



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2013) xxx-xxx

La dermatite atopique est-elle toujours associée à une altération de la barrière épidermique ?

Is atopic dermatitis always associated with an altered epidermal barrier function?

M. Simon

CNRS-Inserm-université Toulouse III, UMR5165/U1056, CHU Purpan, place du Dr-Baylac, TSA40031, 31059 Toulouse cedex 9, France

Résumé

La fonction principale de l'épiderme, établir une barrière multifonctionnelle entre l'organisme et son environnement extérieur, est assurée en grande partie par le *stratum corneum*. L'une des caractéristiques cliniques de la dermatite atopique est une augmentation de la perméabilité de l'épiderme. D'autres altérations du *stratum corneum* ont été décrites. La découverte que des mutations de gènes importants pour la barrière épidermique, comme celui de la filaggrine, sont des facteurs de prédisposition a montré que les défauts de l'épiderme ne sont pas uniquement secondaires à l'inflammation, mais bien un facteur étiologique. Ils permettent la pénétration des allergènes dans la peau à travers le *stratum corneum*.
© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Dermatite atopique ; Kératinocytes ; *Stratum corneum* ; Filaggrine ; Différenciation ; Épiderme

Abstract

The principal function of the epidermis, the establishment of a multifunctional barrier between the body and its external environment, is mainly provided by the *stratum corneum*. One of the clinical characteristics of atopic dermatitis is an increase in the permeability of the epidermis. Other alterations of the *stratum corneum* have been described. The discovery that mutations in some genes essential for the epidermal barrier may be predisposing factors for the disease, including the filaggrin gene, shows that such epidermal defects are not secondary to inflammation alone, but may also be considered as etiological factors. Such defects allow penetration of allergens into the skin through the *stratum corneum*.
© 2013 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords : Atopic dermatitis; Epidermis; *Stratum corneum*; Permeability; Keratinocytes; Filaggrin

1. Abréviations

DA dermatite atopique
FLG filaggrine

2. Introduction

La peau est l'organe humain le plus étendue (environ 1,8 m² chez un homme adulte). Elle forme une véritable barrière physique entre l'intérieur et l'extérieur de l'organisme, mais c'est aussi une barrière biochimique et immunologique. L'essentiel de ces fonctions est assuré par l'épiderme, un

épithélium pluristratifié et cornifié, composé majoritairement de kératinocytes et parsemé, telles des sentinelles, de cellules de Langerhans.

La DA est une maladie de peau inflammatoire, chronique et multifactorielle commune chez l'enfant (près de 20 % dans les pays industrialisés). Elle est souvent liée à d'autres conditions atopiques comme l'asthme. La DA est sous la dépendance de facteurs héréditaires complexes et l'augmentation de sa prévalence depuis les années 1950 s'explique par l'influence de facteurs environnementaux. La barrière épidermique est altérée dans la peau des patients mais deux visions s'opposent encore pour expliquer la physiopathologie de la maladie :

- est-ce l'inflammation, due à des anomalies du système immunitaire, qui modifie l'homéostasie épidermique et en particulier la barrière épidermique ?

Adresse e-mail : Michel.Simon@udear.cnrs.fr.

1877-0320/\$ – see front matter © 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2013.01.031>

Pour citer cet article : Simon M. La dermatite atopique est-elle toujours associée à une altération de la barrière épidermique ?. Rev Fr Allergol (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2013.01.031>

- les anomalies fonctionnelles de l'épiderme sont-elles à l'origine de l'inflammation ?

3. Les fonctions de barrière épidermique

Dans l'épiderme, les kératinocytes se différencient tout au long de leur migration de l'assise basale vers la couche granuleuse, selon un programme complexe et vectorisé d'expression génique. Ils se transforment finalement en cornéocytes au cours d'un véritable processus de mort cellulaire programmée appelée cornification ou kératinisation [1]. L'empilement de ces cellules « mortes », aplaties et de grande taille (avec un diamètre de 30–40 µm) à la surface externe de l'épiderme constitue la couche cornée encore appelée *stratum corneum*. Pour maintenir constante l'épaisseur de cette couche, les cornéocytes superficiels se détachent de l'épiderme au cours du processus de desquamation et sont remplacés par de nouvelles cellules différenciées.

