

## Immunologie pour le praticien

# Les cellules lymphoïdes innées et le dermatologue



### O. DEREURE

Service de Dermatologie,  
Université de MONTPELLIER;  
Inserm U1058.

La connaissance de la réponse immunitaire et de ses acteurs progresse toujours à un rythme soutenu, tant dans la description des mécanismes physiologiques que dans le décryptage des déviations de ces derniers et de leur implication dans des circonstances pathologiques essentiellement inflammatoires mais aussi tumorales. Ainsi, l'individualisation relativement récente d'une catégorie particulière d'acteurs cellulaires, appelés cellules lymphoïdes innées, est venue enrichir encore nos connaissances et le dermatologue y voit un intérêt particulier en raison de leur implication dans des affections bien connues.

### Qu'est-ce qu'une cellule lymphoïde innée ?

Les cellules lymphoïdes innées (CLI ou ILC pour *Innate Lymphoid Cells*) ont été identifiées comme une catégorie

particulière de cellules immunitaires effectrices dites innées, distinctes des lymphocytes T et B. Composante nouvellement décrite du système immunitaire dans les années 2010, ces cellules jouent un rôle important dans le remodelage et l'homéostasie tissulaire, en particulier dans les tissus en contact avec le milieu extérieur jouant un rôle de "barrière" dont fait bien entendu partie la peau. Elles contribuent notamment à la mise en place d'une réponse immunitaire rapide à la suite d'agressions – en particulier de nature virale, bactérienne, parasitaire ou encore tumorale – avant le développement ultérieur d'une immunité adaptative spécifique de l'agresseur. Les CLI peuvent se définir par trois caractéristiques essentielles :

- absence de récepteurs de surface aux antigènes, produits du réarrangement des gènes codant pour les différentes sections du récepteur (V, D, J et C), ce qui implique qu'elles ne répondent pas spécifiquement à un antigène précis (ce dernier type de réponse caractérisant l'immunité adaptative et non innée);
- absence des marqueurs phénotypiques caractéristiques des cellules myéloïdes ou dendritiques;
- morphologie de type lymphoïde, d'où leur nom générique.

Issues de la différenciation d'un progéniteur lymphoïde commun, les cellules lymphoïdes innées sont divisées en deux grandes catégories : des cellules cytotoxiques de type *Natural Killer* (déjà abordées dans un chapitre précédent) et des cellules non cytotoxiques dites auxiliaires qui peuvent elles-mêmes être classées en trois grands groupes, en fonction de l'expression de certains facteurs

de transcription et de la production de certaines molécules notamment de type cytokines :

1. Les CLI du groupe 1 (CLI1) produisant de l'interféron  $\gamma$  (comme les cellules NK) et donc proches des lymphocytes TH1.
2. Les CLI du groupe 2 (CLI2) proches des lymphocytes TH2 et sécrétant IL4, IL5, IL9 et IL13.
3. Les CLI du groupe 3 (CLI3) proches des lymphocytes TH17/22 caractérisées par leur capacité à produire IL17A et/ou IL22 mais aussi du TNF $\alpha$ . Ce sous-groupe est en réalité hétérogène, notamment selon l'expression des récepteurs activateurs de type NCR.

Cette classification doit être nuancée par la plasticité fonctionnelle des CLI avec passage d'un phénotype à un autre, notamment sous l'influence de facteurs environnementaux, tandis que les CLI auxiliaires peuvent adopter dans certains tissus un comportement cytotoxique *via* l'expression de la molécule TRAIL (*Tumor necrosis factor Related Apoptosis Inducing Ligand*).

