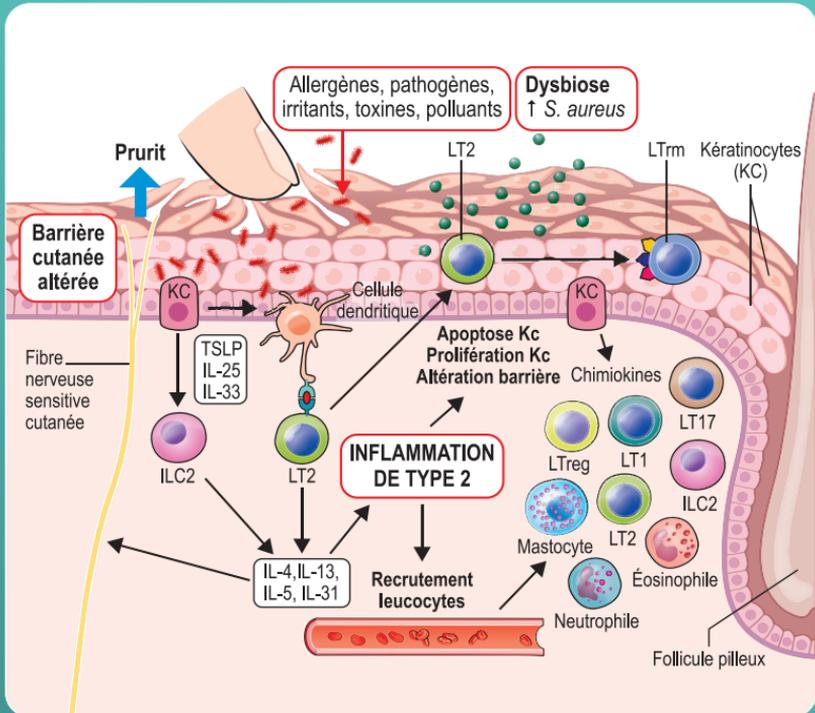


Figure 7. Mécanismes à l'origine des lésions de DA. Interactions entre la barrière cutanée, l'inflammation et le prurit dans la peau lésionnelle de la DA. L'altération de la barrière cutanée permet la pénétration dans l'épiderme des molécules en contact avec la peau. Les kératinocytes sont activés et produisent les alarmines TSLP, IL-25 et IL3-3 capables d'activer les ILC2. Les cellules dendritiques activent les LT2 spécifiques. LT2 et ILC2 produisent des cytokines de type 2 à l'origine du recrutement de leucocytes et de l'altération de la barrière épidermique à l'origine de la chronicité de la maladie. Les cytokines de type 2 peuvent aussi agir directement sur les fibres nerveuses responsables du prurit.

>| Prurit

Les cytokines de type 2 sont pruritogènes dans la DA. Le prurit est l'un des symptômes les plus difficiles à vivre par le patient souffrant de DA et constitue une véritable atteinte à sa qualité de vie. Les interactions entre la barrière cutanée et l'inflammation de la peau participent aux mécanismes qui sous-tendent la genèse du prurit. Les données les plus récentes ont montré que l'épiderme de la peau lésée est le siège d'une **innervation très accentuée**. Le prurit dépend des fibres nerveuses sensorielles dont les corps cellulaires sont situés au niveau du ganglion spinal. L'extrémité des fibres se situe dans l'épiderme, le derme papillaire et autour des annexes de la peau. Elles sont activées au niveau de récepteurs spécifiques par des agents pruritogènes tels que l'histamine, certaines protéases, mais aussi les cytokines liées à l'inflammation, IL-31 tout particulièrement, IL-4, IL-13, la TSLP, l'endothéline 1 et la périostine. Outre les agents pruritogènes, d'autres mécanismes ont été mis à jour pour expliquer le phénomène de démangeaison intense propre à la DA:

- | un **seuil d'excitabilité des fibres sensorielles plus bas que la moyenne**: les patients voient ainsi apparaître des démangeaisons en réponse à un stimulus qui ne devrait pas, dans des conditions normales, déclencher de réaction;
- | les **astrocytes**, sous-type des cellules gliales, sont aussi impliqués dans le prurit chronique: STAT3 est activé dans les astrocytes de la corne dorsale de la moelle épinière.

Contribution de la voie de signalisation JAK-STAT

Les voies de signalisation impliquées dans la DA, de type 2, type 17 ou type 1 ont en commun l'activation d'un groupe de protéines kinases associées aux récepteurs des cytokines, les Janus kinases, et celles de facteurs de transcription STAT. Une meilleure compréhension des mécanismes de la DA a récemment permis de mettre à jour de nouvelles cibles thérapeutiques, dont ces voies de signalisation.