La cornification se caractérise par :

- l'élimination de tous les organites intracellulaires et du noyau ;
- la transformation des desmosomes (structures jonctionnelles intercellulaires responsables de la cohésion tissulaire) en cornéodesmosomes ;
- l'agrégation des filaments intermédiaires pour former une matrice fibreuse intracellulaire compacte ;
- la sécrétion du contenu protéique (hydrolases variées, inhibiteurs de protéases et peptides antimicrobiens) et lipidique (phospholipides, céramides et stérols) des corps lamellaires, un réseau tubulo-vésiculaire apparenté aux lysosomes sécrétoires et dérivé de l'appareil de Golgi ;
- l'assemblage d'une coque péricellulaire rigide et insoluble qui remplace la membrane plasmique et forme un véritable exo-cytosquelette appelé enveloppe cornée. Celle-ci résulte de la formation de liaisons covalentes isopeptidiques de type ϵ (γ -glutamyl) lysine catalysées par des transglutaminases entre différents précurseurs de nature protéique, dont l'involucrine et la loricrine ;
- finalement, les espaces intercellulaires sont comblés par des lipides apolaires (essentiellement céramides, acides gras libres et cholestérol) organisés en *lamellae* parallèles à la surface du cornéocyte. Des ω -hydroxycéramides sont liés par estérification à l'enveloppe cornée [2].

En contact direct avec le milieu extérieur, c'est la couche cornée qui constitue la principale barrière épidermique. D'une complexité biochimique et structurale étonnante, c'est une frontière multifonctionnelle. Elle assure à l'organisme une protection mécanique via les enveloppes cornées solidement solidarisiées entre elles par les cornéodesmosomes. Elle prévient la pénétration des molécules exogènes (toxines et allergènes) et des microorganismes pathogènes. En effet, les *lamellae* lipides forment une matrice hydrophobe étanche, et des quantités importantes de peptides antibactériens (cathélicidines et défensines), sécrétés par les kératinocytes granuleux ou présents dans le sébum, sont retrouvées à la

surface de la peau. La couche cornée protège les cellules épidermiques des effets nocifs des oxydants via son contenu en enzymes de détoxification des espèces réactives de l'oxygène et grâce aux protéines de l'enveloppe cornée qui fixent ces mêmes molécules. Enfin, l'acide urocanique, présent en grande quantité dans la couche cornée, adsorbe une partie du rayonnement solaire ultraviolet. Avec l'aide des jonctions serrées présentes dans la couche de kératinocytes sous-jacente, la couche granuleuse, le *stratum corneum* s'oppose aussi à la perte des fluides corporels [3,4]. L'imperméabilité n'est cependant pas totale, et une légère évaporation à travers le *stratum corneum* peut être mesurée, de l'intérieur vers l'extérieur, et constitue ce que l'on appelle la perte insensible en eau.

La FLG est l'une des protéines clé du processus de cornification. Elle fait partie de la famille des *S-100 fused type proteins* et est exprimée par les kératinocytes granuleux sous la forme d'un précurseur de grande taille (400 kDa) formé par la répétition de 10 à 12 sous-unités partiellement identiques. Une fois produite, par protéolyse de leur précurseur, les monomères de FLG interagissent avec les filaments intermédiaires – formés des kératines K1, K2 et K10 – et facilitent la formation de la matrice fibreuse intracornéocytaire. Une partie d'entre eux sont incorporés à l'enveloppe cornée. Dans les premières assises de cornéocytes, la FLG est désiminée par une (ou plusieurs) peptidyl-arginine désiminase(s), ce qui entraîne sa dissociation des filaments intermédiaires et sa dégradation totale en acides aminés [5–7]. Ceux-ci entrent dans la composition du facteur naturel d'hydratation, un mélange de molécules hygroscopiques qui collectivement retiennent de l'eau dans la couche cornée et sont nécessaires à l'activité des protéases impliquées dans la desquamation, et des lipases nécessaires à l'organisation des lipides intercornéocytaires. Ces acides aminés participent aussi au contrôle du pH de la couche cornée, pH acide qui a un effet antimicrobien. De plus, la FLG est une protéine riche en histidine (10,7 % du total de ses acides aminés), et l'histidine est métabolisée en acide trans-urocanique qui adsorbe l'énergie des rayons ultraviolets [6–8].

