

KERATIN

actualités en recherche dermatologique

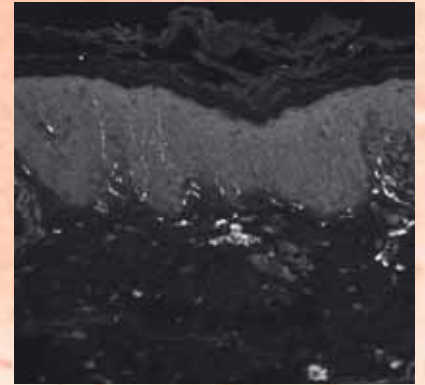
N° 15 - 2009

Le point sur la barrière épidermique

L'unité des récepteurs du prurit cutané -
Les mécanismes de la démangeaison
et son traitement

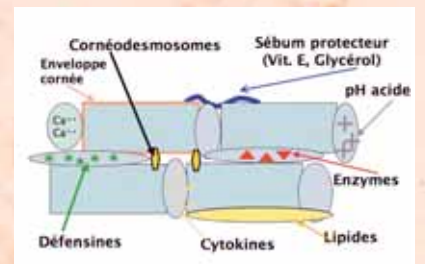


Les protéines antimicrobiennes :
les effecteurs innés de la défense cutanée



L'actualité dermatologique

Réseau GENESKIN :
Vers une meilleure compréhension
et prise en charge
de maladies génétiques de la peau



N° 15 - JANVIER 2009

Directeur de publication :

J. Fabre

Rédacteur en chef :

A. M. Schmitt

Rédacteur en chef adjoint :

D. Wallach

Secrétaire de rédaction :

A. Couffignals

*Centre de Recherche
sur la Peau Pierre Fabre*

2, rue Viguerie

B.P. 3071

31025 Toulouse CEDEX 3 France

Tél. : + 33 5 62 48 85 00

Fax. : + 33 5 62 48 85 45

E-mail : anne.couffignals@pierre-fabre.com

Comité scientifique

N. Basset-Seguin (Paris)

E. Delaporte (Lille)

D. Dhouailly (Grenoble)

MT. Leccia (Grenoble)

M. Lecha (Barcelone)

J. Mazereeuw (Toulouse)

L. Misery (Brest)

JF. Nicolas (Lyon)

JH. Saurat (Genève)

D. Schmitt (Lyon)

G. Serre (Toulouse)

N. Stavrianeas (Athènes)

A. Taieb (Bordeaux)

Sommaire

Articles scientifiques

Le point sur la barrière épidermique

Joachim W. Fluhr

p. 5

L'unité des récepteurs du prurit cutané

Les mécanismes de la démangeaison et son traitement

Gil Yosipovitch

p. 13

Les protéines antimicrobiennes :

les effecteurs innés de la défense cutanée

Jürgen Harder et Ehrhardt Proksch

p. 18

L'actualité dermatologique

D. Wallach

p. 28

Réseau GENESKIN : Vers une meilleure compréhension

et prise en charge de maladies génétiques de la peau

p. 38

Le point sur la barrière épidermique

JOACHIM W. FLUHR
(Berlin, Allemagne)

1) Introduction : La peau, reflet du milieu intérieur

Le dictionnaire en ligne Merriam-Webster¹ en langue anglaise définit une barrière comme a) «un matériel bloquant un passage ou destiné à cette fin» ou b) «une formation ou une structure naturelle qui prévient un mouvement ou une action, ou s'y oppose».

L'importance de la couche cornée et de ses composants majeurs, les cornéocytes, les lipides bilamellaires intercellulaires et l'enveloppe cornée, deviennent de plus en plus évidentes. La mutation du gène codant pour la filaggrine, protéine de l'enveloppe cornée, chez les patients atteints d'eczéma (ou dermite/dermatite) atopique a suscité un grand intérêt pour la barrière épidermique². La barrière épidermique et les fonctions qui y sont rattachées, se forment au cours du développement fœtal et après la naissance³. Le passage d'un milieu aqueux à un environnement sec permet à la peau de s'adapter aux altérations exogènes. La barrière cutanée protège l'organisme contre des facteurs externes de contraintes physiques (facteurs mécaniques, thermiques et rayons UV, notamment), chimiques (tensioactifs, exposition prolongée à l'eau, solvants, etc.) et environnementaux⁴. De plus, la peau, en tant que barrière, protège l'organisme contre la perte d'ions essentiels, d'eau et de protéines sériques. La barrière cutanée est également le reflet de processus systémiques, de maladies, d'activités pathologiques et d'aspects liés au mode de vie.

La couche cornée est devenue pour ainsi dire «vivante» au cours des dernières décades. Les connaissances à son sujet ont évolué d'un simple système à deux compartiments (modèle «briques et ciment»), à un système doté d'une activité métabolique régulée, lié à la partie plus

profonde de la peau. Finalement, la couche cornée joue le rôle d'un biocapteur de facteurs externes pour réguler, par exemple, l'activité protéolytique et la synthèse de l'ADN et des lipides⁵. Le nouveau concept de «dermatoporose», similaire à celui d'ostéoporose, a été récemment proposé⁶. Il implique une altération progressive de la peau dont les signes cliniques sont un purpura sénile, des pseudo-cicatrices stellaires et une atrophie cutanée. L'expression fonctionnelle de la fragilité cutanée se traduit par des traumatismes mineurs tels que des lacérations fréquentes, des retards de cicatrisation, des ulcères atrophiques non cicatrisants et des saignements sous-cutanés avec formation d'hématomes disséquants aboutissant à de vastes zones de nécrose. Il existe divers degrés de dermatoporose.

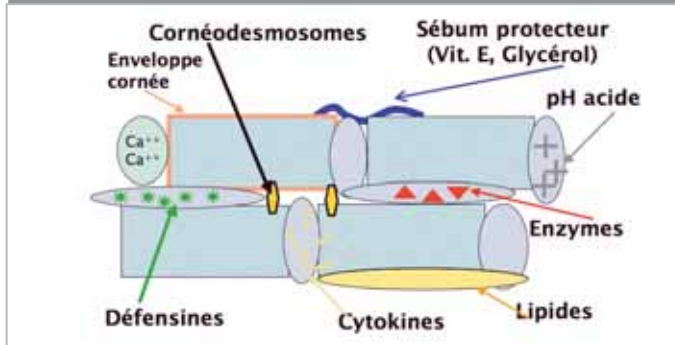
Au plan ontogénique, la barrière épidermique se forme de façon relativement tardive au cours de l'embryogenèse. Elle est totalement fonctionnelle à environ 34 semaines de gestation chez l'homme. Les prématurés présentent un accroissement de la perte insensible d'eau et une sensibilité élevée aux infections, deux signes d'immaturité de la barrière cutanée. Indépendamment de l'âge gestationnel, des processus de maturation supplémentaires se déroulent au cours des premières semaines suivant la naissance; notamment la formation de l'acidité de surface de la peau⁷.

L'immaturité du manteau acide du nouveau-né est un des éléments du cercle vicieux de la prédisposition au développement d'un érythème fessier.

2) Organisation structurelle de la barrière épidermique et ses composants

Les principaux composants de la barrière cornée sont les cornéocytes avec leur enveloppe cornée et les lipides bilamellaires intercellulaires (**Figure 1**). La résistance mécanique de la peau est conférée par les cornéocytes, qui sont incorporés dans une enveloppe cornée composée de protéines fortement réticulées, notamment la loricrine, l'involucrine et la filaggrine. Les bicouches lipidiques adjacentes assurent la rétention de l'eau et régulent le mouvement des électrolytes.

Figure 1: Représentation schématique du modèle « briques et ciment » de l'organisation de la couche cornée. Ce modèle relie les fonctions protectrices de la barrière épidermique à leurs correspondances biochimiques.



2.1. Lipides

Les composés biochimiques principaux de la barrière sous-cutanée sont des lipides et des protéines. Les lipides de la couche cornée se composent (en poids) d'environ 50% de céramides, 25% de cholestérol et 15% d'acides gras et d'éléments lipidiques mineurs⁸. Les céramides forment une famille de lipides structurellement hétérogènes contenant des composants de base à longue chaîne et des oméga-hydroxyacides et la 6-hydroxysphingosine à titre de blocs de liaison. Le céramide 1 est le moins polaire des céramides de la couche cornée et joue un rôle majeur dans l'organisation des bicouches lipidiques intercornéocytaires⁹. Les précurseurs des trois principales classes de lipides de la couche cornée sont des phospholipides, des glycosphingolipides, la sphingomyéline et des stérols libres. Ils sont libérés à l'interface entre la couche cornée et la couche granuleuse par des organites sécrétoires ovoïdes riches en membranes à deux couches, les corps lamellaires ou corps d'Odland⁸. Les corps lamellaires contiennent des enzymes importantes pour la poursuite du traitement des lipides et la desquamation. Une fois secrétés dans l'espace intercellulaire, les précurseurs lipidiques sont transformés par des enzymes libérées par les corps lamellaires eux-mêmes. Une perturbation expérimentale de la barrière cutanée a abouti à une augmentation rapide de la synthèse du cholestérol de l'épiderme associée à un accroissement de l'activité et des taux d'ARNm de l'HMG CoA réductase, enzyme capitale pour cette synthèse. La maladie de Gaucher et la maladie de Niemann Pick sont respectivement dues à un déficit en bêta-glucocérébrosidase et en sphingomyélinase acide (aSMase) aboutissant à des anomalies des bicouches lipidiques et à des perturbations de la fonction de barrière de la peau⁸.

2.2. Protéines

Diverses protéines, notamment des kératines, la loricrine, l'involucrine, la filaggrine et la cornéodesmosine, jouent un rôle important dans la structuration des cornéocytes et dans la formation de l'enveloppe cornée et des jonctions entre cornéocytes.

Les kératines forment le filament intermédiaire du cytosquelette. Les principales kératines exprimées dans les couches suprabasales de la peau sont K1, K2 et K10. Dans la formation de la structure du cornéocyte, K1 et K10 sont liées à la desmoglérine 1 et à la desmocolline 1 des cornéodesmosomes par l'intermédiaire de protéines de la plaque desmosomale, notamment la plakoglobine et les desmoplakines. La kératine interagit de plus avec les protéines réticulées de l'enveloppe cornée, renforçant ainsi la stabilité de la barrière que forme la couche cornée. La filaggrine est un membre de la famille des protéines S100 liant le Ca²⁺. La transformation enzymatique de la profilaggrine, contenue dans les granules kératohyalins de la couche granuleuse, donne naissance à deux produits finaux, la filaggrine et un peptide N-terminal. La filaggrine agrège des filaments de kératine en macrofibrilles dans la partie basse de la couche cornée. Quand elle approche de la surface cutanée, la filaggrine est principalement dégradée en acides aminés libres, qui forment une partie majeure d'un complexe très hygroscopique, le facteur naturel d'hydratation (Natural moisturizing factor; NMF). Le NMF est important pour le maintien de l'hydratation de la couche cornée et de la souplesse de la peau¹⁰. Des membres de familles distinctes de protéines se retrouvent à l'état réticulé lors de la formation de la couche cornée insoluble, par exemple l'involucrine, la loricrine, l'envolplakine, la filaggrine et de petites protéines riches en proline^{11,12}. La loricrine est la principale composante protéique de la couche cornée. Elle provient des granules kératohyalins. Des mutations d'allèles du gène de la loricrine se traduisent par différents profils pathologiques appelés syndrome de Vohwinkel, avec mutilation de doigts, kératodermie en rayons de miel et ichthyose généralisée de sévérité légère à modérée¹³. L'involucrine prédomine dans la partie externe de la couche cornée. Le processus de réticulation est régulé par une enzyme dépendante du calcium, la transglutaminase-1 (TG1). Un déficit en TG1 est l'anomalie responsable de l'ichthyose lamellaire.

Les cornéodesmosomes (desmosomes de la couche cornée) se composent de différentes protéines (cadhérines desmosomales, desmoglérines et desmocollines) de protéines de la plaque desmosomale et d'une protéine extracellulaire (cornéodesmosine)¹⁴. La cornéodesmosine joue un rôle central dans la cohésion de la couche cornée. La couche cornée sépare physiquement l'organisme de l'environnement, mais la fonction de barrière ne peut lui être uniquement attribuée. Une étude a montré une importante perte insensible d'eau chez la souris *knock-out* déficiente en claudine-1¹⁵. Les claudines sont des composants membranaires des jonctions étroites de l'épiderme viable. De plus, la couche cornée et les jonctions étroites coopèrent dans la formation de la barrière cutanée.

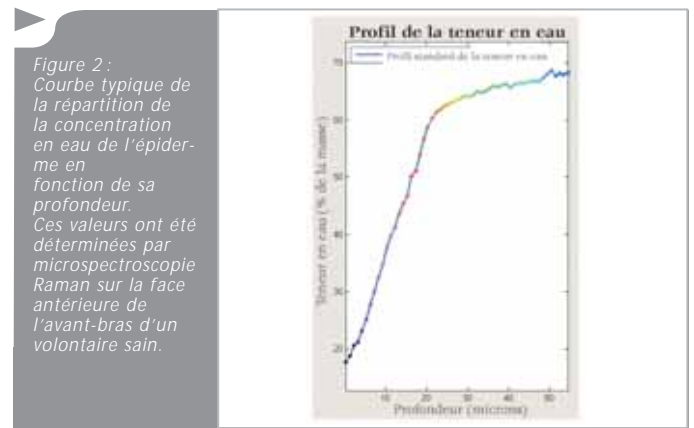
3) Régulation et mécanismes de la fonction de barrière

Plusieurs mécanismes de régulation et voies de signallement interagissent dans la formation et l'entretien des fonctions de barrière.

3.1. Hydratation de la couche cornée

L'eau est essentielle pour toute fonction normale d'un organisme vivant. La peau de la plupart des mammifères est exposée à un environnement relativement sec. La rétention de l'eau, fonction principalement attribuée à la couche cornée, assure la souplesse et l'élasticité de la peau. La répartition de l'eau dans l'épiderme n'est pas homogène. La technique de microspectrométrie confocale Raman *in vivo* a permis de déterminer le gradient hydrique cutané, avec une augmentation progressive allant de 15 % à 25 % d'eau dans la couche cornée à environ 40 % à l'interface entre couche cornée et couche granuleuse^{16,17}. Ce taux augmente subitement ensuite à une valeur constante d'environ 70 % dans l'épiderme viable. La **figure 2** montre une courbe typique de la répartition de l'eau dans l'épiderme en fonction de la profondeur chez un volontaire sain. L'eau agit comme un plastifiant des protéines des cornéocytes et du milieu intercellulaire¹⁰. L'hydratation de la peau est l'un des facteurs responsables de la résistance aux contraintes mécaniques et, de ce fait, une réduction de l'hydratation de la couche cornée se traduit par une moindre extensibilité¹⁰ de celle-ci. La desquamation des cornéocytes à la surface cutanée dépend également de l'hydratation de la couche cornée. La cornéodesmolyse est régulée par plusieurs enzymes (sérine protéases et glycosidases). La présence d'eau dans la couche cornée est nécessaire à la fonction normale de ces enzymes et résulte donc en une desquamation normale des cornéocytes¹⁸. La desquamation est altérée dans les maladies s'accompagnant d'une réduction de l'hydratation de la couche cornée. Les propriétés de barrière des membranes lipidiques intercellulaires contribuent aux propriétés de rétention hydrique de la couche cornée. Une altération des composants structuraux de l'espace intercellulaire est donc un important élément des anomalies de la rétention de l'eau dans la peau écaillée. La dégradation de la filaggrine est également catalysée par des enzymes hydrolytiques, processus qui donne naissance à des acides aminés libres et à des dérivés d'acides aminés qui, avec des sels spécifiques, forment des facteurs naturels d'hydratation (NMF) essentiels pour le maintien de l'hydratation de la couche cornée. L'activité protéolytique de ces enzymes est modulée par la teneur en eau de la couche cornée. Une forte hydratation de la couche cornée s'oppose à la production de novo de NMF par protéolyse de la filaggrine. En revanche, une diminution de la teneur en eau déclenche la protéolyse de la filaggrine et la production consécutive de NMF¹⁹. La réduction de la production de NMF dans l'ichtyose vulgaire conduit à une altération de la réparation de la barrière après sa rupture.

La formation de l'enveloppe cornée rigide est altérée dans la peau sèche en raison du taux et de l'activité de la transglutaminase (TG), enzyme clé pour la réticulation des protéines de la couche cornée. L'enveloppe cornée est anormale en raison d'un déficit en TG1 chez les



patients atteints d'une ichthyose lamellaire, qui se manifeste par une peau écaillée²⁰. Une faible exposition à l'humidité augmente directement le taux d'interleukine-1 alpha (IL-1?)²¹. La couche cornée contient un stock préformé de cette cytokine pro-inflammatoire, qui joue un rôle majeur dans l'inflammation cutanée²², ce qui pourrait expliquer l'exacerbation de certaines dermatoses inflammatoires dans un environnement sec. La teneur en eau de la couche cornée est également importante pour la réparation d'une barrière rompue. Une humidité élevée a réduit l'induction de la biosynthèse des lipides après une rupture de la barrière²³. La reconstitution de la barrière a été plus rapide dans un environnement sec que dans un environnement humide^{23,24}.

3.2. Gradient du calcium ionisé

Le calcium (Ca^{2+}) est important pour les fonctions normales des barrières biologiques. Une perturbation de l'homéostasie du calcium a été par exemple corrélée à une rupture de la barrière hémato-encéphalique lors d'un accident vasculaire cérébral²⁵. Le taux basal de calcium est faible dans les couches basales et épineuses, puis augmente et atteint un pic dans la couche granuleuse²⁶. Le gradient des ions calcium joue un rôle capital dans le processus de restauration de la barrière cutanée après une rupture. Ce processus est altéré lors de l'immersion d'une peau à barrière rompue dans une solution contenant du calcium. De plus, des perturbations de l'homéostasie de la barrière de perméabilité se sont traduites par une altération du gradient normal du calcium avec une diminution du taux de cet ion dans l'épiderme externe²⁷. La restauration de la barrière rompue a été parallèle à la normalisation du gradient calcique. Selon une hypothèse, la diminution de la concentration du calcium après une rupture aiguë de la barrière stimulerait la sécrétion de corps lamellaires préformés à l'interface entre couche granuleuse et couche cornée, ce qui permettrait l'apport des composants requis pour la restauration. De plus, une étude a démontré que la diminution du taux de calcium pouvait directement réguler l'exocytose des corps lamellaires indépendamment de la rupture de la barrière épidermique²⁸. Les dysfonctions du gradient épidermique du calcium ont une implication clinique. Des maladies, comme l'ichtyose liée au chromosome X et le psoriasis, sont associées à des anomalies affectant à la fois la barrière de perméabilité et le gradient épidermique du calcium^{29,30}.

3.3. Les récepteurs de l'hormone nucléaire et leurs ligands

Les fonctions des récepteurs hormonaux nucléaires sont connectées à la régulation de la transcription. Le rôle de ces récepteurs a été démontré dans la régulation du développement épidermique, l'homéostasie de la perméabilité et des processus inflammatoires. Des glucocorticoïdes et des estrogènes se lient aux récepteurs hormonaux nucléaires et stimulent l'ontogenèse de la barrière cutanée³¹. L'administration de glucocorticoïdes par voie générale ou locale à des doses supraphysiologiques aboutit cependant à un retard de la restauration de la barrière après une rupture aiguë³². D'autre part, les androgènes retardent le développement ontogénétique de la barrière épidermique, stimulent l'hyperplasie de l'épiderme et inhibent la fonction normale de perméabilité de la barrière³³.

Plusieurs récepteurs hormonaux nucléaires sont activés par des lipides et leurs métabolites et sont donc appelés «lipocapteurs». Des activateurs pharmacologiques du PPAR- γ ont induit *in vivo* une diminution de l'épaisseur de l'épiderme et une augmentation des marqueurs de la différenciation (involucrine, loricrine et profilaggrine/filaggrine)³⁴. L'application d'agonistes du PPAR- γ dans des modèles expérimentaux d'eczéma de contact dû à un allergène ou un irritant a diminué l'importance de l'infiltrat inflammatoire et l'expression de cytokines pro-inflammatoires (facteur de nécrose tumorale [TNF]- γ et IL 1- γ)³⁵.

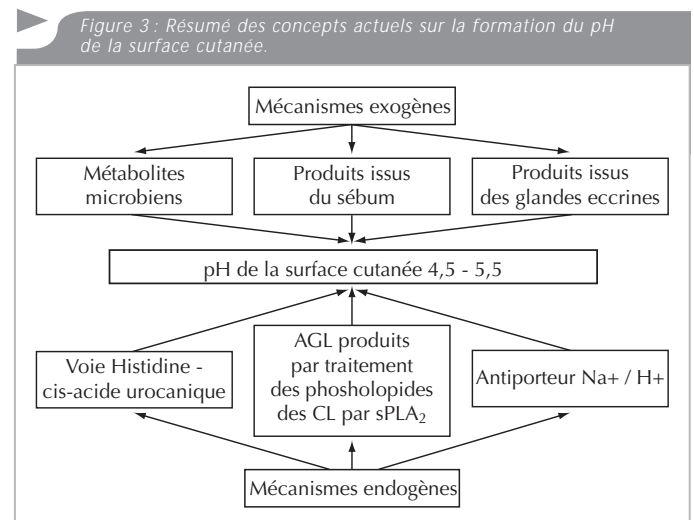
Des effets anti-inflammatoires similaires de l'activation du récepteur hépatique X (LXR), autre membre de la famille des récepteurs hormonaux nucléaires, ont été également décrits³⁶. De plus, les activateurs du LXR stimulent la différenciation des kératinocytes, améliorent l'homéostasie de la barrière de perméabilité et accélèrent le développement de la couche cornée *in utero*. Les résultats d'études menées chez le rat nouveau-né ont également révélé que les activateurs du LXR accélèrent le développement postnatal d'une couche cornée de pH acide³⁷. Ces études suggèrent que les activateurs du LXR pourraient être bénéfiques dans la prévention et/ou le traitement de troubles cutanés lors de la période néonatale, car l'acidification de la couche cornée est essentielle pour la formation d'une barrière cutanée intacte.

3.4. Le pH de la couche cornée à titre de mécanisme régulateur

La nature acide de la surface cutanée est largement reconnue depuis longtemps⁷. Des mécanismes exogènes (originaires de l'extérieur de l'épiderme) ont été classiquement invoqués afin d'expliquer la formation d'un pH acide de surface. Il s'agit notamment de la production de métabolites microbiens (dont acides gras libre [AGL] produits par les lipases de micro-organismes résidents), des AGL d'origine pilosébacée³⁸ et de produits provenant des glandes eccrines tels que l'acide lactique³⁹. En sus de mécanismes exogènes, trois voies endogènes ont été identifiées à titre de contributeurs potentiels à l'acidité de la couche cornée : production d'acide cis-urocanique par désimination de l'histidine catalysée par l'histidine⁴⁰, production d'acides gras libres à partir de phospholipides

par la phospholipase A2 sécrétoire (sPLA₂)⁴¹ et un échangeur sodium-protons non dépendant de l'énergie⁴² (Fig. 3).

Un pH acide de la couche cornée est essentiel pour la formation d'une barrière cutanée intacte. Le pH de la surface cutanée est neutre à la naissance, bien que la fonction de barrière de perméabilité de la peau soit compétente. La restauration de la barrière a été cependant fortement retardée à la suite d'une rupture aiguë dans la couche cornée chez le rat nouveau-né⁴³. Deux mécanismes endogènes, la voie de la sPLA₂ et du NHE1, sont essentiels pour la production du manteau cutané acide post-natal. Les conséquences fonctionnelles d'un pH neutre de la couche cornée sont notamment des anomalies de l'homéostasie de la perméabilité et de l'intégrité de la couche cornée respectivement imputées à la réduction de l'activité de la bêta-glucocérébrosidase et à un accroissement de celle des sérine protéases après la naissance⁴³. Une acidification exogène de la couche cornée a normalisé la cinétique de la restauration de cette couche et son intégrité⁴³.



Chez l'homme, le pH de la surface cutanée devient acide au cours des premières semaines de la vie. Une étude prospective menée dans une cohorte de 202 nouveau-nés en bonne santé a démontré une diminution du pH de surface et une augmentation de la desquamation au cours des 12 premières semaines suivant la naissance (pour une analyse de la littérature, voir⁴⁴). De plus, l'absence d'un pH acide à la naissance a été associée à un accroissement du risque d'infections par des bactéries et des champignons chez le nouveau-né⁴⁵. La physiopathologie de l'érythème fessier du nourrisson traduit l'importance clinique de ces observations. L'acidification incomplète de la couche cornée ainsi que l'alcalinisation induite par l'ammoniaque activent des enzymes fécaux (trypsine, lipase), ce qui provoque une irritation et une perturbation supplémentaire de la barrière cutanée. L'acidité de la couche cornée est essentielle pour la restauration de la barrière épidermique, qui est retardée à pH neutre en raison d'une perturbation du processus de traitement des lipides extracellulaires de la couche cornée, dont la sécrétion demeure cependant intacte⁴⁶.

L'homéostasie de la barrière a été attribuée à l'activité optimale à pH acide des enzymes capitales pour le traitement des lipides que sont la beta-glucocérébroside et la sphingomyélinase acide. Une augmentation du pH a entraîné une perturbation du traitement des lipides et une altération de l'homéostasie de la barrière. Un accroissement prolongé du pH a abouti à une dégradation de ces enzymes par une activité soutenue des sérines protéases⁴⁷. Une étude a démontré de plus qu'un accroissement prolongé du pH retardait non seulement la restauration de la barrière, mais augmentait de plus la perte insensible d'eau⁴⁷.

L'acidité de la surface cutanée intervient également dans la régulation de la desquamation des cornéocytes ainsi que dans l'intégrité et la cohésion de la couche cornée. Les principales enzymes régulant de façon démontrée l'intégrité et la cohésion de cette couche, la kallikréine 5 (précédemment appelée enzyme de type trypsine de la couche cornée; SC trypsin-like enzyme SCTE) et la kallikréine 7 (appelée également enzyme de type chymotrypsine de la couche cornée; SC chymotrypsin-like enzyme, SCCE) ont une activité optimale à pH neutre à alcalin^{48,49}. Une élévation du pH de la couche cornée induite par une superbase a résulté en un accroissement réversible de l'activité de ces enzymes⁵⁰.

Enfin, le système tampon acide que représente la couche cornée, parfois appelée manteau acide de la peau, est essentiel pour la constitution d'une protection antimicrobienne non spécifique. Une élévation du pH bénéficie à des agents pathogènes proliférant à la surface de la peau, tels que *Staphylococcus aureus* et *Candida albicans*, tandis que la croissance de la plus grande partie de la flore normale est optimale dans un environnement acide^{44,51}.

4) Immunité innée et barrière

Des fonctions majeures de la peau sont dédiées au maintien de l'homéostasie de l'organisme malgré les modifications externes. Les composants potentiellement dangereux de l'environnement étant de nature différente, les fonctions protectrices de la barrière cutanée peuvent être résumées comme indiqué dans le **tableau 1**. Les diverses fonctions défensives de la barrière cutanée n'agissent pas indépendamment les unes des autres. Des interactions biochimiques et moléculaires et des

mécanismes communs de régulation assurent les fonctions protectrices de la barrière cutanée. La perméabilité et la fonction antimicrobienne de la barrière ont été par exemple intercorrélées à l'échelon moléculaire. La protection contre les microorganismes pathogènes pouvant affecter la peau est obtenue par la barrière mécanique, constituée par la couche cornée, des lipides et peptides antimicrobiens, des enzymes inhibitrices et des chimiokines. Certains lipides de la couche cornée exercent une activité antimicrobienne, par exemple des acides gras libres, la sphingosine et des glycosylcéramides. Une composante capitale de la réponse immunitaire innée de la peau peut être attribuée à trois classes de peptides antimicrobiens, les cathélicidines, les défensines et les dermcidines, qui exercent une action antimicrobienne directe en inhibant directement la prolifération des agents pathogènes et en potentialisant d'autres branches du système immunitaire inné, humoral et à médiation cellulaire^{52,53}. La bêta-défensine 2 humaine est un peptide antimicrobien (PAM) contenu avec des lipides dans les corps lamellaires avant leur sécrétion et est également importante pour l'homéostasie de la barrière de perméabilité⁵⁴. Un retard de la restauration de la barrière de perméabilité a été démontré chez la souris PAM -/- apparenté à la cathéline⁵⁴. Cette anomalie a été attribuée à des anomalies du contenu des corps d'Odland et de la structure des membranes lamellaires qui régulent la fonction de barrière de perméabilité⁵⁴. Enfin, les taux de beta-défensine et de LL37 (analogue humain d'un PAM apparenté à la cathéline) ont été significativement plus bas dans des lésions chroniques chez des patients atteints d'eczéma atopique. Un déficit d'expression des PAM peut expliquer la sensibilité de ces patients aux staphylococcies cutanées⁵⁵.

