

Introduction

L'essentiel de la pigmentation de la peau, des poils et des yeux résulte des variations quantitatives et qualitatives du pigment mélanique.

L'acquisition d'une pigmentation est un processus complexe, qui n'est possible que si le développement embryonnaire du système pigmentaire s'est déroulé correctement et que tous les éléments impliqués dans le processus de pigmentation (mélanogenèse, biogenèse et transport des mélanosomes, et finalement transfert des mélanosomes aux kératinocytes) est fonctionnel.

La pigmentation mélanique est génétiquement prédéterminée.

Cependant elle peut être régulée par les rayonnements ultraviolets (UV), ainsi que par de nombreux agents (hormones, peptides, médiateurs chimiques) qui sont capables de stimuler ou d'inhiber la pigmentation cutanée.

La sémiologie dermatologique

- ✓ La mélanine est produite puis sécrétée par des cellules spécialisées appelées mélanocytes.
- ✓ Les mélanocytes sont présents dans la peau, mais également dans certains organes sensoriels (rétine, oreille interne, système nerveux central). Dans la peau, ils sont situés dans la couche basale de l'épiderme ou dans la partie inférieure des follicules pileux.
- ✓ Les mélanoblastes sont les précurseurs des mélanocytes. Ils migrent durant la vie embryonnaire des crêtes neurales jusqu'à leurs territoires distaux, puis se multiplient et se différencient en mélanocytes. Ils acquièrent alors la capacité de synthétiser et de transporter la mélanine dans des organelles spécifiques appelés mélanosomes qui seront distribués aux kératinocytes adjacents afin de jouer leur rôle physiologique.

Embryogenèse

Les mélanocytes issus de la partie dorsale de la crête neurale, et vont ensuite migrer dans le derme puis l'épiderme.

Les nerfs contiennent également des cellules-souches capables de se différencier soit en cellules de Schwann soit en mélanocytes, expliquant les rapports étroits constatés en clinique entre nerfs et pigmentation.

Pour devenir des mélanocytes fonctionnels durant l'embryogenèse, les cellules de la crête neurale sont soumises à une cascade de stimulations sous l'effet de différents facteurs dont le MITF (microphthalmia-associated transcription factor) qui active la transcription d'enzymes-clés de la mélanogenèse (tyrosinase) et le gène PAX3 (rôle dans la différenciation mélanocytaire).

Plus en aval dans cette cascade, le récepteur à la tyrosine kinase situé à la surface des mélanocytes, appelé c-kit, et son ligand, le SCF (stem cell factor) produit par les kératinocytes, sont également impliqués dans la prolifération et la survie des mélanoblastes.

Enfin, le produit du gène SLUG, le récepteur de l'endothéline B et son ligand, l'endothéline 3, semblent également intervenir dans la différenciation et la survie mélanocytaire. En pathologie, les mutations des gènes codant ces protéines sont responsables du piébaldisme (mutations du gène c-kit) et du syndrome de Waardenburg.

Mélanogenèse

La fonction principale des mélanocytes matures est la synthèse des mélanines ou mélanogenèse.

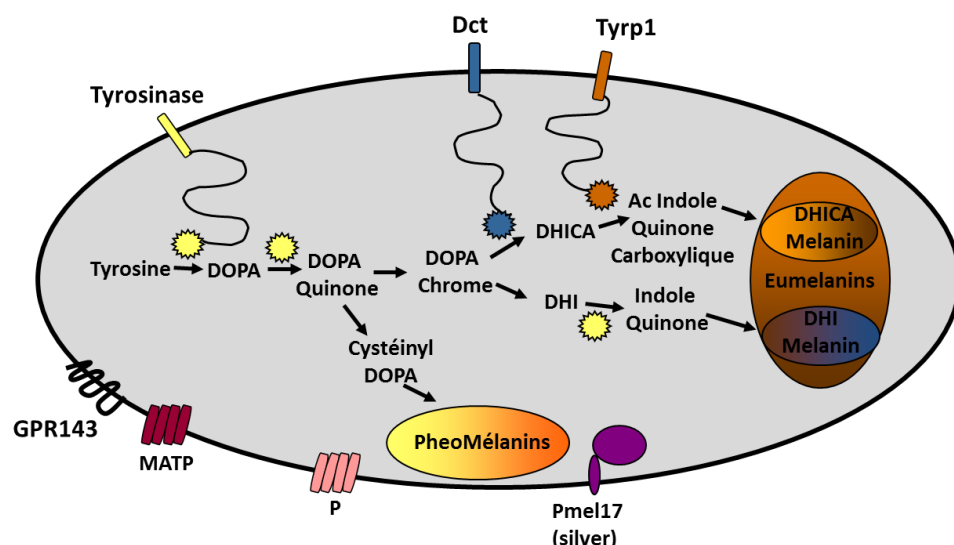
Ce processus met en jeu différentes enzymes qui catalysent chacune des réactions conduisant à la formation des pigments mélaniques dans des organites spécialisés appelés les mélanosomes.