Pelade

Introduction

La pelade est une **alopécie** qui touche les follicules pileux, les ongles. Elle peut être en plaques, totale ou «universalis». La **pelade en plaques**, la plus fréquente, provoque une perte de pilosité sous forme de plaques rondes ou ovales, le plus souvent au niveau du cuir chevelu (**Figure 8**). Plus rarement, la **perte de cheveux peut être totale**. La **pelade «universalis»** est associée à la perte de tous les cheveux et poils du corps entier. La perte de cheveux est de type non cicatriciel.



Figure 8. Aspect clinique de la pelade en plaques.

La pelade est un phénomène d'origine multifactorielle sur fond de prédisposition génétique. Chez les vrais jumeaux, le taux de concordance génétique s'élève à 55 %. L'un des gènes impliqués spécifiquement dans la pelade est celui qui code pour le récepteur cellulaire D des cellules *natural killer* (NK) (NKG2D). Les **LT CD8 NKG2D+** ont ainsi fait l'objet de nombreuses études et s'avèrent être les principaux effecteurs de la pelade [5].

Cycle de croissance capillaire

En situation normale, le cycle de croissance capillaire commence par une phase de croissance active (phase anagène), se poursuit par une apoptose contrôlée des cellules épithéliales (phase catagène), puis s'achève par une phase de repos (phase télogène), avant que le bulbe ne redémarre un cycle complet :

- la **phase anagène** est caractérisée par un privilège immun relatif, fondé sur l'inhibition de l'expression des molécules de surface CMH I requises pour la présentation de l'antigène aux LT CD8 et sur la production de cytokines CD200. L'absence d'expression du CMH I résulte en une «paralysie» locale de la réaction immunitaire ;
- la **phase catagène** est amorcée lors de la rupture de ce privilège immun : l'expression des molécules du CMH I et l'arrêt de l'expression de la cytokine CD200 permettent aux cellules inflammatoires de se répliquer et d'attaquer le bulbe pileux. Le follicule finit par se désolidariser de la papille dermique sous l'effet d'une apoptose contrôlée. Les cellules souches du follicule restent cependant préservées de la réaction inflammatoire pour permettre la formation ultérieure d'une nouvelle fibre capillaire ;
- la **phase télogène** est un temps de repos à l'issue de laquelle la papille dermique finit par se resolidariser au follicule pileux, ce qui enclenche une nouvelle phase anagène [6].

Altération de la croissance capillaire lors de la pelade

Au cours de la pelade, le cycle de croissance du poil est modifié. La phase catagène est amorcée précocement, sous l'effet d'une **perte prématurée du privilège immun** ayant pour conséquence une réaction inflammatoire [7]. Au microscope, un infiltrat lymphocytaire CD4+ et CD8+ «en essaim d'abeilles» est visible au sein et autour du bulbe pileux. Malgré cette situation pathologique, le follicule conserve la capacité de se régénérer puisque les cellules souches du follicule ne sont pas atteintes. Les follicules sont donc capables de redémarrer une phase anagène normale, sans parvenir toutefois à atteindre l'ensemble des étapes de développement de cette phase. Ainsi, à la périphérie de la région dénudée du crâne, on peut observer, lors des phases aiguës de la maladie, des cheveux caractéristiques de 3 à 4 mm en forme de point d'exclamation. Cette apparence est le résultat d'une mèche endommagée, caractérisée par l'absence d'extrémité distale, et par une extrémité proximale plus mince au lieu d'insertion de la mèche dans le cuir chevelu [5, 6].

Facteurs impliqués dans la physiopathologie de la pelade

L'élément initiateur de la maladie reste à ce jour inconnu. Le rôle de facteurs tels que les infections, les traumatismes physiques/chimiques, les chocs émotionnels, le stress, les vaccins ou certains médicaments, est rapporté dans certaines études.

À ce stade des découvertes, les éléments physiopathologiques qui ont pu être mis à jour font intervenir:

- une **prédisposition génétique** impliquant entre autres le gène NKG2D;
- l'apparition de **stimuli environnementaux pro-inflammatoires**;

- l'expression du CMH I et II aboutissant à la présentation d'auto-antigènes à des **LT CD8 et LT CD4 autoréactifs**. Il semble qu'avant l'apparition des signaux pro-inflammatoires, ces auto-antigènes demeurent silencieux. On suppose, de plus, qu'ils ne sont présentés qu'au cours de la phase anagène, moment pendant lequel le bulbe est soumis à l'attaque du système immunitaire;
- plusieurs auto-antigènes exprimés par les cellules du follicule pileux ont été individualisés parmi lesquels: **trichohyaline, kératine 16, tyrosinase, tyrosinase-related protein 2**.