5) L'eczéma atopique ou par contact avec un irritant, des modèles de la fonction de barrière

5.1. Eczéma atopique

La fonction de la barrière épidermique de perméabilité est évaluée par la mesure de la perte insensible d'eau dans des conditions normales, expérimentalement perturbées ou pathologiques. L'eczéma atopique est l'une des affections cutanées les plus importantes. Les dermatologues, les médecins généralistes et les pédiatres savent combien il est difficile de traiter un nombre croissant de patients qui consultent pour un tableau clinique de plus en plus complexe et avec des troubles résistent aux approches thérapeutiques classiques. Cinq à dix pour cent des enfants des pays occidentaux sont atteints d'eczéma atopique, et des études épidémiologiques ont établi que la prévalence de cette affection était en augmentation dans des populations à niveau de vie élevé^{56,57}.

La physiopathologie de la peau atopique a été caractérisée ces vingt dernières années. Une faible hydratation de la couche cornée est associée à une diminution de la capacité de rétention d'eau⁵⁸. La perte insensible d'eau est accrue dans la peau tant lésée que saine des patients atteints d'eczéma atopique, ce qui indique un déficit de la fonction épidermique de barrière de perméabilité. L'évaluation de l'activité d'un eczéma atopique repose habituellement sur le score SCORAD (Score of atopic dermatitis)⁵⁹. Un score objectif d'activité récemment

Tableau 1 Mécanismes de défense de la peau.

- Défense contre des agressions externes physiques (stress mécanique, changements de température, rayons UV) et chimiques (substances xénobiotiques, produits chimiques toxiques, allergènes)
- Protection antimicrobienne
- Défense anti-oxydative
- Restriction de la perte d'eau et hydratation
- Barrière de perméabilité (absorption sélective)
- Renouvellement programmé de l'intégrité, de la cohésion et de la desquamation [de la couche cornée]

introduit repose sur la mesure de paramètres biophysiques (perte insensible d'eau et hydratation de la couche cornée)^{60,61}. L'observation d'une anomalie de la fonction de barrière a été confortée par celle d'altérations biochimiques dans la peau atopique (diminution des fractions céramides 1 et 3). Des études biochimiques ont révélé l'importance d'une augmentation de l'activité de la sphingomyéline désacylase et de la glycosylcéramide désacylase, qui entraîne une diminution des taux des céramides⁶². De plus, des mécanismes pathologiques d'extrusion affectant les corps lamellaires sont partiellement responsables des altérations des lipides épidermiques et de la fonction de barrière de perméabilité dans l'eczéma atopique⁶³. La vulnérabilité à une colonisation bactérienne (*S. aureus*) de la peau des patients atteints d'eczéma atopique pourrait être liée à une diminution du taux d'un antimicrobien naturel, la sphingosine, ce qui résulterait d'une réduction du taux des céramides à titre de substrats et d'une diminution de l'activité de l'enzyme qui assure son métabolisme, la céramidase acide⁶⁴. De récentes études ont révélé que la mutation de divers gènes (R510X et 2282del4, entre autres) codant pour la fillagrine était associée à un accroissement du risque de survenue d'un eczéma atopique, d'un asthme et d'une ichthyose vulgaire⁶⁵. Cette anomalie génétique se traduit par une terminaison prématurée de la synthèse de la filaggrine. Une étude a indiqué que cette mutation exposait à une exacerbation précoce et à un accroissement du risque d'eczéma de contact⁶⁶. L'importance de facteurs immunologiques dans la pathogenèse de l'eczéma atopique a fortement retenu l'attention ces dernières années. On pense désormais qu'une altération de la fonction de barrière de l'épiderme peut jouer un rôle majeur dans la survenue d'affections atopiques⁶⁵.

Le traitement standard de l'eczéma atopique se compose d'un corticoïde local, d'émollients et d'une photothérapie. L'introduction d'inhibiteurs de la calcineurine modifiant la réponse immunitaire locale (tacrolimus et pimecrolimus) a offert de nouvelles options thérapeutiques. Les effets à long terme de ces produits sur le système immunitaire cutané et la physiologie de la peau restent cependant à déterminer. Ces agents pourraient exercer un effet bénéfique sur des zones très importantes, notamment celles des plis cutanés, tout en évitant l'atrophie cutanée et les effets indésirables des corticoïdes sur le métabolisme des lipides de l'épiderme, largement décrits dans la littérature³². Une autre approche a été élaborée grâce à la reconnaissance de l'importance des lipides de la couche cornée physiologique. Les lipides initialement sécrétés (principalement glycosylcéramides, cholestérol et phospholipides) sont traités dans un mélange non polaire plus complexe enrichi en céramides, cholestérol et acides gras libres⁶⁷. L'application isolée de cholestérol, d'acides gras libres ou de céramides détériore, plutôt qu'améliore, la barrière épidermique. De même, tout système associant deux des trois lipides principaux de la couche cornée est nocif. En revanche, l'association des

trois lipides principaux ou une bithérapie par acylcéramides et cholestérol permet une restauration normale de la barrière et peut même l'accélérer quand les proportions de ces trois lipides sont optimisées⁶⁸. Une association lipidique physiologique a exercé un effet bénéfique sur la fonction de barrière et l'hydratation cutanée chez des patients atteints d'eczéma atopique^{69,70}.

5.2. Eczéma de contact dû à un irritant et barrière cutanée

L'eczéma dû à un contact avec un produit irritant, défini comme une réponse inflammatoire de la peau à un agent exogène sans sensibilisation préalable, est un problème majeur de santé publique dont les conséquences sont graves pour la société comme pour l'aptitude au travail des sujets atteints. Les mécanismes principaux de cet eczéma sont une rupture de la barrière cutanée, l'induction d'une cascade de cytokines et l'intervention d'un réseau de stress oxydatif, ce qui résulte en une réaction inflammatoire visible ou infraclinique.

L'intégrité de la barrière épidermique joue un rôle capital dans l'interaction de la réponse de la peau humaine à des stimuli irritants et dans sa réponse à ceux-ci. Des stimuli irritants qui ne sont pas de même nature altèrent la barrière de façon différente. Des solvants organiques, notamment l'acétone, extraient les lipides de la couche cornée, rompant ainsi l'intégrité de la barrière épidermique⁷¹. D'autre part, un surfactant anionique, le lauryl sulfate de sodium, lèse des structures protéiques telles celles de la kératine, ce qui expose de nouveaux sites de rétention d'eau et provoque une hyperhydratation de la couche cornée et une désorganisation des bicouches lipidiques^{71,72}. Quelle que soit la nature de l'agent responsable, une rupture aiguë de la barrière induit un processus de restauration. Le facteur déclenchant le processus de réparation est l'augmentation de la libération d'eau par la couche cornée altérée et la réduction consécutive de la concentration du calcium dans la couche granuleuse, ce qui induit la sécrétion de corps lamellaires et la restauration des lipides.

La rupture totale de la barrière cutanée ne peut cependant pas être qualifiée d'étape initiale de la survenue d'une irritation quel que soit l'agent irritant, car aucune altération de la fonction de barrière et de l'hydratation de la couche cornée n'a été observée dans un modèle d'irritation par le dithranol^{73,74}. Une exposition aux rayons ultraviolets induit une irritation débutant par une vasodilatation cutanée. Une altération de la barrière peut être considérée comme un effet tardif d'une exposition aiguë à des rayons UV⁷³.

Une exposition chronique à des solvants, à l'eau et à des détergents, inévitable dans de nombreuses professions, peut aboutir à une altération de la barrière cutanée permettant à des substances dangereuses d'atteindre la couche basale de la peau, voire même des zones plus profondes⁷⁵.

Références

- 1 - In: Merriam-Webster Online Dictionary, Vol. recherche sur l'Internet effectuée le 21 juillet 2007.
- 2 - Sandilands A, Terron-Kwiatkowski A, Hull PR et al. Comprehensive analysis of the gene encoding filaggrin uncovers prevalent and rare mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema. *Nat Genet* 2007; **39**: 650-4.
- 3 - Williams ML, Hanley K, Elias PM et al. Ontogeny of the epidermal permeability barrier. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1998; **3**: 75-9.
- 4 - Elias PM, Choi EH. Interactions among stratum corneum defensive functions. *Exp Dermatol* 2005; **14**: 719-26.
- 5 - Harding CR. The stratum corneum: structure and function in health and disease. *Dermatol Ther* 2004; **17 Suppl 1**: 6-15.
- 6 - Saurat JH. Dermatoporosis. The functional side of skin aging. *Dermatology* 2007; **215**: 271-2.
- 7 - Fluhr JW, Elias PM. Stratum corneum (SC) pH: Formation and Function of the "Acid Mantle". *Exog. Dermatol.* 2002; **1**: 163-75.
- 8 - Feingold KR. The role of epidermal lipids in cutaneous permeability barrier homeostasis. *J Lipid Res* 2007.
- 9 - Bouwstra JA, Gooris GS, Dubbelaar FE et al. Role of ceramide 1 in the molecular organization of the stratum corneum lipids. *J Lipid Res* 1998; **39**: 186-96.
- 10 - Rawlings AV, Matts PJ. Stratum corneum moisturization at the molecular level: an update in relation to the dry skin cycle. *J Invest Dermatol* 2005; **124**: 1099-110.
- 11 - Candi E, Schmidt R, Melino G. The cornified envelope: a model of cell death in the skin. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005; **6**: 328-40.
- 12 - Steven AC, Steinert PM. Protein composition of cornified cell envelopes of epidermal keratinocytes. *J Cell Sci* 1994; **107 (Pt 2)**: 693-700.
- 13 - Schmutz M, Fluhr JW, Crumrine DC et al. Structural and functional consequences of loricerin mutations in human loricerin keratoderma (Vohwinkel syndrome with ichthyosis). *J Invest Dermatol* 2004; **122**: 909-22.
- 14 - Simon M, Jonca N, Guerrin M et al. Refined characterization of corneodesmosin proteolysis during terminal differentiation of human epidermis and its relationship to desquamation. *J Biol Chem* 2001; **276**: 20292-9.
- 15 - Furuse M, Hata M, Furuse K et al. Claudin-based tight junctions are crucial for the mammalian epidermal barrier: a lesson from claudin-1-deficient mice. *J Cell Biol* 2002; **156**: 1099-111.
- 16 - Warner RR, Myers MC, Taylor DA. Electron probe analysis of human skin: determination of the water concentration profile. *J Invest Dermatol* 1988; **90**: 218-24.
- 17 - Caspers PJ, Lucassen GW, Carter EA et al. In vivo confocal Raman microspectroscopy of the skin: noninvasive determination of molecular concentration profiles. *J Invest Dermatol* 2001; **116**: 434-42.
- 18 - Madison KC. Barrier function of the skin: "la raison d'être" of the epidermis. *J Invest Dermatol* 2003; **121**: 231-41.
- 19 - Scott IR, Harding CR. Filaggrin breakdown to water binding compounds during development of the rat stratum corneum is controlled by the water activity of the environment. *Dev Biol* 1986; **115**: 84-92.
- 20 - Boeshans KM, Mueser TC, Ahvazi B. A three-dimensional model of the human transglutaminase 1: insights into the understanding of lamellar ichthyosis. *J Mol Model* 2007; **13**: 233-46.
- 21 - Ashida Y, Ogo M, Denda M. Epidermal interleukin-1 alpha generation is amplified at low humidity: implications for the pathogenesis of inflammatory dermatoses. *Br J Dermatol* 2001; **144**: 238-43.
- 22 - Wood LC, Elias PM, Calhoun C et al. Barrier disruption stimulates interleukin-1 alpha expression and release from a pre-formed pool in murine epidermis. *J Invest Dermatol* 1996; **106**: 397-403.
- 23 - Denda M, Sato J, Masuda Y et al. Exposure to a dry environment enhances epidermal permeability barrier function. *J Invest Dermatol* 1998; **111**: 858-63.
- 24 - Sato J, Denda M, Chang S et al. Abrupt decreases in environmental humidity induce abnormalities in permeability barrier homeostasis. *J Invest Dermatol* 2002; **119**: 900-4.
- 25 - Brown RC, Davis TP. Calcium modulation of adherens and tight junction function: a potential mechanism for blood-brain barrier disruption after stroke. *Stroke* 2002; **33**: 1706-11.
- 26 - Cornelissen LH, Oomens CW, Huyghe JM et al. Mechanisms that play a role in the maintenance of the calcium gradient in the epidermis. *Skin Res Technol* 2007; **13**: 369-76.
- 27 - Mao-Qiang M, Mauro T, Bench G et al. Calcium and potassium inhibit barrier recovery after disruption, independent of the type of insult in hairless mice. *Exp Dermatol* 1997; **6**: 36-40.
- 28 - Choi EH, Kim MJ, Yeh BI et al. Iontophoresis and sonophoresis stimulate epidermal cytokine expression at energies that do not provoke a barrier abnormality: lamellar body secretion and cytokine expression are linked to altered epidermal calcium levels. *J Invest Dermatol* 2003; **121**: 1138-44.
- 29 - Elias PM, Crumrine D, Rassner U et al. Basis for abnormal desquamation and permeability barrier dysfunction in RXLI. *J Invest Dermatol* 2004; **122**: 314-9.
- 30 - Menon GK, Elias PM. Ultrastructural localization of calcium in psoriatic and normal human epidermis. *Arch Dermatol* 1991; **127**: 57-63.
- 31 - Elias PM, Feingold KR. Coordinate regulation of epidermal differentiation and barrier homeostasis. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2001; **14 Suppl 1**: 28-34.
- 32 - Kao JS, Fluhr JW, Man MQ et al. Short-term glucocorticoid treatment compromises both permeability barrier homeostasis and stratum corneum integrity: inhibition of epidermal lipid synthesis accounts for functional abnormalities. *J Invest Dermatol* 2003; **120**: 456-64.
- 33 - Zouboulis CC, Chen WC, Thornton MJ et al. Sexual hormones in human skin. *Horm Metab Res* 2007; **39**: 85-95.
- 34 - Hanley K, Komuves LG, Ng DC et al. Farnesol stimulates differentiation in epidermal keratinocytes via PPARalpha. *J Biol Chem* 2000; **275**: 11484-91.
- 35 - Sheu MY, Fowler AJ, Kao J et al. Topical peroxisome proliferator activated receptor-alpha activators reduce inflammation in irritant and allergic contact dermatitis models. *J Invest Dermatol* 2002; **118**: 94-101.
- 36 - Fowler AJ, Sheu MY, Schmutz M et al. Liver X receptor activators display anti-inflammatory activity in irritant and allergic contact dermatitis models: liver-X-receptor-specific inhibition of inflammation and primary cytokine production. *J Invest Dermatol* 2003; **120**: 246-55.
- 37 - Fluhr JW, Crumrine D, Mao-Qiang M et al. Topical liver x receptor activators accelerate postnatal acidification of stratum corneum and improve function in the neonate. *J Invest Dermatol* 2005; **125**: 1206-14.
- 38 - Puhvel SM, Reisner RM, Sakamoto M. Analysis of lipid composition of isolated human sebaceous gland homogenates after incubation with cutaneous bacteria. Thin-layer chromatography. *J Invest Dermatol* 1975; **64**: 406-11.
- 39 - Ament W, Huizenga JR, Mook GA et al. Lactate and ammonia concentration in blood and sweat during incremental cycle ergometer exercise. *Int J Sports Med* 1997; **18**: 35-9.
- 40 - Krien PM, Kermici M. Evidence for the existence of a self-regulated enzymatic process within the human stratum corneum - an unexpected role for urocanic acid. *J Invest Dermatol* 2000; **115**: 414-20.

- 41 - Fluhr JW, Kao J, Jain M et al. Generation of free fatty acids from phospholipids regulates stratum corneum acidification and integrity. *J Invest Dermatol* 2001; **117**: 44-51.
- 42 - Behne MJ, Meyer JW, Hanson KM et al. NHE1 regulates the stratum corneum permeability barrier homeostasis. Microenvironment acidification assessed with fluorescence lifetime imaging. *J Biol Chem* 2002; **277**: 47399-406.
- 43 - Fluhr JW, Mao-Qiang M, Brown BE et al. Functional Consequences of a Neutral pH in Neonatal Rat Stratum Corneum. *J Invest Dermatol* 2004; **123**: 140-51.
- 44 - Schmid-Wendtner MH, Korting HC. The pH of the skin surface and its impact on the barrier function. *Skin Pharmacol Physiol* 2006; **19**: 296-302.
- 45 - Leyden JJ, Kligman AM. The role of microorganisms in diaper dermatitis. *Arch Dermatol* 1978; **114**: 56-9.
- 46 - Mauro T, Holleran WM, Grayson S et al. Barrier recovery is impeded at neutral pH, independent of ionic effects: implications for extracellular lipid processing. *Arch Dermatol Res* 1998; **290**: 215-22.
- 47 - Hachem JP, Man MQ, Crumrine D et al. Sustained serine proteases activity by prolonged increase in pH leads to degradation of lipid processing enzymes and profound alterations of barrier function and stratum corneum integrity. *J Invest Dermatol* 2005; **125**: 510-20.
- 48 - Komatsu N, Saijoh K, Sidiropoulos M et al. Quantification of human tissue kallikreins in the stratum corneum: dependence on age and gender. *J Invest Dermatol* 2005; **125**: 1182-9.
- 49 - Egelrud T. Desquamation in the stratum corneum. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 2000; **208**: 44-5.
- 50 - Hachem JP, Crumrine D, Fluhr J et al. pH directly regulates epidermal permeability barrier homeostasis, and stratum corneum integrity/cohesion. *J Invest Dermatol* 2003; **121**: 345-53.
- 51 - Korting HC, Hubner K, Greiner K et al. Differences in the skin surface pH and bacterial microflora due to the long-term application of synthetic detergent preparations of pH 5.5 and pH 7.0. Results of a crossover trial in healthy volunteers. *Acta Derm Venereol* 1990; **70**: 429-31.
- 52 - Barak O, Treat JR, James WD. Antimicrobial peptides: effectors of innate immunity in the skin. *Adv Dermatol* 2005; **21**: 357-74.
- 53 - Elias PM. The skin barrier as an innate immune element. *Semin Immunopathol* 2007; **29**: 3-14.
- 54 - Aberg KM, Man MQ, Gallo RL et al. Co-Regulation and Interdependence of the Mammalian Epidermal Permeability and Antimicrobial Barriers. *J Invest Dermatol* 2007.
- 55 - Ong PY, Ohtake T, Brandt C et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2002; **347**: 1151-60.
- 56 - Williams HC. Epidemiology of atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2000; **25**: 522-9.
- 57 - Fennessy M, Coupland S, Popay J et al. The epidemiology and experience of atopic eczema during childhood: a discussion paper on the implications of current knowledge for health care, public health policy and research. *J Epidemiol Community Health* 2000; **54**: 581-9.
- 58 - Berardesca E, Fideli D, Borroni G et al. In vivo hydration and water-retention capacity of stratum corneum in clinically uninvolved skin in atopic and psoriatic patients. *Acta Derm Venereol* 1990; **70**: 400-4.
- 59 - Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1993; **186**: 23-31.
- 60 - Angelova-Fischer I, Bauer A, Hipler UC et al. The objective severity assessment of atopic dermatitis (OSAAD) score: validity, reliability and sensitivity in adult patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2005; **153**: 767-73.
- 61 - Sugarman JL, Fluhr JW, Fowler AJ et al. The objective severity assessment of atopic dermatitis score: an objective measure using permeability barrier function and stratum corneum hydration with computer-assisted estimates for extent of disease. *Arch Dermatol* 2003; **139**: 1417-22.
- 62 - Hara J, Higuchi K, Okamoto R et al. High-expression of sphingomyelin deacylase is an important determinant of ceramide deficiency leading to barrier disruption in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2000; **115**: 406-13.
- 63 - Fartasch M, Bassukas ID, Diepgen TL. Disturbed extruding mechanism of lamellar bodies in dry non-eczematous skin of atopics. *Br J Dermatol* 1992; **127**: 221-7.
- 64 - Arikawa J, Ishibashi M, Kawashima M et al. Decreased levels of sphingosine, a natural antimicrobial agent, may be associated with vulnerability of the stratum corneum from patients with atopic dermatitis to colonization by *Staphylococcus aureus*. *J Invest Dermatol* 2002; **119**: 433-9.
- 65 - Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006; **38**: 441-6.
- 66 - Weidinger S, Illig T, Baurecht H et al. Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations. *J Allergy Clin Immunol* 2006; **118**: 214-9.
- 67 - Mao-Qiang M, Feingold KR, Jain M et al. Extracellular processing of phospholipids is required for permeability barrier homeostasis. *J Lipid Res* 1995; **36**: 1925-35.
- 68 - Mao-Qiang M, Jain M, Feingold KR et al. Secretory phospholipase A2 activity is required for permeability barrier homeostasis. *J Invest Dermatol* 1996; **106**: 57-63.
- 69 - Chamlin SL, Kao J, Frieden IJ et al. Ceramide-dominant barrier repair lipids alleviate childhood atopic dermatitis: changes in barrier function provide a sensitive indicator of disease activity. *J Am Acad Dermatol* 2002; **47**: 198-208.
- 70 - Berardesca E, Barbareschi M, Veraldi S et al. Evaluation of efficacy of a skin lipid mixture in patients with irritant contact dermatitis, allergic contact dermatitis or atopic dermatitis: a multicenter study. *Contact Dermatitis* 2001; **45**: 280-5.
- 71 - Fartasch M. Ultrastructure of the epidermal barrier after irritation. *Microsc Res Tech* 1997; **37**: 193-9.
- 72 - Ponc M, Kempenaar J. Use of human skin recombinants as an in vitro model for testing the irritation potential of cutaneous irritants. *Skin Pharmacol* 1995; **8**: 49-59.
- 73 - Fluhr JW, Kuss O, Diepgen T et al. Testing for irritation with a multifactorial approach: comparison of eight non-invasive measuring techniques on five different irritation types. *Br J Dermatol* 2001; **145**: 696-703.
- 74 - Snater E, Janssen EA, van der Valk PG et al. Transepidermal water vapour loss is not increased during and following dithranol irritation. *Br J Dermatol* 1995; **132**: 908-12.
- 75 - Teichmann A, Jacobi U, Waibler E et al. An in vivo model to evaluate the efficacy of barrier creams on the level of skin penetration of chemicals. *Contact Dermatitis* 2006; **54**: 5-13.

L'unité des récepteurs du prurit cutané - Les mécanismes de la démangeaison et son traitement

GIL YOSIPOVITCH
(Winston-Salem)

Introduction

La peau est l'un des plus grands organes du corps et, chez un adulte dont la croissance est terminée, elle recouvre une surface proche de près de deux mètres carrés. La peau est bien plus qu'une simple barrière passive : elle transmet des sensations diverses telles que la douleur, la démangeaison, le toucher et la température. La démangeaison est le symptôme cardinal de la plupart des maladies cutanées inflammatoires. Le présent article se concentrera sur les récents progrès réalisés en matière de compréhension du rôle de la peau en tant que récepteur de la démangeaison et sur les traitements topiques pour soulager la démangeaison. Il ne portera pas sur les récentes avancées ayant trait aux mécanismes nerveux centraux de la démangeaison (Ikoma et al. 2006).

Une caractéristique unique à la démangeaison est qu'elle se limite à la peau, aux muqueuses et à la cornée – aucun autre tissu n'est touché par le prurit (Yosipovitch et al. 2007). Les données actuelles suggèrent que la sensation de démangeaison émane de l'activité dans les fibres nerveuses situées dans l'épiderme. Bien qu'un récepteur spécifique de la démangeaison n'ait pas encore été identifié dans cette couche, il a été démontré que l'ablation de l'épiderme abolissait la perception de prurit. (Shelly and Arthur, 1957). Il est intéressant de noter que les kératinocytes expriment toute une gamme de médiateurs et de récepteurs nerveux, qui paraissent tous intervenir dans la sensation de démangeaison (Steinhoff et al. 2006). Ces médiateurs nerveux incluent les opioïdes, les protéases, la substance P, le facteur de croissance nerveuse (NGF), la neurotrophine 4 et les endocannabinoïdes. Les kératinocytes expriment également les canaux ATP potentiel-dépendants et les ligands des récepteurs de

l'adénosine – analogues aux fibres nerveuses C impliquées dans la transmission de la douleur (Inoue et al., 2002). Il est donc possible que les kératinocytes soient des intermédiaires qui reçoivent les sensations de démangeaison et qui génèrent la transduction de ces sensations par les fibres nerveuses non myélinisées C en empruntant ces canaux de la même manière que la douleur. Les fibres nerveuses non myélinisées C se prolongent jusque dans la couche granuleuse (**voir Figure 1**) et une étude récente a montré que ces fibres expriment une protéine G qui, fort probablement, réagit à l'ATP sécrété par les kératinocytes (Dussor et al. 2008).

Figure 1 : La coloration des fibres nerveuses en utilisant le marqueur de la PGP 9.5 montre que les fibres nerveuses non myélinisées se prolongent jusque dans la couche granuleuse.



Les anomalies de la barrière épidermique et la démangeaison

La barrière épidermique est altérée dans de nombreux cas de dermatose avec prurit reflétée par une grande perte d'eau transépidermique (TEWL). Cette altération typique est observée dans la dermatite atopique mais d'autres maladies cutanées inflammatoires telles que le psoriasis, ainsi que la sécheresse cutanée associée à un vieillissement avancé, provoquent une forte démangeaison. Le fonctionnement sous-optimal de la barrière épidermique facilite la pénétration de substances irritantes et d'agents déclencheurs d'un prurit tels que les protéases bactériennes, les allergènes aériens, l'irritation mécanique causée par les vêtements (par exemple par la laine), les ingrédients utilisés dans les produits cosmétiques. Il est intéressant de noter qu'on a observé une perte d'eau transépidermique (TEWL) accrue pendant la nuit. Ceci pourrait fournir une explication plausible aux exacerbations nocturnes de prurit fréquemment observées dans la dermatite atopique [Patel et al., 2007]. Les anomalies de la barrière peuvent s'expliquer, notamment, par l'activité accrue des protéases telles que les enzymes chymotryptiques de la couche cornée, les kallikréines 7, qui constituent un important facteur du renouvellement de la couche cornée et de la desquamation. L'activité accrue des protéases avec d'autres kallikréines s'est avérée activer le récepteur 2 activateur des protéases (PAR₂). Il s'agit d'un récepteur qui abonde dans les fibres nerveuses (Steinhoff et al. 2006, Elias et Steinhoff 2008). Il se produit une signalisation accrue via le PAR₂ chez les patients qui souffrent de dermatite atopique [Steinhoff et al., 2003]. Le PAR₂ connaît, dans le cadre de ce processus pathologique, une régulation positive dans les nerfs épidermiques, les kératinocytes et l'endothélium. En outre, la teneur des mastocytes en tryptase (un agoniste endogène du PAR₂) est plus élevée chez les patients souffrant de dermatite atopique, tandis que la concentration en histamine reste inchangée. Qui plus est, les agonistes du PAR₂ provoquent une plus grande réponse, en induisant un prurit, chez ces patients. Ces données suggèrent que les protéases, en activant le PAR₂, jouent un rôle important dans la médiation du prurit causé par la dermatite atopique; toutefois, leur rôle dans d'autres dermatoses accompagnées de prurit reste encore à explorer. Les allergènes fréquents et les infections cutanées à staphylocoques font preuve d'une activité protéase et sont réputés aggraver la dermatite atopique et la démangeaison. On sait également que le pH de la surface de la peau est élevé dans l'eczéma atopique ainsi que dans d'autres maladies cutanées intervenant au niveau des anomalies de la barrière [Schmid-Wendtner et al., 2006]. On s'est récemment rendu compte qu'un environnement alcalin rend la protéase sérine plus active et que, de ce fait, elle fait aussi augmenter le pH de la couche cornée [Hachem et al. 2005]. Ainsi, le pH alcalin pourrait accentuer la perception des démangeaisons en activant ces protéases. De ce fait, l'usage de savons à pH élevé pour soigner la dermatose accompagnée de prurit et la sécheresse de la peau, tels que les savons antibactériens, pourraient, en fait, intensifier les démangeaisons.

