



# LES CELLULES DE L'IMMUNITÉ INNÉE DE TYPE 2 (ILC2) : LES NOUVEAUX ACTEURS DANS LES MALADIES ALLERGIQUES

Lyliya Meriem BERKANI <sup>1</sup>, Merzak GHARNAOUT <sup>2</sup>, Réda DJIDJIK <sup>1</sup>

1- Service d'Immunologie médicale CHU Béni-Messous, Faculté de médecine d'Alger, Université d'Alger1

2-Service de pneumologie, de Phtisiologie et d'allergologie EPH Rouiba, Faculté de médecine d'Alger, Université d'Alger1

## Résumé

Pendant plusieurs décennies, les maladies allergiques étaient considérées comme des désordres immunologiques médiés par l'immunité adaptative et plus précisément les lymphocytes T helper 2 (TH2). En effet, ces dernières sécrètent des cytokines de type 2 : IL4, IL5, IL9 et IL13, étroitement liées à la pathogénèse de l'allergie. Cependant, le rôle clé des TH2 dans les allergies a été contesté par l'observation suivante : Les souris dépourvues de système immunitaire adaptatif demeuraient capables de manifester une forte réponse inflammatoire de type 2. Ce nouveau concept de « réponse immunitaire de type 2 », innée et adaptative, a conduit à l'identification d'une sous population lymphocytaire particulière : les « innatelymphoidcells » ou ILC2. Dans cet article, nous allons nous focaliser sur l'implication de cette sous-population cellulaire dans les maladies allergiques.

**Mots clés :** Cellules de l'immunité innée de type 2, réponse immunitaire de type 2, maladies allergiques.

## 1. Introduction :

Comme leur nom l'indique, les cellules de l'immunité innée ou innatelymphoidcells (ILC) sont caractérisées par une morphologie typique des lymphocytes, mais dépourvues de récepteurs spécifiques de l'antigène à leur surface, contrairement aux lymphocytes T (LT) et B (LB). On distingue trois sous-populations selon le profil cytokinique : Les ILC de type 1, constituées des cellules natural killer identifiées il y a plus de 40 ans, sécrétant principalement de l'interféron gamma (IFN $\gamma$ ). Les ILC de type 2, productrices d'IL-13

(interleukine 13), d'IL-5, d'IL9 et d'IL-4, comme les cellules Th2, intervenant dans la réponse innée mucoale aux parasites intestinaux, et participant à l'exacerbation des réactions inflammatoires et allergiques des voies respiratoires. Enfin, les ILC de type 3 se distinguent par l'expression du facteur de transcription ROR $\gamma$ t (RAR-related orphan receptor gamma t) et du récepteur de l'IL-23, qui leur confèrent la capacité de sécréter de l'IL-17 et de l'IL-22, au même titre que les cellules Th17 (Figure 1)<sup>1</sup>.