Type d'inflammation impliqué dans la pelade

L'inflammation causée lors de la perte du privilège immun est essentiellement de type 1. On retrouve ainsi sur le plan cellulaire des lymphocytes NK, LT CD8 et LT CD4 producteurs de cytokines de type 1, telles que l'IFN γ , les chimiokines CXCL9, 10 et 11, ligands du CXCR3 inducibles par l'interféron, l'IL-15 et des molécules cytotoxiques (granzyme B, perforine).

Certaines études évoquent la présence de cytokines de type 2, montrant ainsi la possibilité d'une réaction immunitaire mixte [6].

Déroulement de la réponse inflammatoire

En réponse à des signaux inflammatoires ou à des stimuli environnementaux, l'expression du CMH I et du CMH II est augmentée au niveau du follicule pileux. Les auto-antigènes présentés par les molécules du CMH induisent l'activation des LT CD8 et LT CD4 et le relargage de cytokines et chimiokines pro-inflammatoires. Parmi ces cytokines, l'IFN γ et l'IL-15 sont les principaux médiateurs de l'inflammation dans la pelade.

Sous leur action, le follicule pileux produit lui aussi des cytokines impliquées dans le recrutement de LT CD4, de cellules NK et de mastocytes, créant ainsi une **boucle d'activation de l'inflammation (Figure 9)**:

- | **l'IFN γ** est un élément clé de la pathogenèse de la pelade. Il induit l'expression d'IL-15 et de CXCL9/10/11 par l'intermédiaire de la voie de signalisation JAK/STAT;
- | **l'IL-15** active la production de granzyme et de perforine dans les LT CD8, toujours par l'intermédiaire de la voie de signalisation JAK/STAT, voie qui constitue une cible thérapeutique exploitée dans la pelade. L'IL-15 sert par ailleurs de biomarqueur sérique de la pelade;
- | les **granzymes** et la **perforine** sont aussi relarguées en conséquence de la liaison de NGK2D exprimé à la surface des cellules NK et des LT CD4, à son ligand présent sur le follicule pileux.

L'accumulation de molécules cytotoxiques et d'IFN γ résulte en la destruction du follicule pileux et l'altération du cycle de croissance capillaire [6].

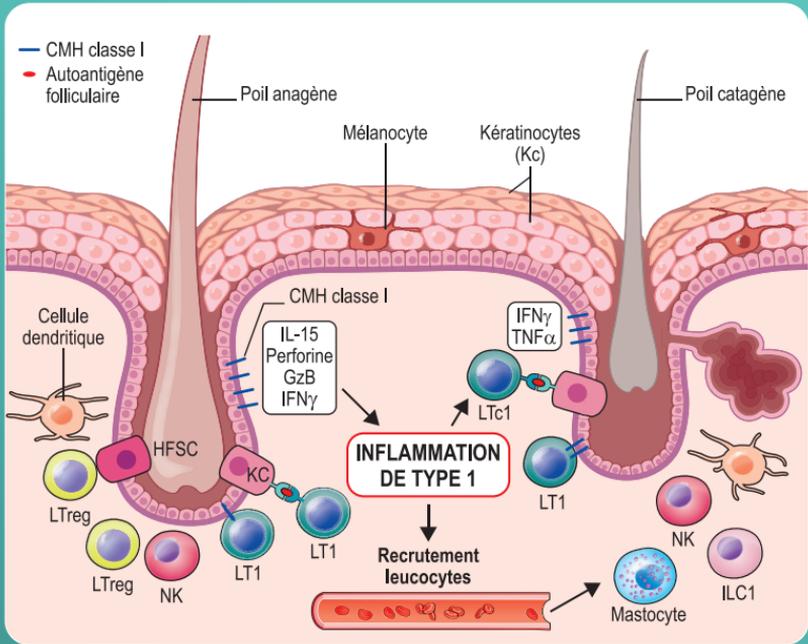


Figure 9. Mécanismes à l'origine de la pelade. La perte du privilège immunitaire du follicule pileux se traduit par une augmentation de l'expression du CMH I et du CMH II par les kératinocytes. La présentation d'un auto-antigène folliculaire aux lymphocytes T CD8 et T CD4, ainsi que la liaison NKG2D à son ligand déclenche le relargage de molécules pro-inflammatoires par les lymphocytes, et par effet d'amplification, par les cellules du follicule pileux. La boucle d'activation ainsi mise en place aboutit à l'accumulation d'IFN γ et de molécules cytotoxiques à l'origine de la destruction du follicule pileux.