On a récemment déterminé que plusieurs mutations au sein du gène codant pour la filaggrine (FLG), lequel joue

un rôle important dans la fonction de la barrière cutanée, étaient étroitement associées à la dermatite atopique (DA) [Palmer et al. 2006]. On sait déjà que les mutations impliquant la filaggrine causent une ichthyose vulgaire; qui est une ichthyose congénitale fortement associée à la DA. Les rôles de ces mutations dans l'induction du prurit n'ont pas encore été compris.

La neuromodulation présynaptique conjointe entre les fibres nerveuses cutanées qui se situent à proximité de la couche cornée de la couche granuleuse pourrait aussi expliquer les démangeaisons associées à une fonction altérée de la barrière. Il a été démontré que les altérations de la barrière que constitue la couche cornée provoquaient la libération de neuromédiateurs par les kératinocytes et les fibres nerveuses bourgeonnant dans l'épiderme [Yosipovitch 2004].

La sensibilisation périphérique dans le prurit chronique

Les médiateurs périphériques du prurit pourraient sensibiliser les fibres nerveuses C pruriceptives périphériques de manière aiguë, de sorte que leurs réponses à une stimulation externe deviennent amplifiées et/ou soient facilitées. [Ikoma et al. 2003, Ishiju et al. 2008]. Il a été démontré que le facteur de croissance des nerfs (NGF), un neuropeptide intervenant au niveau de la croissance et de la réparation des nerfs, joue un rôle important dans la sensibilité neuronale accrue soutenue. De même, l'expression du NGF est accrue dans les kératinocytes et les mastocytes dans la dermatite atopique, ce qui se traduit par des taux sériques plus élevés (Groneberg et al., 2005; Toyoda et al., 2002). Qui plus est, on s'est aperçu que la densité des fibres nerveuses intradermiques est accrue chez les sujets atteints de dermatite atopique, (Urashima and Mihara, 1998) ainsi que de psoriasis et de prurigo nodulaire de Hyde (Chang et al. 2007). Ces similitudes suggèrent qu'il pourrait exister des mécanismes analogues de bourgeonnement et de sensibilisation à la fois pour le prurit et pour la douleur au niveau périphérique. (Ikoma et al., 2006).

Les nouveaux médiateurs périphériques

On a montré que de nombreux médiateurs périphériques sont importants dans le prurit. Ces médiateurs peuvent agir soit directement sur les terminaisons nerveuses libres des kératinocytes, soit indirectement en induisant la libération du contenu des mastocytes ou par potentialisation d'autres médiateurs.

L'histamine est considérée comme le médiateur classique du prurit. Elle est principalement libérée par les mastocytes activés et les kératinocytes épidermiques est (Biro et al., 2007). Les récepteurs H₁ sont ceux qui sont le plus impliqués dans le prurit induit par l'histamine. Bien que les antagonistes des récepteurs H₁ soient utiles dans un petit nombre d'affections prurigineuses, comme l'urticaire chronique et la mastocytose, ils sont inefficaces dans la vaste majorité des maladies prurigineuses chroniques. Il est à noter que l'on a récemment démontré le rôle des récepteurs antihistaminiques H₄ et H₃ dans les réponses prurigineuses chez la souris. Ces récepteurs sont situés dans la peau et dans le système nerveux central et pourraient intervenir dans le prurit chronique (Bell et al., 2004; Dunford et al., 2007; Sugimoto et al., 2004).

Les interleukines sécrétées par l'activation des lymphocytes T telles que l'IL-2 sont associées depuis longtemps au prurit. La découverte de l'IL-31 et de son récepteur, l'oncostatine M (OSMR), en tant qu'inducteur de la démangeaison et de la dermatite chez la souris, ainsi que la sur-expression de l'IL-31 dans les kératinocytes dans la dermatite atopique, suggèrent que cette cytokine joue un rôle spécifique dans le prurit causée par la dermatite atopique (Dillon et al., 2004 ; Sonkoly et al., 2006). La récente découverte d'un «gène-prurit», une mutation de mauvais sens dans le gène OSMR, qui code pour le récepteur b oncostatine M-spécifique (OSMRb), isolé chez des familles affectées par l'amyloïdose cutanée localisée héréditaire (une maladie prurigineuse localisée et sévère), suggère que l'IL-31 pourrait intervenir dans d'autres types de prurit [Arita et al. 2008].

Les opioïdes et la peau

Un déséquilibre du système opioïdurgique a récemment suscité un vif intérêt pour ce qui est de la physiopathologie du prurit *per se*, ainsi que des affections prurigineuses chroniques. Les agonistes des récepteurs μ -opioïdes et les antagonistes des récepteurs κ -opioïdes peuvent tous induire des démangeaisons, alors que les antagonistes des μ -récepteurs et les agonistes des κ -récepteurs peuvent les réduire (Ikoma et al., 2006 ; Steinhoff et al., 2006). Les patients atteints de dermatite atopique présentent une concentration bien plus accrue de la β -endorphine sérique (un agoniste des récepteurs μ -opioïdes), comparé aux témoins et, chez ces patients, ces taux sont associés tout à la fois à l'intensité du prurit et à la sévérité de la maladie (Lee et al., 2006). Il est intéressant de noter qu'il se produit une importante régulation négative du système κ -opioïde dans l'épiderme des sujets atteints de dermatite atopique. (Tominaga et al., 2007).

Il a été rapporté que les antagonistes des récepteurs opioïdes qui ne traversent pas la barrière sang-cerveau soulagent le prurit chez les sujets atteints de dermatite atopique. (Bigliardi et al., 2007;).

Les prostanoides

Les prostanoides, qui comprennent les prostaglandines (PG) et les thromboxanes (TX), sont les produits traités par la cyclooxygénase de l'acide arachidonique. Certaines prostaglandines telles que les PGE₂ ont un effet prurigène sans induire d'épanchement protéinique chez les sujets sains et les patients atteints de dermatite atopique (Neisius et al., 2002). Plus récemment, on a montré que TXA₂ induit des réponses associées au prurit par l'intermédiaire de ses récepteurs TP, qui sont localisés dans les kératinocytes et les fibres nerveuses cutanées de la souris. Cette réponse a été abolie par une déficience en récepteurs TP et par un antagoniste des récepteurs TP (Andoh et al., 2007). Il a aussi été montré que la PGD₂ inhibe le prurit chez des souris NC/NG présentant une dermatite de type atopique. Dans ce modèle, le grattage répétitif réduit encore plus le taux de PGD₂, ce qui suggère que le cycle démangeaison-grattage pourrait être associé à de faibles taux de PGD₂ (Sugimoto et al., 2007).

Les traitements topiques qui se concentrent sur la peau prurigineuse

La prise en charge topique du prurit peut présenter un véritable défi. Compte tenu que l'on ne comprend toujours pas très bien sa physiopathologie, le développement de modalités thérapeutiques efficaces s'est avéré particulièrement difficile. Actuellement, il n'existe pas de médicaments antiprurigineux d'usage général. Le traitement du prurit est, au contraire, propre à chaque individu. Il est primordial d'obtenir des antécédents détaillés, y compris des détails précis sur la qualité, le type et la distribution du prurit, afin de pouvoir instituer le traitement le mieux approprié. Le texte qui suit, qui se penche sur le traitement du prurit en tant que symptôme, se concentrera principalement sur de nouveaux concepts. L'éducation des patients est cruciale à la prise en charge du prurit. L'identification et le retrait des facteurs ou des agents aggravateurs constituent souvent la première étape d'un traitement efficace contre le prurit. Rompre le cycle «démangeaison-grattage» est également critique et il faut que les patients sachent que l'inflammation cutanée sera aggravée par le grattage.

Le rôle des produits hydratants et des émoullients en tant que produits contre le prurit

Etant donné que la perte d'eau transépidermique (TEWL) est associée à l'intensité des démangeaisons chez les patients atteints de dermatite atopique, de psoriasis, de sécheresse cutanée et de grand nombre d'autres dermatoses, les produits hydratants et les émoullients ont un rôle central à jouer dans le traitement du prurit associé à ce processus pathologique (Lee et al., 2006). Ces produits font plus qu'hydrater la peau : ils produisent une pellicule occlusive qui limite l'évaporation d'eau. Les produits hydratants à faible pH peuvent être particulièrement utiles pour optimiser la fonction de la barrière cutanée en maintenant le pH acide normal de la surface de la peau. En outre, les produits hydratants à faible pH pourraient apporter un autre bénéfice en rendant la tryptase moins active, son action étant réputée activer le récepteur 2 activé par la protéase (PAR-2) dans les fibres nerveuses cutanées (Steinhoff et al., 2003, 2006). Il est à noter que la carence en céramide de la couche cornée est supposée être la cause supposée des anomalies de la barrière. Par conséquent, un émoullient lipidique principalement à base de céramide pour la réparation de la barrière a remplacé les produits hydratants actuellement utilisés chez les patients atteints de dermatite atopique sévère ; son usage a eu pour résultat une dermatite atopique généralement moins sévère (Chamlin et al., 2002, Elias & Steinhoff 2008). Les émoullients ou les produits hydratants devraient être appliqués sur toutes les zones prurigineuses au moins deux fois par jour, et on recommande de les utiliser 6 fois par jour si on tient à obtenir des résultats plus efficaces. Bien que les stéroïdes topiques aient leur place dans la dermatose prurigineuse inflammatoire grâce à leurs propriétés immunosuppressives, ils n'exercent pas un effet anti-prurigineux direct. Les inhibiteurs topiques de la calcineurine, le tacrolimus et le pimecrolimus, se sont avérés être des traitements sûrs et efficaces de la dermatite atopique. Cependant, leur rôle en tant que produits anti-prurigineux pour d'autres dermatoses prurigineuses doit être établi (Stander et al. 2006). De récentes études

suggèrent que ces deux agents améliorent aussi le prurit chez ces patients, possiblement en exerçant un effet direct sur les fibres nerveuses (Hon et al., 2007 ; Kaufmann et al., 2006). Il est intéressant de noter que les effets indésirables fréquents des brûlures initiales associés à ces inhibiteurs topiques de la calcineurine pourraient être liés à la libération transitoire de neuropeptides et à la dégranulation des mastocytes induites par les récepteurs vallinoïdes. (Stander et al., 2007).

Les antihistaminiques topiques n'ont aucun intérêt dans le traitement du prurit chronique et leur effet sur la démangeaison aiguë découlant de réactions à des piqûres d'insectes est très limité.

Le menthol, un alcool de terpène cyclique d'origine naturelle, est utilisé depuis des dizaines d'années en monothérapie ou en association thérapeutique à titre d'antiprurigineux topique. Le menthol apporte la même sensation de fraîcheur qu'une température basse par l'intermédiaire du récepteur TRPM8, un membre de la famille de potentiel de récepteurs transitoires (TRP) des canaux ioniques excitateurs (Patel et al., 2007a). On ne connaît pas le mécanisme par lequel le menthol parvient à soulager le prurit, bien qu'il ait été suggéré que son activation des fibres A-delta pourrait inhiber la démangeaison de manière centrale (Bromm et al., 1995). A des concentrations de 1 à 3 %, le menthol soulage d'habitude le prurit, alors que des doses plus fortes peuvent induire une irritation. La sensation de fraîcheur qu'apporte le menthol à la peau est particulièrement utile pour réduire la perception du prurit chez un sous-groupe de patients ayant rapporté que leurs démangeaisons étaient souvent soulagées par des douches froides. .

La pramoxine, un anesthésique local, réduit le prurit, en particulier lorsqu'elle est appliquée sur le visage, cela en interférant avec la transmission des impulsions le long des fibres nerveuses sensorielles. Une étude en double aveugle a montré que la pramoxine inhibe le prurit induit par l'histamine chez l'être humain (Yosipovitch et Maibach, 1997).

Les salicylés topiques. On a montré que l'aspirine topique réduit énormément le prurit chez des patients qui souffrent de névrodermite circonscrite (Yosipovitch et al., 2001). La névrodermite circonscrite est une forme de prurit localisé chronique qui, dans certains cas, peut être associée à une dermatite atopique. L'usage des salicylés topiques peut être bénéfique chez les patients atteints de dermatite atopique et chez ceux atteints de psoriasis accompagné de plaques lichénifiées. Il est possible que les actions antiprurigineuses des salicylés topiques ne s'expliquent pas uniquement par leurs effets kératolytiques, mais aussi, du moins en partie, par leurs effets inhibiteurs sur les prostanoides.

La capsaïcine topique à des concentrations de 0,075 à 1 % joue un rôle dans le traitement du prurit localisé associé au psoriasis et aux démangeaisons neuropathiques telles que la névralgie post-herpétique, grâce à son effet sur le récepteur vanilloïde TRPV1 de la capsaïcine dans la peau (Yosipovitch & Samuel 2008,).

Les cannabinoïdes topiques. Des récepteurs des cannabinoïdes, qui exercent un effet prurigineux, ont été identifiés dans les kératinocytes et dans les fibres nerveuses cutanées. Dans le cadre d'une étude ouverte menée chez des patients atteints de prurigo, de névrodermite circonscrite et de prurit, l'application d'une crème émolliente à base de N-palmitoylethanolamine (PEA), un agoniste des récepteurs des cannabinoïdes, a eu un effet antiprurigineux (Stander et al. 2007)

Conclusion

En dépit des progrès réalisés en matière de physiopathologie du prurit, il est encore très difficile de traiter ce symptôme douloureux. Chaque patient doit être vu comme un cas unique et le traitement doit être «sur mesure». A l'avenir, de nouveaux agents pharmacologiques tels que les PAR-2, et les récepteurs des protanoides, des opioïdes et des cannabinoïdes pourraient devenir d'autres thérapies efficaces pour traiter le prurit causé par les maladies cutanées.

Références

- Andoh, T., Y. Nishikawa, T. Yamaguchi-Miyamoto, H. Nojima, S. Narumiya, and Y. Kuraishi. 2007. Thromboxane A2 induces itch-associated responses through TP receptors in the skin in mice. *J Invest Dermatol.* **127**: 2042-2047.
- Arita K, South AP, Hans-Filho G et al. 2008: Oncostatin M receptor-beta mutations underlie familial primary localized cutaneous amyloidosis. *J Am J Hum Genet.* **82**(1): 73-80.
- Bell, J. K., D. S. McQueen, and J. L. Rees. 2004. Involvement of histamine H4 and H1 receptors in scratching induced by histamine receptor agonists in Balb C mice. *Br J Pharmacol.* **142**: 374-380.
- Bigliardi, P. L., H. Stammer, G. Jost, T. Ruffli, S. Buchner, and M. Bigliardi-Qi. 2007. Treatment of pruritus with topically applied opiate receptor antagonist. *J Am Acad Dermatol.* **56**: 979-88.
- Biro, T., B. I. Toth, R. Marincsak, N. Dobrosi, T. Geczy, and R. Paus. 2007. TRP channels as novel players in the pathogenesis and therapy of itch. *Biochim. Biophys. Acta.* **1772**: 1004-121
- Bromm, B., E. Scharein, U. Darsow, and J. Ring. 1995. Effects of menthol and cold on histamine-induced itch and skin reactions in man. *Neurosci. Lett.* **187**: 157-160.
- Chamlin, S. L., J. Kao, I. J. Frieden, M. Y. Sheu, A. J. Fowler, J. W. Fluhr, M. L. Williams, and P. M. Elias. 2002. Ceramide-dominant barrier repair lipids alleviate childhood atopic dermatitis: changes in barrier function provide a sensitive indicator of disease activity. *J Am. Acad. Dermatol.* **47**: 198-208.
- Chang SE, Han SS, Jung HJ, Choi JH. 2007 Neuropeptides and their receptors in psoriatic skin in relation to pruritus. *Br J Dermatol.* **156**: 1272-7.
- Denda, M. 2002. New strategies to improve skin barrier homeostasis. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **54 Suppl. 1**: S123-S130.
- Dillon, S. R., C. Sprecher, A. Hammond, J. Bilsborough et al. 2004. Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice. *Nat. Immunol.* **5**: 752-760.
- Dunford, P. J., K. N. Williams, P. J. Desai, L. Karlsson, D. McQueen, and R. L. Thurmond. 2007. Histamine H4 receptor antagonists are superior to traditional antihistamines in the attenuation of experimental pruritus. *J Allergy Clin Immunol.* **119**: 176-183.
- Dussor G., Zylka MJ, Anderson DJ, and McCleskey E. W Cutaneous sensory neurons expressing the mrgprd receptor sense extracellular ATP and are putative nociceptors. *J Neurophysiol.* 2008 Apr; **99**: 1581-9
- Groneberg, D. A., F. Serowka, N. Peckenschneider, M. Artuc, A. Grutzkau, A. Fischer, B. M. Henz, and P. Welker. 2005. Gene expression and regulation of nerve growth factor in atopic dermatitis mast cells and the human mast cell line-1. *J Neuroimmunol.* **161**: 87-92.
- Hachem, J. P., M. Q. Man, D. Crumrine, Y. Uchida, B. E. Brown, V. Rogiers, D. Roseeuw, K. R. Feingold, and P. M. Elias. 2005. Sustained serine proteases activity by prolonged increase in pH leads to degradation of lipid processing enzymes and profound alterations of barrier function and stratum corneum integrity. *J Invest Dermatol.* **125**: 510-520.
- Hon, K. L., M. C. Lam, T. F. Leung, C. M. Chow, E. Wong, and A. K. Leung. 2007. Assessing itch in children with atopic dermatitis treated with tacrolimus: objective versus subjective assessment. *Adv. Ther.* **24**: 23-28.
- Ikoma, A., R. Rukwied, S. Stander, M. Steinhoff, Y. Miyachi, and M. Schmelz. 2003. Neurophysiology of pruritus: interaction of itch and pain. *Arch Dermatol.* **139**: 1475-1478.
- Ikoma, A., M. Steinhoff, S. Stander, G. Yosipovitch, and M. Schmelz. 2006. The neurobiology of itch. *Nat. Rev Neurosci.* **7**: 535-547.
- Inoue, K., S. Koizumi, S. Fuziwara, S. Denda, K. Inoue, and M. Denda. 2002. Functional vanilloid receptors in cultured normal human epidermal keratinocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **291**: 124-129.
- Ishiuji, Y., Coghill RC, Patel TS, Dawn A, Fountain J, Oshiro Y, and Yosipovitch G. Repetitive scratching and noxious heat do not inhibit histamine-induced itch in atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2008. **158**(1): 78-83.
- Kaufmann, R., T. Bieber, A. L. Helgesen, B. L. Andersen, T. Luger, Y. Poulin, J. Al-Hafidh, and C. Paul. 2006. Onset of pruritus relief with pimecrolimus cream 1% in adult patients with atopic dermatitis: a randomized trial. *Allergy.* **61**: 375-381.
- Lee, C. H., H. Y. Chuang, C. C. Shih, S. B. Jong, C. H. Chang, and H. S. Yu. 2006. Transepidermal water loss, serum IgE and beta-endorphin as important and independent biological markers for development of itch intensity in atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* **154**: 1100-1107.
- Miyamoto, T., H. Nojima, T. Shinkado, T. Nakahashi, and Y. Kuraishi. 2002. Itch-associated response induced by experimental dry skin in mice. *Jpn. J Pharmacol.* **88**: 285-292.
- Neisius, U., R. Olsson, R. Rukwied, G. Lischetzki, and M. Schmelz. 2002. Prostaglandin E2 induces vasodilation and pruritus, but no protein extravasation in atopic dermatitis and controls. *J Am. Acad. Dermatol.* **47**: 28-32.
- Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A et al. 2006.; Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet.* **38**(4): 441-6.
- Patel, T., Y. Ishiuji, and G. Yosipovitch. 2007. Nocturnal itch: why do we itch at night. *Acta Derm Venereol.* **87**: 295-298.
- Patel, T., Y. Ishiuji, and G. Yosipovitch. 2007a. Menthol: A refreshing look at this ancient compound. *J Am. Acad. Dermatol.*
- SHELLEY, W. B. and R. P. ARTHUR. 1957. The neurohistology and neurophysiology of the itch sensation in man. *AMA. Arch. Derm.* **76**: 296-323.
- Schmid-Wendtner MH, Korting HC 2006.; The pH of the skin surface and its impact on the barrier function. *Skin Pharmacol Physiol.* **19**(6): 296-302.
- Sonkoly, E., A. Muller, A. I. Lauerma, A. Pivarcsi, H. Soto, L. Kemeny, H. Alenius, M. C. eu-Nonjean, S. Meller, J. Rieker, M. Steinhoff, T. K. Hoffmann, T. Ruzicka, A. Zlotnik, and B. Homey. 2006. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* **117**: 411-417.
- Stander, S. and T. A. Luger. 2003. [Antipruritic effects of pimecrolimus and tacrolimus]. *Hautarzt.* **54**: 413-417.
- Ständer S, Reinhardt HW, Luger TA 2006 Topical cannabinoid agonists. An effective new possibility for treating chronic pruritus]. *Hautarzt.* **57**: 801-7.
- Ständer S, Schürmeyer-Horst F, Luger TA, Weisshaar E 2006. Treatment of pruritic diseases with topical calcineurin inhibitors. *Ther Clin Risk Manag.* **2**: 213-8
- Steinhoff, M., J. Bienenstock, M. Schmelz, M. Maurer, E. Wei, and T. Biro. 2006. Neurophysiological, neuroimmunological, and neuroendocrine basis of pruritus. *J Invest Dermatol.* **126**: 1705-1718.
- Steinhoff, M., U. Neisius, A. Ikoma, M. Fartasch, G. Heyer, P. S. Skov, T. A. Luger, and M. Schmelz. 2003. Proteinase-activated receptor-2 mediates itch: a novel pathway for pruritus in human skin. *J Neurosci.* **23**: 6176-6180.
- Sugimoto, M., I. Arai, N. Futaki, Y. Honma, T. Sakurai, Y. Hashimoto, and S. Nakaïke. 2007. Putative mechanism of the itch-scratch circle: repeated scratching decreases the cutaneous level of prostaglandin D2, a mediator that inhibits itching. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* **76**: 93-101.
- Sugimoto, Y., Y. Iba, Y. Nakamura, R. Kayasuga, and C. Kamei. 2004. Pruritus-associated response mediated by cutaneous histamine H3 receptors. *Clin. Exp. Allergy.* **34**: 456-459.
- Tominaga, M., H. Ogawa, and K. Takamori. 2007. Possible Roles of Epidermal Opioid Systems in Pruritus of Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol.* **127**: 2228-35.
- Toyoda, M., M. Nakamura, T. Makino, T. Hino, M. Kagoura, and M. Morohashi. 2002. Nerve growth factor and substance P are useful plasma markers of disease activity in atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* **147**: 71-79.
- Urashima, R. and M. Mihara. 1998. Cutaneous nerves in atopic dermatitis. A histological, immunohistochemical and electron microscopic study. *Virchows Arch.* **432**: 363-370.
- Yosipovitch G. 2004. Dry Skin and impairment of barrier function associated with itch - new insights. Page 1 in. - new insights Int. *J Cosmet Sci.* **26**: 1-7.
- Yosipovitch, G. and H. I. Maibach. 1997. Effect of topical pramoxine on experimentally induced pruritus in humans. *J Am Acad Dermatol.* **37**: 278-280.
- Yosipovitch, G., M. W. Sugeng, Y. H. Chan, A. Goon, S. Ngim, and C. L. Goh. 2001. The effect of topically applied aspirin on localized circumscribed neurodermatitis. *J Am Acad Dermatol.* **45**: 910-913.
- Yosipovitch G The Pruritus Receptor Unit: A Target for Novel Therapies. *J Invest Dermatol.* 2007 Aug; **127**(8): 1857-9.
- Yosipovitch G, Samuel LS. 2008 Neuropathic and psychogenic itch. *Dermatol Ther.* **21**(1): 32-41.
- Elias PM, Steinhoff M. "Outside-to-inside" (and now back to "outside") pathogenic mechanisms in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2008 May; **128**(5): 1067-70.
- Ständer S, Ständer H, Seeliger S, Luger TA, Steinhoff M. Topical pimecrolimus and tacrolimus transiently induce neuropeptide release and mast cell degranulation in murine skin. *Br J Dermatol.* 2007 May; **156**(5): 1020-6.

Les protéines antimicrobiennes

les effecteurs innés de la défense cutanée

JÜRGEN HARDER ET EHRHARDT PROKSCH
(Kiel, Allemagne)

Introduction

La peau humaine est constamment exposée à un large éventail de microorganismes potentiellement nocifs. Il est, de ce fait, remarquable que la peau ne soit généralement pas infectée. Cela laisse entendre qu'il existe un système de défense cutané sophistiqué qui permet à la peau de résister efficacement aux microbes nocifs. L'une des parties les plus importantes de cette stratégie est l'existence d'une barrière physique intacte formée par la stratum corneum (couche cornée), dans laquelle la desquamation des cornéocytes conduit à une régénération permanente des couches cutanées supérieures (20). Bien que l'on ait cru pendant très longtemps que la barrière physique représentait le principal composant chargé de protéger les surfaces corporelles contre l'infection, les vastes travaux de recherche réalisés au cours des 20 dernières années ont mis en évidence l'existence d'un système de défense chimique qui repose sur la production de protéines antimicrobiennes (PAM). Les PAM représentent un groupe varié de petites protéines endogènes, principalement cationiques, qui exercent une activité antimicrobienne contre les bactéries, les champignons et les virus. L'importance biologique des PAM est reflétée par la large distribution de ces molécules dans tout le règne végétal et animal(7). La base de données des séquences antimicrobiennes:

(www.bbcm.univ.trieste.it/~tossi/pag1.htm)

et celle des peptides antimicrobiens:

(<http://aps.unmc.edu/AP/main.php>) montrent combien les PAM sont tout à la fois abondantes et diverses. Les organismes comme les végétaux et les

invertébrés, qui ne sont pas dotés d'un système immunitaire adaptatif, dépendent de la production de PAM pour repousser les microbes nuisibles. Il est probable que tous les organismes multicellulaires soient en mesure de produire des PAM.

Il y a vingt ans, Michael Zasloff a isolé une PAM à large spectre à partir de la peau d'un crapaud africain, *Xenopus laevis*, à laquelle on a donné le nom de «magainine». (93). Il s'agissait alors du premier rapport indiquant que la peau pouvait servir de barrière initiale contre les microorganismes en produisant des PAM. Les vastes recherches réalisées au cours des dernières années ont également montré que la peau humaine et d'autres tissus épithéliaux, ainsi que divers leucocytes, sont capables de produire un large éventail de PAM. Le rôle que jouent les PAM pour nous protéger contre l'infection ne fait qu'apparaître et on commence à peine à comprendre la part qu'elles tiennent dans l'immunité innée. Les chapitres présenteront un bref aperçu des PAM dérivées de la peau les plus importantes et de leur rôle dans la défense cutanée.

L'expression des PAM dans la peau saine

Au cours des dix dernières années, de nombreuses PAM ont été isolées d'extraits de peau humaine. Il a été démontré que ces PAM sont exprimées dans les kératinocytes. Certaines PAM sont produites en permanence par les kératinocytes humains, conférant ainsi à la peau humaine un bouclier protecteur chimique permanent (**Figure 1A**).

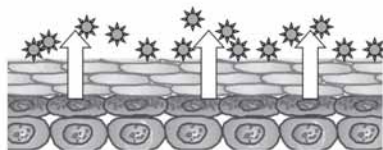
Figure 1 : Expression des PAM dans la peau saine et la peau enflammée.

(A) La peau humaine saine se protège elle-même par libération constitutive de protéines antimicrobiennes (PAM).

(B) Dans les foyers d'infection et d'inflammation, les kératinocytes humains libèrent rapidement des quantités accrues de PAM. La production de ces PAM peut être induite par des microorganismes tels que les bactéries ou par des stimuli endogènes tels que les cytokines pro-inflammatoires et les facteurs de croissance.