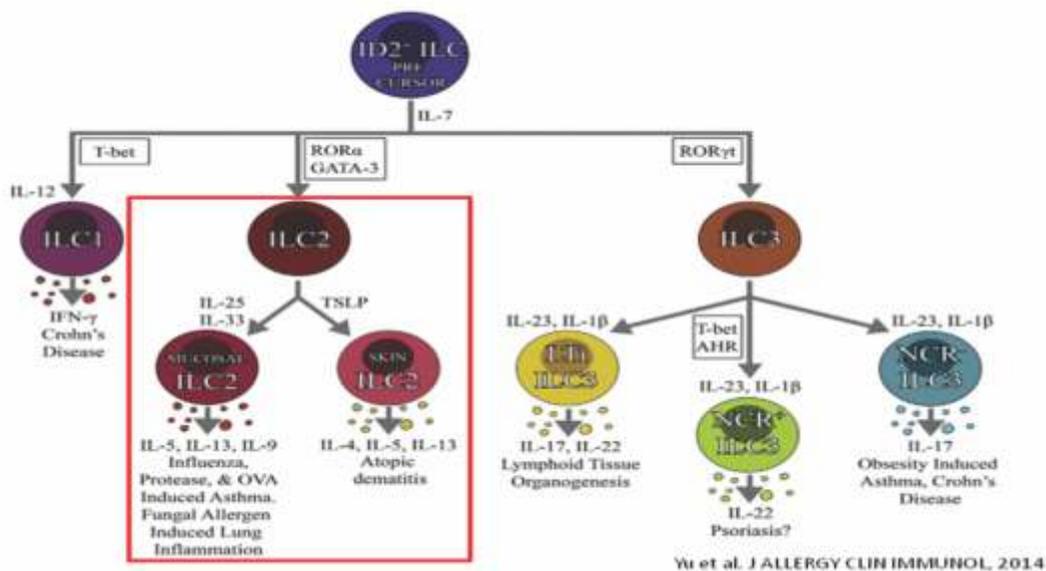


Figure 1 : Classification des ILCs<sup>1</sup>.

Les premières descriptions des ILC2 ont été rapportées par Fort et al. en 2001<sup>2</sup> et Fallon et al. en 2006<sup>3</sup>, qui ont constaté une expansion de cellules non T non B après administration de l'IL25 chez la souris. Fait intéressant, cette expansion était associée à une réponse immunitaire TH2 like in vivo, avec une augmentation du taux des IgE sériques, ainsi que l'infiltrat éosinophilique (PNE) dans les poumons et le tube digestif. Depuis, plusieurs études sont penchées sur l'implication de ces cellules dans l'immunité anti-Helminthes et dans les allergies, et plusieurs dénominations leur ont été attribuées : Natural Helper Cells, nuocytes, multipotent progenitor type 2 cells, innate helper cells 2 et puis récemment, innatelymphoid cells ou ILC2s<sup>4</sup>.

### 2. Développement des ILC2 :

Bien que les connaissances sur l'origine des ILC2 humaines soient réduites, ces dernières dériveraient d'un précurseur au niveau des organes lymphoïdes secondaires exprimant les facteurs de transcription clés : GATA3 (GATA-binding protein 3), RORα (nuclear receptor RAR-related orphan receptor alpha) et TCF1 (T cell factor 1)<sup>4</sup>.

### 3. Distribution des ILC2 :

Les ILC2 sont localisées dans les muqueuses et tissus lymphoïdes principalement (Ganglions lymphatiques, rate, moelle osseuse, foie, poumon, muqueuse nasale, peau,...) ainsi que dans le sang périphérique, les expectorations et le liquide de lavage bronchoalvéolaire (LBA)<sup>5</sup>.

### 4. Phénotype des ILC2 :

Bien que la plupart des études aient été faites sur le modèle murin, une combinaison de marqueurs permettrait l'identification de cette sous population chez la souris et l'Homme : Absence de marqueurs de lignée, CD45+ CD127+ CD161+ CD25+ IL25R+ IL33R+ CD4- RFcε- CD117-/+ . De plus, chez l'Homme, les ILC2 exprimeraient le récepteur des prostaglandines D2 : CRTH2 (Chemoattractant Receptor-homologous molecule expressed on T-Helper type 2 cells)<sup>5</sup>.

Une stimulation des ILC2 par les cytokines : IL-33, IL-25, TL1A (TNF-like ligand 1A), ainsi que par les médiateurs lipidiques, principalement la prostaglandine D2 (PGD2), aboutit à la sécrétion de nombreuses cytokines dont : l'IL4, IL5, IL9 et IL13. La TSLP (thymic stromal lymphopoietin) favorise l'expression du GATA3 et donc la réponse des ILC2 aux stimuli cytokiniques<sup>4,5</sup>. Chez l'Homme, une sécrétion d'IL6, IL8, IP-10 et de GM-CSF a également été décrite<sup>4</sup>. De plus, une stimulation par l'IL2 serait nécessaire in vitro, en combinaison avec l'IL33 ou l'IL25. La figure 2 résume les principaux signaux activateurs, inhibiteurs des ILC2 humaines ainsi que les cytokines produites<sup>4,5</sup>.

