

REVUES GÉNÉRALES

Immunologie

L'immunité innée en dermatologie : une "vieille dame" redécouverte et rajeunie

RÉSUMÉ : L'immunité innée est une première ligne de défense ancienne, non-spécifique, faite de diverses barrières et d'éléments peu spécifiques, mais très rapidement mobilisable qui permet la mise en place d'une défense tout à fait efficace avant que l'immunité adaptative, plus performante et plus spécifique, puisse se mettre en place.

Son importance est actuellement en pleine redécouverte, et ses mécanismes commencent à être nettement mieux identifiés, en particulier les récepteurs aux signaux de "danger" (TLR et NLR), la machinerie intracellulaire (signalosome) et les divers éléments de la réaction effectrice incluant les peptides antimicrobiens. Comme toutes les zones frontières avec le milieu extérieur, la peau a mis en place une immunité innée très efficace qui fait intervenir notamment les kératinocytes, et qui est en équilibre délicat avec le microbiome cutané commensal en particulier le bactériome. Des anomalies de cette immunité innée sont de plus en plus souvent mises en évidences dans des affections cutanées inflammatoires, en lien notamment avec des anomalies qualitatives et quantitatives du microbiome cutané. La manipulation de l'immunité innée cutanée, tant à la hausse qu'à la baisse, représente une voie de recherche importante et riche d'espairs.



→ O. DEREURE
Hôpital Saint-Éloi,
CHU de MONTPELLIER.

L'immunité innée est probablement apparue très en amont de sa partenaire adaptative, beaucoup plus spécifique et efficace mais qui nécessite un temps de réaction nettement plus important, ce qui représente un danger non négligeable en cas d'agression par un pathogène virulent. L'immunité innée, première ligne de défense non-spécifique mais très rapidement mobilisable, permet la mise en place d'une défense tout à fait efficace pendant ce laps de temps, même si elle est effectivement moins performante que l'immunité adaptative. Dans certains cas, elle représente même la seule ligne de défense mise en route par l'organisme car suffisamment efficace en cas d'agression, ne nécessitant pas la mise en place de mécanisme spécifique nettement plus complexe.

Cette immunité innée est basée sur la reconnaissance de "profils" moléculaires partagés par un certain nombre d'agents pathogènes, profils encore appelés *patterns* reconnus par des récepteurs spécifiques. Dans d'autres situations, ces *patterns* moléculaires sont en fait exprimés par les cellules de l'hôte lui-même, quand ces cellules doivent être éliminées. Les premières descriptions de l'immunité innée remontent à 1884 et à la définition du système réticulo-endothélial, en fait constitué de cellules dendritiques, par le microbiologiste russe E. Metchnikoff qui avait déjà largement soupçonné l'importance de ce système.

Après avoir très longtemps été éclipsés par l'étude de l'immunité adaptative,

l'intérêt porté à ces mécanismes innés et la description des mécanismes moléculaires en cause ont littéralement explosé au cours des 10 dernières années. Ainsi, le lien entre immunité innée, immunité adaptative, microbiome intestinal ou cutané et un certain nombre d'affections notamment inflammatoires a été redéfini, dessinant un schéma complexe d'où émergent des cibles thérapeutiques potentielles tout à fait intéressantes dont certaines ont déjà été exploitées [1].

Mécanismes de l'immunité innée cutanée

L'immunité innée associe des acteurs et des mécanismes très divers, tant "statiques" ou permanents – représentés par toute une série de barrières physique (couche cornée), chimique (acidité cutanée relative, film hydrolipidique, peptides antimicrobiens naturels) et biologique (occupation des niches écologiques par des bactéries commensales peu agressives) – que "dynamiques" – intermittents et agissant sur stimulation qui permettent la mise en place en quelques minutes ou au plus en quelques heures de mécanismes de défense à la suite d'une agression. Ce mécanisme "dynamique", activé "à la demande" s'organise en trois temps (**fig. 1**) [1-4] :

- identification de l'agression,

- transmission du signal d'alarme généré par cette identification via un mécanisme intracellulaire complexe,
- puis étape de réaction afin de se débarrasser de l'agresseur ou tout au moins de réduire sa dangerosité en attendant la mise en place nettement plus lente d'une immunité adaptative plus spécifique et plus efficace.