Les enzymes les mieux caractérisées sont la tyrosinase, TRP1 et DCT. La tyrosinase est l'enzyme limitante de la mélanogenèse.

Ces enzymes doivent être correctement synthétisées puis acheminées dans les mélanosomes pour être actives.

Schéma 1

Le mélanosome, une usine dédiée à la synthèse des mélanines

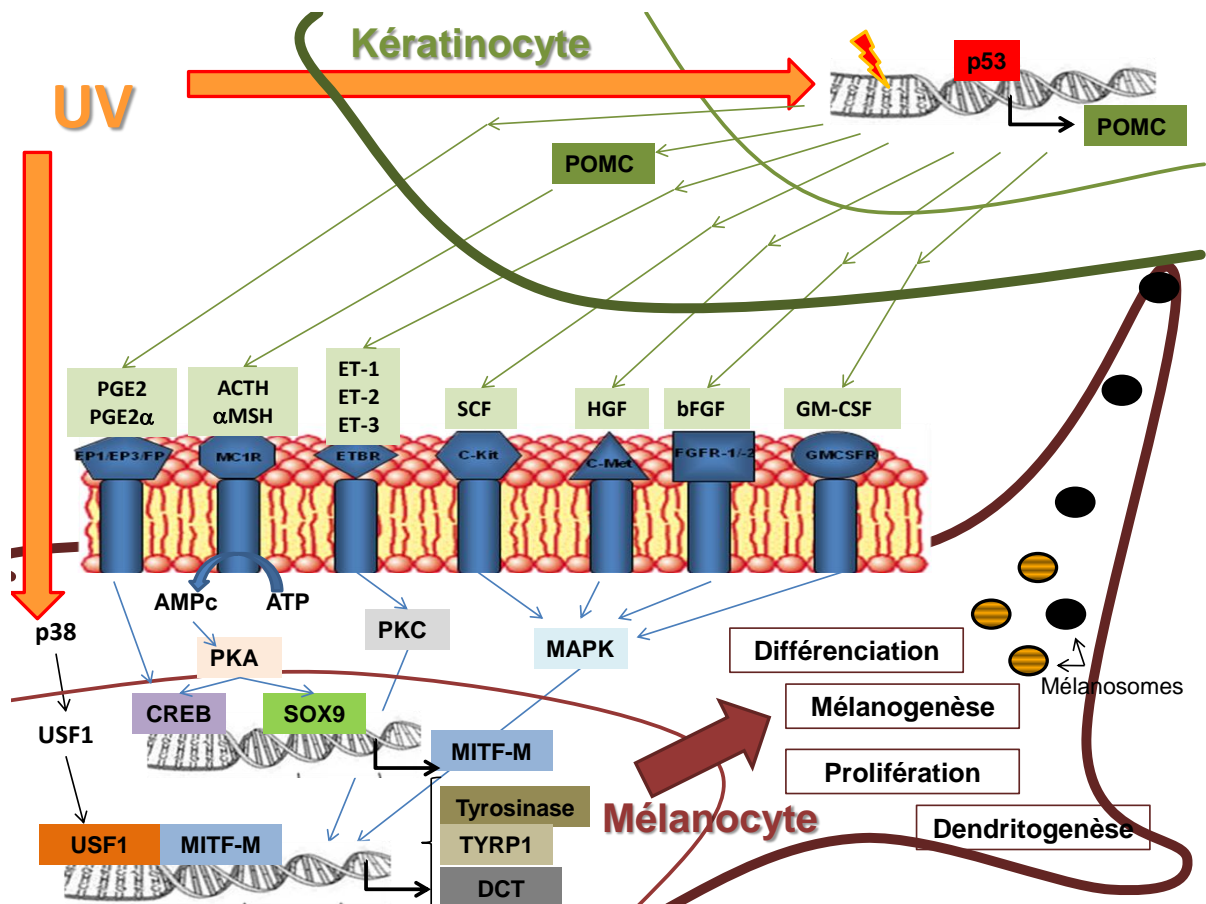


Une anomalie survenant à ce stade est responsable des albinismes oculocutanés (AOC) type 1 à 4 (cf. photo 1 ci-contre)



Toute protéine mutée est reconnue comme anormale par le réticulum endoplasmique et est ensuite dirigée vers le protéasome pour y être dégradée.