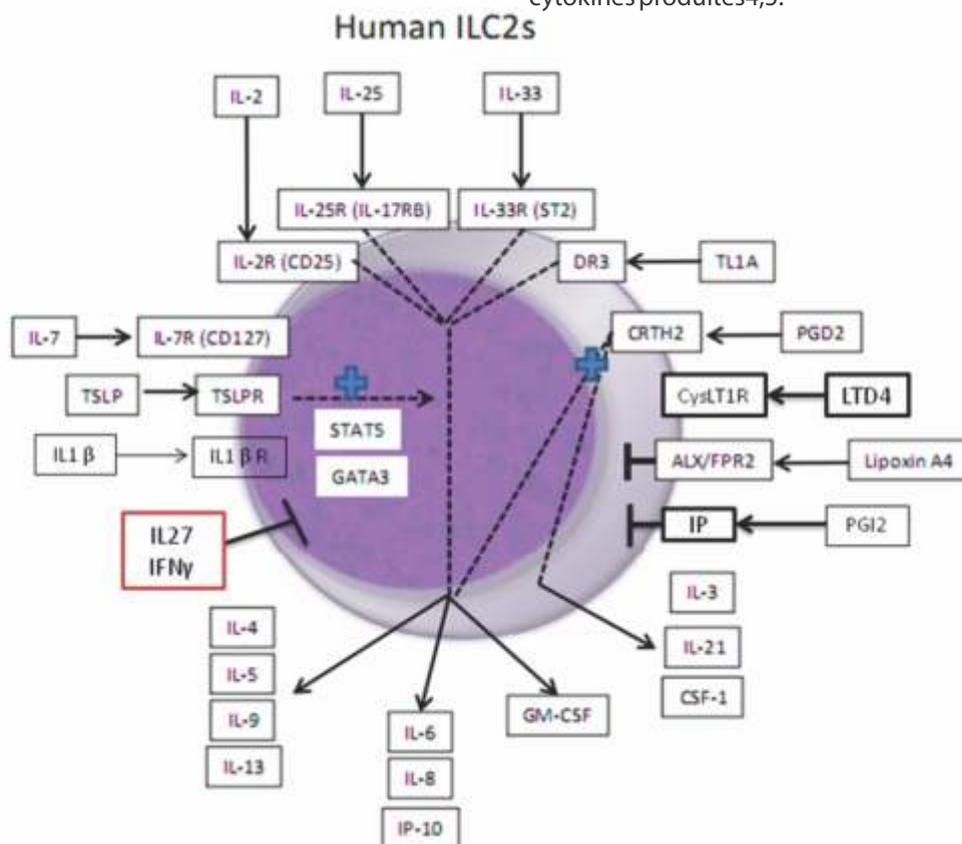


Figure 2 : Phénotype des ILC2 humaines<sup>4,5</sup>.

### 5. Implication des ILC2 dans l'immunopathologie des maladies allergiques:

La réponse inflammatoire de type 2 s'initie par l'action des allergènes (ou des agents infectieux dans le cas des helminthes) qui perturbent la barrière épithéliale et induisent la sécrétion des cytokines épithéliales : IL25, IL33 et TSLP. Ces dernières vont activer les ILC2 qui produisent et sécrètent les cytokines de type 2 indispensables à l'induction de la réponse allergique.

Les ILC2 peuvent également être activées par d'autres médiateurs tels que : PGD2, LTD4 (leucotriène D4), TL1A, ou encore l'IL25 et l'IL33, provenant d'autres cellules de l'immunité innée (Mastocytes, cellules dendritiques, PNE, Macrophages et PNB).

