

I Immunologie pour le praticien

Les peptides antimicrobiens naturels cutanés



O. DEREURE

Service de Dermatologie,
Université de MONTPELLIER ;
Inserm U1058.

La barrière physique cutanée, basée essentiellement sur la cohésion de la couche cornée, le processus de desquamation permanente et le film hydrolipidique, constitue une protection très efficace contre la pénétration de microorganismes potentiellement pathogènes ; elle est doublée d'une barrière "chimique" de découverte plus récente et basée essentiellement sur le pH cutané épidermique et la production de peptides cutanés antimicrobiens capables de contrôler/inhiber la croissance bactérienne. Toutes ces méthodes de défense, peu spécifiques mais efficaces et de mise en œuvre rapide, d'un organe en contact direct et permanent avec un milieu extérieur riche en microorganismes, font partie intégrante de l'immunité innée cutanée dont on sait maintenant qu'elle est en équilibre constant avec le microbiome cutané physiologique sous la forme de relations dynamiques bidirectionnelles ; en effet, cette immunité innée est maintenue en état d'activité permanente sous l'influence du microbiome qu'elle contrôle, ce qui permet

une réaction rapide en cas d'invasion par des germes non commensaux, potentiellement plus pathogènes.

Les peptides antimicrobiens (PAM) cutanés connus sont pour l'instant surtout actifs sur les bactéries mais il n'est pas exclu qu'il existe également des peptides antiviraux, antimycosiques et antiparasitaires, encore à découvrir.

Les PAM en général sont des molécules de petite taille, généralement de 10 à 50 acides aminés. Ils sont classés en 5 grandes catégories dont la plus étudiée est celle des PAM cationiques riches en résidus basiques et/ou hydrophobes, avec souvent un regroupement des acides aminés hydrophobes sur une zone particulière de la molécule de par la structure tridimensionnelle du PAM, ce qui rend la molécule amphiphile (c'est-à-dire avec une région hydrophile et une région hydrophobe, lipophile).

■ Panorama des PAM cutanés

Sur le plan fonctionnel, on distingue deux grands types de PAM cutanés selon qu'ils sont constitutifs, présents en toute circonstance, ou au contraire essentiellement inductibles, en particulier en cas d'inflammation liée à la présence de pathogènes :

- les PAM cutanés constitutifs sont surtout représentés par le lysozyme, protéine antimicrobienne exprimée par les kératinocytes, et la psoriasine, qui tire son nom de son identification initiale dans les squames psoriasiques ;
- les PAM inductibles constituent la catégorie la plus importante et sont représentés par la RNase 7, la cathélici-

dine et son produit le peptide LL37, et les bêta-défensines 2 et 3. Ils agissent notamment quand la barrière physique a été franchie et/ou détruite, ce qui autorise la pénétration de bactéries potentiellement pathogènes déclenchant la production de cytokines pro-inflammatoires par les kératinocytes et les leucocytes, cytokines qui elles même induisent la production de ces PAM.

La psoriasine, qui est probablement le principal PAM cutané bactéricide constitutif, est notamment produite dans les zones où la densité bactérienne est la plus forte ainsi que dans les glandes sébacées, ce qui suggère une co-sécrétion avec les lipides. Il est possible qu'elle soit stockée dans le film lipidique de la peau saine. Ce PAM est surtout actif contre *E. coli*. Les glandes sudoripares eccrines produisent également un autre PAM constitutif, la dermcidine, sécrétée sous la forme d'un précurseur se transformant après protéolyse en peptide actif dans la sueur.

La RNase 7 présente un large spectre d'activité antimicrobienne, notamment sur les entérocoques et d'autres entérobactéries Gram+. Il s'agit probablement du plus puissant des PAM connus aujourd'hui. Elle est exprimée par les kératinocytes et son expression peut être induite par des cytokines pro-inflammatoires ou directement par des bactéries via un mécanisme inconnu.

La β-défensine 2 humaine (hBD-2) a une activité antimicrobienne essentiellement dirigée contre diverses bactéries à Gram-, activité inhibée par une concentration assez faible en NaCl. Ce PAM est notamment exprimé par les kératinocytes et

Immunologie pour le praticien

certaines cellules inflammatoires, sous l'influence des interleukines 1 α et 1 β ou de *P. aeruginosa*, par un mécanisme mal élucidé qui passe peut-être par les récepteurs *Toll-like* (TLR), même si des données supplémentaires suggèrent que d'autres molécules (encore inconnues) que les ligands activateurs des TLR peuvent également induire la production d'hBD-2, probablement même en l'absence d'inflammation.