Vitiligo

Introduction

Le vitiligo est une maladie inflammatoire chronique de la peau caractérisée par la **perte des mélanocytes de l'épiderme**. Il se manifeste au niveau de la peau par des taches blanches résultant de la **dépigmentation (Figure 10)**. Ce phénomène est vécu comme une source de stigmatisation très importante par les patients, leur qualité de vie s'en trouve très fortement dégradée.

Cette maladie est considérée comme **auto-immune**, la cible du système immunitaire étant constituée en l'occurrence par les mélanocytes. L'inflammation causée par la réaction immunitaire est majoritairement de type 1 [8].



Figure 10. Aspect clinique du vitiligo.

Facteurs pathogéniques de la maladie

Le vitiligo est une maladie complexe faisant intervenir de multiples facteurs:

- une **prédisposition génétique** semble être à la base du développement de la maladie. Les études pangénomiques révèlent que le vitiligo est associé à des gènes liés au système immunitaire inné et adaptatif. Ainsi, le vitiligo est souvent associé à d'autres pathologies auto-immunes, comme les thyroïdites auto-immunes ou la pelade. Il existe d'autres gènes liés à la maladie, notamment ceux qui sont relatifs aux mélanocytes;
- les nombreux facteurs qui peuvent déclencher ou aggraver la maladie en cas de prédisposition génétique se combinent entre eux. Ils sont d'ordre **environnemental** (événement choc ou générateur de stress, frictions), en lien avec des **anomalies des mélanocytes** (susceptibilité plus importante au stress oxydatif) ou encore avec une **activation exagérée du système immunitaire**.

Présence d'altérations de la peau non lésionnelle

La peau des patients atteints de vitiligo est intrinsèquement modifiée, même dans les zones indemnes de lésion. Les modifications qui ont pu être constatées dans la peau non lésionnelle sont caractérisées par:

- un **épaississement de l'épiderme** avec, dans la partie basale, un affaiblissement du nombre de mélanocytes;
- des **kératinocytes endommagés**, pourvus de mitochondries renflées, qui présentent un stress oxydatif important se manifestent par:
 - une surexpression des dérivés réactifs de l'oxygène (ROS, pour *reactive oxygen species*);

- une diminution de l'expression de cadhérine-E (impliquée dans le détachement des mélanocytes);
 - une production de MMP-9 (impliquées dans le clivage de la cadhérine-E);
 - une influence négative sur la mélanogenèse *via* la diminution de SCF et l'augmentation d'IL-6 et de TNF α . On observe de plus une activation de l'inflammasome NLRP3 (*NOD-like receptor family pyrin domain containing 3*), impliqué dans l'activation de l'immunité innée par la production d'IL-1 β et d'IL-18;
- | des **mélanocytes au phénotype sénescant**: leur concentration intracellulaire de ROS est élevée, ils montrent des anomalies de la fonction mitochondriale et expriment des protéines associées à la sénescence (SAPS), telles que l'IGFBP3 (*insulin-like growth factor-binding protein*) et l'IL-6;
 - | des **fibroblastes** élargis et surexprimant ROS ainsi que certains autres médiateurs impliqués dans la régulation négative de la E-cadhérine dans les mélanocytes: DKK1 (*Dickkopf-related protein 1*, impliquée dans l'épaississement de la peau), HGF (*hepatocyte growth factor*) et l'IL-6;
 - | une **diminution de la diversité microbienne** [9].

Pertes des mélanocytes épidermiques

Les mécanismes à l'origine de la disparition des mélanocytes de l'épiderme au cours du vitiligo sont encore imparfaitement connus. La perte d'adhésion des mélanocytes aux kératinocytes peut être le résultat de l'action de l'**immunité innée** (protéases inflammatoires dissociant les systèmes d'adhésion cellulaires; survenue d'un état de sénescence mélanocytaire) et/ou **adaptative** (action cytotoxique des LT CD8⁺ et de leurs cytokines de type 1).