Les principales cytokines produites orchestrent l'inflammation allergique, en exerçant les effets suivants :

- Activation de la sécrétion du mucus par les goblet cells (IL5, IL9 et IL13).

- Recrutement et activation des mastocytes et des éosinophiles (IL9 et IL5).
- Migration de la cellule dendritique du poumon au tissu lymphoïde associé aux bronches ou BALT (IL13).
- Différenciation des LT en TH2 (IL4).
- Différenciation des LB en plasmocytes sécrétant d'IgE (IL4).
- Amplification de la réponse TH2 dans les organes lymphoïdes secondaires (IL4).
- Survie des ILC2 (IL9).

En plus du rôle des ILC2 dans le maintien de l'inflammation allergique, elles interviendraient dans la réparation tissulaire par la production d'Amphiréguline, qui est un membre de la famille de l'Epidermal Growth Factor ou EGF (Observation faite chez la souris).

La figure 3 résume les interactions entre les ILC2 et les autres acteurs intervenant dans le développement des maladies allergiques.

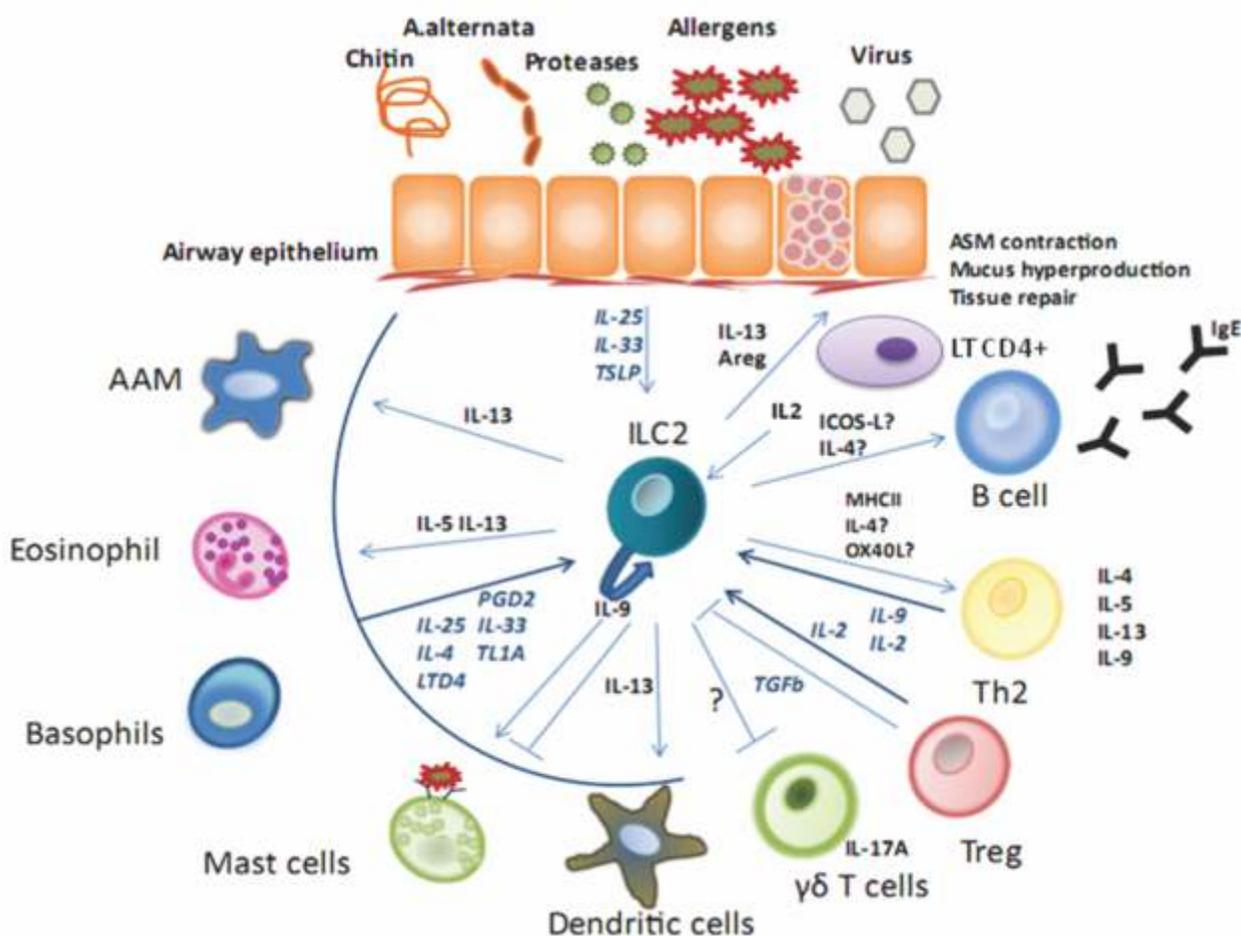


Figure 3 : Interactions cellulaires dans les maladies allergiques<sup>6</sup>.

## 6. Exemple d'implication des ILC2 en pathologie : Les maladies allergiques:

De part leur localisation au niveau de la muqueuse pulmonaire et la peau, les ILC2 ont été principalement associées à l'asthme, aux rhinites allergiques et aux rhinosinusites chroniques, ainsi qu'à la dermatite atopique (DA).

