



HAL
open science

Les Cellules Lymphoïdes Inées (ILCs) : implications physiopathologiques d'une découverte récente

Orianne Corbeau

► **To cite this version:**

Orianne Corbeau. Les Cellules Lymphoïdes Inées (ILCs) : implications physiopathologiques d'une découverte récente. Médecine vétérinaire et santé animale. 2022. dumas-03970756

HAL Id: dumas-03970756

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03970756v1>

Submitted on 2 Feb 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Année 2022

**LES CELLULES LYMPHOÏDES INNÉES (ILC)
IMPLICATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES D'UNE
DÉCOUVERTE RÉCENTE**

THÈSE

pour obtenir le diplôme d'État de

DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

présentée et soutenue publiquement devant

la Faculté de Médecine de Créteil (UPEC)

le 13 Juillet 2022

par

Orianne, Colette, Jacqueline, Marie CORBEAU

sous la direction de

Delphine LE ROUX

JURY

| | | |
|------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| Président du jury : | M. Sylvain BELLIER | Professeur à l'EnvA |
| Directrice de thèse : | Mme Delphine LE ROUX | Maître de Conférences à l'EnvA |
| Examineur : | M. Pierre DESHUIILLERS | Maître de Conférences à l'EnvA |

Liste des enseignants intervenant dans l'encadrement des thèses de Doctorat vétérinaire



Version du 8 février 2022

Liste des Professeurs et Maîtres de conférences titulaires de l'HDR

| | | | | |
|-----|-------------------|------------|---------------------------|-------|
| M | Adjou | Karim | Professeur | DPASP |
| M | Audigié | Fabrice | Professeur | DEPEC |
| M | Bellier | Sylvain | Professeur | DSBP |
| M | Blaga | Radu | Maître de conférences HDR | DPASP |
| M | Blot | Stephane | Professeur | DEPEC |
| M | Boulouis | Henri-Jean | Professeur émérite | DSBP |
| Mme | Chahory | Sabine | Professeur | DEPEC |
| M | Chateau | Henry | Professeur | DSBP |
| Mme | Chetboul | Valerie | Professeur | DEPEC |
| Mme | Crevier-Denoix | Nathalie | Professeur | DSBP |
| M | Degueurce | Christophe | Professeur | DSBP |
| M | Denoix | Jean-Marie | Professeur | DEPEC |
| M | Desquilbet | Loic | Professeur | DSBP |
| Mme | Dufour | Barbara | Professeur émérite | DPASP |
| M | Eloit | Marc | Professeur | DSBP |
| M | Fayolle | Pascal | Professeur émérite | DEPEC |
| M | Fédérighi | Michel | Professeur | DPASP |
| M | Fontbonne | Alain | Professeur | DEPEC |
| Mme | Gilbert | Caroline | Professeur | DSBP |
| M | Grandjean | Nathalie | Professeur | DEPEC |
| Mme | Grimard-Ballif | Bénédicte | Professeur | DPASP |
| Mme | Haddad-Hoang Xuan | Nadia | Professeur | DPASP |
| M | Jouvion | Gregory | Professeur | DSBP |
| M | Kohlhauer | Matthias | Maître de conférences HDR | DSBP |
| Mme | Le Poder | Sophie | Professeur | DSBP |
| M | Manassero | Mathieu | Professeur | DEPEC |
| Mme | Maurey-Guéneq | Christelle | Maître de conférences HDR | DEPEC |
| M | Millemann | Yves | Professeur | DPASP |
| M | Perrot | Sébastien | Maître de conférences HDR | DSBP |
| Mme | Pilot-Storck | Fanny | Professeur | DSBP |
| M | Ponter | Andrew | Professeur | DPASP |
| Mme | Rivière | Julie | Maître de conférences HDR | DPASP |
| Mme | Robert | Céline | Professeur | DSBP |
| M | Tiret | Laurent | Professeur | DSBP |
| M | Tissier | Renaud | Professeur | DSBP |
| M | Verwaerde | Patrick | Professeur | DEPEC |
| Mme | Viateau | Véronique | Professeur | DEPEC |

Liste des Maîtres de conférences et Ingénieurs de recherche DMV

| | | | | |
|-----|--------------------|-------------|-------------------------------|-------|
| M | Arné | Pascal | Maître de conférences | DPASP |
| Mme | Barassin | Isabelle | Maître de conférences | DPASP |
| Mme | Benchekroun | Ghita | Maître de conférences | DEPEC |
| Mme | Bertoni | Lelia | Maître de conférences | DEPEC |
| M | Bolnot | Francois | Maître de conférences | DPASP |
| Mme | Canonne-Guibert | Morgane | Maître de conférences | DEPEC |
| Mme | Chevallier | Lucie | Maître de conférences | DSBP |
| Mme | Cochet-Faivre | Noëlle | Maître de conférences | DEPEC |
| Mme | Constant | Fabienne | Maître de conférences | DPASP |
| Mme | Cordonnier-Lefort | Nathalie | Maître de conférences | DSBP |
| Mme | Crepeaux | Guillemette | Maître de conférences | DSBP |
| Mme | De Paula Reis | Alline | Maître de conférences | DPASP |
| Mme | Decambon | Adeline | Maître de conférences | DEPEC |
| M | Delsart | Maxime | Maître de conférences associé | DPASP |
| M | Desbois | Christophe | Maître de conférences | DEPEC |
| M | Deshuillers | Pierre | Maître de conférences | DSBP |
| M | Gauthier | Michel | Maître de conférences associé | DPASP |
| Mme | Guétin-Poirier | Valentine | Maître de conférences | DPASP |
| Mme | Jacquet | Sandrine | Ingénieur de recherche (DMV) | DEPEC |
| Mme | Lagrée | Anne-Claire | Maître de conférences | DSBP |
| Mme | Le Roux | Delphine | Maître de conférences | DSBP |
| Mme | Legrand | Chantal | Maître de conférences associé | DSBP |
| Mme | Marignac | Genevieve | Maître de conférences | DSBP |
| M | Maufré | Vincent | Maître de conférences | DPASP |
| Mme | Mtimet | Narjès | Maître de conférences | DPASP |
| Mme | Mespoulhès-Rivière | Céline | Ingénieur de recherche (DMV) | DEPEC |
| M | Mortier | Jérémy | Maître de conférences associé | DEPEC |
| M | Nudelmann | Nicolas | Maître de conférences | DEPEC |
| M | Pignon | Charly | Ingénieur de recherche (DMV) | DEPEC |
| M | Polack | Bruno | Maître de conférences | DSBP |
| Mme | Ravary-Plumioën | Bérandère | Maître de conférences | DPASP |
| M | Reyes-Gomez | Edouard | Maître de conférences | DSBP |
| Mme | Risco-Castillo | Véronica | Maître de conférences | DSBP |
| Mme | Rose | Hélène | Maître de conférences associé | DSBP |

Remerciements

Au Président du Jury de cette thèse, M Sylvain Bellier, Professeur à l'EnvA

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury. Sincères remerciements.

A Mme Delphine Le Roux, Maitre de conférences à l'EnvA,

Merci de m'avoir guidée et encadrée dans l'élaboration de cette thèse, pour votre investissement et patience tout au long de ce travail.

A M Pierre Deshuillers, Maitre de conférences à l'EnvA,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury, pour le temps consacré à la lecture de mon travail.

Table des matières

| | |
|---|------------|
| Table des matières | 1 |
| Liste des figures | 3 |
| Liste des tableaux | 7 |
| Liste des abréviations | 9 |
| Introduction | 13 |
| Première partie : rappels sur l'immunité et généralités sur les Innate Lymphoid Cells (ILC) | 15 |
| I. Immunité innée et adaptative | 15 |
| II. Les cellules lymphoïdes innées ou Innate Lymphoid Cells (ILC) | 24 |
| 1. Groupe 1 des ILC : les ILC1..... | 26 |
| A. Les ILC1 intestinales..... | 28 |
| B. Les ILC1 des glandes salivaires | 31 |
| C. Les ILC1 hépatiques | 33 |
| D. Les ILC1 thymiques | 37 |
| 2. Groupe 2 des ILC : les ILC2..... | 38 |
| A. Activation des ILC2 | 40 |
| B. Inhibition des ILC2 | 46 |
| 3. Groupe 3 des ILC : les ILC3 NCR+, les ILC3 NCR- et les LTI | 50 |
| A. Les différents sous-types d'ILC3 : caractéristiques et fonctions..... | 51 |
| B. Régulation des ILC3..... | 55 |
| III. Plasticité des ILC..... | 58 |
| 1. Plasticité des ILC1 | 59 |
| 2. Plasticité des ILC2 | 61 |
| 3. Plasticité des ILC3 | 66 |
| Deuxième partie : implications physiopathologiques des ILC au niveau des barrières épithéliales : exemples de l'intestin et de la peau | 71 |
| I. Implications physiologiques des ILC au niveau de la barrière intestinale | 71 |
| 1. Implications des ILC1 et NK..... | 74 |
| 2. Implications des ILC2..... | 77 |
| 3. Implications des ILC3..... | 81 |
| II. Implications pathologiques des ILC au niveau de la barrière intestinale : exemples de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique | 95 |
| 1. Modèles murins de MICI | 97 |
| 2. Implications des ILC1..... | 101 |
| 3. Implications des ILC3..... | 105 |
| 3. Implications des ILC2..... | 113 |
| III. Implications physiologiques des ILC au niveau de la barrière cutanée | 114 |
| IV. Implications pathologiques des ILC au niveau de la barrière cutanée..... | 123 |
| 1. La dermatite atopique | 123 |
| A. Définitions et généralités..... | 123 |
| B. Rôles des ILC dans le développement de la dermatite atopique | 125 |
| 2. Le psoriasis | 137 |
| A. Définitions et généralités..... | 137 |
| B. Rôles des ILC dans le développement du psoriasis..... | 140 |
| Conclusion | 149 |
| Liste des références bibliographiques | 153 |