Intervention de l'immunité innée

Comme énoncé plus haut, les cellules épidermiques vitiligineuses, et tout particulièrement les mélanocytes, sont la cible d'altérations métaboliques associées au stress oxydatif qui se traduisent par des teneurs élevées en ROS. Chez les patients qui montrent des prédispositions génétiques au vitiligo, ces modifications sont impliquées dans le relargage par les mélanocytes de cytokines pro-inflammatoires et de motifs moléculaires associés aux dégâts (DAMP, pour *damage associated molecular patterns*) (Figure 11). Les DAMP les plus étudiés dans le vitiligo sont :

- les **HSP70i** (*inducible heat shock protein 70*), molécules favorisant la présentation de l'antigène par les mélanocytes, ainsi que l'activation des cellules dendritiques et la production d'IFN α par ces cellules ;
- la **calréticuline**, qui induit l'apoptose des mélanocytes et le relargage de débris membranaires immunogènes ;
- les protéines **HMGB1** (*high mobility group protein B1*), qui promeuvent la production par les kératinocytes de CXCL16 et d'IL-8, impliqués dans le recrutement de cellules immunitaires.

La sécrétion de DAMP dans le milieu extracellulaire constitue vraisemblablement le trait d'union entre le stress cellulaire oxydatif et la réponse auto-immune déployée contre les mélanocytes. Le rôle des HSP70i est fondamental dans l'initiation de la maladie, notamment *via* la promotion de la production d'IFN α par les cellules dendritiques. L'IFN α induit l'expression de CXCL9 et de CXCL10 par les cellules épidermiques. Ces molécules caractéristiques d'une réponse inflammatoire de type 1 sont présentes dans la peau vitiligineuse lors du déclenchement et de la progression de la maladie et permettent le recrutement de LT1 dans la peau périlésionnelle.

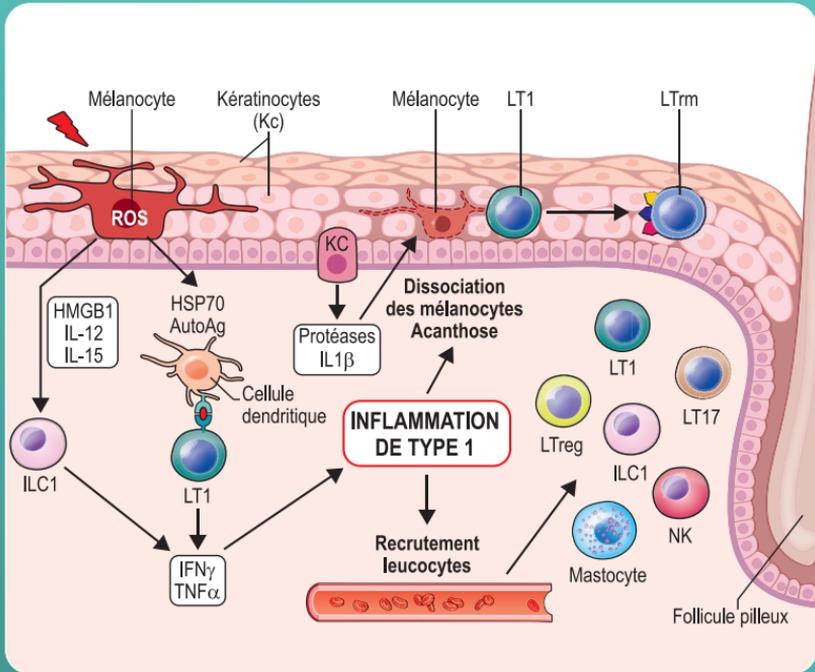


Figure 11. Mécanismes impliqués dans le développement du vitiligo. Sur fond de prédisposition génétique et à la suite de stimuli environnementaux, les mélanocytes sous stress oxydatif relarguent des DAMP, notamment le HSP70i et le HMGB1, qui activent les cellules dendritiques. Ces dernières produisent de l'IFN α , sous l'influence duquel les kératinocytes produisent CXCL9, CXCL10 et CXCL16, impliqués dans le recrutement des cellules immunitaires et l'activation des LT CD8+ producteurs d'IFN γ et de TNF α . HMGB1 est aussi impliqué dans l'activation de lymphocytes ILC1. Les kératinocytes produisent par ailleurs des MMP-9 qui contribuent à la destruction de la cadhérine-E dans les mélanocytes et favorisent ainsi leur détachement. Une partie des LT restent dans la peau sous forme de LT $_{rm}$, l'homéostasie est sous la régulation de l'IL-15. Ces lymphocytes contribuent à la réapparition du vitiligo dans des zones précédemment touchées.

Ajoutons que les DAMP activent l'inflammasome NRLP1, impliqué dans le relargage d'IL-1 β par l'intermédiaire de la caspase 1. L'IL-1 β amplifie la réaction immunitaire par son action sur les LT et le recrutement de cellules immunitaires [1].