### 6.1. L'asthme :

Plusieurs études ont rapporté une augmentation significative du nombre des ILC2 et/ou des cytokines produites (IL4, L5 et IL13) dans les expectorations, le LBA ainsi que le sang périphérique, chez les patients asthmatiques, en comparaison avec des sujets sains<sup>7-11</sup>.

De plus, les ILC2 joueraient un rôle clé dans l'initiation et

l'entretien des différents phénotypes de l'asthme : à début précoce, tardif avec polypes ou induit par les virus (Figure 4)<sup>12</sup>.

En revanche, il est à noter qu'une autre sous population, les ILC3, joueraient un rôle important dans l'asthme de l'obèse<sup>12</sup>. Paradoxalement, les ILC2 y exerceraient plutôt un rôle protecteur<sup>12</sup>.

### 6.2. Rhinites allergiques et rhinosinusites chroniques :

Tout comme l'asthme, une augmentation significative du nombre des ILC2 et/ou des cytokines produites a été rapportée par plusieurs études, et ce, dans le sang périphérique et les polypes nasaux, des patients souffrant de rhinites allergiques et de rhinosinusites chroniques<sup>13-18</sup>. Les ILC2 produiraient des facteurs de remodelages tissulaires, à l'origine de la formation des polypes (Figure 5)<sup>19</sup>.