Ce processus repose sur un certain nombre de cellules (cellules épithéliales notamment kératinocytes et sébocytes, endothéliocytes, polynucléaires neutrophiles, lymphocytes NK, macrophages et autres cellules dendritiques telles que les cellules de Langerhans) et sur des molécules spécialisées jouant un rôle soit dans la détection de l'agression, soit dans l'étape de réaction notamment lipides plus ou moins complexes, cytokines, peptides antimicrobiens, etc.

L'élément déclenchant peut être le fait d'agents exogènes extérieurs à l'organisme agressé, le plus souvent des agents infectieux (bactéries, virus, champignons, parasites) mais également de cellules mortes ou en voie de destruction appartenant à l'organisme agressé et dont la disparition est souhaitable pour diverses raisons. Enfin, l'immunité innée peut être activée par une situation de stress au sens biochimique du terme. Elle met en jeu une machinerie

assez complexe de récepteurs primitifs apparus tôt au cours de l'évolution des espèces, et qui ne se sont ensuite pas beaucoup modifiés appelés "récepteurs de reconnaissance de profils" (en fait de profils moléculaires pathogènes) qui sont donc stimulés par des *patterns* moléculaires associés aux agents agresseurs, ou aux situations considérées comme pathogènes par l'organisme qui exprime ces récepteurs ; ces récepteurs sont essentiellement situés sur les membranes cellulaires, soit la membrane plasmique externe, soit les membranes intracellulaires.

L'étape intermédiaire de transmission du signal d'alarme met en activité une machinerie intracellulaire complexe dont les différents acteurs sont réunis sous le nom de **signalosome** qui se confond pratiquement avec l'inflammasome impliqué notamment dans les maladies auto-inflammatoires. Ce signalosome implique la participation d'un certain nombre d'intermédiaires intracellulaires, et aboutit finalement à l'activation de facteurs de transcription nucléaire, notamment à la molécule NF- κ B très impliquée dans les voies inflammatoires.

Ces facteurs de transcription modulent le profil transcriptomique de la cellule ayant identifié le signal d'alarme, ce qui aboutit à l'étape effectrice ou de réaction qui peut être soit une réaction inflammatoire pouvant éventuellement aboutir à l'apoptose des cellules agressées mais aussi à l'expression de molécules dites de costimulation permettant l'activation de l'immunité adaptative, l'activation de cellules effectrices (polynucléaires neutrophiles, lymphocytes NK, macrophages), soit à la production de diverses molécules de défense telles que cytokines, chémokines et antibiotiques naturels. Tous ces mécanismes s'effectuent sans aucune recombinaison de l'ADN, ce qui explique qu'ils ne peuvent générer de cellules mémoires, contrairement à l'immunité adaptative dont la mémoire

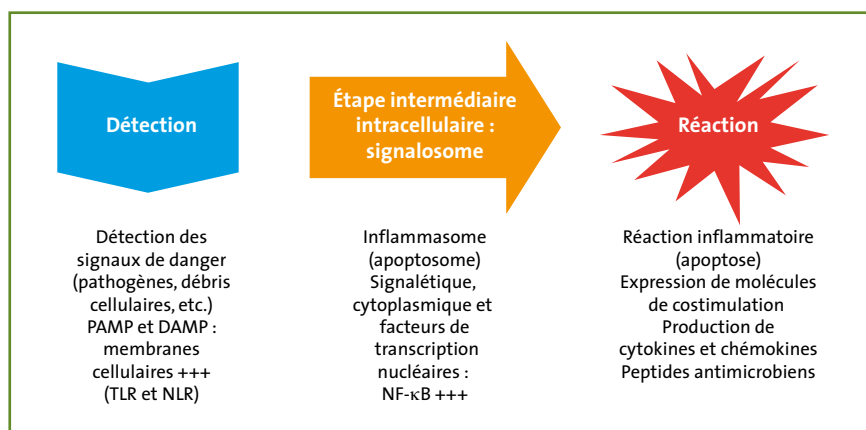


Fig. 1 : Organisation générale de l'immunité innée.

REVUES GÉNÉRALES

Immunologie

est essentiellement basée sur la recombinaison des gènes codant pour les divers récepteurs membranaires aux antigènes.