4. Altérations de la barrière épidermique dans la dermatite atopique

Une augmentation de la perméabilité de l'épiderme, évaluée par la mesure de la perte insensible en eau, est une caractéristique de la peau des patients atteints de DA, l'amplitude de l'augmentation étant proportionnelle à la sévérité de la maladie. Cette anomalie est très nette au niveau des zones lésionnelles mais aussi de la peau d'apparence saine [9]. Elle est due à une diminution de l'expression de certains composants des jonctions serrées (claudine-1 et -23) et à des défauts des lipides dans les espaces intercellulaires (réduction de la longueur des chaînes latérales des céramides et augmentation de la proportion de cholestérol) [10,11]. D'autres anomalies de la couche cornée ont également été décrites : défaut de sécrétion des corps lamellaires et donc réduction des niveaux de lipides intercornéocytaires, altérations des enveloppes cornées, augmentation du pH superficiel et réduction de

l'hydratation. Par ailleurs, les lésions atopiques sont sujettes aux infections bactériennes (*Staphylococcus aureus*) et virales (virus de l'herpès), ce qui trahit une défense antimicrobienne défectueuse [9,12,13]. Ces anomalies de la peau atopique lésionnelle mais aussi non lésionnelle résultent de facteurs multiples : effet des cytokines pro-inflammatoires qui réduisent les taux des messagers de diverses protéines spécifiques de la cornification (FLG, protéines apparentées à la FLG, composants des enveloppes cornées, etc.) et inhibent la sur-expression des peptides antimicrobiens normalement induits par les altérations de la couche cornée ; augmentation de l'expression de protéases impliquées dans la dégradation des cornéodesmosomes ; activité protéolytique sécrétée par le staphylocoque doré ; et mutations de gènes codant pour des protéines essentielles aux fonctions de barrière épidermique [9,12–14].

Les analyses génétiques récentes (études d'associations pan-génomiques ou approches gène-candidat) ont permis d'identifier de nombreux locus/gènes de susceptibilité à la DA, sur plusieurs chromosomes. Ces gènes se rapportent essentiellement à la réponse immune ou à la barrière épidermique. En particulier, un lien a été établi avec une région de 2 Mb du chromosome 1 située en q21. Cette région comprend une soixantaine de gènes exprimés dans l'épiderme au cours des stades tardifs de la différenciation terminale des kératinocytes [7]. En 2006, Palmer et al. ont montré que des mutations non sens de l'un de ces gènes, celui de la FLG, sont un facteur majeur de susceptibilité à la DA [15]. Cette association a depuis été répétée de multiple fois dans des analyses de familles, d'origine caucasienne et asiatique, ou de type cas-témoins. Plus de 40 mutations non sens différentes ont été identifiées. Deux méta-analyses de ces données ont estimé que la présence d'une mutation de FLG augmente le risque de développer une DA par un facteur compris entre 3 et 5. Cependant, seule une fraction des patients (entre 10 et 50 % selon les populations étudiées) présente une telle mutation [6]. Un autre facteur de risque a été mis en évidence en 1q21 : une insertion de 24 paires de bases dans la séquence codante du gène d'un composant des enveloppes cornées, SPRR3 [16]. Des variants génétiques d'autres protéines impliquées dans la cornification ont été associés à la DA [9,10,12,13,17,18]. En particulier des polymorphismes du gène *SPINK5*, qui code pour l'inhibiteur de protéase LEKTI, et du gène de la kallikréine 7, ces deux protéines étant des acteurs essentiels de la dégradation des cornéodesmosomes et de la desquamation. Finalement, l'importance d'un variant du gène de la claudine-1 a été mise en évidence dans des populations atopiques nord-américaines d'origine africaine ou européenne.

Par ailleurs et depuis longtemps, l'exposition de la peau aux détergents et aux savons est connue pour induire une peau sèche et irritée, et des poussées de DA. Ces facteurs environnementaux agissent vraisemblablement en favorisant l'extraction des lipides et du facteur naturel d'hydratation à partir des couches superficielles du *stratum corneum*, et donc participent aux altérations de la barrière épidermique [9].