Liste des figures

| | |
|--|----|
| Figure 1 : Immunité innée et adaptative (d'après Punt et al., 2019) | 15 |
| Figure 2 : Le réseau de signalisation PAMP-PRR (d'après Liu et al., 2013) | 17 |
| Figure 3 : Activation des lymphocytes T naïfs par les cellules dendritiques (d'après Punt et al., 2019) | 19 |
| Figure 4 : Les différents sous-types de lymphocytes T CD4+ (modifié d'après Punt et al., 2019) | 21 |
| Figure 5 : La famille des cellules lymphoïdes innées (d'après Artis et Spits, 2015)..... | 22 |
| Figure 6 : Fonctions effectrices des ILC au niveau des barrière épithéliales (d'après Artis et Spits, 2015) | 24 |
| Figure 7 : Récepteurs de surface et récepteurs intracellulaires des ILC1 et leurs ligands et molécules effectrices : en vert les inhibiteurs, en rouge les activateurs (d'après Colonna, 2018)..... | 27 |
| Figure 8 : Les différentes populations d'ILC1 au sein de la muqueuse intestinale murine (d'après Maloy et Uhlig, 2013)..... | 28 |
| Figure 9 : Caractéristiques des ILC1 et cellules NK hépatiques (d'après Jacquelot <i>et al.</i> , 2021). | 34 |
| Figure 10 : Fonctions effectrices des ILC2 (d'après Wallrapp <i>et al.</i> , 2018) | 38 |
| Figure 11 : Récepteurs de surface et récepteurs intracellulaires des ILC2 et leurs ligands : en vert les inhibiteurs en rouge les activateurs (d'après Colonna, 2018) | 39 |
| Figure 12 : Voies d'activation des ILC2 (d'après Wallrapp <i>et al.</i> , 2018). | 40 |
| Figure 13 : Voies d'inhibition des ILC2 (d'après Wallrapp <i>et al.</i> , 2018) | 48 |
| Figure 14 : Récepteurs de surface et récepteurs intracellulaires des ILC3 et leurs ligands et molécules effectrices : en vert les inhibiteurs, en rouge les activateurs (d'après Colonna, 2018)..... | 51 |
| Figure 15 : Sous-types et fonctions des ILC3 (d'après Cording <i>et al.</i> , 2014)..... | 53 |
| Figure 16 : Régulation des ILC3 (d'après Cording <i>et al.</i> , 2014). | 58 |
| Figure 17 : Plasticité des ILC (d'après Krabbendam <i>et al.</i> , 2018) | 59 |
| Figure 18 : Plasticité réciproque des ILC1 et ILC3 (d'après Bernink <i>et al.</i> , 2015)..... | 60 |
| Figure 19 : Différentiation des ILC2 en ILC1 (modifié d'après Bal <i>et al.</i> , 2020) | 62 |
| Figure 20 : Les populations d'ILC au sein de polypes nasaux lors de rhinosinusite chronique associée ou non à la fibrose kystique (d'après Bal <i>et al.</i> , 2020)..... | 65 |

| | |
|---|-----|
| Figure 21 : Différentiation des ILC3 en ILC1 (d'après Bal <i>et al.</i> , 2020) | 67 |
| Figure 22 : Anatomie de la barrière intestinale (d'après Brown <i>et al.</i> , 2013) | 72 |
| Figure 23 : Fonctions des ILC1 lors d'infection par des pathogènes intracellulaires (d'après Seo <i>et al.</i> , 2020)..... | 76 |
| Figure 24 : Activation et réponses des ILC2 au niveau de l'épithélium intestinale (d'après Stockinger et Wilhelm, 2011)..... | 77 |
| Figure 25 : Fonctions des ILC2 lors d'infection helminthique (d'après Seo <i>et al.</i> , 2020)..... | 79 |
| Figure 26 : Réponse immune de type Th2 médiée par les lymphocytes Th2 et les ILC2 en conditions d'homéostasie (d'après Stockinger et Wilhelm, 2011) | 80 |
| Figure 27 : . Récepteurs et molécules JAK-STAT de la famille des cytokines IL-10 (d'après Dudakov <i>et al.</i> , 2015) | 81 |
| Figure 28 : Rôles de l'IL-22 dans l'intestin en conditions d'homéostasie (d'après Keir <i>et al.</i> , 2020)..... | 82 |
| Figure 29 : Fonctions des ILC3 lors d'infection fongique (d'après Seo <i>et al.</i> , 2020)..... | 86 |
| Figure 30 : Maintien de l'homéostasie de la barrière intestinale médiée par les ILC3 (d'après Zeng <i>et al.</i> , 2019) | 88 |
| Figure 31 : Induction et régulation de la fucosylation épithéliale intestinale par les ILC3 (d'après Goto <i>et al.</i> , 2014)..... | 91 |
| Figure 32 : Interactions entre ILC3 et microbiote en conditions d'homéostasie intestinale (d'après Saez <i>et al.</i> , 2021) | 92 |
| Figure 33 : Influence des produits microbiens sur la prolifération des ILC (d'après Saez <i>et al.</i> , 2021)..... | 93 |
| Figure 34 : Schéma bilan des rôles des ILC au sein de la muqueuse intestinale à l'état homéostatique (d'après Seo <i>et al.</i> , 2020) | 94 |
| Figure 35 : Etiologie des MICI (d'après Saez <i>et al.</i> , 2021) | 95 |
| Figure 36 : Physiopathologie des MICI (d'après Saez <i>et al.</i> , 2021)..... | 97 |
| Figure 37 : Déséquilibre des populations d'ILC lors d'inflammation intestinale (d'après Saez <i>et al.</i> , 2021) | 102 |
| Figure 38 : Implications des ILC3 dans le développement de l'inflammation intestinale (d'après Zeng <i>et al.</i> , 2019) | 106 |
| Figure 39 : Régulations mutuelles et déséquilibre des productions d'IL-18 et d'IL-22 en conditions d'homéostasie et d'inflammation (d'après Gonçalves et Santo, 2016) | 111 |
| Figure 40 : Structure anatomique de la peau (d'après Kobayashi <i>et al.</i> , 2020) | 115 |

| | |
|--|-----|
| Figure 41 : Les ILC cutanées dans l'homéostasie et l'inflammation (d'après Kobayashi <i>et al.</i> , 2020)..... | 117 |
| Figure 42 : Physiopathologie de la dermatite atopique (d'après Eyerich <i>et al.</i> , 2015) | 123 |
| Figure 43 : Pathogenèse de la dermatite atopique (d'après Eyerich <i>et al.</i> , 2015) | 125 |
| Figure 44 : Physiopathologie de la dermatite atopique (d'après Salimi et Ogg, 2014) | 127 |
| Figure 45 : Pathogenèse de l'inflammation cutanée dermatite-atopique like lors de déficit en filaggrine (d'après Schwartz <i>et al.</i> , 2019)..... | 132 |
| Figure 46 : ILC2 au centre de la physiopathologie de la dermatite atopique (d'après Zhou <i>et al.</i> , 2020) | 134 |
| Figure 47 : Pathogenèse du psoriasis (d'après Griffiths <i>et al.</i> , 2021) | 139 |
| Figure 48 : Les ILC au sein de la peau psoriasique (d'après Polese <i>et al.</i> , 2020)..... | 142 |
| Figure 49 : Plasticité des ILC au sein de la peau psoriasique (d'après Zhou <i>et al.</i> , 2020)... | 147 |

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification des ILC (adapté de Eberl *et al.*, 2015 ; Ebbo *et al.*, 2017 ; Vivier *et al.*, 2018)25