Dans les AOC 2 et 4, les mutations des gènes P et MATP empêchent le transfert de la tyrosinase du réseau trans-Golgien vers les mélanosomes et la quantité de mélanine produite est ainsi très faible.



Biogenèse des mélanosomes

Les mélanosomes font partie de la famille des lysosomes sécrétoires. Ils résultent de l'association de protéines de structure membranaires et d'enzymes mélanogéniques.

Plusieurs stades de maturation sont observés lors de l'étude des mélanosomes en microscopie électronique :

- ✓ « prémélanosomes » de stade I (sphériques) et de stade II (ovales) ;
- ✓ mélanosomes de stade III avec des dépôts matriciels de mélanine ;
- ✓ mélanosomes « matures » de stade IV à matrice uniformément opaque.

Parmi les protéines impliquées dans la biogenèse des mélanosomes, on peut citer la protéine LYST (impliquée dans la pathogénie du syndrome de Chediak-Higashi).

Transport des mélanosomes

Les mélanocytes possèdent des expansions cytoplasmiques appelées « dendrites mélanocytaires », qui leur permettent de rentrer en contact avec les kératinocytes des couches suprabasales de l'épiderme.

Chaque mélanocyte est en relation avec environ 36 kératinocytes, formant ainsi une « unité épidermique de mélanisation ».

Parallèlement à la synthèse des mélanines, les mélanosomes sont transportés vers l'extrémité des dendrites mélanocytaires, le long des fibres d'actine et de tubuline.

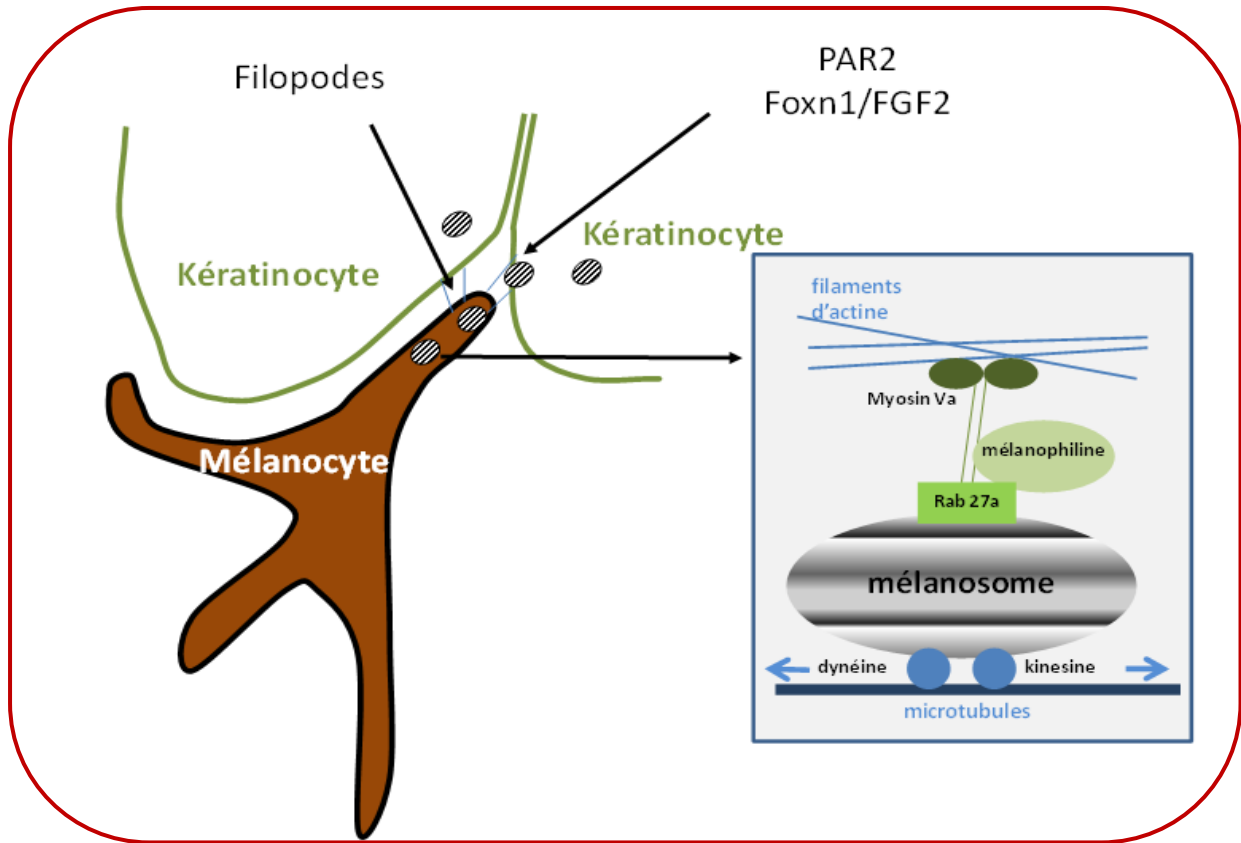
Des protéines associées aux microtubules sont impliquées dans la migration des mélanosomes :