A

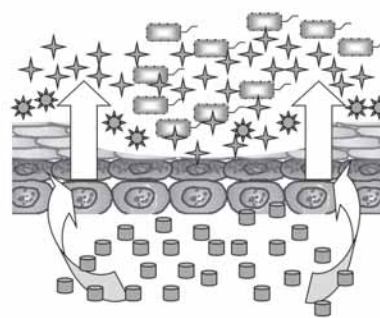
Peau saine



★ = PAM produite constitutivement (par ex. psoriasine, Rnase 7, Lysozyme, Dermcidine)

B

Peau enflammée



★ = PAM produite après induction (par ex. hBD-2, hBD-3, psoriasine, RNase 7)

▭ = bactéries

■ = cytokines endogènes et facteurs de croissance qui induisent l'expression des PAM (par ex. IL-1, TNF- α , IFN- γ , IL-22)

La psoriasine

La plus abondante PAM sécrétée par la peau humaine saine est une protéine connue sous le nom de S100A7, ou « psoriasine ». La psoriasine a une taille de 11,3 kDa et a été initialement découverte, dans des lésions cutanées psoriasiques par une approche protéomique en tant que nouvelle protéine S100 se liant au Ca^{2+} dont la fonction biologique était inconnue. (50). La **Figure 2** montre que la sécrétion de la psoriasine est focalisée en diverses surfaces corporelles. Les concentrations les plus élevées de psoriasine se retrouvent dans les zones où la colonisation bactérienne est abondante, ce qui suggère que les bactéries peuvent déclencher une production accrue de psoriasine. En fait, il a été démontré que le contact entre les kératinocytes et des produits bactériens induit l'expression de psoriasine (24).

La psoriasine exerce une activité antimicrobienne *in vitro*, de préférence dirigée contre *E. coli*, à de faibles concentrations micromolaires. Cette activité est inhibée par le

prétraitement de la psoriasine par le Zn^{2+} , ce qui suggère que son activité antimicrobienne est médiée par une carence en cet oligo-élément (24). Le traitement de volontaires sains par un anticorps neutralisant la psoriasine stimule la croissance de *E. coli* sur la peau, ce qui illustre le fait que la psoriasine agit comme principal composant bactéricide de la peau humaine (24).

La RNase 7

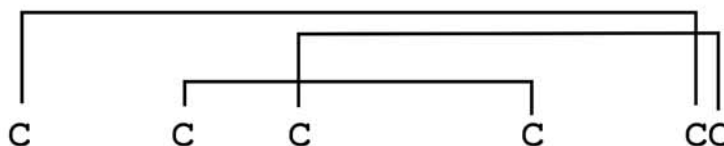
L'analyse de la couche cornée extraite de sujets sains à la recherche de PAM, a permis d'identifier une nouvelle PAM, appelée RNase 7 (31). La RNase 7 fait preuve d'une activité antimicrobienne à large spectre extrêmement puissante. Elle est largement exprimée dans les kératinocytes, ce qui suggère que cette PAM joue un rôle important dans la défense cutanée. Outre sa forte activité antimicrobienne, la RNase 7 fait également preuve d'une importante activité ribonucléasique, ce qui suggère qu'elle pourrait être, tout au moins en partie, responsable des

Figure 2 : Concentration locale de psoriasine en divers sites de l'organisme de sujets sains. Des zones standardisées situées en divers points du corps de volontaires sains ont été rincées avec un tampon au phosphate de sodium 10 mM au pH 7,4, en vue de déterminer la concentration de psoriasine présente à la surface de la peau. Reproduit d'après (24) avec leur permission.

hBD-3 GIINTLQKYYCRVRGGRCAVLSCLPKEEQIGKCSTRGRKCCRRKK

hBD-2 GIGDPV---TCLKSGAICHPVFCPRRYKQIGTCGLPGTKCCCKP-

β -Defensin-
Consensus



importantes activités ribonucléasiques associées à la peau humaine. Toutefois, étant donné que l'activité ribonucléasique ne semble pas être indispensable à l'activité antibactérienne (40), le rôle physiologique de l'activité ribonucléasique de la RNase 7 reste à démontrer.

Le lysozyme

Une autre PAM que l'on trouve en fortes concentrations dans des extraits de couche cornée de sujets sains est le lysozyme, une molécule décrite pour la première fois en 1922 par Alexander Fleming comme ayant une «activité bactériolytique» dans les sécrétions nasales (22). Le lysozyme se retrouve principalement dans le cytoplasme des kératinocytes, dans les couches granuleuses et dans la couche cornée (60, 65). Le lysozyme exerce une activité antimicrobienne contre les bactéries Gram positif (par exemple *Staphylococcus aureus*) (45), mais d'autres études ont montré qu'il est également actif contre des bactéries Gram négatif telles *Escherichia coli* (21) ou *Pseudomonas aeruginosa* (15). Jusqu'à présent, il n'a pas été rapporté de libération de lysozymes par des kératinocytes. Cependant, dans le cadre de nos propres expériences non publiées, nous sommes parvenus à détecter le lysozyme dans les surnageants de kératinocytes cultivés, ce qui montre que ces derniers peuvent libérer des lysozymes.

La dermcidine

Ce n'est que tout récemment qu'il a été découvert que les glandes sudoripares ont la capacité de produire et de sécréter des PAM. La principale PAM produite et sécrétée par les glandes sudoripares exocrines est une petite protéine nommée «dermcidine» (74). La dermcidine est sécrétée de manière constitutive par les glandes sudoripares exocrines et on la retrouve dans la sueur humaine en des concentrations efficaces sur le plan antimicrobien. Elle agit contre diverses bactéries et contre la levure *Candida albicans*. Ces observations indiquent que les glandes sudoripares contribuent également à la réponse immunitaire innée cutanée en sécrétant des PAM.

L'expression des PAM dans la peau enflammée

Comme nous l'avons mentionné plus haut, la peau saine produit constitutivement un profil spécifique de PAM en vue de fournir un bouclier chimique protecteur permanent. Il est à noter que le nombre de PAM est particulièrement accru dans les foyers d'infection et d'inflammation. Ce phénomène peut s'expliquer par la régulation positive d'un grand nombre de PMA, découlant de stimulus inflammatoires tels que les cytokines endogènes, les facteurs de croissance ou les stimuli exogènes, entre autres les bactéries (**Figure 1B**). La régulation positive des PAM dans les kératinocytes, en contact de microorganismes ou de produits microbiens, indique que les kératinocytes n'ont pas, pour unique fonction, de servir de barrière épidermique, mais qu'ils participent aussi activement à la défense innée en identifiant les microorganismes et en initiant, par la suite, les réponses immunitaires innées telles que l'induction rapide des PAM. On dispose également de preuves que les kératinocytes parviennent à distinguer les bactéries commensales des bactéries pathogènes, cela en activant des voies de signalisation différentes dans les kératinocytes (14).

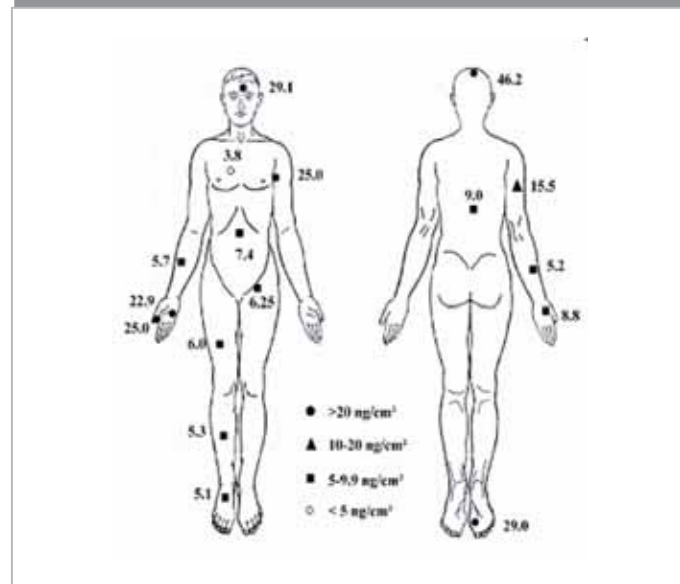
Bien que la psoriasine et la RNase 7 soient déjà exprimées en taux élevés dans la peau saine, leur expression dans les kératinocytes peut être induite lorsqu'elles entrent en contact avec les bactéries (24, 31). Certaines PAM sont à peine détectables dans la peau saine, mais leur expression connaît une régulation positive dans les foyers d'infection et d'inflammation (**Figure 1B**). Des membres importants de ces PAM inductibles sont les bêta-défensines humaines hBD-2 et hBD-3, ainsi que la cathélicidine LL-37.

Les bêta-défensines humaines hBD-2 et hBD-3

Les hBD-2 et hBD-3 font partie des bêta-défensines, un groupe de petits peptides cationiques de 4-5 kDa. Ils se caractérisent par six résidus cystéine conservés qui sont reliés par trois ponts disulfure (**Figure 3**). La bêta-défensine 2 humaine et la bêta-défensive 3 humaine sont les bêta-défensines dérivées de la peau les plus importantes. Elles ont été isolées, à l'origine, de squames psoriasiques (27, 28), et l'expression de ces PAM dans les kératinocytes peut connaître une régulation positive par des bactéries ou des facteurs endogènes, tels que les cytokines pro-inflammatoires et les facteurs de croissance (27, 28, 67, 76). La hBD-2 exerce une puissante activité antimicrobienne, principalement contre les bactéries Gram négatif (76), alors que la hBD-3 exerce une puissante activité à large spectre contre les bactéries Gram négatif et Gram positif, y compris contre les souches qui sont résistantes à plusieurs antibiotiques (51, 72).

De récentes études ont, de plus, indiqué que les bêta-défensines pourraient aussi jouer un rôle dans l'immunité antivirale. La hBD-2 et la hBD-3 se sont toutes deux montrées capables d'inhiber la réplication du VIH-1. (70). Qui plus est, il a été rapporté que la hBD-3 est en mesure d'inhiber la liaison et la pénétration de l'herpès simplex virus (HSV) (32).

Figure 3 : Séquences des acides aminés et de la séquence cystéine-consensus (y compris les ponts disulfure) des bêta-défensines humaines hBD-2 et hBD-3.



Le LL-37

Le LL-37 est un petit peptide qui appartient à la famille des cathélicidines, un groupe de protéines antimicrobiennes isolées initialement à partir de neutrophiles porcins. Les cathélicidines ont en commun un N-terminus très conservé, portant le nom de cathéline, et un domaine antimicrobien C-terminal (48, 91). Les humains n'ont qu'un seul gène codant pour les cathélicidines (2, 26). Il code pour une pré-protéine de 18 kDa (hCAP-18) qui est protéolytiquement traitée par la sérine-protéase-protéinase 3, en donnant les 37 acides aminés C-terminaux qui contiennent le peptide antimicrobien LL-37 (78). Le LL-37 est un important constituant des neutrophiles humains, mais il est également exprimé dans les kératinocytes dans les foyers de lésions et d'inflammation (19, 23). Il a été également démontré que la 1,25-dihydroxyvitamine D₃ est un inducteur direct de l'expression du gène codant pour le LL-37 dans les kératinocytes humains (83). Le LL-37 réside en prédominance dans les granules de l'épiderme superficiel et il se situe en partie dans les corps lamellaires des kératinocytes, un compartiment qui a aussi été associé à la mise en réserve de la hBD-2 (64). Cela suggère que les PAM peuvent être libérées dans l'espace extracellulaire par la sécrétion des corps lamellaires. Une récente étude a indiqué que la protéine CRPAM (PAM associée aux cathélicidines), homologue murin de LL-37, était requise pour assurer l'homéostasie de la barrière épidermique après observation d'un retard du retour de la perméabilité de la barrière épidermique chez des souris déficientes en CRPAM (1).

Le LL-37 fait preuve d'une activité antimicrobienne contre un large spectre de bactéries Gram positif et Gram négatif (82). Le LL-37 est également actif contre divers virus, entre autres l'herpès simplex virus (HSV), l'adénovirus et le virus vaccinal (25, 36, 37). Outre son activité antimicrobienne, le LL-37 assume diverses fonctions immuno-modulatrices (voir ci-dessous). Le rôle que jouent les cathélicidines *in vivo* en matière d'immunité innée a été démontré chez un modèle de souris knockout. Les souris déficientes en CRPAM homologue du LL-37 ont été plus susceptibles de contracter des infections cutanées causées par le *Streptococcus* du groupe A (GAS), alors que les mutants du GAS résistants à la CRPAM ont provoqué des infections cutanées plus sévères chez les souris normales (58).

La régulation négative des PAM

Alors que plusieurs études ont révélé que les PAM sont induites dans les kératinocytes et dans d'autres cellules épithéliales par divers stimuli, on possède peu d'informations ayant trait à la régulation négative de l'expression des PAM dans les kératinocytes. Tout récemment, on a montré que les TH₂-cytokines telles que les interleukines (IL) 4, IL-10 et IL-13 inhibaient l'induction médiée par les cytokines des PAM dans les kératinocytes (38, 59, 61). Cela pourrait avoir des implications sur la pathogenèse de la dermatite atopique, dans laquelle les taux élevés de TH₂-cytokines risquent de freiner l'induction des PAM (voir ci-dessous).

D'autres rapports ont montré que les agents utilisés couramment en tant que médicaments pour les soins cutanés pourraient provoquer une régulation négative de

l'expression des PAM. Par exemple, on a montré que, dans les kératinocytes de la peau, l'acide rétinoïque *all-trans* est responsable d'une régulation négative de l'induction de hBD-2, de hBD-3 et de hBD-4 par divers stimuli. Cela suggère que les acides rétinoïques pourraient avoir des effets indésirables inconnus jusqu'ici en causant une régulation négative de l'expression des molécules effectrices de la défense cutanée innée (29). Bien que cela n'ait pas encore été montré dans le cas des kératinocytes, plusieurs rapports ont documenté l'inhibition possible de l'expression des PAM dans les cellules épithéliales respiratoires par les corticostéroïdes (43, 52). En parallèle à ces données, nos propres données non publiées ont révélé que le traitement local par les corticostéroïdes tels que le bétaméthasone, a provoqué une réduction de l'expression des PAM dans la peau.

Les mécanismes d'action

Le mécanisme microbicide des PAM le mieux compris est celui visant les cibles bactériennes. Pour tuer un microbe, la PAM doit tout d'abord être attirée par le microorganisme. Cette attraction se produit grâce à la charge cationique de la plupart des PAM, qui leur confère une forte affinité à la surface bactérienne à charge négative (66). La cationicité a fort probablement été conservée dans les PAM car elle peut être cruciale à leur attraction électrostatique envers les enveloppes cellulaires électronégatives et les membranes phospholipidiques des bactéries et des champignons. Les surfaces des cellules bactériennes possèdent de nombreux éléments anioniques, dont le lipopolysaccharide (LPS) et les lipides anioniques des bactéries Gram négatif, ainsi que les acides téichoïques et téichuroniques des bactéries Gram positif. De même, les phosphomannanes ou les constituants associés créent souvent des surfaces fongiques à charge négative (90). Par contre, le feuillet externe des membranes des eucaryotes des rangs les plus hauts se compose principalement de lipides sans charge nette et la présence de cholestérol réduit l'activité des PAM en raison soit de la stabilisation de la bicouche lipidique, soit d'interactions entre le cholestérol et le peptide (92). Bien que nos connaissances sur le mécanisme microbicide précis des PAM restent à approfondir, de nombreuses études ont suggéré que la membrane bactérienne est la cible primaire de presque toutes les PAM cationiques. Le mode d'action initial des PAM cationiques, telles que les défensines et les cathélicidines, généralement proposé, est la liaison électrostatique du peptide cationique à la surface externe à charge négative des bactéries, suivie de la pénétration des PAM dans la membrane cytoplasmique (9, 49, 89). Ceci provoque par la suite la perte de l'intégrité de la membrane, des fuites intracellulaires du contenu de la cellule et, finalement, la lyse du microbe (9). L'insertion membranaire des PAM est fort probablement médiée par leur structure amphipathique. (89). De nombreux modèles ont été proposés pour expliquer la perméabilisation membranaire des PAM. Ils suggèrent tous la formation de lésions de la membrane causées, par exemple, par des pores bien structurés ou par l'altération de la bicouche, en exerçant une action analogue à celle d'un détergent, ce qui a finalement pour résultat la formation de micelles et

d'orifices transitoires (9, 89). Toutefois, compte tenu que tous les modèles proposés reposent principalement sur des études *in vitro* ayant utilisé des membranes modèles, on ignore encore si les modèles proposés reflètent totalement ce qu'il se passe *in vivo* (9, 85, 89).

En plus de la perméabilisation de la membrane par les PAM en tant que principal mécanisme microbicide, d'autres mécanismes potentiels ont été décrits (9). Ainsi, la psoriasine contient deux sites de liaison au Zn^{2+} et l'activité de la psoriasine contre *E. coli* est inhibée par son pré-traitement par le Zn^{2+} . Ceci suggère que l'activité antimicrobienne de la psoriasine est médiée par la carence en zinc, qui est un oligo-élément essentiel (24).

Les fonctions immuno-modulatrices des PAM

On possède de plus en plus de preuves que plusieurs PAM, comme les défensines ou les cathélicidines, assument de nombreuses fonctions immuno-modulatrices telles que la mobilisation et l'activation des cellules présentant des antigènes. On peut, de ce fait, supposer que l'activité antimicrobienne des PAM ne serait pas leur seule fonction (63). En effet, il a été démontré que, en plus de leurs effets microbicides directs, les bêta-défensines et le LL-37 exercent de nombreuses autres activités immuno-modulatrices. La hBD-2 et la hBD-3 mobilisent les cellules dendritiques et les lymphocytes T vers le foyer de toute invasion microbienne grâce à leur interaction avec les récepteurs 6 à la CC-chimiokine (CCR6) (87, 88). Qui plus est, la hBD-2 attire chimiquement les neutrophiles humains traités par le facteur TNF- α (56) et les mastocytes (55). La hBD-2 et le LL-37 sont en mesure de stimuler la sécrétion d'histamine par les mastocytes et d'induire la synthèse de la prostaglandine D, ce qui suggère qu'ils jouent un rôle dans la mobilisation des mastocytes vers les foyers d'inflammation et de la modulation des mastocytes pro-inflammatoires (57). On a très récemment rapporté que la hBD-3 pouvait mobiliser et activer les mastocytes et améliorer ainsi la perméabilité vasculaire cutanée en présence de mastocytes (12).

Contrairement aux β -défensines, le LL-37 est chimiotactique pour les neutrophiles, les éosinophiles, les monocytes et les lymphocytes T dans la limite des concentrations micromolaires, mais non pour les cellules dendritiques. L'activité chimiotactique du LL-37 est médiée par le récepteur 1 analogue au formyl-peptide 1 (17, 81). En plus de sa fonction antimicrobienne directe et chimiotactique, le LL-37 joue également plusieurs rôles en tant que médiateur de l'inflammation en influençant divers procédés tels que la prolifération et la migration cellulaires, la modulation immunitaire, la cicatrisation des plaies, l'angiogénèse et la sécrétion des cytokines et de l'histamine (4, 8).

Le rôle des PAM dans les maladies de la peau

Le psoriasis

Le psoriasis est une maladie chronique et non infectieuse de la peau qui se caractérise par une inflammation et une hyperprolifération de l'épiderme, d'où la production massive de squames (75). La peau psoriasique représente une source de PAM particulièrement riche et c'est

pourquoi diverses PAM ont été isolées de squames de lésions psoriasiques (30). L'abondance des PAM dans la peau psoriasique explique pourquoi les patients présentant un psoriasis souffrent moins d'infections bactériennes cutanées qu'on ne l'aurait imaginé (34). La surexpression des PAM dans le psoriasis pourrait être due à une induction locale par l'intermédiaire de microorganismes et de cytokines pro-inflammatoires endogènes.

Une observation surprenante vient d'être rapportée par Hollox et *al.* Ces derniers ont mis en évidence une association entre le psoriasis et un nombre accru de copies génomiques de bêta-défensines (35). Dans le psoriasis, l'effet bénéfique d'un grand nombre de copies de bêta-défensines pourrait être reflété par un taux plus faible d'infection. Cependant, on sait que les bêta-défensines humaines hBD-2, -3 et -4 peuvent inciter les kératinocytes à libérer les cytokines pro-inflammatoires IL-8, IL-18 et IL-20 dont le rôle est bien établi dans l'étiologie du psoriasis. Sur la base de ces données, Hollox et *al.* se sont demandés si, lors d'une lésion cutanée peu importante, d'une infection ou de tout autre déclencheur environnemental, des taux basaux élevés ou des taux induits de bêta-défensines pouvaient générer une réponse inflammatoire inappropriée, qui contribue aux symptômes cliniques associés au psoriasis.

La dermatite atopique

Contrairement au psoriasis, l'induction de PAM, telles que les bêta-défensines et le LL-37, semble être réduite dans la dermatite atopique, une maladie inflammatoire chronique fréquente (16, 59, 61). On a présumé que l'induction de l'expression des PAM dans les lésions atopiques enflammées était inhibée par les taux élevés de cytokines des lymphocytes T auxiliaires de type 2 (TH₂) trouvés dans la peau atopique. En effet, on a montré que les TH₂-cytokines telles l'interleukine (IL) 4, IL-10 et IL-13 freinaient l'induction des PAM dans les kératinocytes, qui est médiée par les cytokines (38, 59, 61). Cette induction réduite des PAM pourrait également s'expliquer par le manque d'importants inducteurs des PAM dans la peau atteinte de dermatite atopique, telles que les cytokines IL-1 et IL-22 (29, 79, 86). L'induction réduite des PAM dans la dermatite atopique pourrait être la raison pour laquelle les patients présentant une dermatite atopique contractent fréquemment une infection cutanée à *Staphylococcus aureus* (6). Cependant, de nouvelles études en cours de publication montrent que l'expression de plusieurs PAM est amplifiée chez les sujets atteints de dermatite atopique, par rapport à ceux ayant une peau normale. Les corticostéroïdes réduisent l'expression des PAM dans la dermatite atopique et ils retardent également le retour de la perméabilité de la barrière. La dermatite atopique traitée par les corticostéroïdes pourrait être plus exposée à l'infection cutanée. Il convient d'utiliser ce traitement uniquement pendant une courte période.

Le tinea corporis

Le tinea corporis (teigne) est une mycose superficielle qui induit d'importantes modifications épidermiques. Cette maladie cutanée est associée à une fonction per-

turbée de la barrière cutanée, caractérisée par une importante augmentation de la perte d'eau trans-épidermique (transepidermal water loss - TEWL) et des modifications ultrastructurelles spécifiques, parmi lesquelles la formation perturbée de bicouches lipidiques extracellulaires, l'extrusion des corps lamellaires, et le dépôt de substance grumeleuse au niveau de l'interface couche granuleuse/couche cornée (44). Dans le cas de la teigne, la prolifération épidermique augmente plusieurs fois et s'accompagne de modifications au niveau des protéines associées à la différenciation telles que les kératines, l'involucrine, la lorocrine et la filaggrine. De plus, on a rapporté une expression épidermique prononcée de la PAM hBD-2. Étant donné que la hBD-2 s'est avérée exercer une activité antifongique contre *Trichophyton rubrum*, elle pourrait être très probablement impliquée dans la défense cutanée contre des mycoses comme le tinea corporis (44).

L'acné vulgaire

L'acné vulgaire, une maladie de l'ensemble des glandes pilosébacées, se caractérise par une hyperkératose de la gaine externe des racines, par une hyperproduction de lipides sébacés et par un infiltrat périlésionnel. On considère que des anomalies de la flore microbienne sont des facteurs majeurs de la pathogenèse de l'acné vulgaire (69). Dans l'acné, l'inflammation est associée, en partie, à une colonisation canalaire anormale par *Propionibacterium acnes*. Les bactéries colonisent les follicules riches en lipides dans la peau des joues, du nez, du front, du thorax et du dos. Des biopsies effectuées dans des zones atteintes d'acné et l'immunohistochimie, ont permis de démontrer que l'expression des bêta-défensines humaines hBD-1 et hBD-2 connaissait une régulation positive dans l'épithélium lésionnel et périlésionnel et, en particulier, dans les pustules (13). De plus, on a pu montrer que *Propionibacterium acnes* pouvait induire l'expression de la hBD-2 dans les sébocytes et les kératinocytes (53, 54). L'ensemble de ces données suggère que les bêta-défensines pourraient être impliquées dans la pathogenèse de l'acné vulgaire.

La folliculite

La folliculite est une maladie courante des follicules pileux dont la manifestation inflammatoire clinique se présente sous la forme de papules et de pustules. L'examen histologique révèle que les granulocytes neutrophiles envahissent le follicule pileux et parviennent même parfois à le détruire. *Staphylococcus aureus* et *S. epidermidis* sont les bactéries le plus souvent responsables de la folliculite. Certains individus sont sujets à une infection récurrente. Auparavant, on pensait que cette maladie était due à des anomalies du système immunitaire. Cependant, seul un petit nombre de patients souffrent de déficits immunitaires classiques. C'est pourquoi on a également suggéré la possibilité d'anomalies des PAM. En effet, un rapport a montré que les peptides extraits de neutrophiles humains (*human neutrophil peptide* ou HNP) (HNP)-1-4 et la hBD-2 sont présents en grand nombre dans les lésions découlant de la folliculite superficielle. On a observé l'expression des HNP par infiltration dans les leucocytes et les pustules, alors que l'expression de la

hBD-2 s'est manifestée dans l'épiderme périlésionnel et lésionnel. Dans la folliculite superficielle, l'expression des HNP et de la hBD-2 indique que ces peptides pourraient jouer un rôle dans la défense de l'hôte contre l'infection du follicule pileux par des bactéries (62).

Les ongles

L'ongle est sensible à l'invasion microbienne et pourtant, il parvient généralement à se défendre contre l'infection. On a prouvé que la PAM LL-37 et son orthologue murin CRPAM sont présents dans les ongles de l'homme et les griffes de la souris (18). Le LL-37 est exprimé en grand nombre dans tout l'épithélium de l'ongle, y compris la cuticule, le repli cutané proximal de l'ongle et l'épithélium du lit de l'ongle. Ainsi, la présence dans les ongles, de peptides antimicrobiens actifs contre les agents pathogènes des ongles, pourrait expliquer l'aptitude de l'ensemble de l'ongle à résister à l'infection, même sans accès direct au système immunitaire cellulaire (18).

La peau sèche et la peau vieillissante

La peau sèche et la peau vieillissante sont très courantes et elles constituent les principales cibles des produits de soins cutanés. A notre connaissance, l'expression des PAM dans la peau sèche et la peau vieillissante n'a pas été examinée en détail.

La cicatrisation des plaies

Il a également été rapporté que les PAM dérivées de la peau tiennent une grande place dans les plaies et les brûlures. On dispose de plus en plus de preuves de l'induction de PAM lors de la survenue d'une plaie, et de l'aptitude de ces dernières à inciter les plaies à cicatriser. Par exemple, l'expression de la hBD-2 et du LL-37 s'est avérée connaître une régulation positive après la survenue d'une lésion cutanée (10, 19). On a détecté des taux accrus de psoriasine dans les kératinocytes entourant la plaie, ainsi que dans l'exsudat de la plaie. (46). L'altération stérile de la peau humaine a donné suite à l'expression induite de la hBD-3 par activation du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR). Cette activation du EGFR a généré des concentrations antimicrobiennes de la hBD-3 et amplifié l'activité des cultures épidermiques organotypiques contre *S. aureus*, ce qui indique que l'altération stérile initie une réponse immunitaire innée à même d'améliorer la résistance à l'infection et à la colonisation microbienne (80).

Contrairement à la régulation positive des PAM en présence d'un traumatisme et d'une blessure, quelques études ont suggéré que les taux réduits de PAM trouvés dans les brûlures et les liquides émanant de cloques des brûlures pourraient favoriser l'infection (5). Ces données indiquent l'existence d'un lien entre les brûlures et une anomalie du système immunitaire de l'hôte et, qui plus est, suggèrent que les PAM pourraient jouer un rôle thérapeutique dans la prise en charge des brûlures (5). En effet, une thérapie génique adénovirale cutanée transitoire avec le LL-37 de la cathélicidine s'est avérée efficace dans le traitement des infections de brûlures (42). De plus, on a montré que des taux réduits de LL-37 sont associés à des plaies chroniques telles que les ulcères

de jambe chroniques. L'observation que le LL-37 stimule, chez l'homme, la ré-épithélisation des plaies cutanées (33) a conduit à l'hypothèse que la réduction du taux de LL-37 dans les plaies chroniques empêche la ré-épithélisation, et pourrait ainsi leur empêcher de cicatriser. (33).