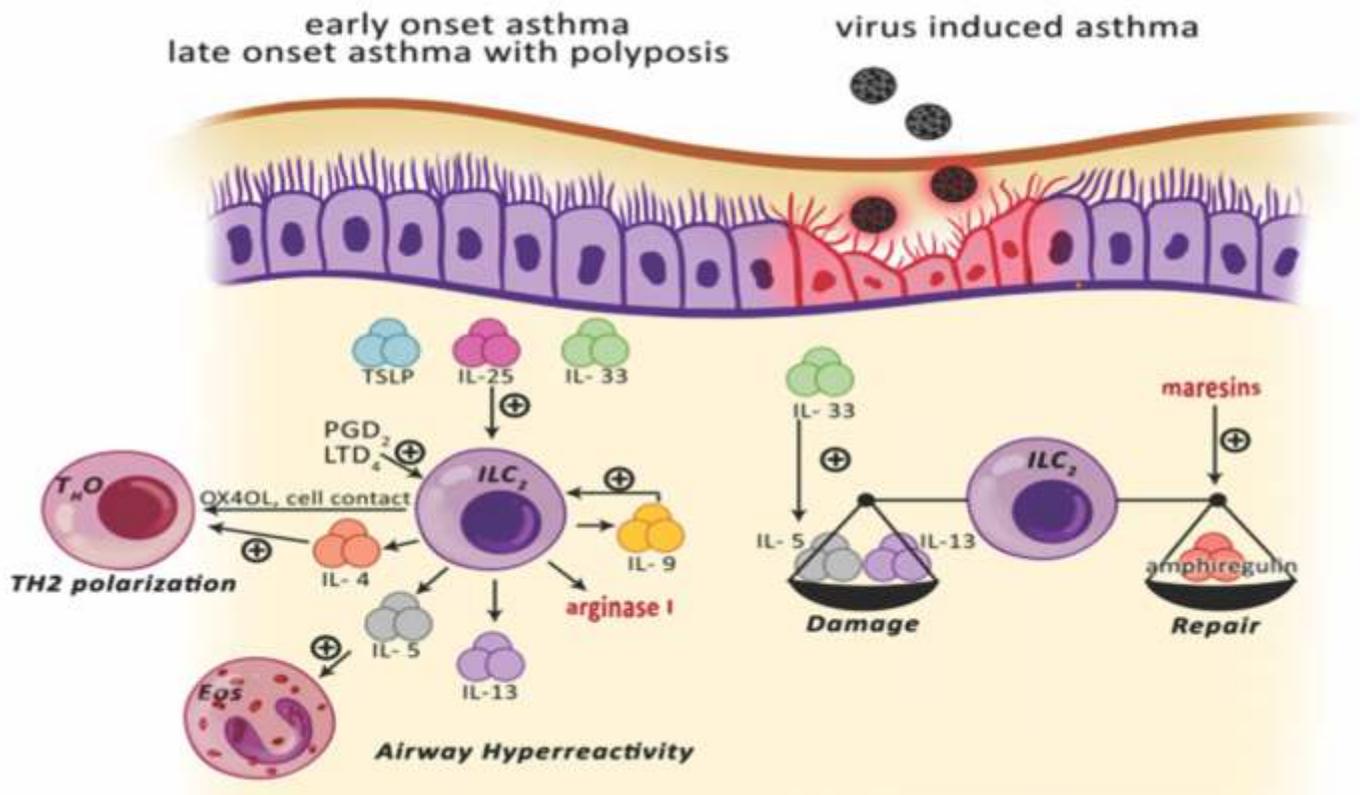


Figure 4 : ILC2 et phénotypes de l'asthme<sup>12</sup>.