Liste des abréviations

ADP : Adénosine Diphosphate

AhR : Aryl Hydrocarbon Receptor

AREG : Amphiréguline

ATP : Adénosine Triphosphate

Bcl11b : B-cell lymphoma/leukemia 11b

BPCO : Bronchopneumonie Chronique Obstructive

BCR : B-Cell Receptor

CCL3, 11, 25 : C-C Motif Chemokine Ligand 3, 11, 25

CCR6, 9 : C-C chemokine Receptor type 6, 9

CD : Cluster Differentiation

CLR : C-type Lectin Receptor

CMH I : Complexe Majeur d'Histocompatibilité I

CMH II : Complexe Majeur d'Histocompatibilité II

CRTH2 : Chemoattractant Receptor homologous molecule expressed on Th2

CRTH2 : Chemoattractant Receptor-Homologous Molecule Expressed on TH2 Cells

CX3CR1 : C-X3-C motif Receptor 1

CXCR6 : C-X-C Motif Chemokine Receptor 6

CysLTR : Cysteinyl Leukotriene receptor 1,2

DR : Death receptor

EGF : Epidermal Growth Factor

Eomes : Eomesodermin

FFAR2 : Free Fatty Acid Receptor 2

GATA3 : GATA Binding Protein 3

GFI1 : Growth Factor Independent 1 Transcriptional Repressor

GFL : Glial cell-derived neurotrophic factor Family Ligand
GM-CSF : Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor
Hobit : Homolog Of Blimp-1 T cells
ICAM-1 : InterCellular Adhesion Molecule 1
ICOSL : Inductible T Cell Costimulator Ligand
ieILC : intraepithelial ILC
IFN- α : Interféron α
IFN- β : Interféron β
IFN- γ : Interféron γ
IgA, , E : Immunoglobuline A, E, G
IL-1 : Interleukine 1, 1 β , 2, 4, 5, 6, 10, 12,13, 17, 18, 22, 23, 25, 33
ILC : Innate Lymphoid Cells
ILF : Isolated Lymphoid Follicles
ITGB7 : Integrin Subunit Beta 7
JAML : Junctional Adhesion Molecule Like
KLRG1 : Killer Cell Lectin Like G1
LP : Lamina Propria
LTC4 : leucotriene C4
LTD4 : leucotriene D4
LTh : Lymphocyte T helper
LTi : Lymphoid Tissue inducer
LTreg : Lymphocytes T régulateurs
LT β R : Lymphotoxine β Receptor
MCMV : Murine Cytomegalovirus
MGST1 : Microsomal Glutathione S-transferase 1
NCR : Natural Cytotoxicity Receptor
NEDD9 : Neural Precursor Cell Expressed, Developmentally Down-Regulated 9

NFAT : Nuclear factor of activated T-cells
NFIL3 : Nuclear Factor Interleukin 3 Regulated
NF- κ B : Nuclear factor-kappa B
NK : Natural killer
NKT : Natural Killer T
NLR : Nod-Like Receptor
NMU : Neuromedin U
NMUR1 : Neuromedin U Receptor 1
PAMP : Pathogen Associated Molecular
PD1 : Programmed Death 1
PD-L1 : Programmed death-ligand 1
PGD2 : Prostaglandine D2
PGDFD : Platelet Derived Growth Factor D
PMA : Phorbol Myristate Acetate
PRR : Pattern-Recognition Receptors
PTGER2 : Prostaglandin E Receptor 2
PTGER4 : Prostaglandin E Receptor 4
RANK : receptor activator of nuclear factor kappa B
RET : REarranged during Transfection
RLR : RIG I-Like Receptor
RNS : Reactive Nitrogen Species
ROR α : RAR-related orphan receptor α
ROR γ t : Retinoic Acid-Related Orphan Receptor γ t
ROS : Reactive Oxygen Species
S1PR1 : Sphingosine 1-phosphate receptor 1
S1PR5 : Sphingosine 1-phosphate receptor 5
Sca-1 : Stem cells antigen-1

SCFA : Short Chain Fatty Acid

ST2 : Suppression of Tumorigenicity 2

T-bet : T-box expressed in T cells

TCR : T-Cell Receptor

TGF- β : Transforming Growth Factor β

TL1A : Tumor necrosis factor-like cytokine 1A

TLR : Toll-like Receptor

TNF- α : Tumor Necrosis Factor α

TRAIL : Tumor necrosis factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand

TSLP : Thymic Stromal Lymphopoietin

VCAM-1 : Vascular Cell Adhesion Molecule 1

VIP : vasoactive intestinal peptide

VLA1 : Very Late Activation Antigen 1

VPAC1,2 : Vasocative intestinal Peptide Receptor 1,2

ZDHHC13 : Zinc finger DHHCC-domain -containing protein 13

Introduction :

A l'interface entre immunité innée et adaptative, une population cellulaire innée identifiée depuis un peu plus d'une dizaine d'années et nommée Innate Lymphoid Cells (ILC) ou cellules lymphoïdes innées, a changé la perception du fonctionnement du système immunitaire et de la régulation immune. Ces cellules ont des fonctions importantes dans les réponses immunes innées faces aux infections, dans la régulation de l'homéostasie et de l'inflammation tissulaire. Les fonctions biologiques des ILC s'étendent également au-delà de l'immunité classique via leurs rôles dans l'homéostasie métabolique, le remodelage tissulaire et leurs interactions avec le système nerveux. Elles sont le reflet inné des lymphocytes T helper (LTh) mais s'en distinguent cependant car elles n'expriment pas de récepteur de l'antigène issu de réarrangements géniques, comme les lymphocytes T.

Les ILC sont sous-divisées en 3 groupes. Le groupe 1 des ILC comprend les cellules Natural Killers (NK) et les ILC1. Ces cellules reflètent les fonctions des LTh1 et donc sont impliquées dans la réponse immune vis-à-vis des pathogènes intracellulaire. Le groupe 2 des ILC est uniquement représenté par les ILC2 et correspond au pendant inné des LTh2. Les ILC2 sont ainsi impliquées dans la réponse immune vis-à-vis des grands parasites extracellulaires et dans les réactions allergiques. Le groupe 3 des ILC comprend les ILC3 et les Lymphocyte Tissue inducer (LTi). Les fonctions de ces cellules reflètent celles des LTh17 et jouent donc un rôle dans l'immunité vis-à-vis des organismes pathogènes extracellulaires mais également dans le développement des organes lymphoïdes secondaires. Par ailleurs, les ILC sont plastiques et sont ainsi capables de s'adapter à leur environnement cytokinique et tissulaire. Elles jouent des rôles protecteurs au sein des barrières épithéliales au niveau desquelles elles résident majoritairement, en stimulant notamment la régénération tissulaire.

Cependant, les ILC sont également impliquées dans le développement d'inflammations pathologiques au niveau de ces barrières. Après une première partie dans laquelle, des rappels sur le système immunitaire précèdent une description détaillée des différentes populations d'ILC, ce manuscrit décrit par la suite leurs implications physiologiques mais également pathologiques. Un focus est apporté notamment sur leurs rôles au niveau de la barrière épithéliale intestinale avec les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) et au niveau de la barrière cutanée avec la dermatite atopique et le psoriasis. Au-delà

de l'intestin et de la peau, elles sont aussi impliquées dans le développement de maladies inflammatoires de nombreux autres organes que ce manuscrit ne détaille pas, faute de place. En effet, ces cellules jouent ainsi un rôle, par exemple, dans le développement de l'asthme et de la bronchopneumonie chronique obstructive au niveau du poumon, de la sclérose en plaque au niveau du système nerveux central et périphérique mais également dans l'inflammation du tissu adipeux et donc de l'obésité pour ne citer que ces systèmes. Par ailleurs, les ILC participent également à la tumorigenèse et notamment au développement du carcinome pulmonaire, du carcinome hépatocellulaire, du mélanome, du cancer colorectal.

Les nombreux travaux de recherche sur les ILC effectués au cours de cette dernière décennie et pour certains, détaillés dans ce manuscrit, ont permis d'améliorer nos connaissances concernant leurs développement et fonctions. Ils ont considérablement changé la perception que nous avons du système immunitaire inné. Cependant les interactions complexes entre le microenvironnement, les ILC et l'immunité adaptative sont loin d'être complètement élucidées. De plus, les ILC n'ont été étudiées pour l'instant, que chez l'homme et la souris (excepté les cellules NK), alors que certaines pathologies, notamment celles citées dans ce manuscrit et dans lesquelles elles jouent un rôle important, sont partagées entre les hommes et les animaux domestiques. Ainsi l'amélioration de notre compréhension de ces cellules et de leurs mécanismes complexes de régulation, dans différents organismes, pourront certainement permettre une meilleure prévention et la mise en place de thérapeutiques efficaces les ciblant, dans le contexte des diverses pathologies dans lesquelles elles sont impliquées.

Première partie : rappels sur l'immunité et généralités sur les Innate Lymphoid Cells (ILC)

I. Immunité innée et adaptative

Les vertébrés sont protégés à la fois par l'immunité innée et par l'immunité adaptative. Contrairement aux réponses immunes adaptatives qui prennent plusieurs jours à se mettre en place à la suite de l'exposition antigénique, l'immunité innée consiste en une défense immédiatement prête à agir ou très rapidement induite, à la suite d'une attaque de l'hôte par un pathogène (virus, bactérie, champignon ou parasites). Le système immunitaire inné inclut les barrières anatomiques physiques et chimiques mais également des réponses cellulaires. Les principales barrières physiques et la première ligne de défense de l'hôte sont les couches épithéliales de la peau, les surfaces tissulaires glandulaires (glandes salivaires, lacrymales, mammaires) et muqueuses (tractus gastrointestinal, respiratoire, urogénital) qui exposent l'organisme au milieu extérieur (Figure 1). Ces barrières épithéliales préviennent les infections en empêchant les pathogènes de pénétrer au sein de l'organisme. Les barrières chimiques qui recouvrent les barrières épithéliales présentent un pH acide et sont constituées de substances solubles spécialisées possédant une activité antimicrobienne (Figure 1).