Le rôle des PAM en tant que futurs médicaments

De nombreuses études utilisant des modèles animaux ont montré qu'une surexpression des PAM se traduit par une meilleure protection contre l'infection. Par exemple, des souris transgéniques pour l'alpha-défensine humaine 5 dérivant de l'intestin résistent à l'infection et à la maladie systémique causée par l'administration orale de *Salmonella typhimurium* (73). La surexpression du LL-37 de la cathélicidine LL-37 dans des xénogreffes CF (mucoviscidose) a accru l'activité antimicrobienne du liquide à la surface des voies respiratoires (3). Des études de thérapie génique ont également montré que les kératinocytes surexprimant les bêta-défensines hBD-2, hBD-3 ou hBD-4, ainsi que les cathélicidines, font preuve d'une plus grande activité antibactérienne (11, 39, 47, 77). Ces études suggèrent qu'il peut être possible d'amplifier la défense cutanée en utilisant des kératinocytes génétiquement modifiés. L'utilisation des PAM pourrait devenir une alternative prometteuse aux antibiotiques courants pour les brûlures et les plaies chroniques. Ainsi, il existe aujourd'hui sur le marché, plusieurs succédanés de la peau obtenus par ingénierie biologique utilisés pour refermer les plaies. L'utilisation de tels succédanés de la peau est souvent associée à l'administration locale fréquente de fortes doses d'antibiotiques en vue de prévenir l'infection microbienne. Malheureusement, l'usage fréquent d'antibiotiques courants contribue au développement de microbes résistants. Qui plus est, les antibiotiques classiques ne peuvent pas être utilisés dans des approches thérapeutiques géniques puisqu'ils ne sont pas codés par des gènes. La surexpression endogène des PAM dans les succédanés de la peau pourrait constituer une autre approche thérapeutique, en évitant d'avoir à utiliser des antibiotiques exogènes. De plus, une approche par thérapie PAM-génique cutanée présente l'avantage d'une administration continue et d'une production à faible coût.

Une autre approche éventuelle à l'usage des PAM serait l'application cutanée exogène directe. Les PAM peuvent être synthétisés par des méthodes d'ingénierie biologique. Pour produire des PAM en grandes quantités, l'ADNc peut être exprimé dans des végétaux ou des microorganismes tels que des bactéries et des levures (41). Toutefois, il est possible qu'une association de PAM plutôt que d'une seule PAM soit nécessaire pour obtenir un degré d'activité antimicrobienne suffisant. La PAM à utiliser, et la concentration à adopter, pourrait varier en fonction de la maladie.

Plusieurs aspects importants doivent être abordés lorsqu'on envisage d'utiliser les PAM humaines en tant que nouveaux agents thérapeutiques. Ainsi, l'utilisation excessive des PAM ou la surexpression artificielle qu'elles induisent provoquerontelles une propagation de bactéries faisant preuve d'une résistance accrue aux PAM

humaines? On pourrait avancer l'argument que l'acquisition d'une résistance complète est peu probable puisque cela fait des milliers et des milliers d'années que les PAM protègent nos ancêtres et qu'elles sont restées actives contre de nombreuses bactéries (92). Ce phénomène est surprenant parce que les PAM sont codées génétiquement et que le taux de mutation dans les bactéries est bien plus élevé que le taux des mutations adaptatives chez les mammifères. Cela suggère que les mutations qui pourraient évoquer une résistance se sont déjà produites; de ce fait, l'utilisation de PAM humaines ne provoquerait pas une nouvelle pression sélective. Cependant, on a prouvé que certaines bactéries ont élaboré diverses stratégies pour réduire leur sensibilité aux PAM. Ces stratégies incluent la réduction de la charge négative de la surface bactérienne, la dégradation des PAM par les protéases bactériennes et l'élimination des PAM au moyen de pompes à flux sortant (68). Néanmoins, de telles modifications n'entraînent pas une résistance complète aux PAM et même les bactéries qui sont susceptibles d'utiliser ces stratégies, restent sensibles à de fortes concentrations de PAM. (68).

Un autre problème important pourrait être la survenue d'effets indésirables toxiques lors de l'application de fortes doses de PAM. Comme mentionné ci-dessus, de nombreuses PAM exercent diverses activités immunomodulatrices en plus de leur activité antimicrobienne, ce qui suggère que l'administration de fortes doses de PAM sous leur forme native pourrait avoir quelques effets indésirables. Il a, en effet, été montré que, dans un modèle murin, l'instillation intratrachéale de défensines provoquait une inflammation et un dysfonctionnement pulmonaires aigus. (94).

Une autre stratégie encourageante pour le traitement ou la prophylaxie d'infections cutanées ou d'autres infections épithéliales consiste à induire la synthèse des PAM endogènes d'une manière spécifique. Il est à noter que les bactéries de la flore commensale, tout comme les bactéries probiotiques, sont capables d'induire les PAM (14, 84). Normalement, ces bactéries n'induisent pas l'inflammation, ce qui suggère qu'il peut exister des affections qui provoquent une induction des PAM sans inflammation. De ce fait, il serait intéressant d'identifier des produits microbiens qui induisent l'expression de PAM sans provoquer de réactions inflammatoires. De telles molécules, lorsque appliquées localement, pourraient initier l'induction des PAM dans l'épithélium, à l'endroit approprié et dans le compartiment cellulaire approprié, et améliorer ainsi la résistance à l'infection. De plus, le développement d'une résistance bactérienne serait peu probable puisque cette stratégie ressemble à ce qu'il se produit in vivo quand des microorganismes induisent la production locale des PAM. Des preuves que l'induction spécifique des PAM peut aider à prévenir l'infection ont récemment été obtenues dans le cadre d'une étude ayant signalé que le traitement oral de lapins par le butyrate avait induit l'expression de la cathélicidine CAP-18 dans l'épithélium colique et encouragé l'élimination de *Shigella* (71).

Conclusion

On dispose de plus en plus de preuves que les PAM jouent un rôle important en protégeant la peau et les autres surfaces épithéliales contre les infections. La production constitutive ainsi qu'inductible des PAM offre une réponse rapide pour lutter contre les microorganismes envahisseurs. De ce fait, une hypothèse intéressante est que les PAM sont cruciales à la survie des êtres humains. La découverte des PAM nous donne la chance de développer de meilleures thérapies antimicrobiennes reposant sur les « antibiotiques naturels » conçus durant

l'évolution pour lutter efficacement contre l'infection. Notre futur défi sera de comprendre le rôle des PAM dans les maladies infectieuses et d'évaluer leur utilisation en tant que nouvelle classe d'antibiotiques. Cependant, le problème théorique du développement d'une résistance des agents pathogènes aux PAM doit être abordé en profondeur avant que les PAM puissent être utilisées dans la pratique clinique.

Références

- 1 - Aberg, K. M., M. Q. Man, R. L. Gallo, T. Ganz, D. Crumrine, B. E. Brown, E. H. Choi, D. K. Kim, J. M. Schroder, K. R. Feingold, and P. M. Elias. 2008. Co-regulation and interdependence of the mammalian epidermal permeability and antimicrobial barriers. *J Invest Dermatol*. **128**: 917-25.
- 2 - Agerberth, B., H. Gunne, J. Odeberg, P. Kogner, H. G. Boman, and G. H. Gudmundsson. 1995. FALL-39, a putative human peptide antibiotic, is cysteine-free and expressed in bone marrow and testis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **92**: 195-9.
- 3 - Bals, R., D. J. Weiner, R. L. Meegalla, and J. M. Wilson. 1999. Transfer of a cathelicidin peptide antibiotic gene restores bacterial killing in a cystic fibrosis xenograft model. *J Clin Invest*. **103**: 1113-7.
- 4 - Bals, R., and J. M. Wilson. 2003. Cathelicidins—a family of multifunctional antimicrobial peptides. *Cell Mol Life Sci*. **60**: 711-20.
- 5 - Bhat, S., and S. Milner. 2007. Antimicrobial peptides in burns and wounds. *Curr Protein Pept Sci*. **8**: 506-20.
- 6 - Boguniewicz, M., and D. Y. Leung. 2006. 10. Atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. **117**: 5475-80.
- 7 - Boman, H. G. 2003. Antibacterial peptides: basic facts and emerging concepts. *J Intern Med*. **254**: 197-215.
- 8 - Bowdish, D. M., D. J. Davidson, Y. E. Lau, K. Lee, M. G. Scott, and R. E. Hancock. 2005. Impact of LL-37 on anti-infective immunity. *J Leukoc Biol*. **77**: 451-9.
- 9 - Brogden, K. A. 2005. Antimicrobial peptides: pore formers or metabolic inhibitors in bacteria? *Nat Rev Microbiol*. **3**: 238-50.
- 10 - Butmarc, J., T. Yufit, P. Carson, and V. Falanga. 2004. Human beta-defensin-2 expression is increased in chronic wounds. *Wound Repair Regen*. **12**: 439-43.
- 11 - Carretero, M., M. Del Rio, M. Garcia, M. J. Escamez, I. Mirones, L. Rivas, C. Balague, J. L. Jorcano, and F. Larcher. 2004. A cutaneous gene therapy approach to treat infection through keratinocyte-targeted overexpression of antimicrobial peptides. *Faseb J*. **18**: 1931-3.
- 12 - Chen, X., F. Niyonsaba, H. Ushio, M. Hara, H. Yokoi, K. Matsumoto, H. Saito, I. Nagaoka, S. Ikeda, K. Okumura, and H. Ogawa. 2007. Antimicrobial peptides human beta-defensin (hBD)-3 and hBD-4 activate mast cells and increase skin vascular permeability. *Eur J Immunol*. **37**: 434-44.
- 13 - Chronnell, C. M., L. R. Ghali, R. S. Ali, A. G. Quinn, D. B. Holland, J. J. Bull, W. J. Cunliffe, I. A. McKay, M. P. Philpott, and S. Muller-Rover. 2001. Human beta defensin-1 and -2 expression in human pilosebaceous units: upregulation in acne vulgaris lesions. *J Invest Dermatol*. **117**: 1120-5.
- 14 - Chung, W. O., and B. A. Dale. 2004. Innate immune response of oral and foreskin keratinocytes: utilization of different signaling pathways by various bacterial species. *Infect Immun*. **72**: 352-8.
- 15 - Cole, A. M., H. I. Liao, O. Stuchlik, J. Tilan, J. Pohl, and T. Ganz. 2002. Cationic polypeptides are required for antibacterial activity of human airway fluid. *J Immunol*. **169**: 6985-91.
- 16 - de Jongh, G. J., P. L. Zeeuwen, M. Kucharekova, R. Pfundt, P. G. van der Valk, W. Blok, A. Dogan, P. S. Hiemstra, P. C. van de Kerkhof, and J. Schalkwijk. 2005. High expression levels of keratinocyte antimicrobial proteins in psoriasis compared with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. **125**: 1163-73.
- 17 - De, Y., Q. Chen, A. P. Schmidt, G. M. Anderson, J. M. Wang, J. Wooters, J. J. Oppenheim, and O. Chertov. 2000. LL-37, the neutrophil granule- and epithelial cell-derived cathelicidin, utilizes formyl peptide receptor-like 1 (FPR1) as a receptor to chemoattract human peripheral blood neutrophils, monocytes, and T cells. *J Exp Med*. **192**: 1069-74.
- 18 - Dorschner, R. A., B. Lopez-Garcia, J. Massie, C. Kim, and R. L. Gallo. 2004. Innate immune defense of the nail unit by antimicrobial peptides. *J Am Acad Dermatol*. **50**: 343-8.
- 19 - Dorschner, R. A., V. K. Pestonjans, S. Tamakuwala, T. Ohtake, J. Rudisill, V. Nizet, B. Agerberth, G. H. Gudmundsson, and R. L. Gallo. 2001. Cutaneous injury induces the release of cathelicidin anti-microbial peptides active against group A Streptococcus. *J Invest Dermatol*. **117**: 91-7.
- 20 - Elias, P. M. 2005. Stratum corneum defensive functions: an integrated view. *J Invest Dermatol*. **125**: 183-200.
- 21 - Ellison, R. T., 3rd, and T. J. Gieh. 1991. Killing of gram-negative bacteria by lactoferrin and lysozyme. *J Clin Invest*. **88**: 1080-91.
- 22 - Fleming, A. 1922. On a remarkable Bacteriolytic Element found in Tissues and Secretions. *Proc. Roy. Soc. (London)*. **93**: 306-310.
- 23 - Frohm, M., B. Agerberth, G. Ahangari, M. Stahle-Backdahl, S. Liden, H. Wigzell, and G. H. Gudmundsson. 1997. The expression of the gene coding for the antibacterial peptide LL-37 is induced in human keratinocytes during inflammatory disorders. *J Biol Chem*. **272**: 15258-63.
- 24 - Glaser, R., J. Harder, H. Lange, J. Bartels, E. Christophers, and J. M. Schroder. 2005. Antimicrobial psoriasin (S100A7) protects human skin from *Escherichia coli* infection. *Nat Immunol*. **6**: 57-64.
- 25 - Gordon, Y. J., L. C. Huang, E. G. Romanowski, K. A. Yates, R. J. Proske, and A. M. McDermott. 2005. Human cathelicidin (LL-37), a multifunctional peptide, is expressed by ocular surface epithelia and has potent antibacterial and antiviral activity. *Curr Eye Res*. **30**: 385-94.
- 26 - Gudmundsson, G. H., B. Agerberth, J. Odeberg, T. Bergman, B. Olsson, and R. Salcedo. 1996. The human gene FALL39 and processing of the cathelin precursor to the antibacterial peptide LL-37 in granulocytes. *Eur J Biochem*. **238**: 325-32.
- 27 - Harder, J., J. Bartels, E. Christophers, and J. M. Schroder. 2001. Isolation and characterization of human beta-defensin-3, a novel human inducible peptide antibiotic. *J Biol Chem*. **276**: 5707-13.
- 28 - Harder, J., J. Bartels, E. Christophers, and J. M. Schroder. 1997. A peptide antibiotic from human skin. *Nature*. **387**: 861.
- 29 - Harder, J., U. Meyer-Hoffert, K. Wehkamp, L. Schwichtenberg, and J. M. Schroder. 2004. Differential gene induction of human beta-defensins (hBD-1, -2, -3, and -4) in keratinocytes is inhibited by retinoic acid. *J Invest Dermatol*. **123**: 522-9.
- 30 - Harder, J., and J. M. Schroder. 2005. Psoriatic scales: a promising source for the isolation of human skin-derived antimicrobial proteins. *J Leukoc Biol*. **77**: 476-86.
- 31 - Harder, J., and J. M. Schroder. 2002. RNase 7, a novel innate immune defense antimicrobial protein of healthy human skin. *J Biol Chem*. **277**: 46779-84.
- 32 - Hazrati, E., B. Galen, W. Lu, W. Wang, Y. Ouyang, M. J. Keller, R. I. Lehrer, and B. C. Herold. 2006. Human alpha- and beta-defensins block multiple steps in herpes simplex virus infection. *J Immunol*. **177**: 8658-66.
- 33 - Heilborn, J. D., M. F. Nilsson, G. Kratz, G. Weber, O. Sorensen, N. Borregaard, and M. Stahle-Backdahl. 2003. The cathelicidin anti-microbial peptide LL-37 is involved in re-epithelialization of human skin wounds and is lacking in chronic ulcer epithelium. *J Invest Dermatol*. **120**: 379-89.
- 34 - Henseler, T., and E. Christophers. 1995. Disease comorbidity in psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. **32**: 982-6.
- 35 - Hollox, E. J., U. Huffmeier, P. L. Zeeuwen, R. Palla, J. Lascorz, D. Rodijk-Olthuis, P. C. van de Kerkhof, H. Traupe, G. de Jongh, M. D. Heijer, A. Reis, J. A. Armour, and J. Schalkwijk. 2007. Psoriasis is associated with increased beta-defensin genomic copy number. *Nat Genet*.
- 36 - Howell, M. D., R. L. Gallo, M. Boguniewicz, J. F. Jones, C. Wong, J. E. Streib, and D. Y. Leung. 2006. Cytokine milieu of atopic dermatitis skin subverts the innate immune response to vaccinia virus. *Immunity*. **24**: 341-8.
- 37 - Howell, M. D., J. F. Jones, K. O. Kisich, J. E. Streib, R. L. Gallo, and D. Y. Leung. 2004. Selective killing of vaccinia virus by LL-37: implications for eczema vaccinatum. *J Immunol*. **172**: 1763-7.
- 38 - Howell, M. D., N. Novak, T. Bieber, S. Pastore, G. Girolomoni, M. Boguniewicz, J. Streib, C. Wong, R. L. Gallo, and D. Y. Leung. 2005. Interleukin-10 downregulates anti-microbial peptide expression in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. **125**: 738-45.
- 39 - Huang, G. T., H. B. Zhang, D. Kim, L. Liu, and T. Ganz. 2002. A model for antimicrobial gene therapy: demonstration of human beta-defensin 2 antimicrobial activities in vivo. *Hum Gene Ther*. **13**: 2017-25.
- 40 - Huang, Y. C., Y. M. Lin, T. W. Chang, S. J. Wu, Y. S. Lee, M. D. Chang, C. Chen, S. H. Wu, and Y. D. Liao. 2007. The flexible and clustered lysine residues of human ribonuclease 7 are critical for membrane permeability and antimicrobial activity. *J Biol Chem*. **282**: 4626-33.
- 41 - Ingham, A. B., and R. J. Moore. 2007. Recombinant production of antimicrobial peptides in heterologous microbial systems. *Biotechnol Appl Biochem*. **47**: 1-9.
- 42 - Jacobsen, E., D. Mittler, T. Hirsch, A. Gerhards, M. Lehnhardt, B. Voss, H. U. Steinau, and L. Steintraesser. 2005. Transient cutaneous adenoviral gene therapy with human host defense peptide hCAP-18/LL-37 is effective for the treatment of burn wound infections. *Gene Ther*. **12**: 1494-502.
- 43 - Jang, B. C., K. J. Lim, M. H. Suh, J. G. Park, and S. I. Suh. 2007. Dexamethasone suppresses interleukin-1beta-induced human beta-defensin 2 mRNA expression: involvement of p38 MAPK, JNK, MKP-1, and NF-kappaB transcriptional factor in A549 cells. *FEMS Immunol Med Microbiol*. **51**: 171-84.
- 44 - Jensen, J. M., S. Pfeiffer, T. Akaki, J. M. Schroder, M. Kleine, C. Neumann, E. Proksch, and J. Brasch. 2007. Barrier function, epidermal differentiation, and human beta-defensin 2 expression in tinea corporis. *J Invest Dermatol*. **127**: 1720-7.
- 45 - Kern, R. A., M. J. Kingkade, S. F. Kern, and O. K. Behrens. 1951. Characterization of the action of lysozyme on *Staphylococcus aureus* and on *Micrococcus lysodeikticus*. *J Bacteriol*. **61**: 171-8.
- 46 - Lee, K. C., and R. L. Eckert. 2007. S100A7 (Psoriasin)—mechanism of antibacterial action in wounds. *J Invest Dermatol*. **127**: 945-57.
- 47 - Lee, P. H., T. Ohtake, M. Zaiou, M. Murakami, J. A. Rudisill, K. H. Lin, and R. L. Gallo. 2005. Expression of an additional cathelicidin antimicrobial peptide protects against bacterial skin infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **102**: 3750-5.
- 48 - Lehrer, R. I., and T. Ganz. 2002. Cathelicidins: a family of endogenous antimicrobial peptides. *Curr Opin Hematol*. **9**: 18-22.
- 49 - Lohner, K., and S. E. Blondelle. 2005. Molecular mechanisms of membrane perturbation by antimicrobial peptides and the use of biophysical studies in the design of novel peptide antibiotics. *Comb Chem High Throughput Screen*. **8**: 241-56.
- 50 - Madsen, P., H. H. Rasmussen, H. Leffers, B. Honore, K. Dejgaard, E. Olsen, J. Kiil, E. Walbum, A. H. Andersen, B. Basse, and et al. 1991. Molecular cloning, occurrence, and expression of a novel partially secreted protein "psoriasin" that is highly up-regulated in psoriatic skin. *J Invest Dermatol*. **97**: 701-12.

- 51 - **Maisetta, G., G. Batoni, S. Esin, W. Florio, D. Bottai, F. Favilli, and M. Campa.** 2006. In vitro bactericidal activity of human beta-defensin 3 against multidrug-resistant nosocomial strains. *Antimicrob Agents Chemother.* **50:** 806-9.
- 52 - **Meyer, J. E., J. Harder, T. Gorogh, J. B. Weise, S. Schubert, D. Janssen, and S. Maune.** 2004. Human beta-defensin-2 in oral cancer with opportunistic *Candida* infection. *Anticancer Res.* **24:** 1025-30.
- 53 - **Nagy, I., A. Pivarcsi, K. Kis, A. Koreck, L. Bodai, A. McDowell, H. Seltmann, S. Patrick, C. C. Zouboulis, and L. Kemeny.** 2006. Propionibacterium acnes and lipopolysaccharide induce the expression of antimicrobial peptides and proinflammatory cytokines/chemokines in human sebocytes. *Microbes Infect.* **8:** 2195-205.
- 54 - **Nagy, I., A. Pivarcsi, A. Koreck, M. Szell, E. Urban, and L. Kemeny.** 2005. Distinct strains of Propionibacterium acnes induce selective human beta-defensin-2 and interleukin-8 expression in human keratinocytes through toll-like receptors. *J Invest Dermatol.* **124:** 931-8.
- 55 - **Niyonsaba, F., K. Iwabuchi, H. Matsuda, H. Ogawa, and I. Nagaoka.** 2002. Epithelial cell-derived human beta-defensin-2 acts as a chemotaxin for mast cells through a pertussis toxin-sensitive and phospholipase C-dependent pathway. *Int Immunol.* **14:** 421-6.
- 56 - **Niyonsaba, F., H. Ogawa, and I. Nagaoka.** 2004. Human beta-defensin-2 functions as a chemotactic agent for tumour necrosis factor-alpha-treated human neutrophils. *Immunology.* **111:** 273-81.
- 57 - **Niyonsaba, F., A. Someya, M. Hirata, H. Ogawa, and I. Nagaoka.** 2001. Evaluation of the effects of peptide antibiotics human beta-defensins-1/-2 and LL-37 on histamine release and prostaglandin D(2) production from mast cells. *Eur J Immunol.* **31:** 1066-75.
- 58 - **Nizet, V., T. Ohtake, X. Lauth, J. Trowbridge, J. Rudisill, R. A. Dorschner, V. Pestonjamas, J. Piraino, K. Huttner, and R. L. Gallo.** 2001. Innate antimicrobial peptide protects the skin from invasive bacterial infection. *Nature.* **414:** 454-7.
- 59 - **Nomura, I., E. Goleva, M. D. Howell, Q. A. Hamid, P. Y. Ong, C. F. Hall, M. A. Darst, B. Gao, M. Boguniewicz, J. B. Travers, and D. Y. Leung.** 2003. Cytokine milieu of atopic dermatitis, as compared to psoriasis, skin prevents induction of innate immune response genes. *J Immunol.* **171:** 3262-9.
- 60 - **Ogawa, H., H. Miyazaki, and M. Kimura.** 1971. Isolation and characterization of human skin lysozyme. *J Invest Dermatol.* **57:** 111-6.
- 61 - **Ong, P. Y., T. Ohtake, C. Brandt, I. Strickland, M. Boguniewicz, T. Ganz, R. L. Gallo, and D. Y. Leung.** 2002. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med.* **347:** 1151-60.
- 62 - **Oono, T., W. K. Huh, Y. Shirafuji, H. Akiyama, and K. Iwatsuki.** 2003. Localization of human beta-defensin-2 and human neutrophil peptides in superficial folliculitis. *Br J Dermatol.* **148:** 188-91.
- 63 - **Oppenheim, J. J., and D. Yang.** 2005. Alarmins: chemotactic activators of immune responses. *Curr Opin Immunol.* **17:** 359-65.
- 64 - **Oren, A., T. Ganz, L. Liu, and T. Meerloo.** 2003. In human epidermis, beta-defensin 2 is packaged in lamellar bodies. *Exp Mol Pathol.* **74:** 180-2.
- 65 - **Papini, M., S. Simonetti, S. Franceschini, L. Scaringi, and M. Binazzi.** 1982. Lysozyme distribution in healthy human skin. *Arch Dermatol Res.* **272:** 167-70.
- 66 - **Park, Y., and K. S. Hahn.** 2005. Antimicrobial peptides (AMPs): peptide structure and mode of action. *J Biochem Mol Biol.* **38:**507-16.
- 67 - **Pazgier, M., D. M. Hoover, D. Yang, W. Lu, and J. Lubkowski.** 2006. Human beta-defensins. *Cell Mol Life Sci.* **63:** 1294-313.
- 68 - **Peschel, A., and H. G. Sahl.** 2006. The co-evolution of host cationic antimicrobial peptides and microbial resistance. *Nat Rev Microbiol.* **4:** 529-36.
- 69 - **Philpott, M. P.** 2003. Defensins and acne. *Mol Immunol.* **40:** 457-62.
- 70 - **Quinones-Mateu, M. E., M. M. Lederman, Z. Feng, B. Chakraborty, J. Weber, H. R. Rangel, M. L. Marotta, M. Mirza, B. Jiang, P. Kiser, K. Medvik, S. F. Sieg, and A. Weinberg.** 2003. Human epithelial beta-defensins 2 and 3 inhibit HIV-1 replication. *Aids.* **17:** F39-48.
- 71 - **Raqib, R., P. Sarker, P. Bergman, G. Ara, M. Lindh, D. A. Sack, K. M. Nasirul Islam, G. H. Gudmundsson, J. Andersson, and B. Agerberth.** 2006. From the Cover: Improved outcome in shigellosis associated with butyrate induction of an endogenous peptide antibiotic. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **103:** 9178-83.
- 72 - **Sahly, H., S. Schubert, J. Harder, P. Rautenberg, U. Ullmann, J. Schroder, and R. Podschun.** 2003. Burkholderia is highly resistant to human Beta-defensin 3. *Antimicrob Agents Chemother.* **47:** 1739-41.
- 73 - **Salzman, N. H., D. Ghosh, K. M. Huttner, Y. Paterson, and C. L. Bevins.** 2003. Protection against enteric salmonellosis in transgenic mice expressing a human intestinal defensin. *Nature.* **422:** 522-6.
- 74 - **Schitteck, B., R. Hipfel, B. Sauer, J. Bauer, H. Kalbacher, S. Stevanovic, M. Schirle, K. Schroeder, N. Blin, F. Meier, G. Rassner, and C. Garbe.** 2001. Dermcidin: a novel human antibiotic peptide secreted by sweat glands. *Nat Immunol.* **2:** 1133-7.
- 75 - **Schon, M. P., and W. H. Boehncke.** 2005. Psoriasis. *N Engl J Med.* **352:**1899-912.
- 76 - **Schroder, J. M., and J. Harder.** 1999. Human beta-defensin-2. *Int J Biochem Cell Biol.* **31:** 645-51.
- 77 - **Smiley, A. K., J. Gardner, J. M. Klingenberg, A. N. Neely, and D. M. Supp.** 2007. Expression of human beta defensin 4 in genetically modified keratinocytes enhances antimicrobial activity. *J Burn Care Res.* **28:** 127-32.
- 78 - **Sorensen, O. E., P. Follin, A. H. Johnsen, J. Calafat, G. S. Tjabringa, P. S. Hiemstra, and N. Borregaard.** 2001. Human cathelicidin, hCAP-18, is processed to the antimicrobial peptide LL-37 by extracellular cleavage with proteinase 3. *Blood.* **97:** 3951-9.
- 79 - **Sorensen, O. E., D. R. Thapa, A. Rosenthal, L. Liu, A. A. Roberts, and T. Ganz.** 2005. Differential Regulation of {beta}-Defensin Expression in Human Skin by Microbial Stimuli. *J Immunol.* **174:** 4870-9.
- 80 - **Sorensen, O. E., D. R. Thapa, K. M. Roupe, E. V. Valore, U. Sjobring, A. A. Roberts, A. Schmidtchen, and T. Ganz.** 2006. Injury-induced innate immune response in human skin mediated by transactivation of the epidermal growth factor receptor. *J Clin Invest.* **116:** 1878-85.
- 81 - **Tjabringa, G. S., D. K. Ninaber, J. W. Drijfhout, K. F. Rabe, and P. S. Hiemstra.** 2006. Human cathelicidin LL-37 is a chemoattractant for eosinophils and neutrophils that acts via formyl-peptide receptors. *Int Arch Allergy Immunol.* **140:** 103-12.
- 82 - **Turner, J., Y. Cho, N. N. Dinh, A. J. Waring, and R. I. Lehrer.** 1998. Activities of LL-37, a cathelin-associated antimicrobial peptide of human neutrophils. *Antimicrob Agents Chemother.* **42:** 2206-14.
- 83 - **Wang, T. T., F. P. Nestel, V. Bourdeau, Y. Nagai, Q. Wang, J. Liao, L. Tavera-Mendoza, R. Lin, J. W. Hanrahan, S. Mader, and J. H. White.** 2004. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol.* **173:** 2909-12.
- 84 - **Wehkamp, J., J. Harder, K. Wehkamp, B. Wehkamp-von Meissner, M. Schlee, C. Enders, U. Sonnenborn, S. Nuding, S. Bengmark, K. Fellermann, J. M. Schroder, and E. F. Stange.** 2004. NF-kappaB- and AP-1-mediated induction of human beta defensin-2 in intestinal epithelial cells by Escherichia coli Nissle 1917: a novel effect of a probiotic bacterium. *Infect Immun.* **72:** 5750-8.
- 85 - **Wiese, A., T. Gutsmann, and U. Seydel.** 2003. Towards antibacterial strategies: studies on the mechanisms of interaction between antibacterial peptides and model membranes. *J Endotoxin Res.* **9:** 67-84.
- 86 - **Wolk, K., S. Kunz, E. Witte, M. Friedrich, K. Asadullah, and R. Sabat.** 2004. IL-22 increases the innate immunity of tissues. *Immunity.* **21:** 241-54.
- 87 - **Wu, Z., D. M. Hoover, D. Yang, C. Boulegue, F. Santamaria, J. J. Oppenheim, J. Lubkowski, and W. Lu.** 2003. Engineering disulfide bridges to dissect antimicrobial and chemotactic activities of human beta-defensin 3. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **100:** 8880-5.
- 88 - **Yang, D., O. Chertov, S. N. Bykovskaia, Q. Chen, M. J. Buffo, J. Shogan, M. Anderson, J. M. Schroder, J. M. Wang, O. M. Howard, and J. J. Oppenheim.** 1999. Beta-defensins: linking innate and adaptive immunity through dendritic and T cell CCR6. *Science.* **286:** 525-8.
- 89 - **Yeaman, M. R., and N. Y. Yount.** 2003. Mechanisms of antimicrobial peptide action and resistance. *Pharmacol Rev.* **55:** 27-55.
- 90 - **Yount, N. Y., A. S. Bayer, Y. Q. Xiong, and M. R. Yeaman.** 2006. Advances in antimicrobial peptide immunobiology. *Biopolymers.* **84:** 435-58.
- 91 - **Zanetti, M.** 2004. Cathelicidins, multifunctional peptides of the innate immunity. *J Leukoc Biol.* **75:** 39-48.
- 92 - **Zasloff, M.** 2002. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature.* **415:** 389-95.
- 93 - **Zasloff, M.** 1987. Magainins, a class of antimicrobial peptides from *Xenopus* skin: isolation, characterization of two active forms, and partial cDNA sequence of a precursor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **84:** 5449-53.
- 94 - **Zhang, H., G. Porro, N. Orzech, B. Mullen, M. Liu, and A. S. Slutsky.** 2001. Neutrophil defensins mediate acute inflammatory response and lung dysfunction in dose-related fashion. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* **280:** L947-54.