### Quel(s) rôle(s) jouent-elles dans le fonctionnement du système immunitaire ?

Les CLI, localisées notamment de façon résidente (au contraire des lymphocytes T ou B qui ne sont pas des cellules résidentes) dans les zones "barrières" en contact avec le milieu extérieur (poumon, peau, tube digestif), sont des acteurs importants de l'immunité innée

## Immunologie pour le praticien

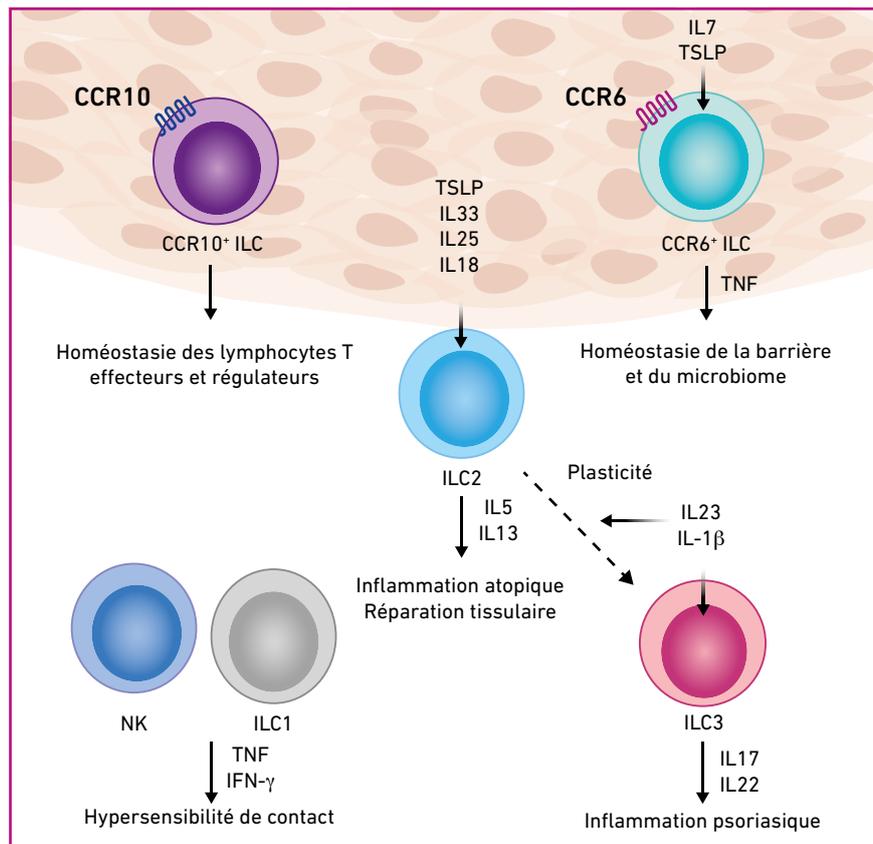


Fig. 1 : Cellules lymphoïdes innées cutanées résidentes (d'après Kobayashi *et al. Trends Immunol*, 2020).

de “première ligne” grâce à leur capacité de production rapide de cytokines effectrices à action pro-inflammatoire (IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ ) en réponse à des agressions extérieures en particulier infectieuses, cytokines qui activent alors en aval les macrophages et les polynucléaires neutrophiles, et stimulent la production de radicaux libres et de peptides antimicrobiens par les cellules épithéliales. Elles sont notamment activées en amont par des cytokines telles IL1, IL12, IL15, IL23, IL25 ou encore IL33, libérées par les cellules de voisinage (notamment épithéliales) agressées. Elles jouent également un rôle dans l'établissement et le maintien des barrières physico-chimiques en intervenant dans la sécrétion de mucus, en stimulant la production de la matrice extracellulaire et en protégeant les cellules souches épithéliales notamment intestinales.

Plus particulièrement – et même si les limites restent assez floues et les fonctions donc “plastiques” –, les CLIC auxiliaires de type 1 assurent une défense contre les pathogènes intracellulaires, les CLIC de type 2 contre les parasites extracellulaires et les CLIC de type 3 contre les bactéries et agents fongiques extracellulaires (**fig. 1**). Elles représentent probablement un maillon capital du “dialogue” en forme d'équilibre entre le réseau immunitaire des zones barrières notamment cutanées et le microbiote local commensal, dont la présence est un facteur de stimulation permanent du maintien d'un état de “veille” immunitaire locale permettant une réactivité très rapide en cas d'agression.

Par ailleurs, les CLIC semblent apparemment jouer un rôle important dans la réparation tissulaire en activant la phase inflammatoire et les CLIC auxi-

liaires de type 1 ont probablement un rôle dans le contrôle des cellules dysplasiques et tumorales, au même titre que les cellules NK.