Les signaux d'alarmes, reconnus et identifiés comme tels par les cellules impliquées dans l'immunité innée, sont globalement de deux groupes principaux :

– **les patterns moléculaires associés aux agents pathogènes**, qui sont en réalité des motifs biochimiques souvent assez simples, exprimés et partagés par un groupe de micro-organismes et appelés PAMP (*Pathogen-associated molecular patterns*), d'une part ;

– **les patterns moléculaires associés aux dangers ou DAMP** (*Danger-associated molecular patterns*), d'autre part. Ces derniers profils correspondent, là encore, à des motifs biochimiques caractéristiques de certaines molécules intracellulaires (fragment d'ADN, protéine S100, ADP, ARN messagers, protéine de choc thermique, etc.) et libérés par les cellules de l'hôte quand ces dernières ont été lésées par divers mécanismes tels nécrose, stress oxydatif, inflammation tissulaire, formation de cristaux, etc. L'activation de l'immunité innée par ces débris cellulaires est un mécanisme tout à fait normal et physiologique qui contribue à l'homéostasie et à la réparation tissulaire, mais qui se produit parfois de façon induite et avec des effets adverses. Il faut noter que l'exposition de la peau aux UVB et à certains agents chimiques peut déclencher une réponse parfois inappropriée de l'immunité innée cutanée, notamment en raison de l'activation des kératinocytes qui sont très sensibles à ces signaux d'alarme.

Ces signaux d'alarmes sont donc détectés par des récepteurs cellulaires spécifiques de ces motifs biochimiques de "danger", appelés récepteurs de reconnaissance de profils (*Pattern recognition receptors* [PRR]). Ces récepteurs sont globalement de deux grands types : *Toll-like receptors* (TLR) présents sur les membranes (membrane plasmique ou mem-

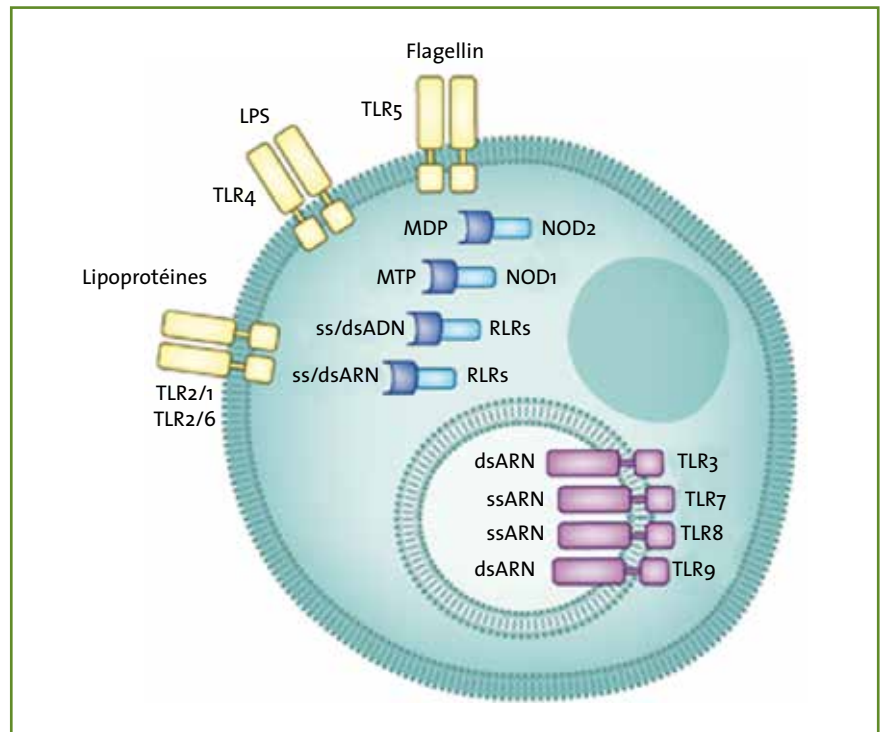


Fig. 2 : Récepteurs TLR et NLR aux signaux d'alerte (d'après Modlin RL. *J Invest Dermatol*, 2012).

branes endocellulaires des lysosomes ou des endosomes), mais également récepteurs de type NLR (*NOD-like receptors*) situés quant à eux dans le cytosol cellulaire (**fig. 2**).