L'actualité dermatologique

DANIEL WALLACH
(Paris - France)

CANCERS CUTANÉS

Pathogénie des cancers cutanés chez les transplantés d'organe

Ho WL, Murphy GM.

**Update on the pathogenesis of post-transplant skin cancer
in renal transplant recipients.**

Br J Dermatol 2008; 158 : 217-224.

En Europe et aux Etats-Unis, 35000 personnes bénéficient chaque année d'une transplantation d'organe (rein surtout, cœur, foie) et vivront de nombreuses années avec une immunosuppression chronique. A mesure que des progrès ont été réalisés dans les autres domaines, les cancers cutanés sont devenus une cause majeure de morbidité et de mortalité chez ces patients. Bien que tous les cancers soient augmentés chez les transplantés d'organe, le problème essentiel est celui des carcinomes épidermoïdes (CE). Le risque de CE est augmenté de 250 fois sur ce terrain. En Australie, 70 à 80 % des receveurs d'organe développeront au moins un carcinome épidermoïde, et ceci d'autant plus vite qu'ils ont été transplantés à un âge avancé, c'est-à-dire avec une exposition solaire cumulée importante. 90 % de ces CE surviennent en zone photo-exposée, ce qui souligne le rôle de l'immunosuppression UV-induite.

Le facteur essentiel de la cancérogenèse cutanée, y compris chez les patients immunodéprimés, reste l'exposition aux ultra-violet. De fait, les UV se comportent comme des carcinogènes complets, capables de stimuler à la fois l'initiation (mutations dans l'ADN), la promotion (altération des oncogènes comme p53 et RAS) et la progression (effets directs sur le système immunitaire) des cancers cutanés. Il faut donc en pratique continuer à considérer l'exposition solaire comme le facteur cancérogène cutané essentiel, et insister sur la nécessité de la photoprotection et du dépistage régulier. Les médicaments immunosuppresseurs jouent également un rôle important. On attache

beaucoup d'attention au fait que certains d'entre eux pourraient être moins cancérogènes que d'autres, voire posséder des propriétés anticancéreuses. Ainsi, on étudie actuellement le bénéfice qui pourrait résulter de l'utilisation de sirolimus ou d'évérolimus, qui apparaissent plus intéressants de ce point de vue que les inhibiteurs de calcineurine largement utilisés jusqu'à présent. Des virus oncogènes constituent le troisième facteur de cancérogenèse cutanée des transplantés. Certaines souches d'HPV, comme HPV77, seraient particulièrement en cause. On sait qu'il existe actuellement des vaccins efficaces contre les HPV responsables de cancers génitaux. Peut-être en sera-t-il un jour de même pour les cancers des transplantés? Enfin les auteurs rappellent l'importance de la constitution génétique pour la protection contre les cancers cutanés. Les enzymes de réparation de l'ADN, ainsi que les stimulants d'une mélanogenèse efficace, pourraient constituer les traitements de l'avenir pour éviter aux transplantés d'organe la dramatique survenue de cancers cutanés.

COUPS DE SOLEIL

Un rôle pour l'inflammasome en dermatologie

**Feldmeyer L, Keller M, Niklaus G, Hohl D,
Werner S, Beer HD.**

**The inflammasome mediates UVB-induced activation and
secretion of interleukin-1beta by keratinocytes.**

Curr Biol 2007; 17 : 1140-5.

Faustin B, Reed JC.

Sunburned skin activates inflammasomes.

Trends Cell Biol 2008; 18: 4-8.

L'inflammasome est un complexe moléculaire récemment découvert par l'équipe du Pr Tschopp à Zurich.

L'activation de l'inflammasome à partir de récepteurs aux pathogènes appelés NALP, aboutit au recrutement et à l'activation par dimérisation de la caspase-1. Cette enzyme induit la sécrétion d'interleukine 1 à partir de son précurseur. Le récepteur NALP3 est identique à la cryopyrine et est impliqué dans trois maladies auto-inflammatoires qui concernent à la fois la rhumatologie et la dermatologie, et qu'on appelle maintenant des cryopirinopathies: l'urticaire au froid familiale, le syndrome de Muckle et Wells, le syndrome CINCA ou NOMID. Surtout, l'inflammasome NALP3 est activé par des cristaux d'urate de sodium et est impliqué dans l'inflammation de la goutte. Des essais d'anti-rIL1 recombinant (anakinra) se sont avérés positifs dans des cas particuliers de ces affections. Ainsi l'inflammasome apparaît comme la première ligne de défense cellulaire aux stress ou «signaux de danger», qu'ils soient infectieux, biochimiques, traumatiques ou autres.

La réaction aiguë aux UVB, ou coup de soleil, fait intervenir l'IL-1. L. Feldmeyer et coll analysent le mécanisme moléculaire de cette inflammation kératinocytaire. Cette équipe montre que les kératinocytes expriment l'ensemble des constituants de l'inflammasome, à savoir les récepteurs de stress, les caspases et les cytokines. L'irradiation par les UVB *in vitro* entraîne une augmentation du calcium intra-cellulaire, suivie de l'assemblage des constituants de l'inflammasome, de l'activation de la caspase-1 et de la sécrétion d'IL-1 β , responsable direct de l'inflammation. Cette découverte importante confirme que les kératinocytes possèdent toutes les caractéristiques des cellules immunocompétentes, et que la machinerie de l'inflammasome est impliquée dans l'inflammation cutanée. Il est probable que cette implication de l'inflammasome sera mise en évidence dans d'autres situations cliniques. Cela a déjà été montré récemment pour l'hyper-sensibilité de contact (Watanabe H et al, *J Invest Dermatol* 2007; 127: 1956-1963).

DERMATITE ATOPIQUE

Les cytokines TH2 diminuent la filaggrine

Howell MD, Kim BE, Gao P, et al.

Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression.

J Allergy Clin Immunol 2007; 120: 150-155.

La découverte de mutations de la filaggrine chez un certain nombre de patients européens atopiques a relancé les recherches sur la dermatite atopique et notamment sur le lien entre les anomalies immunologiques et les anomalies épidermiques. Ce lien est complexe, et le fait que nombre de patients atopiques ne soient pas porteurs des mutations de la filaggrine n'a pas reçu d'explication satisfaisante. Certaines études ont suggéré que les patients mutés avaient la peau plus sèche, une DA plus grave, et plus fréquemment un asthme allergique, mais on manque encore de données à grande échelle, et de données portant sur des populations différentes. Ces auteurs américains se sont intéressés à l'expression de la filaggrine chez des patients atopiques dont la plupart n'ont aucune mutation de la filaggrine. Ils ont étudié 30 adultes atopiques (dont 17 «européens-américains»), et à titre de témoins 39 adultes

normaux et 6 patients atteints de lichen plan. Dans tout ce groupe, seulement 5 patients sont hétérozygotes pour une des mutations connues de la filaggrine: 3 atopiques et 2 sujets témoins, tous d'ethnie européenne. Cette première donnée montre dans ce groupe l'absence d'association entre l'allèle muté et la dermatite atopique.

Malgré l'absence de mutation, la filaggrine est diminuée dans la peau des patients atopiques, de façon plus nette en peau atteinte. Les trois patients mutés ont les taux les plus bas, mais plusieurs patients non mutés ont une filaggrine également diminuée. Les auteurs ont complété ces données *in vivo* par l'étude *in vitro* de l'influence de cytokines inflammatoires TH2, l'IL4 et l'IL13, sur l'expression de la filaggrine par les kératinocytes. Ils montrent que ces cytokines, qui sont surexprimées dans la peau atopique, inhibent de façon importante l'expression de la filaggrine, à la fois dans les kératinocytes peu différenciés (avec très peu de filaggrine) et dans les kératinocytes différenciés où la filaggrine est abondamment exprimée. Ils concluent donc que l'anomalie épidermique consistant en une diminution de la filaggrine est consécutive à l'inflammation atopique. Les mutations du gène de la filaggrine peuvent probablement accentuer le déficit en filaggrine, mais celui-ci apparaît plus souvent lié à l'inflammation, chez des sujets génétiquement non déficients.

ECZÉMA

Les mystères des eczémats inclassables

Li LF, Liu G, Wang J.

Prognosis of unclassified eczema: a follow-up study.

Arch Dermatol 2008; 144: 160-4.

Le diagnostic d'eczéma est fréquemment porté en pratique. Ensuite débute la difficile enquête étiologique. Les dermatologues cliniciens, fréquemment frustrés par la négativité de cette enquête, seront reconnaissants à cette équipe de Pékin de nous faire part de leur expérience dans ce domaine difficile mais quotidien. Ils ont étudié 599 patients adultes atteints d'eczéma qui leur étaient adressés pour des patch tests, qui ont pu être explorés, et revus un an après. Un des intérêts de ce travail est que les auteurs ont certes pratiqué des patch tests, mais ont aussi évalué leur pertinence. Si un allergène est positif en patch test, mais que son éviction n'apporte aucune amélioration, ou encore si son application quotidienne est bien tolérée, on ne conclura pas à un eczéma de contact. Sur 599 patients, 262 avaient un eczéma de contact, 14 une dermatite atopique (il s'agissait d'adultes adressés pour des patch tests, ce qui explique ce faible nombre), 131 une autre forme d'eczéma caractérisé (dermite d'irritation, dermites séborrhéiques, ...) et donc 192 patients, soit un tiers de l'effectif, avaient un eczéma «inclassable». Les auteurs ne proposent pas de description des patients présentant cet eczéma non spécifique, mais insistent sur son mauvais pronostic, puisqu'après un an seulement 15% des patients en sont guéris. 11% des patients avec un eczéma non spécifique ont un terrain atopique, et 72% ont au moins un patch test positif dans la batterie standard européenne, mais il s'agit de tests non pertinents et ces eczémats sont donc «ni atopiques ni

de contact ». On note également que 43 % de ces patients ont une ichtyose (probablement une sécheresse cutanée) et 12,5% un antécédent d'allergie médicamenteuse. On peut donc conclure que l'eczéma non spécifique existe, que son pronostic est médiocre, et que des investigations supplémentaires sont nécessaires pour mieux le connaître et mieux le traiter.

LYMPHOMES CUTANÉS B

La gravité particulière des lymphomes B à grandes cellules des jambes

Senff NJ, Hoefnagel JJ, Neelis KJ, Vermeer MH, Noordijk EM, Willemze R; Dutch Cutaneous Lymphoma Group. Results of radiotherapy in 153 primary cutaneous B-Cell lymphomas classified according to the WHO-EORTC classification.

Arch Dermatol 2007; 143: 1520-6.

Grange F, Beylot-Barry M, Courville P, et al. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type: clinicopathologic features and prognostic analysis in 60 cases.

Arch Dermatol 2007; 143: 1144-50.

La classification consensuelle des lymphomes cutanés publiée en 2005 par les experts réunis de l'OMS et de l'EORTC, classification appelée WHO-EORTC, est considérée comme un progrès important et ces deux articles en sont une illustration. Le groupe néerlandais d'étude des lymphomes cutanés publie les résultats de la radiothérapie comme traitement de première intention des lymphomes cutanés B. En vingt ans, 153 patients ont été traités, avec une dose moyenne de 40 Grays. Ce traitement a été remarquablement efficace, entraînant une rémission complète chez 151 des patients. Lorsqu'on analyse l'évolution ultérieure, c'est-à-dire les rechutes et la survie, les trois groupes de la nouvelle classification WHO-EORTC apparaissent nettement différents : pour les lymphomes de la zone marginale, qui sont les plus fréquents, il y a eu 60 % de rechutes, mais accessibles à un nouveau traitement, et la survie à cinq ans est de 95 %. Les lymphomes B centro-folliculaires rechutent moins souvent, et ont la même évolution indolente, de bon pronostic. Par contre, le troisième type de lymphome cutané B, les lymphomes à grandes cellules appelés « type jambe » parce qu'ils siègent principalement sur les jambes, a un pronostic plus grave : après la rémission complète initiale, il y a eu 64 % de rechutes, de nombreuses rechutes extra-cutanées, et la survie à cinq ans n'est que de 59 %. Ainsi, les auteurs concluent que la radiothérapie n'est pas un traitement efficace de ces lymphomes diffus « type jambe », y compris de ceux qui n'ont qu'une seule lésion initialement, et qu'il faut les traiter de façon plus agressive. Le traitement recommandé actuellement est celui des lymphomes B systémiques, associant cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone, et rituximab, un anticorps monoclonal anti-CD20, marqueur des cellules B.

Le groupe français d'étude des lymphomes cutanés propose une étude d'une grande série de ces lymphomes B diffus « de type jambe », qui confirme la gravité particulière de cette variété. Ces lymphomes prédominent au niveau des

jambes, mais on inclut dans ce groupe des lymphomes d'autres localisations, plus rares, ayant les mêmes caractéristiques cytologiques (centroblastes et immunoblastes) et moléculaires (protéines bcl-2 et MUM-1). Ces lymphomes atteignent surtout des sujets âgés, et ont fréquemment une évolution grave avec des rechutes extra-cutanées, et dans cette série la survie liée à la maladie n'est que de 41 % à 5 ans. Ici aussi, les auteurs indiquent que le grand âge des patients ne doit pas être un obstacle à la mise en œuvre du traitement par chimiothérapie + rituximab, qui actuellement donne les meilleurs résultats.

LYMPHOMES CUTANÉS T

Aux stades avancés, le vorinostat obtient 30% de réponses objectives

Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, et al. Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma.

J Clin Oncol 2007; 25: 3109-15.

Le vorinostat, ou suberoylanilide hydroxamic acid, fait partie d'une nouvelle classe de médicaments anticancéreux, les inhibiteurs d'histone déacétylase. Cette inhibition épigénétique induit dans les cellules cancéreuses une apoptose et un arrêt du cycle cellulaire. Le vorinostat est relativement bien toléré, avec cependant une vaste liste d'effets secondaires, et a l'avantage de s'administrer par voie orale. Les lymphomes cutanés T font partie des cancers sensibles au vorinostat et cet essai a été entrepris pour confirmer des essais préliminaires encourageants. Il s'agit d'un essai multicentrique en ouvert, non randomisé, auquel ont participé 74 patients atteints de lymphome cutané T de stade au moins IB, ayant résisté à d'autres traitements dont le bexarotène. 30 des patients avaient un syndrome de Sézary, et 34 avaient des ganglions cliniquement anormaux. Les patients ont pris 400 mg de vorinostat par jour, tous les jours pendant plusieurs mois, jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'un effet secondaire grave. Le résultat était jugé essentiellement sur un score clinique permettant de définir une réponse objective comme une diminution de plus de 50 % de la gravité clinique, et sur un certain nombre d'autres paramètres, comme la durée de la réponse, et l'effet sur le prurit. Dans l'ensemble, 22 patients (30 % de l'effectif) ont été améliorés de plus de 50 %, et un seul a connu une rémission complète. 29 autres patients ont eu un certain degré d'amélioration, ne correspondant pas aux critères d'une réponse objective, mais cependant appréciable, notamment sur le prurit. Il faut remarquer que le taux d'amélioration est le même aux divers stades de la maladie, incluant les stades IV et les syndromes de Sézary, et n'est pas non plus influencé par les traitements antérieurs. Il y a eu un grand nombre d'effets secondaires, la plupart bénins (digestifs, hématologiques) mais certains graves, notamment quatre cas d'embolies pulmonaires.

En conclusion de cet essai ouvert, les auteurs considèrent que le vorinostat peut avoir une place dans notre arsenal thérapeutique destiné aux patients atteints de lymphome cutané T évolué. Mais d'autres essais seront nécessaires pour préciser son intérêt, seul ou en association.

MÉLANOME

L'espoir des thérapeutiques anti-cancéreuses ciblées

Meier F, Busch S, Lasithiotakis K, et al.
Combined targeting of MAPK and AKT signalling pathways is a promising strategy for melanoma treatment.
Br J Dermatol 2007; 156: 1204-13.

Lasithiotakis KG, Sinnberg TW, Schittek B, et al.
Combined Inhibition of MAPK and mTOR Signaling Inhibits Growth, Induces Cell Death, and Abrogates Invasive Growth of Melanoma Cells.

J Invest Dermatol 2008 Mar 6; [Epub ahead of print]

Le pronostic des mélanomes évolués reste très grave et n'a pas été significativement amélioré par les chimiothérapies ni les immunothérapies mises en œuvre jusqu'à présent. A l'exemple de ce qui a été réalisé pour d'autres cancers, il semble cependant que la connaissance de la biologie moléculaire du mélanome puisse conduire à des stratégies nouvelles, directement ciblées sur les molécules qui jouent un rôle dans la progression des cellules cancéreuses. Pour le moment, aucune étude clinique n'a été publiée, mais des travaux fondamentaux fournissent la base permettant d'espérer des succès futurs. Deux voies de signalisation sont activement examinées : la voie dite de la MAP-Kinase, qui comprend les oncogènes BRAF et NRAF, et la voie m-TOR, également appelée AKT.

Le sorafenib est un inhibiteur de plusieurs kinases, dont la voie MAP-kinase. Il est déjà commercialisé, avec comme indications certains cancers du rein et d'autres carcinomes. En monothérapie, il a été trouvé inefficace dans les mélanomes évolués. Cependant, des arguments expérimentaux suggèrent qu'en inhibant simultanément deux des voies dérégulées dans les mélanocytes malins, on pourrait obtenir des améliorations cliniques. Plus précisément, l'association de sorafenib inhibant la voie MAP-Kinase et de rapamycine inhibant la voie AKT est considérée comme prometteuse par les chercheurs. Ces deux articles apportent des arguments expérimentaux en ce sens. Des lignées cellulaires de mélanomes métastatiques humains ont été exposées à différentes concentrations de sorafenib et de rapamycine et des inhibitions de croissance cellulaire ont été obtenues. La même association a permis d'induire des morts cellulaires significatives, avec des différences de sensibilité selon les lignées. Enfin, dans un modèle in vitro de croissance de mélanome (cellules de mélanome sur derme reconstruit), l'association de sorafenib et de rapamycine a supprimé l'invasion tumorale, sans affecter la croissance de cellules normales. Simultanément à l'induction de mort cellulaire, on observe une inhibition des molécules anti-apoptotiques bcl-2 et Mcl-1. En conclusion, ces travaux suggèrent qu'au moins certains mélanomes devraient être efficacement traités par l'association de sorafenib et de rapamycine, deux molécules déjà disponibles en clinique dans d'autres indications.

Le mélanome représente moins de 1% des dépenses hospitalières liées aux cancers

Chevalier J, Bonastre J, Avril MF.

The economic burden of melanoma in France: assessing healthcare use in a hospital setting.
Melanoma Res 2008; 18: 40-6.

Pour la première fois, il est possible de proposer une estimation du coût de la prise en charge du mélanome en France. Encore faut-il être prudent, et les lecteurs intéressés se référeront à l'article complet pour examiner en détail les qualités et les limites de cette étude. La plupart des patients atteints de mélanome passent par un service hospitalier, au moins pour un court séjour (hôpital de jour), et leur prise en charge est bien standardisée. Ainsi, les bases de données hospitalières (PMSI pour les diagnostics et Etude nationale des coûts hospitaliers pour les dépenses) peuvent permettre de connaître avec une assez bonne précision les coûts hospitaliers liés au mélanome. En 2004, 42 911 séjours hospitaliers ont été codés « mélanome ». 38 % étaient également codés « métastase ». Parmi ces séjours, environ 7 000 correspondaient à une intervention chirurgicale, et ce nombre correspond probablement à celui des nouveaux patients, hospitalisés pour exérèse complète du mélanome primitif. Environ 14 000 séjours étaient liés à un bilan, dont 10 000 chez des patients sans métastases, et les auteurs notent que ce chiffre est élevé, dans la mesure où les recommandations de bilan sont actuellement « minimales », ne nécessitant pas d'hospitalisation. Environ 10 000 séjours étaient liés à une chimiothérapie, dont 3 600 chez des patients sans métastase, ce qui nécessiterait probablement aussi une analyse plus approfondie. Enfin 2 400 séjours étaient en rapport avec une radiothérapie, et 800 avec des soins palliatifs. La plupart des séjours étaient de courte durée (patients ambulatoires pris en charge dans une structure hospitalière), et pour les hospitalisations traditionnelles, au nombre de 9 922, la durée moyenne de séjour était de 7,8 jours. Sans entrer dans le détail complexe de la codification PMSI, on note que le coût moyen par journée d'hôpital est de l'ordre de 600 euros pour les séjours avec chimiothérapie, 900 euros pour les séjours avec chirurgie. Au total, les auteurs peuvent évaluer le coût hospitalier annuel total du mélanome en France à 59 millions d'euros, dont 27 millions pour les mélanomes métastatisés. La chirurgie représente 38 % du total, la chimiothérapie 17 %, et les bilans complémentaires 20 %. Les auteurs ne tirent pas de conclusion particulière concernant d'éventuelles actions qui pourraient découler de ces constatations. Elles notent cependant qu'on peut considérer le coût hospitalier du mélanome comme faible, puisqu'il représente moins de 1 % du coût hospitalier de tous les cancers, ce qui est peu en comparaison avec les cancers digestifs (2 %) et respiratoires (10 %).

PROGERIA

De la génétique des maladies rares aux mécanismes du vieillissement

Merideth MA, Gordon LB, Clauss S, et al.
Phenotype and course of Hutchinson-Gilford progeria syndrome.
N Engl J Med 2008; 358: 592-604.

La progeria d'Hutchinson-Gilford est une maladie rarissime et dramatique. Les enfants atteints présentent un

retard de croissance et un ensemble de pathologies de vieillissement prématuré aboutissant à la mort par infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral avant l'âge de vingt ans. On a découvert récemment que la progeria fait partie des laminopathies, affections génétiques rares dues à des mutations des lamines, protéines de l'enveloppe nucléaire. Dans la progeria, il s'agit d'une mutation de glycine à cytosine dans le codon 608 de l'exon 12 de la lamine A. Cette mutation active un site cryptique qui entraîne la production d'une lamine A tronquée, appelée progerine. Cette lamine tronquée n'est pas métabolisée normalement et s'accumule dans les noyaux, ce qui entraîne de nombreux effets délétères, notamment sur la transcription des gènes et la réparation de l'ADN. Notons tout de suite que la connaissance de la maturation normale de la lamine A, et de premiers essais sur un modèle murin de progeria, permettent d'envisager un traitement par inhibiteurs de farnesyl-transférase. En effet, la farnesylation de la lamine est le premier stade de sa maturation normale, et ne s'effectue pas avec la progerine, du fait de sa structure tronquée.

L'équipe de l'Institut de recherche sur le génome humain du National Institute of Health expose dans cet article une étude phénotypique détaillée de 15 enfants atteints de progeria. Il s'agit probablement de la moitié des enfants connus dans le monde pour présenter ce syndrome, et certains d'entre eux ont déjà fait l'objet de publications. Le but des auteurs est de décrire avec le plus de précision possible les caractéristiques cliniques et paracliniques de la progeria, afin de pouvoir, au cours de l'essai clinique ouvert qui vient de débiter, apprécier d'éventuelles améliorations. Les principales anomalies sont : un déficit de croissance, de mécanisme inconnu et peu accessible à l'hormone de croissance ; des anomalies osseuses avec contractures articulaires et ostéopénie ; des anomalies cardio-vasculaires, bien étudiées fonctionnellement et par échographie (cœur, carotides), une hypermétropie. Ce travail met en évidence pour la première fois une hyperplaquettose et un allongement du taux de prothrombine, une hyperphosphorémie, et une hypoacousie dans les basses fréquences. Les anomalies cutanées sont nombreuses dans la progeria. Il s'agit d'un vieillissement particulier, sans apparition de cancers cutanés, avec une peau scléreuse, une diminution de la graisse sous-cutanée, des fossettes irrégulières, des zones dyschromiques. Il existe également une alopécie complète. On peut donc espérer améliorer ces enfants, soit par traitement enzymatique, soit par approche génétique. Mais les recherches sur la progeria ont aussi pour but d'essayer de comprendre le vieillissement normal. On a déjà montré que le mécanisme de production de progerine existe dans les cellules normales des sujets âgés. In vitro, l'épissage anormal qui conduit à la progerine peut être corrigé, soit par des oligonucléotides spécifiques, soit par inhibition de la farnesyl transférase. Autant d'espoirs pour les enfants atteints de progeria, et pour notre compréhension du vieillissement.

PSORIASIS

La dissection moléculaire du dialogue entre lymphocytes et kératinocytes

Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P, et al. Interleukin-22, a T(H)17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. Nature 2007;445: 648-51.

Ma HL, Liang S, Li J, et al. IL-22 is required for Th17 cell-mediated pathology in a mouse model of psoriasis-like skin inflammation. J Clin Invest 2008; 118: 597-607.