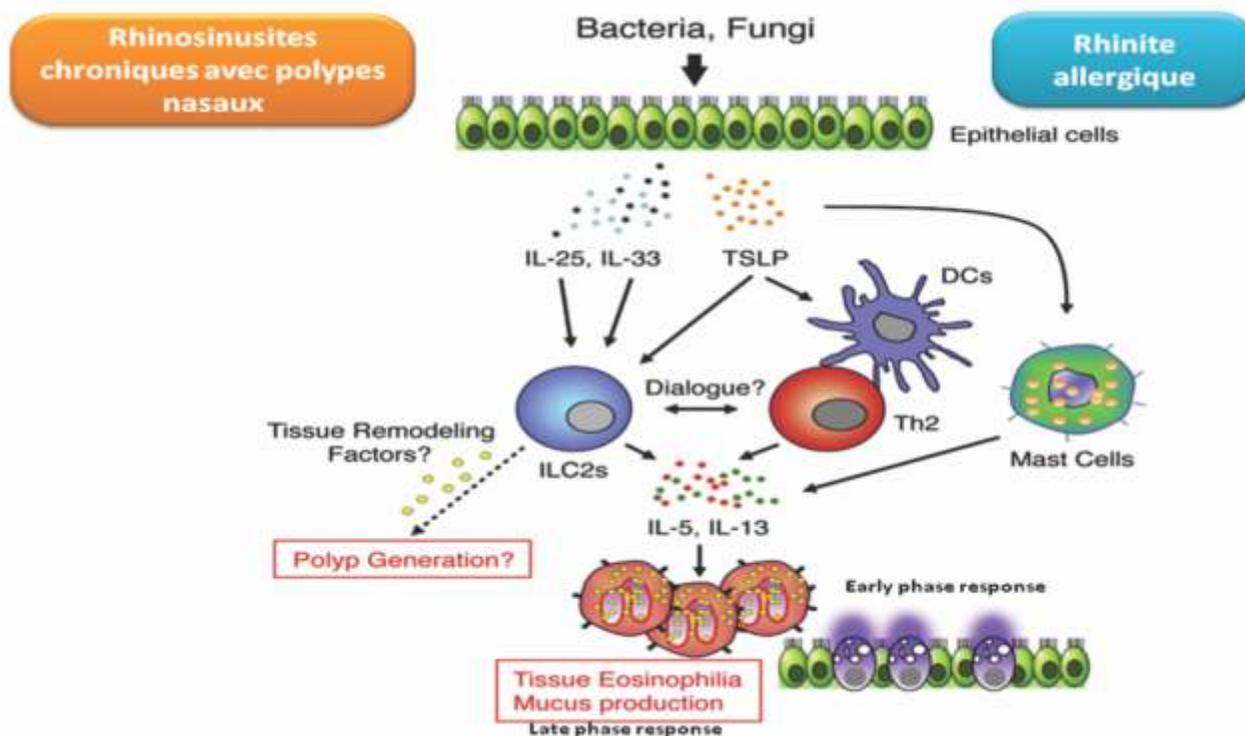


Figure 5 : ILC2 dans les rhinites allergiques et rhinosinusites chroniques<sup>19</sup>

### 6.3. Dermatite atopique :

Des études ont rapporté une augmentation significative du nombre des ILC2 dans les lésions cutanées de la DA<sup>19,20</sup>. De plus, l'IL33 et la PGD2 favoriseraient la migration de ces dernières vers la peau<sup>19,20</sup>.

### 2. Conclusion :

En dépit de leur découverte récente, les connaissances sur la biologie des ILC2 ne cessent d'évoluer. Ces cellules jouent un rôle crucial dans l'initiation et l'amplification des réponses inflammatoires de type 2 (allergies respiratoires et cutanées,

immunité anti-Helminthes,...), constituant ainsi, une cible thérapeutique prometteuse dans le traitement des maladies allergiques (Figure 6).

En plus des défenses immunitaires, les ILC2 interviendraient dans la régulation métabolique et les changements diététiques, qui influenceraient leur différenciation et fonctions. Ces constatations encouragent les chercheurs à éclaircir les zones d'ombre existantes sur les mécanismes physiopathologiques exacts de ces nouveaux acteurs de l'immunité innée