>>> Les **TLR** sont des protéines transmembranaires contenant de nombreux motifs répétés dans leur partie extracellulaire et une portion intracellulaire cytoplasmique tout à fait homologue à celle du récepteur à l'interleukine 1 [2]. Nommés par analogie aux récepteurs homologues de la drosophile, ils sont situés sur les membranes externes ou internes dans différents compartiments sous-cellulaires spécifiques à chaque type de TLR. Cette répartition tout à fait précise facilite la détection des pathogènes microbiens, mais empêche également l'activation inadéquate des TLR de réponse à ces micro-organismes par des molécules endocellulaires qui pourraient partager des motifs communs avec des ligands microbiens mais qui

ne peuvent pas avoir accès à ces récepteurs dans des conditions normales. Ces récepteurs sont des monomères ou des homo-, ou encore des hétéro-dimères. Plus de dix sous-types de TLR ont été identifiés à ce jour, chacun d'entre eux étant adapté à un sous-type différent de profil moléculaire associé aux agents pathogènes et donc à différentes catégories de micro-organismes, comme par exemple le TLR2 reconnaissant les lipoprotéines des bactéries tant Gram positif que Gram négatif, le TLR3 reconnaissant l'ARN double brin de certains virus, le TLR5 spécifique de la flagelline bactérienne et les TLR7 et 8 reconnaissant l'ARN viral simple brin, etc.

La liaison entre ces récepteurs et les PAMP correspondants active une voie de signalétique intracellulaire qui aboutit en général au facteur de transcription NF- κ B qui modifie l'activité de gènes codant pour des cytokines proinflammatoires, des chémokines, des molé-

cules d'adhésion, etc. En fonction de la cellule qui les exprime, le résultat peut être une différenciation des cellules dendritiques, des macrophages, des lymphocytes T, NK, une activation des polynucléaires neutrophiles, la production d'interleukine 10, d'interleukine 15, 12, 23, d'interféron, de peptides antibactériens, etc.

En dehors de la détection des motifs biochimiques des micro-organismes dans des compartiments bien distincts (endosome pour virus et bactéries intracellulaire, surface cellulaire pour les pathogènes externes ou les PAMP relargués dans l'espace intercellulaire par des agents intracellulaires), les récepteurs TLR régulent également la phagocytose en favorisant la fusion entre les endosomes et le compartiment lysosomal, en induisant l'expression de gènes associés à la phagocytose, notamment de récepteurs de types "éboueurs" et enfin en régulant le *processing* (transformation) et la présentation des antigènes microbiens par les cellules dendritiques. Ce dernier mécanisme aboutit *in fine* à la différenciation des lymphocytes T, et on voit bien dans ce dernier exemple les liens entre immunité innée et immunité adaptative.

Un des résultats les plus importants de l'activation de ces récepteurs est donc l'induction d'une activité antimicrobienne directe qui représente dans ce cas l'étape effectrice finale de l'immunité innée via surtout production de l'interleukine 15 (qui d'ailleurs induit l'hydroxylation de la 25-hydroxyvitamine D3) et de diverses cytokines proinflammatoires notamment le TNF α , de chimiokines, de peptides antimicrobiens naturels et du récepteur à la vitamine D, l'association vitamine D/récepteur déclenchant la production de peptides antimicrobiens par un mécanisme en "cascade". Enfin, il peut s'agir du déclenchement d'une activité antivirale, surtout par production d'interférons de type 1.

Comme mentionné ci-dessus, cette étape effectrice finale permet également d'activer l'immunité adaptative par le biais des cellules dendritiques et des lymphocytes.

>>> Les récepteurs de type **NOD-like** (*Nucleotide-binding oligomerization domain*) ne sont pas des récepteurs membranaires comme les TLR mais cytoplasmiques. Ils partagent toutefois de fortes homologies avec les récepteurs TLR avec notamment des motifs répétés riches en leucines. Deux principaux sous-titres existent, NOD1 et NOD2, qui reconnaissent des composants de la paroi bactérienne (l'acide D-glutamyl-meso-diaminopimelique pour NOD1, muramyl dipeptide pour le NOD2). La stimulation des NLR par ces PAMP d'origine bactérienne aboutit à l'activation d'un important complexe protéique intracellulaire bien connu désigné actuellement sous le nom d'**inflammasome**. L'activation de ce complexe aboutit à la stimulation d'enzymes protéolytiques intracellulaires de type caspases qui vont cliver et activer un certain nombre de cytokines au premier rang desquels l'interleukine 1 bêta dont les

propriétés proinflammatoires sont bien connues. Il est intéressant de noter que ces récepteurs NLR représentent la cible principale des adjuvants contenus dans les vaccins antibactériens et antiviraux.