Les travaux récents sur l'immunopathologie du psoriasis ont certes la complexité de tous les travaux de recherche, mais les nouvelles technologies permettent de leur trouver des applications immédiates. Par exemple, la mise en évidence du rôle de la voie des cytokines IL23/IL12 a conduit à la mise au point d'anticorps monoclonaux spécifiques de la molécule p40 qui leur est commune, anticorps qui se révèlent très efficaces dans le traitement du psoriasis, comme on le lira ci-dessous. L'interleukine 23, produite par les macrophages et les cellules dendritiques, stimule la différenciation d'une sous-population particulière de lymphocytes T, appelés TH17. A côté des TH1 qui contribuent aux défenses anti-infectieuses, des TH2 qui contribuent à l'allergie et à l'auto-immunité, des T régulateurs qui jouent un rôle modérateur, les TH17 ont d'autres fonctions importantes, actuellement en cours d'exploration. Parmi ces fonctions se trouve la stimulation des kératinocytes pour produire l'hyperacanthose caractéristique du psoriasis. La lettre à Nature de Yan Zheng et collaborateurs indique que le médiateur de cette action des TH17 sur les kératinocytes est l'interleukine 22. Chez des souris déplétées en IL22, l'IL23 ne produit plus d'hyperacanthose. Ce rôle de l'IL22 est confirmé sur le modèle murin de psoriasis étudié par le groupe de H-L Ma. Il s'agit d'une prolifération épidermique provoquée par le transfert à des souris immunodéprimées de lymphocytes T CD4+ CD45. Dans ce modèle, l'hyperacanthose dépend des IL12 et 23, et peut être supprimée par des anticorps anti-IL22.

Une administration d'IL22 dans la peau de ces souris déclenche des modifications de type psoriasique, caractérisées par une inflammation, une prolifération, et également l'expression de peptides antimicrobiens, un des éléments de la physiologie épidermique. Les auteurs, chercheurs d'un laboratoire de l'industrie pharmaceutique, concluent que l'inhibition de l'IL22 devrait être un traitement prometteur du psoriasis. On peut aussi souligner que l'IL22 apparaît comme relativement spécifique des kératinocytes et d'autres cellules non hématopoïétiques. Il est trop tôt pour savoir si cette caractéristique se traduira par un profil clinique particulier de tolérance, en cas d'application à la thérapeutique humaine.

Un nouvel anticorps anti-IL12/IL23

Kimball AB, Gordon KB, Langley RG, Menter A, Chartash EK, Valdes J; ABT-874 Psoriasis Study Investigators. Safety and efficacy of ABT-874, a fully human interleukin 12/23 monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis: results of a randomized, placebo-controlled, phase 2 trial. Arch Dermatol 2008; 144: 200-7.

Sur la base de ces nouvelles données établissant l'importance de la voie de l'IL-12 / IL-23 dans la physiopathologie du psoriasis, un premier anticorps monoclonal (CNTO-

1275) dirigé contre la partie p40 commune à ces deux cytokines a fait l'objet d'essais cliniques très prometteurs. Nous en avons d'ailleurs rendu compte dans le numéro 14 de *Kératin*. Un second anticorps monoclonal, différent immunologiquement mais ayant la même spécificité, a été conçu et cet article rapporte la première étude clinique de cet anticorps, appelé ABT-874. Selon le schéma habituel des essais cliniques de traitements biologiques, l'essai clinique a concerné des patients, majoritairement hommes blancs de plus de 90 kg, présentant un psoriasis en plaques chronique atteignant en moyenne 25 % de la surface corporelle, avec un score PASI moyen de 18,8. 180 patients ont été recrutés, et répartis en six groupes qui ont été traités et suivis pendant douze semaines. Un groupe a été traité par injections de placebo, et chacun des cinq autres groupes a reçu des posologies différentes de ABT-874 : pour un groupe une injection unique de 200 mg, et pour les autres plusieurs protocoles d'injections hebdomadaires ou bimensuelles de 100 ou 200 mg, pendant 4 ou 12 semaines.

Le critère principal était le pourcentage de patients améliorés de plus de 75 % à douze semaines. Ce pourcentage, très faible avec le placebo (3%) est très élevé avec ABT-874 : 63% pour les patients ayant reçu une seule injection, et 90% ou plus dans les quatre autres groupes. Les autres modalités d'appréciation, pourcentages moyens d'amélioration, évaluations cliniques globales, donnent des résultats similaires : déjà une bonne amélioration après une seule injection, et un succès de très haut niveau avec tous les autres protocoles testés. Dès la première semaine, l'amélioration est significative. La tolérance a été bonne au cours de cet essai de quatre mois chez des patients soigneusement recrutés : pas d'évènement indésirable de type infectieux, cardio-vasculaire ou autre.

Ces résultats sont remarquables et ABT-874 apparaît actuellement comme un traitement très intéressant du psoriasis. Bien qu'il n'y ait pas eu de comparaison directe, ABT-874 obtient des résultats similaires à ceux du CNTO-1275, et plutôt supérieurs à ceux des autres biologiques. Mais il ne s'agit que d'une étude de phase 2 à court terme. La posologie optimale reste à déterminer. Et par ailleurs, on sait que le profil de tolérance des nouveaux médicaments n'est vraiment connu qu'après une utilisation à grande échelle.

Les performances de l'adalimumab

Menter A, Tying SK, Gordon K, et al.
Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis:
A randomized, controlled phase III trial.
J Am Acad Dermatol 2008; 58: 106-15.

Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG,
Ortonne JP, Unnebrink K, Kaul M, Camez A;
CHAMPION Study Investigators.
Efficacy and safety results from the randomized controlled
comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs.
placebo in patients with psoriasis (CHAMPION).
Br J Dermatol 2008; 158: 558-566.

L'adalimumab est un anticorps anti-TNF alpha entièrement humain. Il est utilisé pour le traitement de rhumatismes inflammatoires et de la maladie de Crohn et des essais préliminaires ont montré son efficacité dans le traitement

du psoriasis cutané. Ces essais ont principalement établi le paramètre «PASI 75 à douze semaines», qui est devenu, comme on dit parfois, le «paradigme» thérapeutique des Biologiques. Avec ce critère, l'adalimumab apparaît comme un des plus efficaces des Biologiques. Ces deux articles approfondissent les connaissances sur les performances de l'adalimumab. L'étude de Menter et *al.* a concerné 1212 patients, atteints de psoriasis en plaques chronique modéré à sévère, qui ont été traités pendant 52 semaines. L'adalimumab est administré par voie sous-cutanée, 80 mg une première fois, puis 40 mg toutes les deux semaines. Une première phase de 16 semaines en double aveugle contre placebo a permis de confirmer que cette posologie permet à 71 % des patients (580 sur 814) d'atteindre PASI 75, contre 7 % des patients recevant un placebo (26 sur 398). Sous adalimumab, l'amélioration moyenne du PASI est de l'ordre de 80 %, et environ la moitié des patients sont considérés comme blanchis ou presque. On note aussi que cette amélioration débute rapidement : l'amélioration moyenne du PASI est déjà de 52 % après un mois. La seconde phase a consisté en un traitement par adalimumab en ouvert. Elle a duré également 16 semaines, et était destinée à étudier le maintien de l'amélioration initiale. Sur 580 patients ayant reçu 32 semaines d'adalimumab, 490 étaient toujours très améliorés (PASI 75 ou plus) et ont été randomisés une seconde fois pour la troisième phase. Cette troisième phase, en double aveugle contre placebo, était destinée à étudier les éventuelles rechutes à l'arrêt du traitement. Pendant les 20 semaines de cette troisième phase, 28 % des patients sous placebo ont rechuté, contre 5 % de ceux qui prenaient de l'adalimumab. Les auteurs concluent donc que probablement, un traitement continu sera nécessaire pour maintenir une amélioration durable.

Il n'y a pas eu d'effet secondaire particulier tout au long de cette étude mais on sait que dans ce domaine la plus grande vigilance est de rigueur, concernant les infections dont la tuberculose, les cancers, et les surprises toujours possibles. L'étude appelée CHAMPION apporte également des données importantes car pour la première fois un Biologique est comparé à un immunosuppresseur classique, le méthotrexate.

L'adalimumab a été administré selon la posologie définie plus haut, et le méthotrexate par voie orale, une prise hebdomadaire initiale de 7,5 mg, augmentée ensuite en fonction des réponses individuelles. Le tout avec un schéma d'étude en double aveugle sophistiqué, incluant des injections placebo et des comprimés placebo. Enfin, un groupe de patients ne prenait que du placebo. Après 16 semaines, 79,6 % des patients traités par adalimumab atteignaient PASI 75, contre 35,5 % des patients traités par méthotrexate et 18,9 % de ceux traités par placebo. L'efficacité de l'adalimumab était attendue, mais on est un peu surpris par les faibles performances du méthotrexate, qui s'était montré plus efficace dans d'autres études, et par les bonnes performances du placebo. Les auteurs indiquent que les patients européens semblent répondre mieux au placebo que les patients américains, sans que l'on sache pourquoi. Sur le plan de la tolérance, quelques patients ont eu des anomalies biologiques hépatiques sous méthotrexate. En conclusion, cette étude indique que l'adalimumab est plus efficace que le méthotrexate dans le traitement du psoriasis en plaques.

Le coût des traitements biologiques

Nelson AA, Pearce DJ, Fleischer AB Jr, Balkrishnan R, Feldman SR.

Cost-effectiveness of biologic treatments for psoriasis based on subjective and objective efficacy measures assessed over a 12-week treatment period.

J Am Acad Dermatol 2008; 58: 125-35.

La décision de prescrire un traitement biologique du psoriasis n'est pas parfaitement codifiée. Les principaux éléments en sont l'évolution antérieure de la maladie, sa réponse aux traitements prescrits, à la fois en termes d'efficacité et de tolérance, et le profil individuel du patient. Certains antécédents pathologiques (aujourd'hui baptisés comorbidités) peuvent contre-indiquer certains traitements. Enfin les préférences personnelles des patients sont évidemment déterminantes. Ici interviennent le retentissement du psoriasis sur la qualité de vie, les contraintes et les risques liés aux traitements. Décision difficile donc, à laquelle il faut ajouter la dimension économique. Les traitements biologiques du psoriasis sont coûteux, et la prise en compte de ce coût doit logiquement intervenir dans les décisions de traitement.

Cet article est consacré au rapport coût-efficacité des biologiques dans les conditions économiques des Etats-Unis, et il n'est pas obligatoirement transposable dans d'autres pays.

Les auteurs ont calculé ces rapports coût-efficacité en examinant les publications d'essais cliniques des biologiques anti-psoriasis. Ils ont pris comme critères d'efficacité deux paramètres: le PASI-75, ou amélioration de 75 % des scores de psoriasis, et une amélioration significative de la qualité de vie mesurée par le DLQI. Les biologiques n'ont pas été comparés directement entre eux, mais leurs essais cliniques sont suffisamment stéréotypés pour que ces données puissent en être déduites. Il s'agit de résultats obtenus après douze semaines de traitement.

Les quatre traitements comparés sont ceux qui sont utilisés aux USA dans l'indication psoriasis, à savoir l'alefacept, l'efalizumab, l'etanercept et l'infliximab. L'adalimumab, plus récent mais pour lequel on dispose de données similaires, a aussi été inclus. Les coûts ont été calculés à partir des prix américains, et du point de vue du tiers payant (compagnie d'assurance santé), incluant consultations, examens complémentaires, perfusions dans le cas de l'infliximab, et coûts des produits eux-mêmes, aux doses où ils sont utilisés en pratique, pour un patient de 80 kg. Les coûts directs et indirects des traitements par placebos ont aussi été pris en compte, puisque les taux d'amélioration avec les médicaments tiennent compte de la différence avec le placebo.

L'analyse a porté sur les essais cliniques publiés entre 2003 et 2006. L'efficacité des biologiques est variable, avec des PASI 75 atteints par 14 % à 80 % des patients selon le médicament et sa posologie. On voit donc d'emblée les limites d'une étude qui compare un protocole apportant 14 % de succès et un protocole apportant 80 % de succès. Quant aux coûts, ils varient aussi, entre 2380 et 16500 dollars pour douze semaines de traitement. Les rapports coût/efficacité ne sont pas les mêmes selon que l'on s'intéresse à la qualité de vie ou au score PASI, ce qui est une donnée intéressante en pratique. Citons simplement ici quelques résultats: le coût par patient attei-

gnant PASI 75 varie entre 8 797 \$ et 74 625 \$. Il ne nous paraît donc pas nécessaire de plus détailler les résultats de cette étude, d'autant qu'il existe un chevauchement entre les performances de plusieurs Biologiques. Par ailleurs, les auteurs soulignent que cette évaluation est limitée à douze semaines de traitement. Or certains Biologiques apparaissent capables d'induire des rémissions de longue durée, tandis que pour d'autres le traitement doit être répété. Il y a là une différence très importante, en termes cliniques comme en termes de coût, qui interviendra probablement dans les décisions thérapeutiques.

Les effets secondaires paradoxaux des anti-TNF

Cohen JD, Bournerias I, Buffard V, et al.
Psoriasis induced by tumor necrosis factor-alpha antagonist therapy: a case series.
J Rheumatol 2007; 34: 380-385.

Wollina U, Hansel G, Koch A, Schönlebe J, Köstler E, Haroske G.
Tumor necrosis factor-alpha inhibitor-induced psoriasis or psoriasiform exanthemata: first 120 cases from the literature including a series of six new patients.
Am J Clin Dermatol 2008; 9: 1-14.

On s'attendait à ce que les anti-TNF alpha augmentent le risque infectieux et le risque de cancers, on s'attendait aussi à des toxidermies de types divers, mais on ne s'attendait pas à ce qu'ils se compliquent de psoriasis. Pourtant, l'accumulation d'observations isolées depuis plusieurs années, et la publication récente de petites séries, ne laissent plus place au doute. Dans le groupe de 400 patients atteints de rhumatismes inflammatoires et traités à l'hôpital Henri-Mondor par anti-TNF, 6 ont développé un psoriasis. Ils n'avaient aucun antécédent personnel ni familial de psoriasis. Leur éruption a débuté après un délai variable. Chez une patiente, le changement d'anti-TNF a conduit à une nouvelle poussée de psoriasis. Cliniquement, il s'agit de psoriasis en plaques, avec une prédilection pour les régions inguinales et pubienne, ce qui est inhabituel, ou de psoriasis pustuleux palmo-plantaire. Ces psoriasis sont en général peu étendus et peu graves, et la plupart des lésions ont régressé grâce à un traitement local, sans qu'il ait été besoin d'interrompre les anti-TNF.

Wollina et al. retrouvent dans la littérature 120 cas de patients ayant présenté un psoriasis de novo, ou une exacerbation de psoriasis, sous traitement par anti-TNF. Toutes les indications des anti-TNF sont concernées, polyarthrite rhumatoïde, autres rhumatismes dont le rhumatisme psoriasique, maladie de Crohn, et aussi psoriasis cutané. Dans 37 cas, il s'agissait de pustuloses palmo-plantaire. Les trois anti-TNF disponibles (infliximab, etanercept, adalimumab) étaient en cause de façon apparemment similaire. Le psoriasis est survenu après plusieurs mois de traitement, et l'interruption des injections a eu des effets variables. Le traitement local ajouté est presque toujours efficace. Ces éruptions de psoriasis, ou au moins psoriasiformes, induites par les anti-TNF, sont évidemment intrigantes et plusieurs hypothèses ont été avancées. Mais on est obligé de conclure à une susceptibilité individuelle dont on ne connaît actuellement pas les déterminants.

SARCOÏDOSE

Une maladie toujours énigmatique

Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS.

Sarcoidosis.

N Engl J Med 2007; 357: 2153-2165.

Plus de cent ans après la description initiale de Boeck, la sarcoïdose reste une maladie énigmatique. On sait qu'elle est caractérisée par la formation de granulomes, amas de macrophages et de cellules épithélioïdes (macrophages activés) entourés de lymphocytes. Ces granulomes sont identiques à ceux de certaines maladies infectieuses dont la tuberculose, mais dans le cas de la sarcoïdose, aucun agent infectieux n'a été mis en évidence, malgré de nombreuses et attentives recherches. On n'a pas non plus trouvé de cause non infectieuse à cette formation de granulomes, malgré plusieurs indices du côté d'irritants d'origine végétale, ou industrielle. Récemment, on a décrit une incidence élevée de granulomes sarcoïdosiens chez les pompiers new yorkais exposés à la poussière des travaux de sauvetage lors de l'attentat du World Trade Center; c'est un exemple supplémentaire d'un lien possible avec des facteurs d'environnement. On peut considérer la sarcoïdose comme le résultat unique de stimulations ubiquitaires du système immunologique. Des facteurs génétiques existent aussi, liés à certains antigènes HLA, et on sait qu'aux Etats Unis la sarcoïdose est plus fréquente et plus grave chez les Noirs que chez les Blancs.

L'immunologie de la sarcoïdose reste mal comprise. Le mécanisme du paradoxe qui voit coexister une inflammation granulomateuse locale et une anergie centrale (négativité des tests tuberculiques) pourrait être lié à une sous-population particulière de lymphocytes T régulateurs.

La sarcoïdose peut atteindre tous les organes. Le plus souvent, il s'agit des poumons, des yeux, de la peau, du système nerveux central. Les atteintes pulmonaire et cardiaque sont les plus graves, pouvant être mortelles ou nécessiter une transplantation. Ces évolutions graves sont cependant rares. La peau est impliquée dans 25 à 35% des cas de sarcoïdose. Il s'agit soit de l'érythème noueux du syndrome de Lofgren, soit des sarcoïdes polymorphes dont le diagnostic est affirmé par l'histologie, soit du lupus pernio. On sait que la plupart des sarcoïdoses ne nécessiteront pas de traitement et disparaîtront après quelques mois ou années. Cependant, indépendamment des atteintes fonctionnelles, il est admis que le caractère affichant des lésions cutanées de sarcoïdose est en lui-même une indication à un traitement actif. Le plus souvent, il s'agit d'une corticothérapie générale, mais de bons résultats ont aussi été enregistrés avec les cyclines, et l'hydroxychloroquine. On manque cependant d'études contrôlées, et les auteurs conseillent très justement de se méfier des cas anecdotiques, dans une pathologie où une régression spontanée peut survenir. Les dermatologues prenant en charge des patients atteints de sarcoïdose seront intéressés par les recommandations d'experts concernant le bilan utile. Par exemple, si une radiographie pulmonaire est toujours nécessaire, un scanner ne l'est presque jamais.

STRESS

Un lien entre les stress psychologiques et la sensibilité aux infections

Aberg KM, Radek KA, Choi EH, et al.

Psychological stress downregulates epidermal antimicrobial peptide expression and increases severity of cutaneous infections in mice.

J Clin Invest 2007; 117: 3339-49.

Les stress psychologiques altèrent de nombreuses fonctions physiologiques, dont la sensibilité aux infections. Cette action peut passer par le système nerveux et ses neuromédiateurs, par la sécrétion centrale de corticoïdes après activation de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien, ou encore par un système stéroïdien cutané, équivalent d'axe endocrinien primitif comportant la sécrétion par la peau elle-même de facteurs corticotropes. Pour la première fois, cet article analyse le mécanisme des effets du stress sur la sensibilité aux infections cutanées. Les expériences ont été menées chez la souris et ont montré que des stress diminuent l'expression des peptides antimicrobiens, cathélicidine et beta-défensine 3, qui font partie du système inné de défense. L'apport de corticoïdes exogènes reproduit ces effets du stress. Le stress lui-même agit par l'augmentation des corticoïdes endogènes, et ses effets sont bloqués par des inhibiteurs comme le RU-486. L'action du stress et des corticoïdes se situe au niveau des corps lamellaires, où sont synthétisés à la fois les lipides de la couche cornée et les peptides antimicrobiens. L'inhibition des peptides antimicrobiens a une conséquence clinique: une plus grande gravité des infections, démontrée chez la souris par des streptococcies expérimentales. Si leur importance est confirmée chez l'homme, ces données sont susceptibles d'applications thérapeutiques. On pourrait utiliser des inhibiteurs des récepteurs des corticoïdes pour stimuler le système cutané de défense anti-infectieuse. Les auteurs ont examiné dans quelle mesure un apport en lipides exogènes pourrait contrebalancer les effets du stress et des corticoïdes. Un mélange équimolaire de céramides, de cholestérol et d'acides gras libres corrige effectivement certains de ces effets, mais cette correction n'est que partielle.

TÉLÉDERMATOLOGIE

Une façon efficace de suivre l'évolution des ulcères de jambe

Binder B, Hofmann-Wellenhof R, Salmhofer W, Okcu A, Kerl H, Soyer HP.

Teledermatological monitoring of leg ulcers in cooperation with home care nurses.

Arch Dermatol 2007; 143: 1511-4.

La dermatologie est la discipline où les applications de la télémedecine sont les plus développées. Les techniques actuelles de photographie numérique et de transmission électronique des images ont fait de tels progrès que les performances diagnostiques d'un dermatologue examinant des clichés à distance sont, sinon aussi bonnes qu'au cours d'une consultation classique, du moins largement

suffisantes pour aider des patients dans des situations où le face-à-face n'est pas possible. Dans des pays où les patients doivent parcourir des centaines de kilomètres pour voir un spécialiste, les consultations de télédermatologie se sont développées et sont prises en charge par les organismes d'assurance maladie. Parmi les applications de la télédermatologie, le suivi des patients atteints d'ulcères de jambe présente beaucoup d'avantages. Ces patients sont en général soignés à domicile par des infirmières spécialisées et les consultations médicales sont espacées de plusieurs mois. Les spécialistes, on le sait, sont peu nombreux, souvent très occupés, et n'effectuent pratiquement jamais de visites à domicile. Quant aux patients présentant des ulcères de jambe, ils se déplacent difficilement, et chaque consultation occasionne des problèmes pratiques et des frais importants. Cette étude réalisée en Autriche montre que les possibilités de la télédermatologie permettent d'améliorer la prise en charge des ulcères de jambe. 16 patients, présentant en tout 45 ulcères veineux, ont d'abord été examinés dans un centre spécialisé, ce qui permettait une première évaluation et un diagnostic précis. Ensuite, leurs infirmières à domicile envoyaient au spécialiste des photographies des ulcères, prises dans de bonnes conditions techniques. Le spécialiste était à même de guider le traitement à partir de l'examen de ces photographies. Au cours d'une période de trois mois, 707 images ont été envoyées, pour 470 téléconsultations. 89% des images étaient de bonne qualité, et les infirmières ajoutaient des informations sur la douleur et d'autres signes éventuels. Dans 23% des cas, la téléconsultation aboutissait à des modifications thérapeutiques. Dans l'ensemble, 71% des ulcères se sont améliorés, et 31% ont totalement guéri. 22% des ulcères n'ont pas été améliorés, et 7% n'ont pas pu être précisément évalués à distance. Les patients améliorés se sont déclarés satisfaits par la procédure de télédermatologie. La moitié des infirmières ont été satisfaites et ont estimé que le fait de pouvoir bénéficier d'un avis médical spécialisé hebdomadaire améliorait la qualité de leur travail. Le nombre de consultations classiques nécessaire a été grandement diminué, et donc les frais de transport également. Dans l'éditorial consacré, à propos de cet article, à la télédermatologie, Anne Burdick (Miami) prédit que la possibilité de consulter un médecin (dermatologue, radiologue, ...) à distance pourrait devenir aussi familière que d'autres avancées technologiques, comme le fait de prendre de l'argent dans une banque avec une machine, qui aurait bien étonné nos grand-parents.

La responsabilité de l'allopurinol

Halevy S, Ghislain PD, Mockenhaupt M, Fagot JP, Bouwes Bavinck JN, Sidoroff A, Naldi L, Dunant A, Viboud C, Roujeau JC; EuroSCAR Study Group.

Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel.

J Am Acad Dermatol 2008; 58: 25-32.

Le groupe Euro SCAR (Severe Cutaneous Adverse Reactions, ou toxidermies graves) conduit depuis plus de dix ans une

étude épidémiologique des toxidermies graves, syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell (en abrégé SJS/TEN). Ce réseau, dont le coordonnateur français est le Pr. Jean-Claude Roujeau, «surveille» 1800 hôpitaux, correspondant à une population d'environ cent millions d'habitants. Cette publication prend en compte la période 2001-2007, et fait suite à une publication sur la période précédente (New Engl J Med 1995; 333: 1600-1607). Le principe général de cette étude cas-témoins est de recenser et valider tous les cas de SJS/TEN, d'étudier les médicaments auxquels les patients ont été exposés, et de comparer aux expositions de patients témoins, hospitalisés pour des motifs divers. On détermine ainsi statistiquement si ces médicaments ont pu constituer des facteurs de risque. L'importance du risque de SJS/TEN est appréciée par le calcul des odds ratios (OR, rapports de cotes). On voit ainsi que la névirapine, le cotrimoxazole, la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne ont l'OR le plus élevé. Mais si on considère le nombre de cas de SJS/TEN, c'est l'allopurinol qui vient en tête, impliqué dans 66 cas, soit 17,4% des 379 observations de SJS/TEN faisant l'objet de l'étude. En comparaison, seulement 1,9% des 1505 patients témoins prenaient de l'allopurinol, ce qui établit l'odds ratio à 18. Plus précisément, c'est le fait d'avoir pris de l'allopurinol depuis moins de huit semaines, et à une dose supérieure ou égale à 200 mg par jour, qui constitue le risque le plus important. Le taux d'exposition à l'allopurinol a augmenté depuis la période de l'enquête précédente (1989-1993) et les auteurs pensent que cette augmentation est en grande partie liée à des indications non validées, comme les hyperuricémies asymptomatiques. En extrapolant leurs données à la totalité des 376 millions d'européens, ils pensent que des prescriptions plus appropriées d'allopurinol permettraient d'éviter chaque année 100 cas de SJS/TEN, donc environ trente décès.

Comment traiter les syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson ?

Schneck J, Fagot JP, Sekula P, Sassolas B, Roujeau JC, Mockenhaupt M.

Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis:

A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study.

J Am Acad Dermatol 2008; 58: 33-40.

La mortalité des toxidermies graves reste élevée, de l'ordre de 10% des cas de syndromes de Stevens-Johnson (SJS) et plus de 40% des syndromes de Lyell (nécrolyse épidermique toxique, TEN). Les promoteurs de l'étude cas-témoins EuroSCAR ont voulu savoir si les modalités thérapeutiques, notamment le fait de prescrire des corticoïdes systémiques ou des immunoglobulines intra-veineuses (Ig IV) avaient une influence sur cette mortalité. Pour des raisons pratiques, l'étude a été limitée à la France et à l'Allemagne, et a consisté à examiner le risque d'évolution fatale associé à des traitements, en comparaison avec les patients qui recevaient uniquement un traitement symptomatique. 281 patients ont pu être étudiés. En Allemagne, sur 156 patients, 136 ont reçu des corticoïdes, associés aux IV Ig dans 33 cas. En France, sur 125 patients, 16 ont reçu des corticoïdes, et 40 des IV Ig. 7 patients ont reçu ces deux traitements associés. On voit donc que les habitudes sont

suffisamment différentes d'un pays à l'autre pour que les résultats soient analysés indépendamment. Les auteurs ont été attentifs, malgré les limites évidentes d'une étude rétrospective de traitements non standardisés, à analyser aussi finement que possible les facteurs possibles de l'évolution mortelle. Ainsi, ils retrouvent nettement, comme facteurs de mauvais pronostic, l'âge et l'étendue des décollements, notions qui étaient déjà connues. Par contre, l'influence des traitements n'apparaît pas. Plus précisément, on ne trouve aucun élément permettant de penser que les Ig IV influencent favorablement le pronostic. Pour les corticoïdes, la réponse n'est pas aussi tranchée. En effet, il semble que les patients traités en Allemagne par corticoïdes aient un meilleur pronostic que ceux qui n'ont eu qu'un traitement symptomatique. Une telle différence ne se retrouve pas en France, mais les doses utilisées, de même que les indications, sont différentes. On conclut donc que si un jour l'essai prospectif randomisé que tous les spécialistes appellent de leurs vœux peut être mis en œuvre, son objectif principal devra être de vérifier ce bénéfice de la corticothérapie générale.

VIEILLISSEMENT CUTANÉ

La dermatoporose, insuffisance cutanée fonctionnelle

Kaya G, Saurat JH.

Dermatoporosis: a chronic cutaneous insufficiency/fragility syndrome.

Clinicopathological features, mechanisms, prevention and potential treatments.

Dermatology 2007; 215: 284-294.

Le vieillissement cutané est habituellement considéré sous l'angle esthétique, et on sait qu'il s'agit là d'une préoccupation considérable, et sous l'angle carcinologique. Mais la composante fonctionnelle du vieillissement a reçu jusqu'à présent peu d'attention. Or la fonction essentielle de la peau, une fonction de protection mécanique, est altérée de façon considérable dans une variété particulière de vieillissement, que G Kaya et JH Saurat proposent d'appeler dermatoporose. Ce néologisme forgé à partir du terme ostéoporose recouvre une véritable entité anatomoclinique dont cet article décrit les principales caractéristiques.