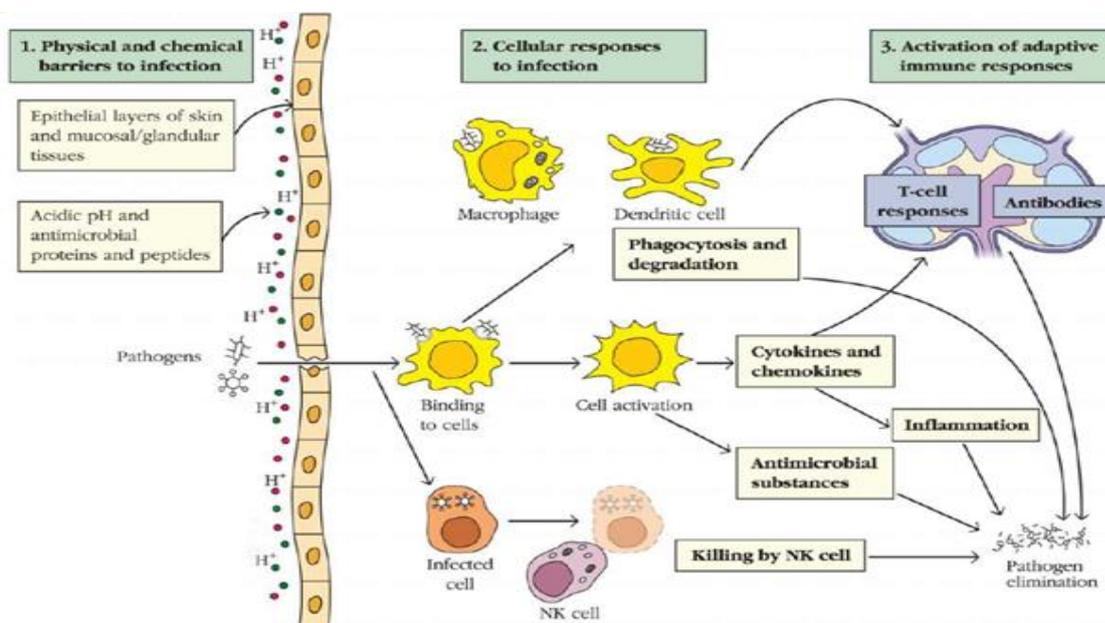


Figure 1. Immunité innée et adaptative (d'après Punt et al., 2019). Les barrières physiques et chimiques formées par les tissus muqueux et la peau constituent les premières lignes de défense du système immunitaire inné face aux infections. Une fois que le pathogène pénètre dans l'organisme via notamment une brèche dans la couche épithéliale, il est confronté à la seconde ligne de défense du système immunitaire inné constitué par les cellules immunitaires et leurs récepteurs de surface cellulaire capables de reconnaître certains composants des pathogènes et de déclencher à la suite de cette interaction de nombreuses réponses cellulaires. L'interaction du

pathogène avec ces récepteurs, conduit à la sécrétion d'une large variété de substances antimicrobiennes capables d'éliminer les pathogènes, de cytokines, de chimiokines permettant le recrutement d'autres cellules immunes, au site de l'infection conduisant à l'ensemble des signes d'inflammation. Les cellules NK (Natural Killers) reconnaissent et éliminent les cellules infectées par des virus. Les cytokines et chimiokines en association avec les cellules dendritiques qui transportent et présentent les éléments pathogènes aux lymphocytes, participent à l'activation de la réponse immunitaire adaptative qui correspond à la troisième ligne de défense du système immunitaire.

Parmi ces substances, des enzymes et peptides capables de tuer ou d'inhiber la croissance des bactéries sont retrouvés. Le lysozyme est une enzyme retrouvée dans la salive, les larmes et les sécrétions issues du tractus respiratoire capable de cliver le peptidoglycane de la paroi bactérienne (Mercado-Lubo et McCormick, 2010). La lactoferrine et la calprotectine sont deux protéines capables de se lier et de séquestrer les ions métalliques nécessaires à la croissance bactérienne et fongique (Orsi, 2004 ; Rosen et Nolan, 2020). Les protéines RegIII sont sécrétées par les cellules intestinales épithéliales et se lient aux carbohydrates des parois bactériennes prévenant ainsi leur liaison aux cellules épithéliales (Vaishnava *et al.*, 2011). De plus elles possèdent un effet bactéricide direct via la création de pores à travers les membranes cellulaires (Vaishnava *et al.*, 2011). Des peptides antimicrobiens constituent également les barrières chimiques. Les principaux peptides retrouvés sont les α et β défensines, la cathélicidine et les histatines (Guaní-Guerra *et al.*, 2010). Les défensines sont capables de tuer une large variété de bactéries telles que *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* ou *Haemophilus influenzae* (Ganz, 2003). La cathélicidine est sécrétée par les cellules épithéliales puis stockée dans des granules neutrophiliques et contribue à détruire les pathogènes phagocytés (Kościuczuk *et al.*, 2012). Les histatines retrouvées dans la salive, se lient à la surface des membranes fongiques, pénètrent en leur sein et interfèrent alors avec la production mitochondriale d'ATP (Adénosine Triphosphate) (Ikonomova *et al.*, 2020).

En cas d'entrée d'un pathogène notamment via une brèche dans les couches cellulaires épithéliales ou par transit à travers les cellules épithéliales, ce dernier se retrouve confronté à une seconde ligne de défense constituée d'une variété de cellules activées dans les minutes qui suivent son invasion (Figure 1). L'activation est médiée par des récepteurs spécifiques appartenant à la famille des PRRs (Pattern-Recognition Receptors) capables de reconnaître des composants moléculaires conservés à travers les différentes classes de pathogènes, essentiels à leur survie, exprimés à leur surface et distinguables du soi (PAMP ou Pathogen

Associated Molecular Pattern) (Figure 2). Les principales sous-familles de PRR retrouvés sont les TLRs (Toll-like Receptors) (Figure 2A), les RLR (RIG I-like Receptors) (Figure 2B) et les NLRs (Nod-like Receptors) (Figure 2C). Certains PRR sont exprimés à la surface cellulaire et sont donc activés par des pathogènes extracellulaires. D'autres récepteurs sont retrouvés à l'intérieur des cellules soit dans les endosomes/lysosomes au sein desquels ils lient les PAMPs de pathogènes endocytés, soit dans le cytosol où ils reconnaissent des PAMPs associés aux bactéries cytoplasmiques ou des acides nucléiques de virus en répliation (Liu *et al.*, 2013 ; Figure 2). Cette variété de localisation des PRRs leur permet de reconnaître n'importe quel pathogène qu'il soit intra ou extracellulaire. En fonction du type cellulaire, l'interaction entre PAMP et PRR mène à la sécrétion de substances antimicrobiennes mais également de cytokines et chimiokines (Liu *et al.*, 2013 ; Figure 2).

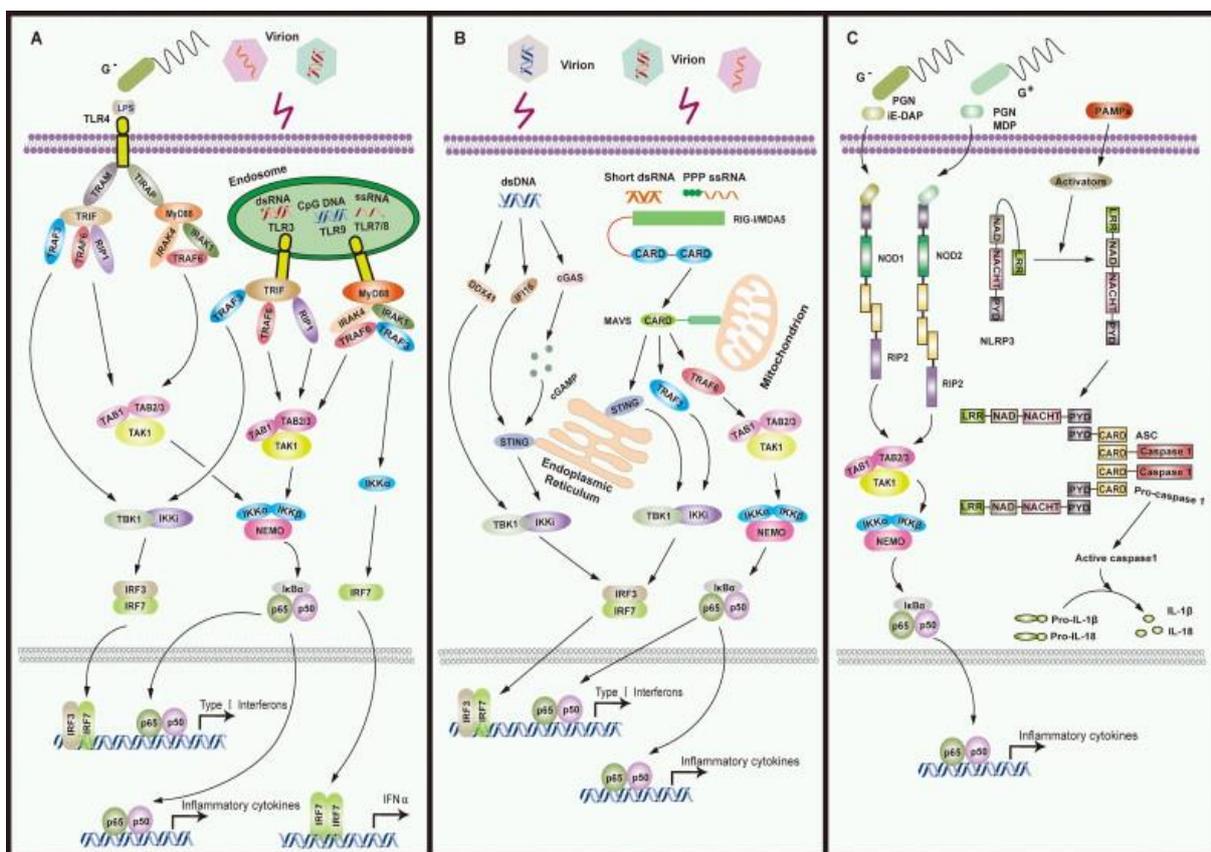


Figure 2. Le réseau de signalisation PAMP-PRR (d'après Liu *et al.*, 2013). Les trois principales sous-familles de PRR retrouvées sont les TLRs (A), les RLRs (B) et les NLRs (C). À la suite de l'interaction avec un PAMP, le PRR change de conformation et active ainsi des cascades de signalisation intracellulaires qui aboutissent à l'activation de facteurs de transcription clés au sein de la cellule. Ces facteurs de transcription induisent alors la synthèse de cytokines et chimiokines qui permettront de générer un environnement inflammatoire anti-pathogène localement et participeront au recrutement d'autres cellules immunes au site d'infection.