La β -défensine 3 humaine (hBD-3) possède une activité antimicrobienne puissante et à large spectre, également sensible au NaCl, contre de nombreuses bactéries Gram+ (notamment *S. aureus*) ou Gram- et certains microorganismes fongiques par un mécanisme pas toujours très bien connu. hBD-3 est produite par les épithéliums de divers organes – dont la peau – ainsi que par certains tissus non épithéliaux. Elle est assez peu induite par le TNF α , et plus efficacement par l'interféron γ , l'IGF-I (*insulin-like growth factor-1*) ou encore le TGF β .

Les cathélicidines sont des molécules caractérisées par un domaine cathelin (pour *cathepsin L inhibitor*) à l'extrémité amino-terminale et par un domaine hautement cationique, α -hélicoïdal, responsable de l'activité antimicrobienne à l'extrémité carboxy-terminale. Un seul gène codant pour une cathélicidine a été identifié chez l'homme codant pour la molécule hCAP-18 (*human cathelicidin antimicrobial protein*) qui est une des protéines majeures des granules secondaires des polynucléaires neutrophiles. Elle y est stockée sous forme d'un précurseur qui, sous l'effet d'une protéolyse par la protéinase 3, donne naissance à son peptide carboxy-terminal, le LL-37, qui est le véritable PAM. Cette protéine est également produite par les kératinocytes, les mastocytes et les monocytes en situation

inflammatoire. Non produite par la peau saine, la sécrétion de hCAP-18 dépend de médiateurs inflammatoires (IGF-1, TGF α) et de la 1,25-dihydroxyvitamine D3. hCAP-18 est stockée dans les corps lamellaires. Elle inhibe la croissance de nombreuses bactéries à Gram+ ou Gram- et son déficit augmente de façon très significative le risque infectieux cutané.

Mécanismes d'action

Les PAM cationiques chargés positivement sont fortement attirés par la paroi bactérienne (et jusqu'à la membrane plasmique) par des forces électrostatiques. Positionnés à la surface membranaire, les peptides exercent alors une activité lytique sur la membrane bactérienne du fait de leurs propriétés amphiphiles. Trois modes d'action ont été proposés qui peuvent d'ailleurs se succéder dans le temps :

- un effet "barillet", qui crée un pore dans la membrane ;
- un mécanisme "tapis" (où les PAM se déposent parallèlement à la surface membranaire et forment un tapis aboutissant à la création de micelles et donc d'un défaut membranaire) ;
- un effet "tore", où les PAM et notamment LL-37 s'insèrent dans la double couche phospholipidique de la membrane afin que leurs régions hydrophiles soient associées aux têtes hydrophiles des phospholipides membranaires et forment la lumière du pore.

Les modes d'action des PAM ne se limitent pas à ce mécanisme de lyse directe puisqu'ils peuvent aussi agir sur des cibles intracellulaires, notamment les acides nucléiques et certaines protéines (en particulier des enzymes), ce qui peut aboutir à une inhibition de la synthèse de la membrane plasmique

et de la paroi cellulaire ou à l'activation des autolysines. Un mécanisme de type antitoxine est également possible, en particulier pour LL37, qui peut réduire l'interaction du LPS avec ses ligands naturels (*Toll-like 4*) et moduler la transcription de certains gènes pro-inflammatoires, ce qui aboutit à freiner l'inflammation délétère causée par l'endotoxine bactérienne.

Enfin, les PAM exercent une action chimiotactique sur les cellules immunitaires qui sont alors recrutées sur le site infecté, stimulent l'activité et la maturation de ces dernières et en particulier la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires de type Th1 ; ces cytokines en retour augmentent l'expression des PAM sous la forme d'une boucle d'auto-activation ou exercent également une activité chimiotactique (telle l'IL8) et de stimulation des cellules immunitaires en une "cascade" d'inductions successives.

Rôle des PAM cutanés dans les affections dermatologiques

Il est intéressant de noter que la surproduction de psoriasine dans le psoriasis est corrélée à la rareté des infections cutanées chez ces patients même en cas de lésions érosives.

À l'opposé, une diminution de l'expression des défensines 2 et 3 et de LL37 est observée dans les lésions aiguës et chroniques d'eczéma atopique, où la surinfection par *S. aureus* est fréquente. Il est possible que l'induction des PAM, qui devrait normalement se produire dans ces lésions inflammatoires, soit en réalité inhibée par les concentrations élevées de cytokines de type Th2, susceptibles de réduire plus ou moins fortement l'induction notamment des défensines.