Parmi les acteurs de la phase effectrice de la réponse immunitaire innée, les **peptides antimicrobiens** commencent à être de mieux en mieux connus, et leur rôle s'avère primordial dans l'immunité innée cutanée (**fig. 3**) [3]. Ils sont sécrétés par les kératinocytes, les mastocytes, les sébocytes, les polynucléaires neutrophiles mais également les glandes eccrines, de façon différentielle selon l'état cutané, normal ou inflammatoire. Certains peptides antimicrobiens sont assez paradoxalement libérés par des bactéries commensales qui s'opposent ainsi à la colonisation des niches écologiques qu'elles occupent par des bactéries plus agressives.

Ces peptides sont souvent produits en permanence, de façon constitutive, mais leur production augmente nettement en cas d'apparition d'un signal de danger. Ils peuvent avoir un rôle anti-infectieux direct contre les pathogènes. Ils se

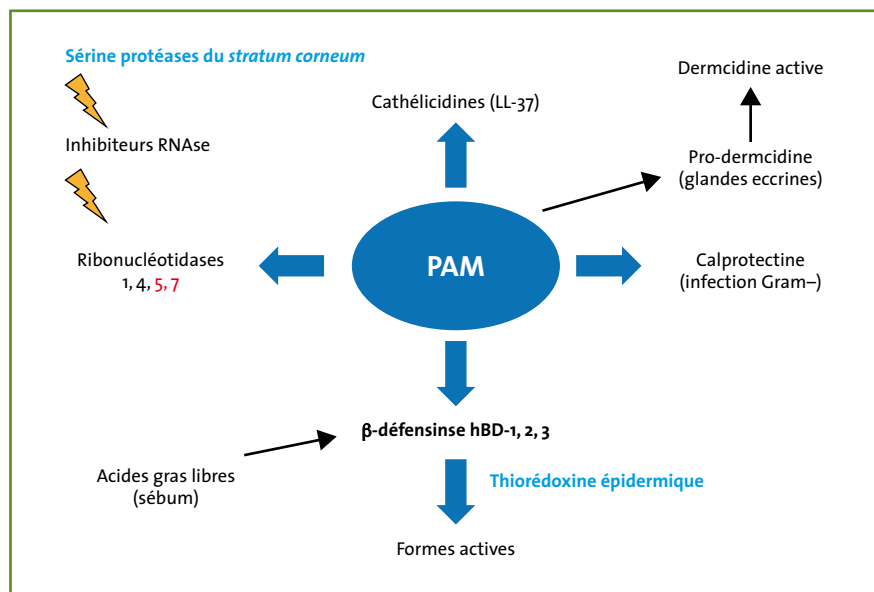


FIG. 3 : Peptides antimicrobiens.

REVUES GÉNÉRALES

Immunologie

comportent alors comme de véritables antibiotiques naturels, notamment en induisant la formation de pores dans la membrane bactérienne (cathélicidines, défensines, etc.) mais également en se liant avec des cibles pour l'instant non identifiées sur l'enveloppe bactérienne, ce qui aboutit à une réduction de la production d'ARN messagers et donc de protéines (dermcidines) par les bactéries cibles. Dans d'autres cas, ces peptides antimicrobiens stimulent le recrutement et l'activation de cellules inflammatoires et, *in fine*, la production de cytokines qui vont activer d'autres cellules notamment polynucléaires neutrophiles et lymphocytes NK.

Ces peptides antimicrobiens naturels sont en cours de description exhaustive, et les principaux sont les cathélicidines, la calprotectine surtout dirigées contre les germes Gram⁻, la prodermcidine sécrétée par les glandes eccrines et transformée en dermcidine active à la surface cutanée, les β -défensines 1, 2 et 3 activées par la thiorédoxine épidermique et sécrétées notamment sous l'influence des acides gras libres du sébum, et les ribonucléotidases 1, 4, 5 et 7. Toutefois, la description de ces peptides antimicrobiens n'est certainement pas close.

Partenariat entre microbiome cutané commensal et immunité cutanée innée [5-8]

La connaissance du microbiome cutané est en pleine renaissance et explosion, notamment grâce au développement de méthodes très puissantes de biologie moléculaire qui permettent sa caractérisation exhaustive tant sur le plan bactérien, par l'intermédiaire de l'amplification de l'ARN 16S commun à toutes les espèces bactériennes, que sur le plan viral grâce aux méthodes plus lourdes de métagénomique fonctionnelle [8]. Ses relations avec l'immunité innée commencent à se démasquer, et elles sont nettement plus complexes qu'anticipées.

