

Système immunitaire cutané

Il est constitué principalement par des cellules présentatrices d'antigène (CPA) qui, dans la peau, sont les cellules de Langerhans dans l'épiderme et les cellules dendritiques du derme. Ces CPA interagissent avec les lymphocytes T dans les ganglions lymphatiques, après une phase de migration, puis de maturation.

Les cellules de Langerhans (CL) de la peau sont des cellules dendritiques immatures. Elles ont une forte activité phagocytaire et contiennent des granules spécifiques appelés granules de Birbeck, qui sont des phagosomes particuliers. Lors d'une infection ou d'une inflammation, les CL migrent dans les ganglions lymphatiques de drainage. Dans le ganglion, elles perdent leur capacité de phagocyter et d'apprêter ("processing") l'antigène, mais synthétisent en abondance des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), qui vont permettre la présentation de l'antigène sous forme de peptides, ainsi que des molécules dites de co-stimulation comme la molécule B7. Ces modifications au cours de leur maturation vont permettre aux CL de pouvoir stimuler les lymphocytes T (LT) naïfs, c'est-à-dire les lymphocytes T qui n'ont jamais été en contact avec leur antigène spécifique avant ce contact. Les CL capturent donc dans la peau les antigènes, et se différencient en cellules

dendritiques matures qui sont les seules capables de présenter ces antigènes aux lymphocytes T naïfs et d'activer ces derniers.

Les cellules dendritiques du derme constituent une autre population de cellules présentatrices d'antigène au niveau de la peau, dans le derme cette fois. Elles ne possèdent pas de granules de Birbeck, et sont incapables d'initier une réponse des lymphocytes T naïfs.

Dans les ganglions lymphatiques de drainage de la peau, les CL présentent les antigènes sous forme de peptides de quelques acides aminés. Ces derniers sont nichés dans une poche formée par les molécules du CMH. Les peptides présentés aux lymphocytes CD4⁺ ou T auxiliaires le sont par l'intermédiaire des molécules de classe II du CMH (HLA-DP, DQ et DR chez l'homme), tandis que les antigènes de classe I le sont par les molécules du CMH de classe I (HLA-A, B ou C). Ces complexes HLA-peptides vont interagir de manière spécifique avec le récepteur des cellules T pour l'antigène, ou TCR, permettant une stimulation des lymphocytes T naïfs qui vont être activés, et ensuite exprimer des molécules de domiciliation qui vont leur permettre de migrer dans la peau. Ces étapes caractérisent notamment les phénomènes d'immunité à médiation cellulaire dans les réactions allergiques de contact au niveau de la peau (eczéma de contact) (figs 5, 6, 7).

Histoire d'une cellule découverte par un étudiant en médecine surdoué

En 1868, un étudiant en médecine, Paul Langerhans, alors âgé de 18 ans, découvre dans l'épiderme un réseau de cellules dendritiques qu'il considère comme appartenant au système nerveux et publie donc un article avec les dessins originaux des cellules qui portent son nom. Quelques années plus tard, il décrira les îlots cellulaires du pancréas dits de Langerhans. Cependant, pendant plus d'un siècle, les cellules de Langerhans resteront mystérieuses.

En 1961, Birbeck décrit l'existence d'organismes cytoplasmiques, de granules caractéristiques dans les cellules de Langerhans. En 1965, Françoise Basset et Jean Turiaf (UFR Xavier-Bichat Paris) décrivent dans un fragment pulmonaire prélevé chez un malade atteint d'histiocytose X des inclusions cytoplasmiques identiques à celles des granules de Birbeck. La nature langerhansienne des cellules pathologiques de l'histiocytose X allait s'appuyer sur ce marqueur cytoplasmique commun et sur l'expression commune de glycoprotéine de surface découvert au cours des années 80.