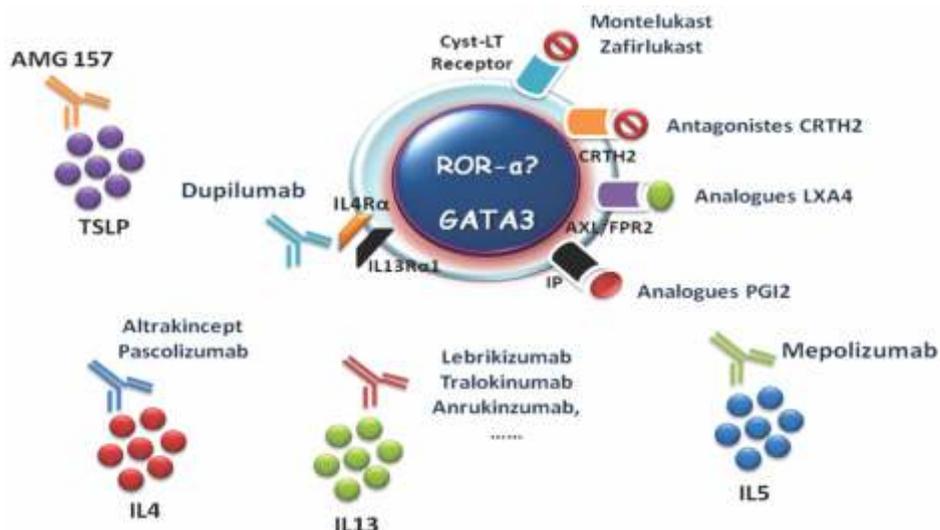


Figure 6 : Les ILC2 : cibles thérapeutiques intéressantes pour le traitement de l'asthme<sup>4</sup>



## 8. Références bibliographiques :

1. Yu S et al. Innate lymphoid cells and asthma. *J Allergy Clin Immunol* (2014).
2. Fort MM et al. IL-25 induces IL-4, IL-5, and IL-13 and Th2-associated pathologies in vivo. *Immunity* (2001).
3. Fallon PG et al. Identification of an interleukin (IL)-25-dependent cell population that provides IL-4, IL-5, and IL-13 at the onset of helminth expulsion. *J Exp Med* (2006).
4. Konya V et al. Lipid mediators as regulators of human ILC2 function in allergic diseases. *Immunology Letters* (2016).
5. Kabata H et al. Group 2 innate lymphoid cells and asthma. *Allergology International* (2015).
6. Van Rijt L et al. Type 2 innate lymphoid cells: at the crossroads in allergic asthma. *Semin Immunopathol* (2016).
7. Allakhverdi Z et al. CD34+ hemopoietic progenitor cells are potent effectors of allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* (2009).
8. Bartemes KR et al. Enhanced innate type 2 immune response in peripheral blood from patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* (2014).
9. Christianson CA et al. Persistence of asthma requires multiple feedback circuits involving type 2 innate lymphoid cells and IL-33. *J Allergy Clin Immunol* (2015).
10. Smith SG et al. Increased numbers of activated group 2 innate lymphoid cells in the airways of patients with severe asthma and persistent airway eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* (2016).
11. Nagakumar P et al. Type 2 innate lymphoid cells in induced sputum from children with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* (2015).
12. Ozyigit LP et al. Innate lymphoid cells in asthma phenotypes. *Clinical and Translational Allergy* (2015).
13. Mjosberg JM et al. Human IL-25- and IL-33-responsive type 2 innate lymphoid cells are defined by expression of CRTH2 and CD161. *Nat Immunol* (2011).
14. Shaw JL et al. IL-33-responsive innate lymphoid cells are an important source of IL-13 in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Am J Respir Crit Care Med* (2013).
15. Doherty TA et al. Lung type 2 innate lymphoid cells express cysteinyl leukotriene receptor 1, which regulates TH2 cytokine production. *J Allergy Clin Immunol* (2013).
16. Lao-Araya M et al. Seasonal increases in peripheral innate lymphoid cells are inhibited by subcutaneous grass pollen immunotherapy. *Allergy and Clinical Immunology* (2014).
17. Miljkovic D et al. Association between group 2 innate lymphoid cells enrichment, nasal polyps and allergy in chronic rhinosinusitis. *Allergy* (2014).
18. Walford HH et al. Increased ILC2s in the eosinophilic nasal polyp endotype are associated with corticosteroid responsiveness. *Clin Immunol* (2014).
19. Kim BS et al. TSLP elicits IL-33-independent innate lymphoid cell responses to promote skin inflammation. *Sci Transl Med* (2013).
20. Salimi M et al. A role for IL-25 and IL-33-driven type-2 innate lymphoid cells in atopic dermatitis. *J Exp Med* (2013).