En effet, un certain nombre d'espèces bactériennes commensales, surtout Gram⁺, peuvent directement sécréter des peptides antimicrobiens appelées bactériocines, notamment épidermine, pep5, épilancine K7, etc. Plus spécifiquement, le *Staphylococcus epidermidis* sécrète une moduline qui est un puissant antimicrobien, mais également des protéases qui s'attaquent au biofilm bactérien lié au staphylocoque doré et des lipopeptides qui entraînent la production de défensines par les kératinocytes via l'activation des récepteurs TLR2. Ces bactéries commensales sont protégées de l'action des peptides antimicrobiens qui ne sont apparemment actifs que sur les bactéries pathogènes, peut-être par un clivage protéolytique sélectif et activateur des extrémités N terminales de ces peptides antimicrobiens, clivage qui n'est possible que par les bactéries pathogènes de par leur équipement enzymatique spécifique et qui entraîne l'activation des peptides antimicrobiens.

Un autre point de liaison est représenté par l'hydrolyse des triacylglycérides du sébum par les lipases des bactéries Gram⁺ commensales, hydrolyse libérant des acides gras libres qui ont une activité antimicrobienne directe, recrutent des cellules inflammatoires et induisent l'expression des β -défensines par les sébocytes comme mentionné ci-dessus.

Il semble par ailleurs que la présence de la flore bactérienne commensale, notamment par la présence du *S. epidermidis*, préserve un état d'activation permanente mais d'intensité modérée des kératinocytes et des cellules inflammatoires locales, ce qui les maintient en alerte et leur permet de répondre plus rapidement en cas d'apparition d'un authentique agent pathogène [5-7]. Toutefois, les mêmes germes, notamment par la production d'acide lipotéichoïque, exercent un effet freinateur sur le mécanisme inflammatoire afin de limiter les risques d'inflammation cutanée incon-

trôlée après une agression, en particulier mécanique, ce qui va d'ailleurs de pair avec un risque de retard de cicatrisation en cas de prolifération excessive de ces germes commensaux. Selon ce modèle, il y aurait ainsi un équilibre entre les facteurs proinflammatoires liés à l'agression cutanée et l'influence anti-inflammatoire des germes commensaux dont la prolifération est elle-même favorisée par l'agression. Toute modification de cet équilibre délicat peut aboutir à une inflammation excessive ou à un retard de cicatrisation.

Ainsi, le microbiome commensal est notamment le bactériome (mais peut-être également le virome cutané dont le rôle physiologique n'est pas encore connu), peut à la fois stimuler et échapper à la réponse immunitaire innée et semble donc contribuer très largement à l'homéostasie cutanée. C'est une raison de plus pour le respecter absolument, mais le dermatologue le sait bien...

L'immunité cutanée innée : le côté sombre de la force

L'équilibre délicat de ce système assez complexe, en particulier entre immunité innée et microbiome, peut être rompu, et on observe en effet une activation ou une dysrégulation de la signalétique dépendante des récepteurs de types TLR ou NLR dans un grand nombre d'affections cutanées inflammatoires ou infectieuses.

Ainsi, on peut constater une réponse aberrante, démesurément amplifiée, aux DAMP en raison de mutations des différents acteurs de l'inflammasome dont l'activation n'est plus régulée, situation typique des maladies auto-inflammatoires telles que maladie périodique, syndrome hyper-IGD, syndrome TRAPS (*TNF receptor associated periodic syndrome*), etc.

La réponse inflammatoire aux DAMP ou aux PAMP peut être plus agressive

POINTS FORTS

- ➔ L'immunité innée est un système ancien mais efficace qui assure une protection mécanique, chimique et biologique par des structures fixes. Elle possède également une réaction rapide mais peu spécifique contre divers agents considérés comme dangereux (agents pathogènes, débris cellulaires, etc.).
- ➔ Les mécanismes intimes sont de mieux en mieux connus avec une chaîne de réaction initiée par l'activation de récepteurs à des "profils" pathogènes, notamment de type TLR membranaires et NLR intracytoplasmiques.
- ➔ Un des mécanismes effecteurs est la production de peptides antimicrobiens, parfois par les bactéries commensales elles-mêmes.
- ➔ L'immunité innée cutanée est en équilibre délicat avec le microbiome cutané commensal notamment bactérien, mais cet équilibre peut être perturbé dans des affections inflammatoires et dans certaines plaies.
- ➔ La manipulation de l'immunité innée cutanée, notamment de l'activité des TLR, tant à la hausse qu'à la baisse, représente une nouvelle voie thérapeutique très prometteuse surtout dans les maladies inflammatoires et infectieuses.

que l'agent pathogène lui-même, qu'il s'agisse d'un agent infectieux comme une leishmaniose ou de cristaux d'acide urique au cours d'une crise de goutte.