Durant la décennie 1970-1980, deux grandes notions sont développées concernant la cellule de Langerhans :

- relation cellule de Langerhans et kératinisation : le nombre de cellules de Langerhans est faible en zone où la couche cornée est importante (région palmo-plantaire) ; au contraire, leur densité est très élevée au niveau des muqueuses orale, anale et vaginale,
- rôle dans l'hypersensibilité de contact. Cette idée est émise pour la première fois par Michel Prunieras. L'origine médullaire de la cellule de Langerhans est démontrée à partir des années 70. L'origine, les marqueurs de membrane et les fonctions immunologiques sont définis au cours des années 70-75.

La description récente de contact entre cellules de Langerhans et terminaisons nerveuses ouvre un champ d'investigation sur les relations entre le système immunitaire cutané et les neuromédiateurs.

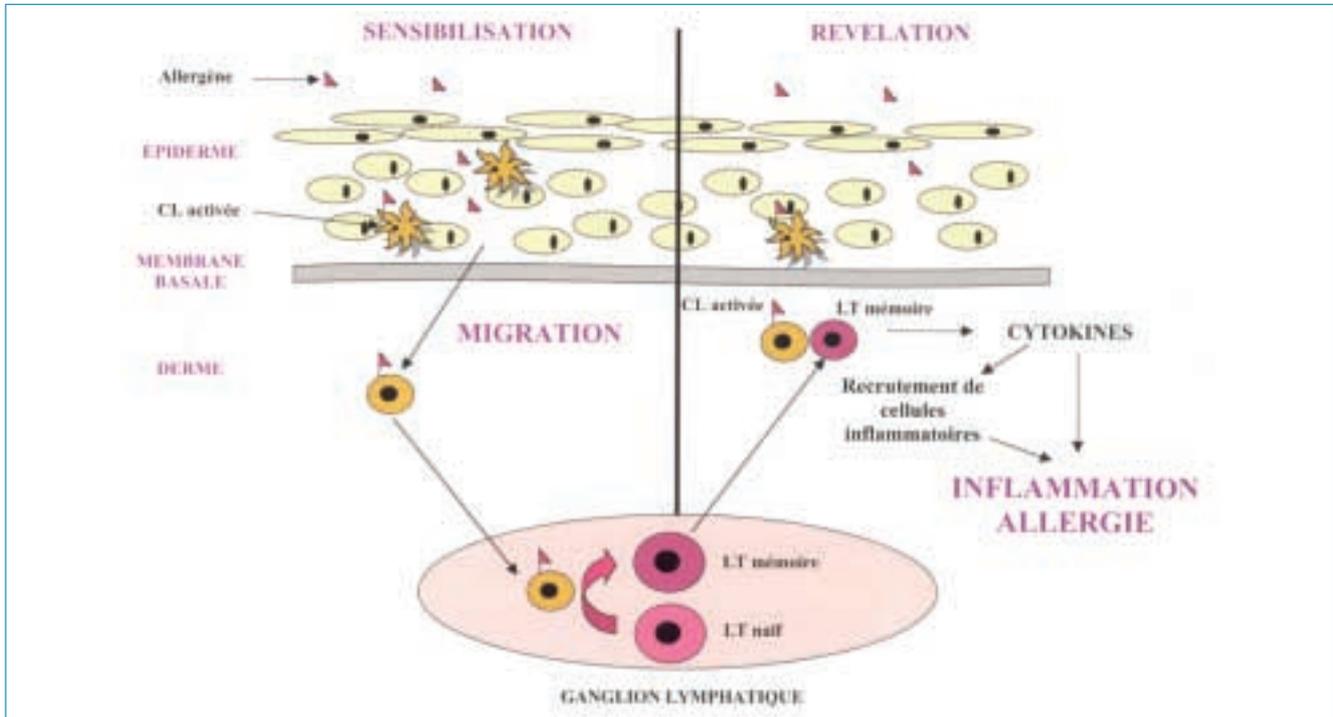


Fig. 5. Mécanismes de déclenchement de la réaction allergique. LT : lymphocyte T.