5. Conclusions

De l'extérieur vers l'intérieur, ou de l'intérieur vers l'extérieur ? Ces deux hypothèses physiopathologiques ne sont pas exclusives mais au contraire permettent d'expliquer l'apparition et la chronicité des lésions atopiques [14]. Les défauts intrinsèques de barrière épidermique, aggravés par l'usage de détergents, permettent la pénétration des allergènes dans la peau et l'activation de l'immunité. La barrière épidermique est alors secondairement altérée et les lésions perpétuées par les cytokines pro-inflammatoires.

En conclusion, il est conseillé aux patients d'éviter les lavages fréquents avec des produits agressifs pour la peau et leur traitement devrait viser, d'une part, à réduire l'effet des cytokines pro-inflammatoires sur l'expression des protéines de la couche cornée et, d'autre part, à « réparer » la barrière épidermique.

Déclaration d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Fuchs E, Raghavan S. Getting under the skin of epidermal morphogenesis. *Nat Rev Genet* 2002;3:199–210.
- [2] 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.
- [3] Elias PM. Skin barrier function. *Curr Allergy Asthma Rep* 2008;8:299–305.
- [4] Proksch E, Brandner JM, Jensen JM. The skin: an indispensable barrier. *Exp Dermatol* 2008;17:1063–72.
- [5] Méchin MC, Enji M, Nachat R, Chavanas S, Charveron M, Ishida-Yamamoto A, et al. The peptidylarginine deiminases expressed in human epidermis differ in their substrate specificities and subcellular locations. *Cell Mol Life Sci* 2005;62:1984–95.
- [6] Brown SJ, McLean WHI. One remarkable molecule: filaggrin. *J Invest Dermatol* 2012;132:751–62.
- [7] Henry J, Toulza E, Hsu CY, Pellerin L, Balica S, Mazereeuw-Hautier J, et al. Update on the epidermal differentiation complex. *Front Biosci* 2012;17:1517–32.
- [8] Rawlings AV, Harding CR. Moisturization and skin barrier function. *Dermatol Ther* 2004;17(Suppl. 1):43–8.
- [9] Cork MJ, Robinson DA, Vasilopoulos Y, Ferguson A, Moustafa M, MacGowan A, et al. New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: gene-environment interactions. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:3–21.
- [10] De Benedetto A, Kubo A, Beck LA. Skin barrier disruption: a requirement for allergen sensitization. *J Invest Dermatol* 2012;132:949–63.
- [11] Janssens M, van Smeden J, Gooris GS, Bras W, Portale G, Caspers PJ, et al. Increase in short-chain ceramides correlates with an altered lipid organization and decreased barrier function in atopic eczema patients. *J Lipid Res* 2012;53:2755–66.
- [12] Guttman-Yassky E, Nograles KE, Krueger JG. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis—Part I: clinical and pathological concepts. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1110–8.
- [13] Oyoshi MK, He R, Kumar L, Yoon J, Geha RS. Cellular and molecular mechanisms in atopic dermatitis. *Adv Immunol* 2009;102:135–226.
- [14] Pellerin L, Hsu CY, Henry J, Balica S, Jean-Decoster C, Méchin MC, et al. Defects of filaggrin-like proteins in both lesional and non-lesional atopic skin. *J Allergy Clin Immunol* 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.12.1566> [Published on line 11 February 2013].

- [15] Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, 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.
- [16] Marenholz I, Rivera VA, Esparza-Gordillo J, Bauerfeind A, Lee-Kirsch MA, Ciechanowicz A, et al. Association screening in the Epidermal Differentiation Complex (EDC) identifies an SPRR3 repeat number variant as a risk factor for eczema. *J Invest Dermatol* 2011;131:1644–9.
- [17] Walley AJ, Chavanas S, Moffatt MF, Esnouf RM, Ubhi B, Lawrence R, et al. Gene polymorphism in Netherton and common atopic disease. *Nat Genet* 2001;29:175–8.
- [18] Vasilopoulos Y, Sharaf N, di Giovine F, Simon M, Cork MJ, Duff GW, et al. The 3'-UTR AACCins5874 in the stratum corneum chymotryptic enzyme gene (SCCE/KLK7), associated with atopic dermatitis, causes an increased mRNA expression without altering its stability. *J Dermatol Sci* 2011;61:131–3.