Intervention de l'immunité adaptative de type 1

L'**immunité adaptative** est fortement impliquée dans le vitiligo. Les cellules effectrices sont en grande majorité des LT CD8+ (LTc1). Ces lymphocytes cytotoxiques synthétisent des quantités importantes d'IFN γ et de TNF α . Ils expriment le récepteur CXCR3, lui-même activé par CXCL9 et CXCL10, très abondants dans la peau vitiligineuse. Une autre sous-population de lymphocytes est également présente dans l'infiltrat, les ILC1, recrutés et activés par HMGB1. Ces ILC1 sont aussi des producteurs majeurs d'IFN γ [8, 9].

La réapparition de vitiligo au niveau de zones préalablement atteintes évoque le rôle d'une **réponse immunitaire mémoire** dans le processus physiopathologique de la maladie. De fait, des LT de type résident-mémoire (Trm) ont été détectés au niveau de la peau lésionnelle. Ces LTrm exprimant à leur surface les marqueurs CD69, CD103 et CD49a, ont une grande capacité de prolifération et de production locale de cytokines inflammatoires après stimulation cutanée, et sont dotés de propriétés cytotoxiques. Le micro-environnement joue un rôle prépondérant dans l'homéostasie de ces Trm. Ainsi, l'expression de CD103 par les Trm est conditionnée par la présence de TGF- β tandis que la différenciation et la régulation des Trm dépendent d'un grand nombre de cytokines liées à l'homéostasie des LT (IL-15) ou à l'inflammation (IL-12, IL-18, IL-33, IFN β , TNF α) [1].

Voies de signalisation impliquées dans le vitiligo

Les voies de signalisation les plus étudiées dans le vitiligo sont celles qui sont associées à l'IFN γ et au TNF α . Elles sont absolument fondamentales au démarrage et à la progression de la maladie. La liaison de l'IFN γ à ses récepteurs active le système de transduction de signal JAK/STAT (JAK1-2 et STAT1), qui aboutit à la surexpression de CXCL9 et CXCL10 par les kératinocytes. La voie de signalisation activée par le TNF α est celle des MAPK (*mitogen-activated protein kinases*) et du NF- κ B (facteur nucléaire kappa B).

L'IFN γ et le TNF α sont tous deux impliqués dans l'altération de la fonction des mélanocytes en interférant dans le processus de pigmentation. Ils participent aussi à la désintégration de la cadhérine-E et contribuent ainsi au détachement des mélanocytes [8].

Intervention de réponses immunitaires autres que celle du type 1

Si dans le vitiligo une réponse immunitaire de type 1 semble être majoritaire, certaines études révèlent que des cytokines autres que l'interféron sont aussi impliquées: IL-17 et IL-23 sont en effet présents dans le sérum et/ou la peau des patients. IL-17 pourrait jouer un rôle dans la survie des mélanocytes [8].

Maladie de Verneuil

Introduction

La maladie de Verneuil (MV) ou **hidradénite suppurée** est une affection cutanée inflammatoire chronique, récidivante et incapacitante. Elle résulte d'un **trouble des follicules pilosébacés** et se manifeste fréquemment dans les plis, sous les aisselles, sous les seins, à l'aine, ainsi que dans les régions périnéale, péri-anale et fessière (**Figure 12**). Elle est caractérisée par la survenue de nodules profonds récurrents et douloureux. Contrairement aux autres dermatoses chroniques, la MV évolue vers l'abcédation, la suppuration, une destruction tissulaire irréversible et la formation de cicatrices. Les comorbidités sont nombreuses, et le retentissement psychologique et social de la maladie est dévastateur pour le patient en raison de la douleur, des pertes malodorantes et des cicatrices qui y sont associées [10, 11].



Figure 12.
Aspect clinique de
la maladie de Verneuil.

Facteurs pathogéniques de la maladie

La physiopathologie de la MV est multifactorielle et repose sur des facteurs génétiques, immunologiques, hormonaux, environnementaux, liés au mode de vie (tabagisme en particulier) et au microbiote :

- une **composante génétique**, bien que mal définie encore, semble exister puisque près de 40 % des patients atteints présentent des antécédents familiaux. Aucune étude de concordance monozygote portant sur l'hidradénite suppurée n'a encore été réalisée. On sait, cependant, que dans de rares cas, la maladie peut se transmettre selon un mode autosomique dominant. Les gènes responsables de l'hidradénite suppurée sont à ce jour inconnu, mais la maladie semble associée à des mutations du gène de la γ -sécrétase ;
- parmi les autres facteurs, notons le rôle du **statut hormonal**, puisque l'affection apparaît après la puberté et avant la ménopause. L'**obésité** est aussi un facteur d'aggravation de la maladie, probablement en raison du stress mécanique accru sur la peau des régions intertrigineuses ;
- la MV n'est pas à proprement parler une maladie infectieuse, mais la **propagation bactérienne** est favorisée au niveau des plis, en particulier au niveau de l'orifice obstrué du follicule pileux, où elle produit un véritable effet « boosteur » de l'activation immune [10, 11].