La dermatoporose est la fragilité mécanique qui résulte du vieillissement à la fois chronologique et actinique au niveau du dos des mains et des avant-bras, et de la face antérieure des jambes. Elle débute après la soixantaine mais s'observe surtout au-delà de 70 ans, où elle peut causer une morbidité importante. Les signes cliniques de la dermatoporose sont une atrophie cutanée, qui atteint à la fois l'épiderme et le derme; un purpura, purpura sénile ou purpura de Bateman, lié uniquement à la fragilité cutanée, et qui laisse des dépôts pigmentés d'hémoxidérine, et des pseudo-cicatrices stellaires blanches atrophiques. La conséquence fonctionnelle la plus grave de la dermatoporose est la survenue d'hématomes disséquants, plus fréquents chez la femme, au-delà de 70 ans. Des traumatismes minimes provoquent des saignements importants, entre le derme et l'hypoderme ou l'hypoderme et les fascias musculaires. Le diagnostic peut au début hésiter avec un érysipèle. Une évacuation chirurgicale avec excision du tissu nécrotique peut être nécessaire et justifier des hospitalisations prolongées. Cette complication grave de la dermatoporose est favorisée par les traitements anticoagulants, ainsi que par les corticothérapies au long cours, locales et surtout générales, qui sont un facteur aggravant de la dermatoporose. Enfin, des retards de cicatrisation sont fréquents dans la dermatoporose.

Les auteurs distinguent quatre stades cliniques à la dermatoporose. Amincissement cutané, purpura et pseudocicatrices définissent le premier stade. Ensuite surviennent les lacérations localisées, puis les lacérations étendues et les retards de cicatrisation, enfin les hématomes disséquants.

La physiopathologie de la dermatoporose fait intervenir les modifications des macromolécules dermiques responsables de la fonction de visco-élasticité de la peau. Le collagène, et surtout l'acide hyaluronique, jouent le rôle essentiel dans cette fonction. Il semble que ce soit le déficit en acide hyaluronique qui soit la cause essentielle de la fragilité mécanique de la dermatoporose. Une stimulation du métabolisme de l'acide hyaluronique, passant par une augmentation de l'expression de son récepteur CD44, pourrait permettre de corriger la dermatoporose. Les travaux de G Kaya et JH Saurat sur les effets de l'application de rétinaldéhyde et de fragments d'acide hyaluronique permettent d'envisager de nouveaux traitements de l'atrophie et de la fragilité cutanée qui caractérisent la dermatoporose.

Réseau GENESKIN

Vers une meilleure compréhension et prise en charge de maladies génétiques de la peau⁽¹⁾

Rome, Italie, le 20 juin 2008

1- Souris porteuses d'une mutation hypomorphe dans le gène codant pour le collagène VII : un modèle d'épidermolyse bulleuse dystrophique utile pour

les études thérapeutiques. *Leena Bruckner-Tuderman*

L'épidermolyse bulleuse dystrophique (EBD) est une affection caractérisée par une fragilité cutanée sévère associée à la formation de bulles d'origine traumatique, des lésions cicatricielles et un risque accru de cancer de la peau. L'EBD est causée par des mutations du gène codant pour le collagène de type VII qui entraînent un défaut de synthèse du collagène VII. Ce dernier est un composant majeur des fibrilles d'ancrage situées à la jonction dermo-épidermique.

L'auteur a développé un modèle animal immunocompétent d'EBD en générant des souris porteuses d'une mutation hypomorphe dans le gène codant pour le collagène VII. Ces souris sont de plus petite taille que la normale, meurent plus jeunes et requièrent une alimentation hypercalorique. Le collagène VII est exprimé à 10 % environ des taux normaux chez ces souris, et leur phénotype s'apparente étroitement aux formes sévères d'EBD, les manifestations comprenant la formation de bulles sur la peau et les muqueuses, une dystrophie unguéale et des syndactylies des extrémités. L'histologie met en évidence une séparation dermo-épidermique. L'étude immunohistochimique effectuée avec un anticorps dirigé contre le collagène VII montre un marquage faible. La microscopie électronique révèle des fibrilles d'ancrage en nombres limités.

Ce résultat suggère qu'une quantité définie de collagène VII est nécessaire à la cohésion normale de la peau. Tou-

tefois, on n'a pas encore établi quelle est exactement cette quantité.

Grâce à l'immunohistochimie, l'auteur a également montré que le nombre de cellules inflammatoires est élevé, en conjonction avec une augmentation du taux de TGF β . Une augmentation du nombre de myofibroblastes et des dépôts de ténascine caractéristiques de la présence d'une fibrose) ont été rapportés. Ces observations ouvrent de nouvelles perspectives thérapeutiques pour l'EBD. Certaines questions demeurent pour le moment sans réponse : des agents actifs sur le TGF β pourraient-ils améliorer la symptomatologie ou empêcher les syndactylies des extrémités ? Le TGF β pourrait-il être utilisé en combinaison avec d'autres traitements ? Ceci pourrait représenter une approche thérapeutique qui viendrait s'ajouter à la thérapie génétique et aux techniques de greffe de moelle osseuse récemment testées.

Référence: Fritsch A, Loeckermann S, Kern JS, Braun A, Bösl MR, Bley TA, Schumann H, von Elverfeldt D, Paul D, Erlacher M, Berens von Rautenfeld D, Hausser I, Fässler R, Bruckner-Tuderman L. *A hypomorphic mouse model of dystrophic epidermolysis bullosa reveals mechanisms of disease and response to fibroblast therapy.* *J Clin Invest* 2008 ; 118: 1669-79.

2- Nouvelles perspectives sur l'épidermolyse bulleuse simple : le chaperonnage de kératines peut offrir de nouvelles approches thérapeutiques à base de petites molécules. *Thomas Magin*

L'épidermolyse bulleuse simple (EBS) est causée par des

mutations des gènes codant pour la kératine 5 ou 14. Une des caractéristique de l'EBS est le développement d'agrégats de kératine, un phénomène dont le mécanisme n'est pas totalement élucidé. Des études de la littérature indiquent que l'agrégation des kératines est associée à une régulation positive de la p38MAPK. Des chaperons comme Hsp70 pourraient empêcher la formation d'agrégats de protéines, favoriser leur repliement ou leur dépliement ou entraîner la dégradation de ces agrégats par l'intermédiaire du protéasome. Des co-chaperons pourraient également jouer un rôle puisque Hsp40 ou la protéine CHIP stimulent l'activité ATPase de Hsp70. Ces résultats offrent des perspectives de traitement de l'EBS qui font intervenir la surexpression de co-chaperons.

Référence: Werner NS, Windoffer R, Strnad P, Grund C, Leube RE, Magin TM. *Epidermolysis bullosa simplex-type mutations alter the dynamics of the keratin cytoskeleton and reveal a contribution of actin to the transport of keratin subunits. Mol Biol Cell* 2004 ; 15: 990-1002.

3- Phénotypes et génotypes dans les syndromes de cutis laxa et du stiff skin syndrome. Anne De Paepe

Les syndromes de cutis laxa (CL) forment un groupe hétérogène⁽²⁾ d'affections du tissu conjonctif qui se manifestent par une hyperlaxité cutanée.

La forme autosomique dominante de CL débute à la naissance ou à la puberté. Les patients atteints ont un faciès caractéristique (traits grossiers, nez crochu, sillon sous-nasal long), et différents organes internes peuvent également être atteints (emphysème pulmonaire, pathologie aortique, hernie inguinale). La sévérité est variable. Cette forme de CL est due à des mutations du gène de l'élastine (ELN). On a identifié sept mutations qui sont associées à l'expression d'une protéine plus longue occasionnant des dépôts et de la fibrose.

La forme autosomique récessive de CL est plus rare, et fait intervenir les fibulines. Les fibulines appartiennent à une famille de protéines qui sont associées à la membrane basale et aux fibres élastiques de la matrice. Elles sont hautement conservées et possèdent différents domaines de type EGF et des ponts intramoléculaires qui stabilisent la protéine. Comme l'être humain, les souris fibuline 5 -/- ont une peau relâchée et souffrent d'un emphysème sévère tandis que les souris fibuline 4 -/- présentent des anomalies vasculaires (tortuosité artérielle, anévrismes). Sur le plan clinique néanmoins, un chevauchement existe entre ces deux formes.

Le stiff skin syndrome est caractérisé par une dureté de la peau sans autres anomalies associées. Cette affection peut être congénitale ou s'installer dans la petite enfance. Des mutations du gène de la fibuline-1 ont été associées à une régulation positive du TGF β .

4- Des mutations d'une protéine de l'appareil de Golgi causent des formes syndromiques de cutis laxa.

Uwe Kornak

On distingue deux formes syndromiques de cutis laxa (CL) : le syndrome de CL autosomique récessif et le syndrome geroderma osteodysplastica/wrinkly skin.

Il existe un autre phénotype de CL autosomique récessive (ARCL de type II) caractérisé par un arrêt ou un retard

très prononcé de la croissance, une dysmorphie, une fontanelle ouverte, une dépression en «V» du front, des anomalies de l'ossification du crâne, une luxation de la hanche, une ostéopénie et une distribution anormale des graisses. Un plissement de la peau est présent, mais il n'est pas toujours prononcé. Le phénotype s'améliore avec l'âge, et une atteinte neurologique variable est détectée. Des anomalies de glycosylation sont mises en évidence chez ces patients. La cartographie par homozygotie a permis d'identifier le chromosome 12 comme une région candidate. On a montré que l'ARCL de type II est associée à des mutations de la sous-unité β 2 de l'ATPase de type V. Ces mutations pourraient induire un dérèglement du gradient de pH dans l'appareil de Golgi. Le syndrome geroderma osteodysplastica/wrinkly skin est un autre syndrome proche de l'ARCL de type II. Il est causé par une mutation d'une protéine de l'appareil de Golgi récemment identifiée : la porostine. Cette protéine interagit sur la petite GTPase Rab6 dans le réseau transgolgien.

Les phénotypes peu marqués d'ARCL de type II ou de geroderma osteodysplastica/wrinkly skin sont probablement sous-diagnostiqués.

Référence: Kornak U, Reynders E, Dimopoulou A, van Reeuwijk J, Fischer B, Rajab A, Budde B, Nürnberg P, Foulquier F; ARCL Debré-type Study Group, Lefeber D, Urban Z, Gruenewald S, Annaert W, Brunner HG, van Bokhoven H, Wevers R, Morava E, Matthijs G, Van Maldergem L, Mundlos S. *Impaired glycosylation and cutis laxa caused by mutations in the vesicular H⁺-ATPase subunit ATP6VOA2. Nat Genet* 2008 ; 40: 32-4.

5- Défaut de barrière cutanée et allergie par dérèglement de l'activité protéase : syndrome de Netherton et modèles murins. Alain Hovnanian

Le syndrome de Netherton (SN) est caractérisé par une dysplasie pileuse spécifique, des manifestations atopiques et une ichtyose. Le SN est habituellement une maladie grave en raison de complications qui menacent le pronostic vital.

Le SN est dû à des mutations du gène *SPINK5*. Le gène *SPINK5* code pour la protéine LEKTI, un inhibiteur à domaines multiples de protéases à sérine. Les études immunohistochimiques effectuées avec un anticorps spécifique dirigé contre la protéine LEKTI mettent en évidence une marque de la peau normale. En revanche, ce marquage est absent ou considérablement réduit chez les patients atteints du SN. La protéine LEKTI est également fortement exprimée dans le thymus.

Des fragments recombinants ont été préparés pour déterminer quelles sont les régions de la protéine LEKTI qui ont une activité inhibitrice. La protéine LEKTI s'associe aux cibles que sont les protéases KLK5 et KLK7. Cette association est régulée par le pH (dissociations quand le pH diminue).

Un modèle de souris «knock-out» a été élaboré pour examiner les conséquences d'une perte de l'expression de la protéine LEKTI. Ces souris présentent des moustaches anormales avec abolition des contacts intercellulaires dans les vibrisses et une barrière cutanée sévèrement défectueuse. Des anomalies ultrastructurales ont également

été rapportées. La kératinisation est manifestement anormale, en conjonction avec un appauvrissement en grains de kératohyaline et une diminution de la quantité de filaggrine. L'augmentation de l'activité protéolytique qui est démontrée dans l'épiderme est responsable de la dégradation des protéines desmosomales.

Une protéinase de 28kDa récemment mise en évidence dans la peau s'est révélée hyperactive en l'absence de la protéine LEKTI. On a montré que cette protéinase correspondait à l'élastase-2 pancréatique⁽³⁾.

En conclusion, l'absence de la protéine LEKTI se traduit par une activation de la protéase KLK5 qui active l'élastase-2, la protéase KLK7 et les récepteurs PAR2. L'activation de l'élastase-2 est responsable des anomalies de la barrière cutanée, et l'activation des PAR2 et de KLK7 cause une inflammation.

Référence: Descargues P, Deraison C, Prost C, Fraitag S, Mazereeuw-Hautier J, D'Alessio M, Ishida-Yamamoto A, Bodemer C, Zambruno G, Hovnanian A. *Corneodesmosomal cadherins are preferential targets of stratum corneum trypsin- and chymotrypsin-like hyperactivity in Netherton syndrome. J Invest Dermatol* 2006 ;126: 1622-32.

6- Transglutaminase-1 et ichtyose en pourpoint : analyse moléculaire des interactions gène/environnement. Heiko Traupe

L'ichtyose en pourpoint de bain a été initialement décrite en Afrique du Sud. Il s'agit d'une forme rare d'ichtyose lamellaire caractérisée par une atteinte au niveau du tronc et du cuir chevelu mais qui épargne le visage et les jambes (sauf dans certains cas où une atteinte est observée au niveau des plis de flexion).

L'étude immunohistochimique effectuée par l'auteur avec un anticorps dirigé contre la transglutaminase I a mis en évidence une coloration normale dans les territoires épargnés et réduite dans ceux affectés. Les études ultra-structurales ont permis de détecter des fentes de cristaux de cholestérol sur la peau affectée uniquement. On a montré que des mutations du gène de la transglutaminase sont présentes chez ces patients. L'activité transglutaminase 1 (TGM1) s'est révélée normale dans les territoires épargnés et réduite dans ceux affectés. Des études menées avec des gènes mutants recombinants de la transglutaminase 1 ont révélé que cette activité enzymatique était réduite. *In vivo*, cette activité réduite est néanmoins suffisante pour que la peau soit normale.

Compte tenu de l'emplacement des lésions, l'hypothèse d'une influence de la température a été avancée. Grâce à la thermographie, l'auteur a établi que les territoires affectés correspondaient à ceux au niveau desquels la température dépasse 32 °C. L'auteur a en outre montré que l'activité enzymatique diminue au fur et à mesure que la température augmente.

En conclusion, l'ichtyose en pourpoint de bain est due à des mutations du gène *TGM1* et représente un phénotype dépendant de la température. Ce tableau offre par ailleurs un modèle pour l'étude de la physiopathologie de la transglutaminase I.

Référence: Oji V, Hautier JM, Ahvazi B, Hausser I, Aufenvenne K, Walker T, Sella N, Steijlen PM, Küster W, Hovnanian A, Hennies HC, Traupe H. *Bathing suit ich-*

thyosis is caused by transglutaminase-1 deficiency: evidence for a temperature-sensitive phenotype.

Hum Mol Genet 2006 ; 15: 3083-97.

7- Hétérogénéité et relation génotype-phénotype dans le xeroderma pigmentosum. Alan Lehmann

Le xeroderma pigmentosum (XP) est caractérisé par une photosensibilité, des lésions cutanées (atrophie, sécheresse, éphélides, hypo ou hyperpigmentation) et un risque accru de cancer secondaire à une exposition au soleil. Certains patients peuvent également présenter des anomalies neurologiques dues à une dépopulation neuronale progressive.

Des mécanismes de réparation post-réplivative de l'ADN après l'action des UV sont défectueux chez les patients affectés et notamment le système de réparation de l'ADN par excision de nucléotides (NER, pour *nucleotide excision repair*), qui est anormal dans 80 % des cas. À ce jour, 7 gènes ont été identifiés, dont celui de la protéine XPD. La protéine XPD a une activité ADN hélicase de polarité 5' 3' ATP-dépendante.

Des mutations du gène de la protéine XPD peuvent être responsables de différentes maladies, dont le XP, la trichothiodystrophie (TTD), le syndrome de Cockayne (CS), la combinaison XP/CS, la combinaison XP/TTD et le syndrome cérébro-oculo-facio-squelettique (COFS).

Des anomalies sont communes à ces syndromes, mais certains seulement sont associés à un risque de cancer de la peau. La sévérité est variable et dépend hautement de la mise en place d'une protection contre les rayonnements solaires.

Référence: Lehmann AR. *DNA repair-deficient diseases, xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome and trichothiodystrophy. Biochimie* 2003 ; 85: 1101-11.

8- Trichothiodystrophie : progrès récents et perspectives moléculaires. Mira Stefanini

La trichothiodystrophie (TTD) est une maladie autosomique récessive qui se manifeste par différentes anomalies, y compris des anomalies cutanées et pilaires et diverses anomalies extra-cutanées. L'expression et la sévérité de la maladie varient considérablement. On distingue 2 groupes de patients sur la base de la présence d'une photosensibilité. Cinquante pour cent des patients affichent une photosensibilité et leur système de réparation de l'ADN par excision de nucléotides (NER, pour *nucleotide excision repair*) est défectueux. Différents gènes sont mis en jeu dans les formes photosensibles : *XPD*, *XPB* et *TTDA/p8/GTF2H5*, qui code pour la sous-unité du facteur de transcription basale TFIIH. Des données récentes sur le complexe TFIIH montrent qu'il s'agit d'un complexe composé de sous-unités multiples à rôles multifonctionnels. *XPD* et *XPB* codent pour une hélicase ATP-dépendante, et *TTDA/p8* stabilise le complexe entier, stimule l'activité ATPase de la sous-unité XP et favorise la translocation de la protéine XPA aux sites des lésions induites par les UV. Toutes les mutations responsables de la TTD interfèrent sur la stabilité du complexe TFIIH et entravent la transcription et la régulation de divers gènes.

La forme non photosensible est due à des mutations du gène *C7orf11(TTDN1)*.

Référence: Botta E, Nardo T, Lehmann AR, Egly JM, Pedrini AM, Stefanini M. *Reduced level of the repair/ transcription factor TFIIH in trichothiodystrophy.* *Hum Mol Genet* 2002; 11:2919-28.

9- Anomalies du système de réparation de l'ADN par excision de nucléotides et vieillissement. *Koos Jaspers*

Une déficience du système de réparation par excision de nucléotides (NER, pour *nucleotide excision repair*) intervient dans plusieurs maladies: le syndrome de Cockayne, le xeroderma pigmentosum (XP) et la trichothiodystrophie. Seul le XP est associé à un risque accru de cancer. Une déficience du système NER ne coïncide pas toujours avec un vieillissement. Cette particularité est observée dans le syndrome de Cockayne. Il existe deux formes de ce syndrome: la forme classique (qui s'installe vers l'âge de 2 ou 3 ans et dont l'issue est fatale à la puberté) et la forme sévère (congénitale, associée avec un décès prématuré). Le scénario du vieillissement est le suivant: réparation de lésions de l'ADN, stimulation des défenses antioxydantes, réduction du métabolisme. Un régime hypocalorique prolonge la durée de vie.

10- Cellules XPC: thérapie génétique par recombinaison homologue par méganucléase spécifique. *Alain Sarasin*

Le xeroderma pigmentosum (XP) est un syndrome rare à transmission autosomique récessive qui est caractérisé par une photosensibilité et un risque accru de cancer. Il existe une déficience du système de réparation de l'ADN par excision de nucléotides des lésions mutagènes induites par les rayonnements ultraviolets (UV). La forme classique (XPC) représente 50% des types de XP rencontrés en Europe. La vaste majorité des mutations sont des délétions qui induisent un codon de terminaison et la non-expression de la protéine. Après isolation et amplification de plusieurs lignées de kératinocytes et fibroblastes XP-C, l'auteur a obtenu un modèle cutané tridimensionnel *in vitro* qui comprend à la fois l'épiderme et un équivalent du derme. Ce modèle de XP se caractérise par une déficience de la réparation résultant en persistance à long terme des lésions de l'ADN induites par les UV et par des noyaux positifs pour la protéine p53.

11- p63: mutations et syndromes. *John A McGrath*

Le gène *p63* est exprimé dans de nombreux tissus, y compris la peau (cellules basales), l'œsophage, le sein, la langue, l'urothélium et la prostate. La souris *p63*^{-/-} est caractérisée par des anomalies de la peau et des membres et par une fente labio-palatine. L'expression de la protéine p63 dans la peau intervient dans le développement d'un épithélium stratifié et le maintien de cellules souches épithéliales. La protéine p63 est un marqueur des cellules souches (en conjonction avec l'intégrine ?6 et l'intégrine ?1).

Le gène *p63* est mis en jeu dans plusieurs syndromes. Le premier est le syndrome E.E.C. (ectrodactylie, dysplasie ectodermique, fente labio-palatine). Les mutations sont identifiées dans les domaines de liaison dans plus de 85% des cas (R204, R227, R279, R280, R304). R304Q ou R304W sont les mutations les plus communes.

Le syndrome E.E.C. englobe un vaste spectre d'anomalies

cliniques. Des mutations du gène *p63* sont mises en évidence chez 98% des patients qui en sont affectés. Les anomalies suivantes sont relevées, et leur incidence est indiquée entre parenthèses: anomalies des poils et cheveux, des dents, des ongles et des glandes lacrymales (5%), fente labio-palatine (40%), anomalies cutanées (30%), ectrodactylie (65%), syndactylie (40%), anomalies rénales ou urologiques (15%). Le phénotype exact dépend du type de mutations (par ex: l'incidence de fentes labio-palatines est basse avec la mutation R227, mais élevée avec la mutation R280).

Un chevauchement significatif est observé avec d'autres syndromes qui sont également dus à des mutations du gène *p63*: syndrome de Rapp-Hodgkin, syndrome «*limb-mammary*» (SLM), syndrome de Hay-Wells et syndrome des extrémités en pince de homard.

Les voies de signalisation commandées par le gène *p63* font intervenir différentes protéines, y compris NF-kappaB.

Référence: Kannu P, Savarirayan R, Ozoemena L, White SM, McGrath JA. *Rapp-Hodgkin ectodermal dysplasia syndrome: the clinical and molecular overlap with Hay-Wells syndrome.* *Am J Med Genet A* 2006;140: 887-91.

12- Une déficience en gène *PORCN* (qui est mis en jeu dans le processing des protéines Wnt) cause le syndrome de Goltz. *Karl Heinz Grzeschik*

Le syndrome de Goltz (ou HDA, pour hypoplasie dermique en aires) est une maladie rare liée au chromosome X. Des mutations du gène *PORCN*, qui code pour une O-aryl-transférase putative, ont été mises en évidence dans l'HDA. La fonction de la protéine *PORCN* a été étudiée chez la drosophile. La protéine *PORCN* transfère l'acide palmitoléique sur les protéines Wnt pour promouvoir un support cellulaire. Des mutations du gène *PORCN* induisent une perte de cette fonction qui affecte la signalisation Wnt.

Une analyse moléculaire du gène *PORCN* effectuée chez 36 patients atteints d'HDA a permis d'identifier des délétions et des mutations ponctuelles.

- Des délétions ont été mises en évidence chez 6 des 36 patients. La transmission s'est révélée familiale chez 5 de ces 6 patients. Différents points de cassure étaient mis en évidence. Ces délétions entraînent l'élimination de plusieurs gènes contigus. Les points de cassure télomériques sont situés dans une région de duplication segmentaire. Une inactivation du chromosome X a été rapportée chez les femmes affectées, en conjonction avec une microdélétion. Un mosaïcisme lié à l'acquisition post-zygotique de mutations représentait une possibilité. Le phénotype d'HDA semble épistatique par rapport à *CDPX2* [3-béta-hydroxystéroïde (EBP) isomérase].

- Des mutations ponctuelles ont été mises en évidence chez 30 des 36 patients. Sept de ces 30 mutations étaient des mutations faux-sens. La transmission s'est révélée familiale chez 2 patients et sporadique chez les autres. Une inactivation du chromosome X a été observée.

Un mosaïcisme lié à l'acquisition post-zygotique de mutations a été détecté chez 10 de ces 36 patients.

Référence: Grzeschik KH, Bornholdt D, Oeffner F, König A, del Carmen Boente M, Enders H, Fritz B, Hertl M, Grasshoff U, Höfling K, Oji V, Paradisi M, Schuchardt C,

Szalai Z, Tadini G, Traupe H, Happel R. *Deficiency of PORCN, a regulator of Wnt signaling, is associated with focal dermal hypoplasia. Nat Genet* 2007 ; 39:833-5.

13- Dysplasies neuro-ectodermiques récemment identifiées : comment ce qui est rare peut devenir courant.

Eli Sprecher

Il est difficile d'étudier les maladies rares qui sont dues à des anomalies d'un seul gène, sauf si l'on a la possibilité de travailler dans une région où elles sont répandues en conséquence d'une haute prévalence de mariages consanguins, qui conduisent à une maladie spécifique d'une population.

C'est le cas de 2 maladies rares : le syndrome CEDNIK et le syndrome ANE.

- Le syndrome CEDNIK est une maladie génétique rare caractérisée par une combinaison de différentes anomalies⁽⁴⁾, dont une dysgénésie cérébrale, une neuropathie sévère et une ichtyose. Un gène *SNAP 29* défectueux a été détecté dans une famille de grande taille en Israël. Ce gène code pour une protéine SNARE, qui joue un rôle dans le transport vésiculaire, la différenciation et la maturation des granules lamellaires. Son activité est affectée par une inhibition du facteur PPAR-?

- Le syndrome ANE se caractérise par des troubles pileux et neurologiques qui se manifestent par une alopecie, des perturbations neurologiques et une endocrinopathie. La transmission familiale est variable. Le syndrome ANE est associé à des mutations faux-sens du gène *RBM28*. La mutation p.L315P induit une déficience de la protéine *RBM28*.

Référence: Sprecher E, Ishida-Yamamoto A, Mizrahi-Koren M, Rapaport D, Goldsher D, Indelman M, Topaz O, Chefetz I, Keren H, O'Brien TJ, Bercovich D, Shalev S, Geiger D, Bergman R, Horowitz M, Mandel H.

A mutation in SNAP29, coding for a SNARE protein involved in intracellular trafficking, causes a novel neurocutaneous syndrome characterized by cerebral dysgenesis, neuropathy, ichthyosis, and palmoplantar keratoderma. Am J Hum Genet 2005 ; 77: 242-51.

14- Dépistage des mutations responsables d'ICAR par des participants du réseau Geneskin. Judith Fischer

Les ichtyoses congénitales autosomiques récessives (ICAR) représentent un groupe de troubles de la kératinisation. Chez les patients affectés, la desquamation est anormale et la fonction barrière de la peau défectueuse. Ces maladies sont caractérisées par une hétérogénéité clinique et génétique. Elles sont dues à des anomalies des kératinocytes (protéines structurelles ou enveloppe cornée) ou de lipides.

Un dépistage de mutations a été effectué chez 504 patients atteints d'une ICAR recrutés depuis 1991, y compris dans 126 familles. Sept gènes ont été identifiés :

TGM1, *CGI-58*, *ALOX12B*, *ALOXE3*, *ABCA12*, *Ichtyne* et *CYP4F22* (cytochrome P450).

Certaines particularités cliniques ont été observées : les patients porteurs de mutations dans le gène de l'ichtyine présentent une kératodermie palmaire qui épargne une région centrale. Par ailleurs, le cou est plus sévèrement affecté que le restant du corps. Les patients porteurs de mutations dans le gène *CYP4F22* présentent des lésions dans la région périombilicale et une hyperlinéarité palmo-plantaire.

Le pourcentage de gènes impliqués varie d'un pays à un autre, mais le gène *TGM1* demeure celui qui est le plus souvent mis en jeu. En France, des mutations du gène *TGM1*, du gène de l'ichtyine et du gène *ALOX12B* ont été mises en évidence chez 46 %, 19 % et 13 % des patients, respectivement.

Référence: Lefèvre C, Bouadjar B, Karaduman A, Jobard F, Saker S, Ozguc M, Lathrop M, Prud'homme JF, Fischer J. *Mutations in ichthyin a new gene on chromosome 5q33 in a new form of autosomal recessive congenital ichthyosis. Hum Mol Genet* 2004 ; 13:2473-82.