L'IL-1 (Interleukine 1), le TNF- α (Tumor Necrosis Factor α) et l'IL-6 (Interleukine 6) sont les trois principales cytokines pro-inflammatoires sécrétées par les cellules de l'immunité innée (Dinarello, 1997 ; Mihara *et al.*, 2011). Elles augmentent la perméabilité vasculaire, recrutent et activent au site d'infection d'autres cellules immunitaires. Elles ont également des effets systémiques comme une augmentation de la production de neutrophiles et d'autres cellules myéloïdes au sein de la moelle osseuse (Dinarello, 1997 ; Mihara *et al.*, 2011). Les chimiokines recrutent des cellules immunes au sein des tissus et contribuent ainsi à la clairance de l'infection en amplifiant la réponse immune. Un ensemble de plus d'une cinquantaine de protéines sériques appelés facteur du complément coopèrent également avec les systèmes immuns inné et adaptatif à l'élimination de pathogènes, de cellules apoptotiques et de complexes immuns (Noris et Remuzzi, 2013). Les voies du complément sont activées par la liaison de protéines à la surface du pathogène soit directement soit indirectement via un anticorps ou une autre protéine spécifique de pathogène. Après modification conformationnelle, des médiateurs enzymatiques activent d'autres enzymes qui génèrent alors les protéines centrales de la cascade du complément. Ces convertases clivent leur cible protéique libérant ainsi les composants actifs du complément qui médient l'ensemble des fonctions du complément incluant l'opsonisation, l'inflammation et la formation du complexe d'attaque membranaire (Noris et Remuzzi, 2013). Par ailleurs, d'autres cellules activées appelées cellules phagocytaires vont ingérer et détruire les pathogènes extracellulaires via le processus de phagocytose (Figure 1). Au sein des tissus, les macrophages, les cellules dendritiques et les neutrophiles sont les principales cellules phagocytaires. La phagocytose est médiée par des récepteurs à la surface des phagocytes qui reconnaissent directement des PAMPs ou bien des opsonines (anticorps déjà présents ou protéine du complément) à la surface des organismes pathogènes. Ces derniers sont alors ingérés au sein de phagosomes qui fusionnent ensuite avec des lysosomes. Le pathogène est alors détruit via l'action des enzymes lysosomales, des substances antimicrobiennes, des ROS (Reactive Oxygen Species) et RNS (Reactive Nitrogen Species) qui lèsent les membranes et composants intracellulaires pathogènes, et par les effets du pH acide du phagolysosome (Punt *et al.*, 2019a).

Lorsqu'un pathogène pénètre au sein de l'organisme au-delà des barrières épithéliales, le système immunitaire inné ne réagit pas seulement rapidement afin d'éliminer le pathogène mais

il joue également un rôle clé d'activation de la réponse immunitaire adaptative (Figure 1). Ainsi, l'inflammation générée par la réaction des cellules immunitaires innées face à l'infection permet de ralentir le développement de l'infection. En parallèle, ces cellules vont également aider à l'activation d'une réponse immunitaire adaptative. Les cellules dendritiques et les macrophages résidents dans les tissus, sont considérés comme des cellules sentinelles. Elles échantillonnent en continu l'environnement dans lequel elles se trouvent. A la suite de leur rencontre avec un pathogène, ces cellules innées délivrent des morceaux de pathogène ou des peptides antigéniques aux tissus lymphoïdes secondaires. Au sein de ces tissus, les lymphocytes T et B reconnaîtront et monteront une réponse immunitaire adaptative cellulaire ou médiée par les anticorps contre ce dernier. En cas de rencontre avec un pathogène extracellulaire, ce dernier est internalisé, dégradé puis les peptides dérivés du pathogène sont exposés à la surface cellulaire par le CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité) de classe II (Figure 3). En cas d'infection par un pathogène intracellulaire qui se réplique au sein du cytoplasme de la cellule hôte tels que les virus, certaines bactéries et protozoaires, les peptides issus du pathogène sont exposés à la surface cellulaire via le CMH de classe I (Figure 3). L'interaction entre cellule dendritique et lymphocytes T naïfs se fait alors entre le CMH et le récepteur à l'antigène des lymphocytes T ou TCR (T-Cell Receptor) (Figure 3). Par ailleurs, l'interaction PRR-PAMP permet d'activer les cellules dendritiques qui expriment alors de plus forts taux du CMHII mais également les molécules de costimulation CD80 et CD86 qui contribueront à activer les lymphocytes T naïfs au sein des organes lymphoïdes secondaires.

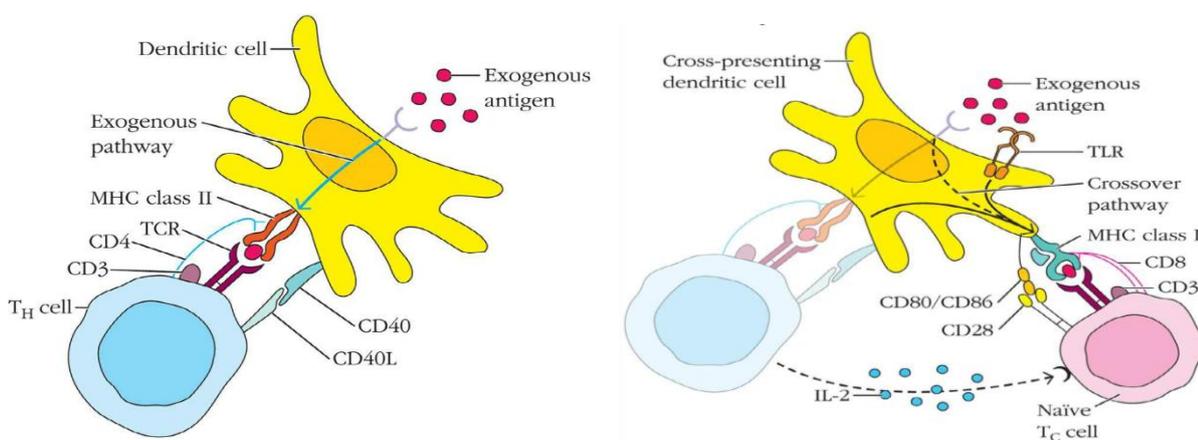


Figure 3. Activation des lymphocytes T naïfs par les cellules dendritiques (d'après Punt et al., 2019). Après internalisation et traitement de l'antigène, les cellules dendritiques présentent ce dernier aux lymphocytes T helper naïfs et les activent via interaction entre le CMHII et le TCR et d'autres molécules de costimulation telles que CD40 et CD40L. Les lymphocytes T cytotoxiques naïfs sont activés par les cellules dendritiques via l'interaction

entre le CMHI et le TCR et par d'autres molécules de costimulation telles que CD80 et CD86. Les lymphocytes T helper précédemment activés participent également à leur activation en favorisant la régulation à la hausse des molécules de costimulation et fournissant de l'IL-2 (Interleukine 2).

En fonction du pathogène rencontré et des types de PRR activés, les voies de signalisation activées varient. Ainsi les cytokines et médiateurs sécrétés par les cellules dendritiques diffèrent et activent différents sous-types de lymphocyte T helper (LTh) afin de médier la réponse immune la plus efficace possible. En cas d'infection par une bactérie intracellulaire un parasite intracellulaire ou un virus, les cellules dendritiques sécrètent de l'IL-12 (Interleukine 12), l'IL-18 (Interleukine 18) et l'IFN- γ (Interféron γ) qui induit alors l'expression du facteur de transcription T-bet (T-box expressed in T cells) et la différenciation des lymphocytes T helper naïfs (Th0) en lymphocytes Th1 sécréteurs d'IFN- γ (Figure 4). En cas d'infection par un pathogène extracellulaire ou d'exposition à certains allergènes, les cellules dendritiques sécrètent de l'IL-4 (Interleukine 4). Cette cytokine induit l'expression du facteur de transcription GATA3 (GATA Binding Protein 3) et donc la différenciation des lymphocytes Th0 en lymphocytes Th2 sécréteurs d'IL-4, IL-5 (Interleukine 5) et IL-13 (Interleukine 13) (Figure 4). Certains PAMPs fongiques ou bactériens se lient au CLR (C-type Lectin Receptor) faisant partie de la famille des PRR. Cette interaction déclenche la sécrétion d'IL-6, d'IL-23 (Interleukine 23) et de TGF- β (Transforming Growth Factor β) par les cellules dendritiques et ainsi l'activation des lymphocytes Th17 sécréteurs d'IL-17 (Interleukine 17) via la régulation à la hausse de l'expression du facteur de transcription ROR γ t (Retinoic Acid-Related Orphan Receptor γ t) (Figure 4). L'activation de TLRs tels que TLR2/6 en présence de vitamine A au niveau de l'intestin, entraîne la conversion de la vitamine A en acide rétinoïque par les cellules dendritiques ainsi que la production d'IL-10 (Interleukine 10) et de TGF- β par ces dernières. L'association de ces facteurs induit alors la formation de lymphocytes T régulateurs (Treg) qui permettront l'instauration d'une tolérance vis-à-vis d'antigènes alimentaires et issus du microbiote intestinal (Figure 4). Via le CMHI, les cellules dendritiques interagissent avec le TCR des lymphocytes T CD8+ naïfs et cette interaction, stabilisée par le CD8 et en association avec les signaux de costimulation, conduit à l'activation des LT CD8+ cytotoxiques. Leur maturation complète en cellule pleinement cytotoxique est permise par l'IFN- γ sécrété par les LTh1. Les LTh1 permettent également la différenciation des plasmocytes sécréteurs d'IgG (Immunoglobuline G) qui favorisent la phagocytose par les macrophages. Les LTh2, quant à eux, stimulent la réponse immunitaire à médiation humorale, par l'induction de la

différentiation des lymphocytes B en plasmocytes sécrétant d'IgA (Immunoglobuline A), IgE (Immunoglobuline E) ou IgG en fonction de l'endroit où ils se trouvent et de la nature du pathogène extracellulaire.