Déclenchement de la maladie

Il est difficile à ce stade des connaissances de séquencer temporellement les phases de développement la maladie. Le modèle proposé par Sabat et *al.* [2], et que nous proposons de suivre ici, regroupe les événements en deux phases : une phase précoce et une phase de progression.

Selon les études les plus récentes, la MV se développe à partir de l'épithélium folliculaire à la suite d'un **stress mécanique répétitif** (pression au niveau des grands plis) chez les personnes génétiquement prédisposées.

Le premier événement détectable histologiquement est une infiltration périvasculaire et périfolliculaire de cellules immunitaires de type 1 et 17, ainsi que l'hyperkératose et l'hyperplasie de l'épithélium folliculaire. On observe alors la formation d'un bouchon folliculaire, accompagné de l'inflammation de l'unité pilosébacée avec propagation bactérienne.

Une fois le bouchon formé, les composants bactériens infiltrent les tissus adjacents tandis que des alarmines sont relarguées, ce qui aboutit à la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires IL-1 β et TNF α par les macrophages présents dans les tissus (**Figure 13**):

- **IL-1 β** dont la production est influencée par l'inflammasome, induit l'expression de chimiokines (CXCL1, CXCL6) responsables du recrutement des cellules de l'immunité, tout particulièrement neutrophiles;
- **TNF** induit aussi l'expression de nombreuses chimiokines (CXCL8, CXCL11, CCL20, CCL2) par les kératinocytes, permettant le recrutement de neutrophiles, de lymphocytes et de monocytes. Le TNF active aussi les cellules endothéliales et favorise l'expression de molécules d'adhésion par ces cellules.

D'autres types cellulaires sont présents dans l'infiltrat périfolliculaire: mastocytes, cellules NK, lymphocytes B, sans que leur rôle ait pu encore être clairement identifié à ce stade.

Installation de l'inflammation et progression de la maladie

Dans une première phase, nous avons décrit comment les cellules de l'immunité étaient recrutées sur le lieu de l'inflammation, revenons sur les types inflammatoires prédominants dans les lésions de la maladie:

- les **cytokines IL-23 et IL-22**, abondamment produites par les cellules dendritiques, sont associées à une inflammation de type 17, avec la production d'IL-17 par les LT17;

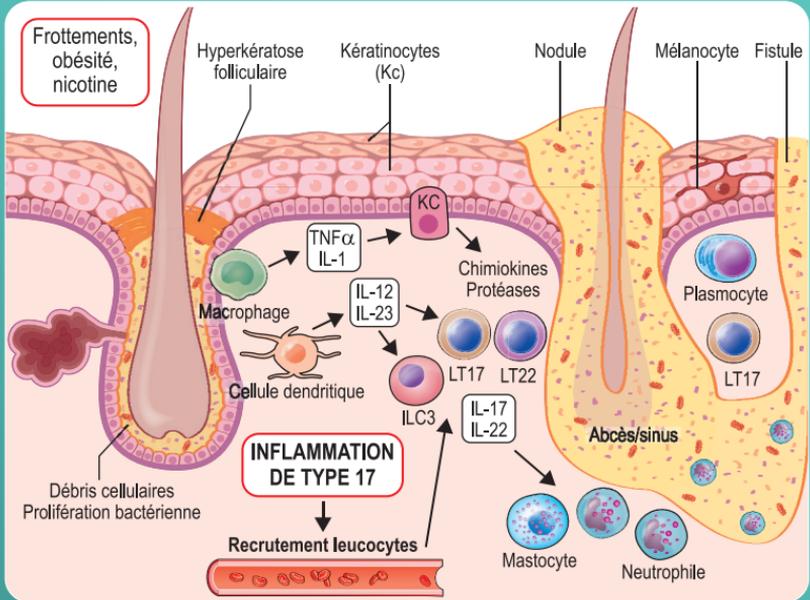


Figure 13. Mécanismes à l'origine de l'hydradénite suppurée. Progression de la maladie vers un stade avancé. Sous l'effet des cellules immunitaires présentes dans les lésions (lymphocytes T17, lymphocytes T22), l'inflammation se développe, l'invasion microbienne se répand, l'épithélium du follicule se dégrade, jusqu'à aboutir à une rupture du follicule, soumis à l'abcédation. Le nodule est pris d'assaut par les cellules immunitaires qui amorcent la dégradation tissulaire via la production de métalloprotéinases, la formation de pus par les granulocytes sous le contrôle de la lipocaline-2 et du G-CSF et l'hyperplasie épithéliale (via l'IL-36). L'ensemble de ces événements aboutit à la formation de sinus et de fistules.