On observe par ailleurs des altérations de l'expression des peptides antimicrobiens sécrétés par l'hôte ou les bactéries commensales dans un certain nombre de maladies inflammatoires chroniques, notamment la dermatite atopique, le psoriasis, la rosacée, etc. La signification de ces altérations est encore à décrypter, mais les liens entre poussées inflammatoires et modifications du microbiome cutané sont désormais bien connus au cours de la dermatite atopique, où elles peuvent représenter un enjeu thérapeutique majeur.

Enfin, une circulation aberrante des molécules du *self* dans les cellules, les conduisant à des compartiments intracellulaires aberrants, comme par exemple l'apparition d'endosomes contenant des récepteurs de reconnaissance de profils spécifiques peut déclencher l'apparition

d'une auto-immunité, quand il s'agit d'une liaison aberrante entre l'ADN cellulaire double brin et le récepteur correspondant qui, en principe, n'a accès qu'à l'ADN bactérien. Ce mécanisme peut également être impliqué dans la carcinogenèse associée aux phénomènes inflammatoires par hyperexpression et relargage des DAMP activant certaines cellules de façon induite. C'est peut-être aussi le cas dans le psoriasis avec formation de complexes entre cathélicidine et ADN cellulaire double brin activant les récepteurs TLR9 dans les cellules plasmacytoïdes dendritiques, cellules qui sont peut-être à l'origine de l'apparition des plaques de psoriasis.

Les altérations du microbiome cutané en lien avec des anomalies de l'immunité innée et l'apparition d'un phénotype clinique anormal ont conduit à la notion de "dysbiose" où l'ensemble de ces facteurs s'associe sans qu'il soit vraiment possible de définir le mécanisme initial [9]. On retrouve donc, par exemple, dans l'acné une augmentation d'expression

des β -défensines, des récepteurs TLR2 et TLR4 ainsi qu'une présence excessive de *S. epidermidis* et de *Propionibacterium acnes* dont le rôle dans la physiopathologie de l'acné est désormais bien établi, mais qui passe peut-être par un cercle vicieux lié à l'augmentation induite de l'expression des TLR.

Un autre exemple bien connu et actuellement en plein développement concerne la dermatite atopique avec un faible niveau d'induction des peptides antimicrobiens par rapport à la peau normale ou psoriasique, une diminution paradoxale de ces peptides antimicrobiens en cas d'agression cutanée, associés à une fréquence importante des surinfections bactériennes et à une présence anormale de *S. epidermidis* et staphylocoques dorés qui envahissent l'ensemble du microbiome cutané [10, 11].

Le psoriasis se caractérise, quant à lui, par une expression anormalement élevée des cathélicidines et des β -défensines ainsi que des récepteurs TLR2, alors que les TLR5 sont au contraire réduits et que certaines espèces bactériennes prédominent notamment du groupe firmicutes. Le psoriasis se caractérise par ailleurs, contrairement à l'atopie, par une faible fréquence des surinfections cutanées. Enfin, un certain nombre d'anomalies des acteurs de l'immunité innée ont été mises en évidence dans la rosacée, avec notamment une surexpression de certains TLR et de certains peptides antimicrobiens tels que les cathélicidines [12].

L'immunité innée cutanée : une cible thérapeutique ?

L'utilisation d'adjuvants (aluminium, produits bactériens, etc.) est une technique tout à fait classique lors des vaccinations, et ces adjuvants stimulent en réalité l'immunité innée alors que le vaccin proprement dit stimule l'immunité adaptative, les deux coopérant afin

REVUES GÉNÉRALES

Immunologie

d'obtenir une immunisation aussi efficace que possible.

En dehors de ce modèle classique et déjà ancien, la modulation de l'immunité innée est un objectif thérapeutique tout à fait intéressant afin de la renforcer par exemple en cas d'infection, ou au contraire de réduire son activation induite dont les conséquences peuvent être nettement plus délétères que l'agent agresseur proprement dit. Des agents stimulants les TLR sont déjà disponibles notamment l'imiquimod qui est un agoniste du TLR7, indiqué dans le traitement des condylomes anogénitaux, mais également des kératoses actiniques et carcinomes basocellulaires superficiels. Il induit une réponse locale inflammatoire de type interféron alpha, en mimant l'activation du TLR ciblé par le virus qui apparemment ne se produit pas. Un autre agent très proche, le résiquimod, est également un agoniste TLR7, voire 8, et aurait une action encore plus importante, mais ce produit n'a pas encore été commercialisé. Il reste que la production des agonistes des TLR voire des NLR est une voie thérapeutique très intéressante, et qui sera probablement amenée à se développer au cours des prochaines années. Ces agents pourront être efficaces dans des situations d'infections cutanées, notamment bactériennes ou virales, mais également représenter

des adjuvants vaccinaux beaucoup plus efficaces que les produits actuellement utilisés car plus spécifiques.