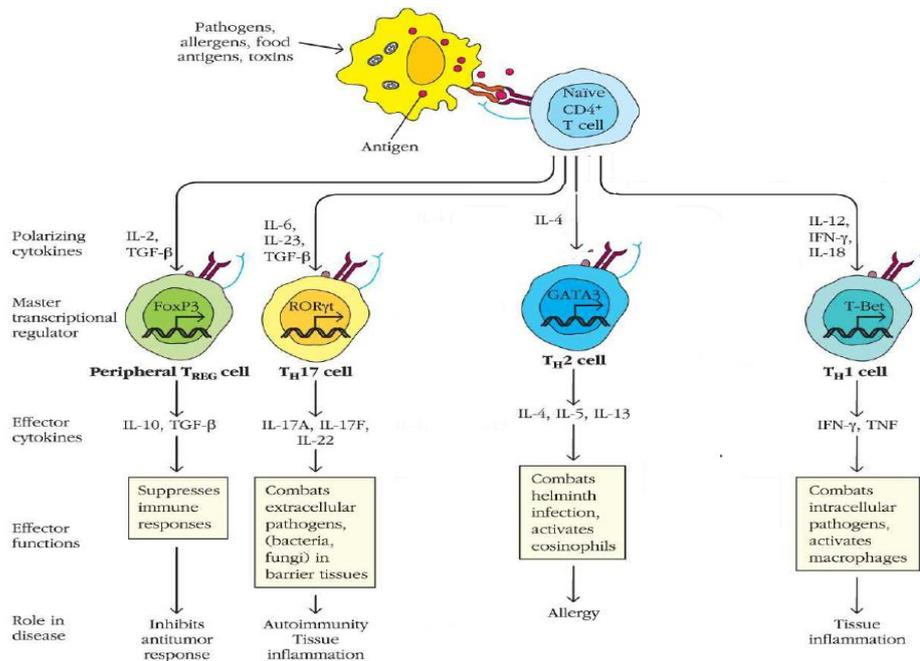


Figure 4. Les différents sous-types de lymphocyte T CD4+ (modifié d'après Punt *et al.*, 2019). Cette figure synthétise les différentes caractéristiques des sous-types de LTh CD4+. Les cytokines polarisantes, les facteurs de transcription clés, les cytokines effectrices et les rôles principaux physiologiques et pathologiques de ces cellules sont représentés.

A l'interface entre immunité innée et adaptative, une population cellulaire innée récemment identifiée et nommée Innate Lymphoid Cells (ILC) ou cellules lymphoïdes innées, est également activée lors d'infection, lésions tissulaire ou stress tissulaire et participent à augmenter et réguler les réponses inflammatoires immunes (Spits *et al.*, 2013 ; Artis et Spits, 2015 ; Eberl *et al.*, 2015 ; Vivier *et al.*, 2018 ; Figure 5). Cette population lymphoïde reconnue comme étant l'image innée des lymphocytes T helper CD4+, se distingue des lymphocytes T et B car elle n'exprime pas de récepteur spécifique de l'antigène correspondant respectivement au TCR et BCR (B-Cell Receptor) (Vivier *et al.*, 2018). Les ILC sont sous-divisées en 3 groupes (Figure 5). Le groupe 1 des ILC comprend les cellules NK et les ILC1 (Vivier *et al.*, 2018 ; Figure 5). Le groupe 2 des ILC est uniquement représenté par les ILC2 (Vivier *et al.*, 2018 ; Figure 5). Le groupe 3 des ILC comprend les ILC3 NCR+ (Natural Cytotoxicity Receptor), les ILC3 NCR- CCR6+ (C-C chemokine receptor type 6) et CCR6- et les LTi (lymphoid tissue inducer) (Vivier *et al.*, 2018 ; Figure 5). Bien que les ILC3 et cellules NK expriment des TLR, la plupart

des ILC ne sont pas directement activées par les pathogènes mais le sont par des facteurs sécrétés localement par les cellules épithéliales, les macrophages et les cellules dendritiques elles-mêmes activées via la liaison de PAMPs à leur PRRs (Vivier *et al.*, 2018).

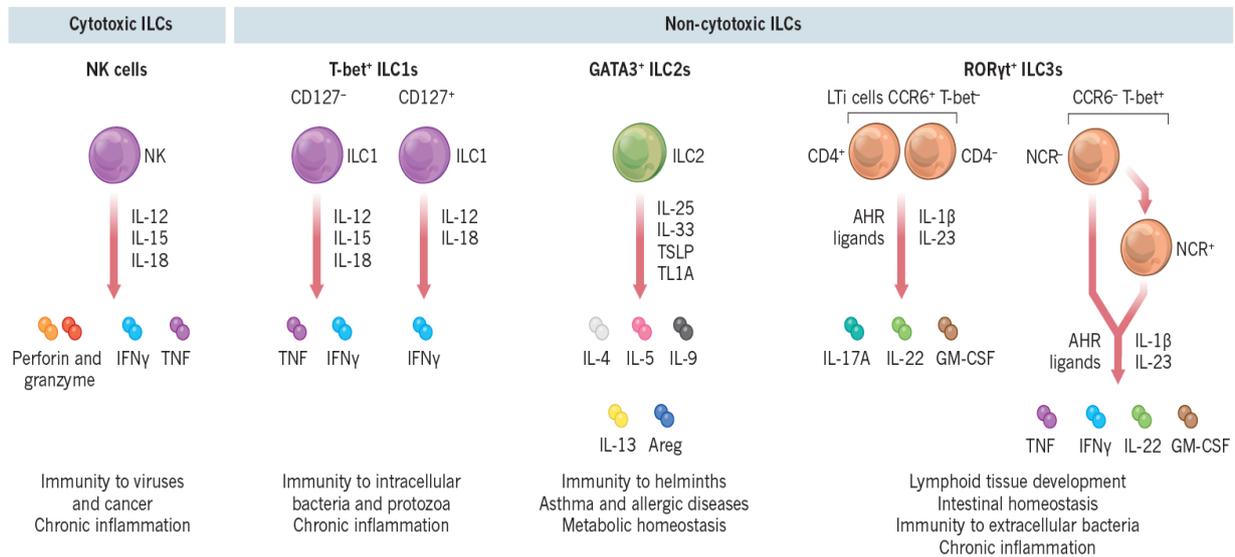


Figure 5. La famille des cellules lymphoïdes innées (d'après Artis et Spits, 2015). Les groupe 1, 2 et 3 des ILC se définissent en fonction de l'expression de leurs marqueurs de surface, de leurs facteurs de transcription clés et des différentes cytokines sécrétées. Les ILC sont activées par une large variété de stimuli et contribuent à l'immunité innée, au développement de l'inflammation et au maintien de l'homéostasie tissulaire. Des dérégulations des réponses des ILC participent également au développement de maladie inflammatoire chronique, de cancer et de déséquilibres métaboliques.