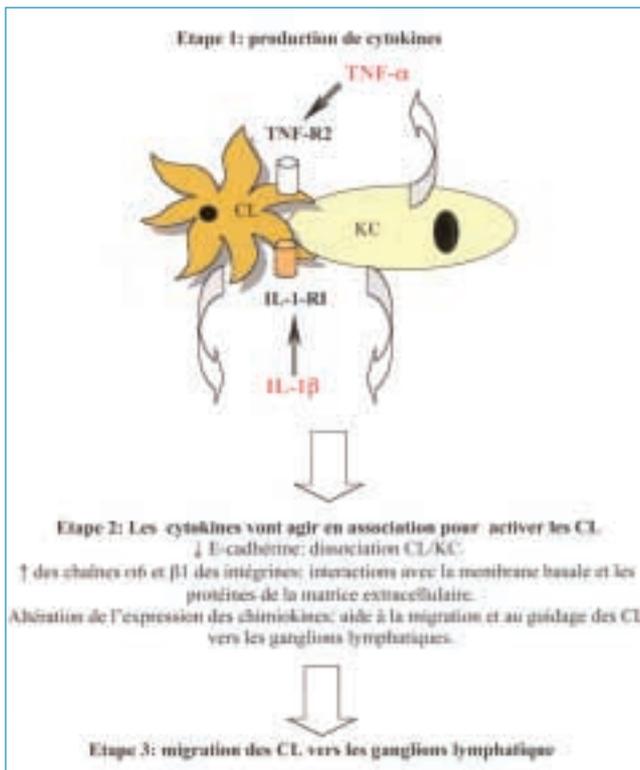


Fig. 6. Le TNF-α et l'IL-1β, deux médiateurs clé de la signalisation entre les cellules de Langerhans et les kératinocytes, responsables de l'initiation et de la régulation de la migration des cellules dendritiques. Action collective de l'IL-1β et du TNF-α sur les CL, facilitant leur migration vers les ganglions lymphatiques.
 CL : cellules de Langerhans ; KC : kératinocytes ; IL-1β : Interleukine-1 bêta ; IL-1-RI : récepteur à l'IL-1 de type 1 ; TNF-α : Tumor Necrosis Factor-alpha ; TNF-R2 : récepteur au TNF de type 2.

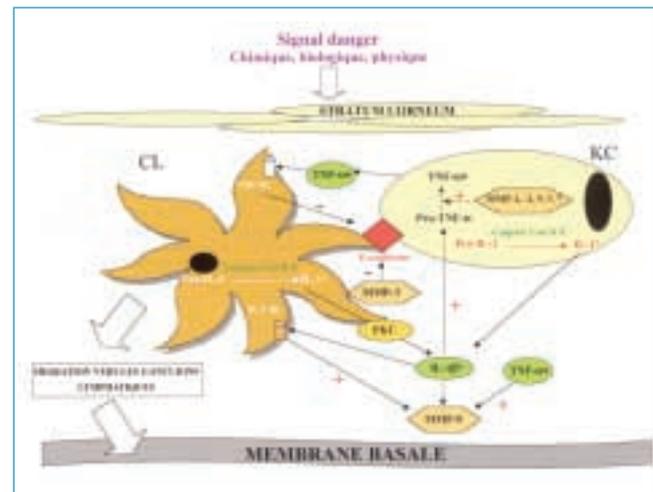


Fig. 7. Schéma des différents mécanismes cellulaires impliqués dans la migration des cellules de Langerhans.
 CL : cellules de Langerhans ; ICE : IL-1β Converting Enzyme ; IL-1β* : Interleukine-1 bêta active ; KC : kératinocytes ; MMP : Métalloprotéases Matricielles ; PKC : Protéine Kinase C ; TNF-α* : Tumor Necrosis Factor-alpha actif.

[d'après Staquet M], *et coll.* La migration des cellules de Langerhans. Ann Dermatol Venerol 2002;129:1071-7].