Enfin, il est possible qu'une nouvelle classe de molécules anti-inflammatoire à usage local ou systémique voie le jour, agents qui inhiberaient les récepteurs reconnaissant les profils moléculaires des agents agresseurs, et qui permettraient de limiter des réactions inflammatoires indues surtout dans les syndromes auto-inflammatoires et peut être dans certaines plaies.

On le voit, l'immunité innée peut très probablement devenir une cible thérapeutique de choix grâce à une meilleure connaissance de ses mécanismes fondamentaux, et les dermatologues vont probablement voir leur arsenal thérapeutique s'enrichir dans cette direction au cours des prochaines années.

Bibliographie

1. MODLIN RL. Innate immunity: ignored for decades, but not forgotten. *J Invest Dermatol*, 2012;132:882-886.
2. MILLER LS. Toll-like receptors in skin. *Adv Dermatol*, 2008;24:71-87.
3. NAKATSUJI T, GALLO RL. Antimicrobial peptides: old molecules with new ideas. *J Invest Dermatol*, 2012;132:887-895.
4. KAWAMURA T, OGAWA Y, AOKI R *et al*. Innate and intrinsic antiviral immunity in skin. *J Dermatol Sci*, 2014;75:159-166.
5. GALLO RL, NAKATSUJI T. Microbial symbiosis with the innate immune defense system of the skin. *J Invest Dermatol*, 2011;131:1974-1980.
6. NAIK S, BOULADOUX N, WILHELM C *et al*. Compartmentalized control of skin immunity by resident commensals. *Science*, 2012;337:1115-1119.
7. HEATH WR, CARBONE FR. The skin-resident and migratory immune system in steady state and memory: innate lymphocytes, dendritic cells and T cells. *Nat Immunol*, 2013;14:978-985.
8. CHEN YE, TSAO H. The skin microbiome: current perspectives and future challenges. *J Am Acad Dermatol*, 2013;69:143-155.
9. GRICE EA. The skin microbiome: potential for novel diagnostic and therapeutic approaches to cutaneous disease. *Semin Cutan Med Surg*, 2014;33:98-103.
10. KUO IH, YOSHIDA T, DE BENEDETTO A *et al*. The cutaneous innate immune response in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2013;131:266-278.
11. CZARNOWICKI T, KRUEGER JG, GUTTMAN-YASSKY E. Skin barrier and immune dysregulation in atopic dermatitis: an evolving story with important clinical implications. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2014;2:71-379.
12. DORSCHNER RA, WILLIAMS MR, GALLO RL. Rosacea, the face of innate immunity. *Br J Dermatol*, 2014;171:1282-1284.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Résultats de l'étude CLEAR

Dans son édition en ligne, le *Journal of the American Academy of Dermatology (JAAD)* a publié les résultats de l'étude CLEAR. Il s'agit d'une étude de comparaison, en double aveugle, multicentrique, randomisée, de 52 semaines, comparant l'efficacité, la sécurité et la tolérance à long terme de Cosentyx (sécukinumab) vs Stelara (ustékinumab), chez des patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère. Cosentyx est un anticorps monoclonal humain qui neutralise sélectivement l'IL-17A, une protéine présente en concentrations élevées dans la peau des patients psoriasiques.

Dans cette étude, le sécukinumab (300 mg) a démontré sa supériorité par rapport à l'ustékinumab sur le critère principal de jugement, la réponse PASI 90 traduisant le blanchiment ou quasi-blanchiment de la peau à la semaine 16 : 79 % vs 57,6 %. En outre, une peau totalement blanchie (PASI 100) à la semaine 16 a été obtenue chez un nombre significativement plus élevé de patients traités par sécukinumab, comparativement aux patients traités par ustékinumab (44,3 % vs 28,4 %).

J.N.

D'après un communiqué de presse des laboratoires Novartis.