Alors que les NK se retrouvent au sein des tissus lymphoïdes et circulent dans le sang, les autres populations d'ILC se retrouvent principalement au niveau des barrières épithéliales muqueuses incluant les muqueuses intestinales, pulmonaires mais également glandulaires telles que les glandes salivaires. Les ILC du groupe 1 dépendent du facteur de transcription T-bet pour leur développement et fonctions. Elles produisent les cytokines de type Th1 telles que l'IFN- γ , le TNF β ou encore le GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) en réponse à l'IL-12, l'IL-15 (Interleukine 15) (Fuchs *et al.*, 2013) ou encore l'IL-18 (Bernink *et al.*, 2013 ; Figure 4). Les NK présentent une activité cytotoxique majeure bien que certaines ILC1 puissent également jouer dans certaines conditions, un rôle cytotoxique via la sécrétion de granzymes et perforines (Voskoboinik *et al.*, 2015 ; Figure 5). Ces cellules protègent principalement contre les pathogènes intracellulaires tels que le protozoaire *Toxoplasma gondii* (Dunay et Diefenbach, 2018), la bactérie *Clostridium difficile* (Klose *et al.*, 2013 ; Klose

et al., 2014 ; Abt *et al.*, 2015) ou encore lors d'infection virale notamment au MCMV (Murine Cytomegalovirus) (Weizman *et al.*, 2017 ; Figure 6). Les ILC2 dépendent des facteurs de transcription GATA3 et ROR α (RAR-related orphan receptor α) pour leur développement. En réponse à l'IL-25 (Interleukine 25), l'IL-33 (Interleukine 33) ou encore le TSLP (Thymic Stromal Lymphopoietin), elles produisent des cytokines de type Th2 telles que l'IL-5 et l'IL-13 majoritairement mais également l'IL-4 et l'IL-9 (Interleukine 9) et sont donc impliquées dans la réponse innée vis-à-vis des grands parasites extracellulaires tels que l'helminthe *Nippostrongylus Brasiliensis* (Moro *et al.*, 2010 ; Neill *et al.*, 2010 ; Figure 5). L'IL-5 active les éosinophiles qui sécrètent alors des molécules toxiques pour les parasites. L'IL-13 favorise la contraction des fibres musculaires lisses, stimule la production de mucus et conduit au recrutement de macrophages activés (Figure 6). Les ILC2 participent également à la réparation tissulaire qui suit la résolution de l'infection, via la sécrétion d'amphiréguline et sont impliquées dans le développement de réactions allergiques (Turner *et al.*, 2013a ; Mohapatra *et al.*, 2016 ; Figure 5 et 6). Les cellules appartenant au groupe 3 des ILC dépendent du facteur de transcription ROR γ t et produisent, tout comme les cellules Th17, de l'IL-17 et/ou de l'IL-22 (Interleukine 22) en réponse à l'IL-23, l'IL-1- β (Interleukine 1 β) ou à la suite d'interaction entre les ligands des NCR et les NCR exprimés à leur surface (Figure 5). Comme dit précédemment, il existe au sein de ce groupe, les cellules LTi, cellules essentielles au développement des organes lymphoïdes secondaires et plus particulièrement au développement des nœuds lymphatiques et plaques de Peyer (Mebius, 2003 ; van de Pavert et Mebius, 2010). Elles sécrètent par ailleurs les lymphotoxines α et β (Evans et Kim, 2009). Les ILC3 sécrètent de l'IL-22 (Figure 5). Cette cytokine stimule les cellules épithéliales intestinales à produire des peptides antimicrobiens ainsi que d'autres molécules qui leur permettront de résister aux infections par des pathogènes extracellulaires tels que la bactérie *Salmonella typhimurium* ou encore à certaines infections virales notamment par des rotavirus (Figure 6). L'IL-17 également produit par certaines sous-populations d'ILC3 favorisent les réponses inflammatoires locales dirigées spécifiquement contre les champignons.

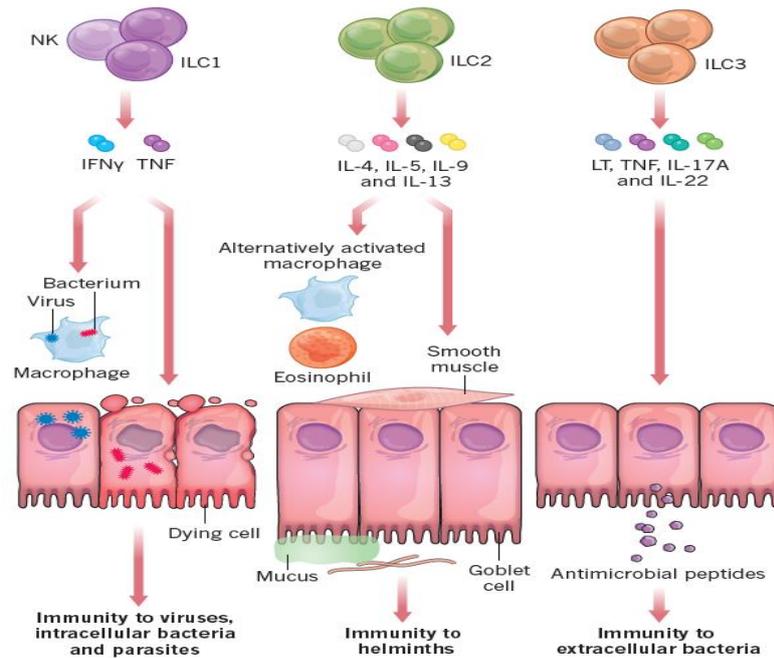


Figure 6. Fonctions effectrices des ILC au niveau des barrière épithéliales (d'après Artis et Spits, 2015). Les ILC orchestrent de nombreuses fonctions antimicrobiennes au niveau des barrières épithéliales en cas d'exposition à des virus, bactéries, protozoaires et helminthes. Les NK et les ILC1 sécrètent de l'IFN γ et contribuent à l'immunité protectrice vis-à-vis des virus, bactéries intracellulaires et autres parasites intracellulaires. Les cytokines de type Th2 sécrétées par les ILC2 favorisent l'activation des macrophages, l'éosinophilie, l'hyperplasie des cellules caliciformes et la contractilité des fibres musculaires lisses qui contribuent à l'expulsion des helminthes. Les ILC3 produisent l'IL17, l'IL22, des lymphotoxines et le TNF qui contribuent au contrôle des infections par des bactéries extracellulaires.

La première partie de ce manuscrit sera consacrée à définir les Innate Lymphoid Cells en abordant leurs mécanismes de développement et de différenciation, en définissant leur identité et rôles ainsi que leur plasticité. La suite de ce manuscrit abordera le rôle physiologique et pathologique des ILC dans deux organes pour lesquels leurs rôles ont été largement décrits : l'intestin et la peau.

II. Les cellules lymphoïdes innées ou Innate Lymphoid Cells (ILC)

Les ILC sont un groupe hétérogène de cellules effectrices décrites depuis un peu plus d'une dizaine d'années, capables de répondre rapidement à des pathogènes et à certains éléments environnementaux déclencheurs (Vosshenrich *et al.*, 2006 ; Takatori *et al.*, 2009 ; Cupedo *et al.*, 2009 ; Moro *et al.*, 2010 ; Fuchs *et al.*, 2013 ; Bernink *et al.*, 2013 ; Daussy *et al.*, 2014 ; Klose *et al.*, 2014). Les ILC sont une source innée importante de cytokines effectrices sécrétées

lors d'exposition à des cytokines et médiateurs produits par les cellules épithéliales, stromales ou par d'autres cellules immunes. Leurs fonctions sont diverses et variées. Elles participent notamment au maintien de l'homéostasie tissulaire et à la protection tissulaire lors d'invasions pathogènes. Cependant, ces cellules contribuent également au développement de maladies inflammatoires et cancers. Similairement aux autres cellules immunes innées, les ILC répondent rapidement aux infections de façon indépendante de l'antigène. En effet contrairement aux lymphocytes T et B, ces cellules n'expriment pas de récepteurs de l'antigène issu de réarrangements géniques. Elles se caractérisent par l'expression de CD127 (sous unité α du récepteur à l'IL-7) et par l'absence d'expression des marqueurs de surface cellulaire caractérisant les lymphocytes T, B, les NK, les cellules myéloïdes et granulocytaires et sont ainsi caractérisée comme cellules « lineage negatives » (ou Lin-) (Vivier *et al.*, 2018). Leurs profils transcriptionnels et cytokiniques reflètent ceux des sous-types de lymphocytes T helper. Les ILC1 reflètent les fonctions des LTh1 et participent ainsi aux défenses contre les pathogènes intracellulaires (Figure 6 ; Tableau 1). Les ILC2 reflètent les fonctions des LTh2 et sont impliquées dans l'immunité antihelminthique et dans les réponses allergiques (Figure 6 ; Tableau 1). Les ILC3 sont le reflet inné des LTh17 et contribuent à défendre l'organisme contre les pathogènes extracellulaires (Figure 6 ; Tableau 1).

Tableau 1. Classification des ILC (adapté de Eberl *et al.*, 2015 ; Ebbo *et al.*, 2017 ; Vivier *et al.*, 2018).

| Sous-type d'ILC | Cytokines stimulatrices | Cytokines effectrices | Facteurs de transcription | Fonctions |
|-----------------|-------------------------|--|---------------------------|--|
| ILC1 | IL-12 IL-15 IL-18 | IFN- γ Granzymes Perforines | T-bet | Immunité contre les pathogènes intracellulaires (virus, bactéries intra-cellulaires, protozoaires) |
| ILC2 | IL-33 IL-25 TSLP | IL-5 IL-9 IL-13 IL-4 Amphiréguline | GATA-3 | Immunité antihelminthique Réparation tissulaire |
| ILC3 | IL-1 β IL-23 | IL-22 IL-17 Lymphotoxines | ROR- γ t | Immunité contre les bactéries extracellulaires |

Pour chaque sous-type d'ILC, les cytokines effectrices, les principaux médiateurs stimulateurs, les facteurs de transcription clés et les fonctions majeures sont décrites.

Les ILC sont majoritairement des cellules résidentes des tissus et peuplent stratégiquement les surfaces muqueuses de l'organisme. Ces cellules sont également capables d'une certaine plasticité et en fonction de signaux environnementaux peuvent acquérir des caractéristiques et fonctions différentes de leur sous-type d'origine.