- ✓ la kinésine : elle permet le transport antérograde des mélanosomes,
- ✓ la dynéine : elle est impliquée dans le transport rétrograde.

Le transport sur les fibres d'actine se fait grâce à un complexe moléculaire associant au minimum un moteur moléculaire, la myosine Va, une petite GTPase, Rab27a et la mélanophiline

Schéma 2

Acteurs moléculaires du transport et transfert des mélanosomes



Transfert kératinocytaire

Après avoir atteint l'extrémité des dendrites, les mélanosomes sont transférés aux kératinocytes.

Les mécanismes impliqués dans ce transfert sont encore mal précisés. Il a récemment été montré qu'un facteur de transcription appelé Foxn1, jouait un rôle-clé dans ce transfert.

Le passage des mélanosomes, des mélanocytes vers les kératinocytes, pourrait se faire par de petites excroissances des extrémités cellulaires appelés filopodes. Une fois transférés, les mélanosomes sont progressivement éliminés avec les kératinocytes lors de leur différenciation qui s'accompagne de leur ascension vers la surface de l'épiderme.

Les mélanines et leurs rôles

Les mélanines produites sont de deux types :

- ✓ les eumélanines (de couleur brune ou noire)
- ✓ les phéomélanines (de couleur jaune-orangé).

En général, les mélanines correspondent chez l'homme à un mélange d'eumélanines et de phéomélanines en proportions variables. Les eumélanines et les phéomélanines proviennent de la transformation enzymatique de la tyrosinase en dihydroxyphénylalanine (dopa), puis en dopaquinone sous l'action de la tyrosinase. Ensuite, les voies de synthèse divergent, impliquant soit les enzymes tyrosinase-related protein (TRP)1 et TRP2 dans l'eumélanogénèse, soit l'incorporation de dérivés soufrés pour la phéomélanogénèse .

Sous l'effet des ultraviolets (UV), la synthèse de mélanines augmente et leur transfert aux kératinocytes est accéléré. La production de mélanines constitue une réponse adaptative de l'organisme à des expositions solaires prolongées.

Après stimulation par les UV, les mélanocytes produisent une pigmentation facultative traduisant la capacité de chaque individu à développer un bronzage, le mécanisme naturel de protection de la peau. La pigmentation mélanique est le système photoprotecteur le plus important. Il absorbe plus de 90 % des UV ayant franchi la couche cornée.

Malgré les processus d'absorption, environ 15 % des UVB parviennent encore jusqu'à la couche basale de l'épiderme et 50 % des UVA atteignent le derme. Les UVB induisent la formation de dimères dans les chaînes d'acide désoxyribonucléique (ADN), entraînant des défauts métaboliques (vieillesse ou héliodermie), la mort cellulaire par apoptose ou une multiplication cellulaire incontrôlée (cancers). Les UVA jouent un rôle aussi important que les UVB dans ces phénomènes, via la production de radicaux libres.

Les mélanines constituent un filtre pour les rayonnements visibles et UV. Après une irradiation, les mélanosomes se rassemblent autour du noyau (phénomène de capping) et protègent ainsi le matériel génétique des

kératinocytes. Les eumélanines ont un pouvoir photoprotecteur environ 1.000 fois supérieur à celui des phéomélanines. Elles sont capables d'absorber les radicaux libres générés dans les cellules par les radiations UV, empêchant que l'ADN soit endommagé, et protègent ainsi la peau des effets nocifs des radiations UV.