### En quoi peuvent-elles intéresser le dermatologue ?

Les CLI représentent un champ d'investigation particulièrement fécond en dermatologie afin de préciser les mécanismes physiopathologiques de certaines maladies inflammatoires (où elles représentent un élément important du puzzle cytokinique) et de pouvoir intervenir de façon plus pertinente sur ces voies signalétiques en thérapeutique. En effet, si les CLI font partie des premiers effecteurs de la réponse immunitaire innée, elles sont également considérées comme des acteurs de premier plan dans le développement de nombreuses affections inflammatoires, en particulier intestinales (maladie de Crohn), pulmonaires (broncho-pneumopathie chronique obstructive) et cutanées.

Sur le plan strictement cutané, le profil des CLI cutanées résidentes est probablement assez spécifique et différent de celui des CLI présentes dans les tissus pulmonaire, adipeux et digestif. Elles semblent par ailleurs particulièrement impliquées dans trois affections inflammatoires : l'hypersensibilité de contact, la dermatite atopique et le psoriasis.

>>> Les CLI de type 1 apparaissent impliquées (au moins chez la souris) dans l'hypersensibilité de contact aux haptènes, en dehors de toute intervention de l'immunité adaptative, et permettent la création d'une mémoire immunitaire spécifique de l'haptène, même si les mécanismes sous-jacents restent à établir.

>>> Les CLI2 répondent au TSLP et interviennent dans la régulation de la production des IgE et des éosinophiles et de l'activité des mastocytes. Un enrichissement en CLI2 est aussi observé dans

les lésions inflammatoires de dermatite atopique, chez l'homme comme dans les modèles murins ; et il est possible que ces cellules jouent un rôle central dans cette affection par un axe CLI/cellules dendritiques/lymphocytes TH2, tant en ce qui concerne le développement des lésions cutanées proprement dites (par leur influence sur la barrière cutanée comme sur l'immunité adaptative de type TH2) que sur le prurit par un effet neurostimulant direct de IL4 et IL13, mais également de neuropeptides libérés au voisinage des terminaisons nerveuses cutanées, voire même par d'authentiques synapses locales CLI/terminaisons nerveuses.

>>> Les CLI3 sont particulièrement abondantes dans le sang et les lésions cutanées chez des patients psoriasiques,

et il a été bien établi que l'accumulation d'IL22 induit une prolifération accrue des kératinocytes. Les CLI3 produisant de l'IL22 pourraient donc être directement impliquées dans la physiopathologie du psoriasis, mais leur rôle précis reste à définir.

En dehors de ces trois affections phares, les CLI semblent également impliquées dans des affections auto-immunes à tropisme cutané, notamment le lupus érythémateux et la sclérodermie. Enfin, le rôle à "double face" des CLI de type 2 dans le contrôle des tumeurs a été récemment signalé puisque certaines CLI pourraient, dans des circonstances particulières liées à un microenvironnement créé par la tumeur elle-même, avoir un rôle pro-tumoral.

#### POUR EN SAVOIR PLUS

- KOBAYASHI T, RICARDO-GONZALEZ R, MORO K. Skin-Resident Innate Lymphoid Cells - Cutaneous Innate Guardians and Regulators. *Trends Immunol*, 2020;41: 100-112.
- KORTEKAAS KROHN I, SHIKHAGAIE MM, GOLEBSKI K *et al.* Emerging roles of innate lymphoid cells in inflammatory diseases: Clinical implications. *Allergy*, 2018;73:837-850.
- POLESE B, ZHANG H, THURAIRAJAH B *et al.* Innate Lymphocytes in Psoriasis. *Front Immunol*, 2020;11:242.
- CHEN YL, HARDMAN CS, YADAVA K *et al.* Innate Lymphocyte Mechanisms in Skin Diseases. *Annu Rev Immunol*, 2020;38:171-202.
- MAGGI E, VENEZIANI I, MORETTA L *et al.* Group 2 Innate Lymphoid Cells: A Double-Edged Sword in Cancer? *Cancers*, 2020;12:3452.