- l'**IL-12**, abondante aussi, favorise une inflammation de type 1 avec production d'IFN γ par les LT1. L'IFN γ favorise l'activation des macrophages et des cellules tissulaires;
- des **LT22** sont aussi présents dans les lésions de la maladie, bien que de façon limitée. De fait, la synthèse d'IL-22 est partiellement inhibée par l'IL-10. Cette faible quantité d'IL-22 est associée à des taux de protéines antimicrobiennes (AMP) insuffisants pour contrer la croissance microbienne et l'inflammation de la peau.

L'action de l'ensemble de ces protagonistes et de leurs agents effecteurs conduit à une dilatation plus importante encore du follicule jusqu'à rupture. Cette rupture se produit sous l'effet combiné de la dégradation de l'épithélium, de l'érosion de la membrane basale et des mutations génétiques dont sont affectées les cellules souches épithéliales. Pris d'assaut par les cellules immunitaires, le follicule se transforme en abcès ou nodule inflammatoire :

- les fibroblastes et les kératinocytes produisent des métalloprotéinases (MMP1, 9, 10), qui sont des enzymes de dégradation de la matrice extracellulaire, et amorcent ainsi la dégradation tissulaire;
- sous l'impulsion de la lipocaline 2 et du G-CSF (*granulocyte colony-stimulating factor*), les granulocytes infiltrent en masse les tissus et participent à la formation de pus;
- les cytokines produites par les LT activés et les kératinocytes contribuent à l'hyperplasie épithéliale par l'intermédiaire de l'IL-36. L'hyperplasie s'étend jusque dans l'espace internodulaire.

La dégradation de la matrice extracellulaire, l'accumulation de pus et la dissémination de cellules souches dans le derme aboutissent à la formation de sinus et de fistules [11] (**Figure 13**).

Évolution vers une inflammation systémique

Une partie des cytokines (notamment l'IL-1 β et l'IL-6) et des autres molécules inflammatoires présentes au niveau des lésions peuvent diffuser et rejoindre la circulation. On suppose que c'est par ce mécanisme qu'apparaissent les multiples comorbidités dont sont atteints les patients (diabète, troubles métaboliques et vasculaires).

Au final, la physiopathologie de la maladie de Verneuil est un phénomène complexe, qui combine à la fois les caractéristiques d'une dermatose neutrophilique (prédominance d'IL-1 β sous contrôle de l'inflammasome), la présence d'une composante anti-inflammatoire (IL-10), une contribution potentielle des lymphocytes B et une participation active des LT de type 1 et 17 [11].

Références

1. Annunziato F, Romagnani C, Romagnani S. The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 626-35.
2. Nakahara T, Kido-Nakahara M, Tsuji G, Furue M. Basics and recent advances in the pathophysiology of atopic dermatitis. *J Dermatol* 2021; 48: 130-9.
3. Chiricozzi A, Maurelli M, Peris K, Girolomoni G. Targeting IL-4 for the Treatment of Atopic Dermatitis. *Immunotargets Ther* 2020; 9: 151-6.
4. Puar N, Chovatiya R, Paller AS. New treatments in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021; 126: 21-31.
5. Lepe K, Zito PM. Alopecia Areata. 2021 Nov. 15. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, Jan. 2022.
6. Olayinka JJT, Richmond JM. Immunopathogenesis of alopecia areata. *Curr Res Immunol* 2021; 2: 7-11.
7. Martin L, Nicolas JF. Regulatory T cells control hair growth and prevent the development of alopecia areata. *Med Sci (Paris)* 2020; 36: 941-3.
8. Migayron L, Boniface K, Seneschal J. Vitiligo, From Physiopathology to Emerging Treatments: A Review. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2020; 10: 1185-98.
9. Seneschal J, Boniface K, D'Arino A, Picardo M. An update on Vitiligo pathogenesis. *Pigment Cell Melanoma Res* 2021; 34: 236-43.
10. Lee EY, Alhusayen R, Lansang P, Shear N, Yeung J. Qu'est-ce que l'hidradénite suppurée? *Can Fam Physician* 2017; 63: e86-e93.
11. Sabat R, Jemec GBE, Matusiak Ł, Kimball AB, Prens E, Wolk K. Hidradenitis suppurativa. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6: 18.