A côté du système des mélanines, les mécanismes de réparation de l'ADN ont un rôle essentiel dans la protection des dommages UV induits. Après irradiation UV, les sujets de phototypes élevés auront moins de dégâts sur l'ADN des kératinocytes basaux que les sujets à phototypes clairs confirmant la plus grande efficacité du filtre mélanique chez les sujets de phototypes élevés. Parallèlement, ces mêmes sujets de phototypes élevés auront un taux plus élevé d'apoptose kératinocytaire et une élimination plus rapide des dimères UV induits, suggérant un système de détection et de réparation de ces dégâts de l'ADN plus efficace.

Régulation de la mélanogenèse

La mélanogenèse est principalement régulée par le rayonnement UVA et UVB de la lumière solaire.

Les rayonnements UVA et UVB pénètrent jusqu'à la couche basale de l'épiderme; ils peuvent donc agir sur les mélanocytes et les kératinocytes. Les UVB, en particulier, peuvent directement stimuler la mélanogenèse, notamment par l'activation du facteur de transcription USF-1 via la protéine de stress p38. Ceci participe largement aux effets finaux des UV, à savoir la stimulation de la prolifération des mélanocytes, de leur activité mélanogénique, aboutissant à une augmentation de la pigmentation cutanée, c'est-à-dire au bronzage.

Parmi les agents d'origine kératinocytaire dont la production est stimulée par les UV, l'alpha melanocyte stimulating hormone (MSH) et l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) sont les plus puissants activateurs de la mélanogenèse. L'MSH et l'ACTH sont des hormones polypeptides générées par le clivage d'un précurseur, la pro-opiomélanocortine (POMC). Sous l'effet des UV, l'activation de la protéine de stress p53 dans les kératinocytes induit la transcription de cette POMC.

En pathologie, l'hyperpigmentation cutanée associée aux maladies d'Addison et de Cushing est la conséquence d'une hypersécrétion d'ACTH. Les effets de l'MSH et l'ACTH sont initiés par liaison de l'hormone à un récepteur localisé à la surface des mélanocytes appelé MC1R. Certaines variations alléliques du gène codant MC1R sont

associées au phénotype roux et à la présence d'éphélides, voire à un risque de survenue de mélanome. Le récepteur MC1R est couplé à une protéine G qui active l'adénylate cyclase et augmente la concentration intracellulaire en AMPc.

De nombreuses études in vitro ont montré le rôle crucial de l'AMPc dans la régulation de la mélanogenèse et le transport des mélanosomes. L'augmentation des taux intracellulaires d'AMPc va activer en aval plusieurs voies de signalisation, impliquant notamment SOX9 et MITF qui jouent un rôle-clé dans la mélanogenèse.

De très nombreux facteurs permettent de réguler très finement la fabrication des pigments mélaniques et/ou la croissance et la différenciation des mélanocytes. Ainsi, le monoxyde d'azote (NO) mais aussi certains facteurs de croissance, tels que le basic fibroblast growth factor (bFGF), le stem cell growth factor (SCF), l'hepatocyte growth factor (HGF), l'endothéline-1 (ET1) et certaines prostaglandines, présents dans la circulation ou sécrétés par les kératinocytes, agissent sur la croissance mélanocytaire et sur la mélanogenèse.

Plus récemment, le rôle des fibroblastes dans l'embryogenèse du mélanocyte et la mélanogenèse a été mis en évidence, suggérant une possible explication de la plus faible pigmentation généralement observée sur les paumes et les plantes.

Les principales différences ethniques

Les différences de couleur sont dues à l'intensité de la pigmentation mélanique.

Dans les phénotypes les plus foncés, le pigment mélanique est retrouvé tout le long de la membrane basale et persiste jusque dans le stratum corneum. Si le nombre de mélanocytes est identique, ce sont le nombre et le type de mélanosomes qui vont varier en fonction du phototype.

Dans les peaux blanches, les mélanosomes sont peu nombreux, de maturation souvent incomplète (stade I à III) et rapidement dégradés.

Dans les peaux noires, leur nombre augmente et surtout ils sont majoritairement de stade IV. La distribution des mélanosomes au sein des kératinocytes joue également un rôle déterminant dans la couleur de la peau.

Le type de mélanine est différent avec une proportion d'eumélanine beaucoup plus grande en peau noire tandis que les phototypes les plus clairs ont majoritairement des phéomélanines.

Enfin, les sujets de phototypes élevés semblent posséder un système de réparation et d'élimination des dégâts UV induits plus efficaces que les sujets à peaux claires.