1. Groupe 1 des ILC : les ILC1

Les ILC1 correspondent au pendant inné des lymphocytes Th1 avec lesquels elles partagent de nombreuses caractéristiques phénotypiques, développementales et fonctionnelles. Ces cellules participent au développement d'une réponse inflammatoire de type Th1 notamment lors d'infection par des pathogènes intracellulaires telles que certaines bactéries, parasites ou virus. Ces cellules se caractérisent par l'expression du facteur de transcription T-bet et par la sécrétion d'IFN- γ (Nabekura et Shibuya, 2021 ; Figure 7). Bien que présentes au sein de l'ensemble des différents tissus, les ILC1 se retrouvent principalement chez la souris au sein du foie, de l'utérus, de la rate, des glandes salivaires et de l'intestin (Fuchs, 2016 ; Nabekura et Shibuya, 2021). Chez l'homme, les ILC1 sont principalement retrouvées au sein du foie et de l'intestin (Fuchs, 2016). Ces cellules expriment fortement l'intégrine $\alpha 1$, également appelée CD49a, mais n'expriment pas l'intégrine $\alpha 2$ (CD49b) contrairement aux cellules NK. Cependant après activation, les cellules NK peuvent exprimer le marqueur CD49a (Colonna, 2018). De la même façon contrairement aux cellules NK, les ILC1 n'expriment pas le facteur de transcription Eomes (Eomesodermin) mais expriment le facteur Hobit (Homolog Of Blimp-1 T cells) (Colonna, 2018 ; Figure 7). Néanmoins, au sein de certains tissus, les ILC1 peuvent exprimer ce facteur rendant ainsi complexe la distinction entre les NK et les ILC1.

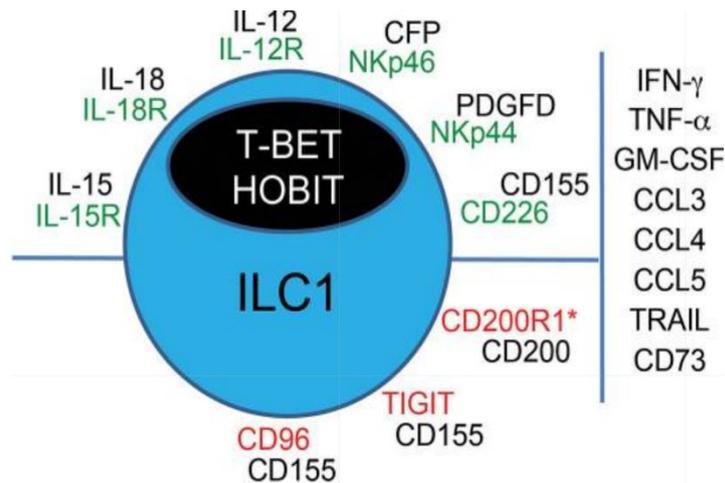


Figure 7. Récepteurs de surface et récepteurs intracellulaires des ILC1 et leurs ligands et molécules effectrices : en vert les activateurs, en rouge les inhibiteurs (d'après Colonna, 2018). Les ILC1 se caractérisent par l'expression des facteurs de transcription T-bet et Hobit. Elles expriment également le facteur pro-apoptotique TRAIL, CD73 et CD200R1. Les ILC1 sécrètent principalement l'IFN- γ , le TNF- α et le GM-CSF en réponse à l'IL-15, l'IL-12 et l'IL-18. Les ILC1 expriment le récepteur NKp44. L'interaction entre NKp44 et son ligand PDGFD (Platelet Derived Growth Factor D) conduit à la sécrétion par les ILC1 d'IFN- γ et TNF- α . Les ILC1 expriment également le récepteur de cytotoxicité naturelle NKp46 qui lie le facteur P du complément (CFP).

Tout comme les autres ILC, les ILC1 sont majoritairement des cellules résidentes des tissus qui se renouvellent localement en conditions physiologiques. Des études sur souris parabiotiques ont montré qu'à plus de 3 mois de parabiose, plus de 95% des ILC au niveau des organes lymphoïdes et non lymphoïdes provenaient de l'hôte et non du donneur contrairement aux cellules NK et aux lymphocytes qui provenaient à la fois du donneur et de l'hôte (la parabiose est une union chirurgicale cutanée de deux organismes qui partagent alors une circulation sanguine commune. Elle permet la formation d'une microcirculation au niveau du site d'inflammation. Les partenaires parabiotiques partagent des antigènes circulants et ne développent donc pas de réactions immunes vis-à-vis de ces derniers. Par ailleurs, le chimérisme sanguin permet d'étudier la contribution des cellules circulantes entre les deux organismes. (Kamran *et al.*, 2013)). Les ILC1 proviennent ainsi majoritairement du renouvellement local, avec une contribution mineure de précurseurs hématogènes issus de la moelle osseuse ou d'organes lymphoïdes secondaires tels que la rate et les nœuds lymphatiques, et d'ILC matures circulantes en conditions d'inflammation, d'infection et de réparation tissulaire (Gasteiger *et al.*, 2015).

A. Les ILC1 intestinales

Chez l'homme, on retrouve à la fois des ILC1 NKp44+ CD103+ et des ILC1 NKp44- CD103- (Figure 8). Ces deux sous-populations d'ILC1 produisent de l'IFN- γ en réponse aux cytokines IL-12 et IL-15 qui, lorsqu'elles sont combinées, présentent un fort effet synergique sur cette production (Fuchs *et al.*, 2013 ; Figure 8). Contrairement aux cellules NK qui répondent à l'IL-18, les ILC1 ne produisent pas d'IFN- γ en réponse à cette cytokine seule, ni combinée à l'IL-12.

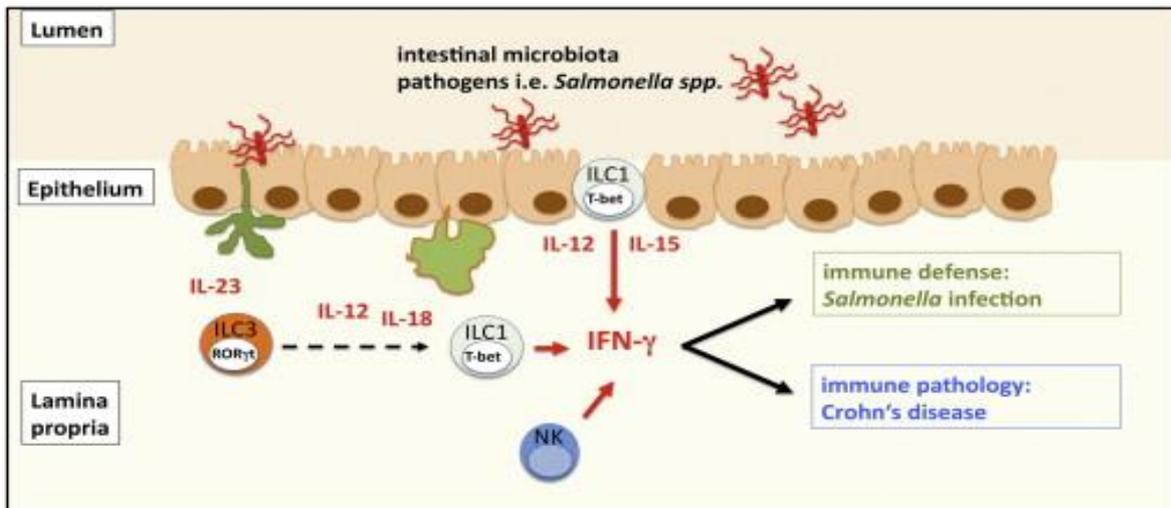


Figure 8. Les différentes populations d'ILC1 au sein de la muqueuse intestinale murine (d'après Maloy et Uhlig, 2013). Au sein de la muqueuse intestinale, deux populations d'ILC1 sont majoritairement retrouvées. Les ILC1 intraépithéliales (ieILC1) expriment les récepteurs de surface caractéristiques des cellules NK mais également certains marqueurs de surface clés des lymphocytes T intraépithéliaux. Les ieILC1 répondent à des signaux de danger issus des cellules épithéliales et des cellules myéloïdes par la production d'IFN- γ . En cas d'attaque limitée à la surface de la muqueuse intestinale, ce sont les cellules épithéliales qui transmettent les signaux de danger aux ILC1 intraépithéliales. En cas de brèche de l'épithélium muqueux, l'IL-12 et l'IL-15 sécrétées par les cellules dendritiques et macrophages stimulent une forte production d'IFN- γ par les ILC1. Cette cytokine active en retour ces cellules myéloïdes. Les ILC1 de la lamina propria (LP ILC1) partagent l'expression de certains marqueurs de surface avec les cNK et les ieILC1. Les LP ILC1 répondent également à l'IL-12 et à l'IL-18 par la production d'IFN- γ . Les cytokines telles que l'IFN- γ sécrétées par les ILC1, permettent d'activer une réponse immunitaire innée et adaptative vis-à-vis de pathogènes tel que *Salmonella*. Par ailleurs, en réponse à certains stimuli environnementaux tels que l'IL-12 les ILC3 de la lamina propria peuvent acquérir un phénotype de type ILC1 et participer aux défenses immunitaires vis-à-vis des pathogènes. Dans l'intestin inflammé de patients atteints de la maladie de Crohn, un nombre augmenté d'ILC1 est retrouvé, suggérant un rôle de ces cellules dans le développement de cette pathologie notamment par une sécrétion dérégulée d'IFN- γ .

Par ailleurs, parmi les ILC1 NKp44- CD103-, les cellules exprimant le marqueur CD27 sont celles produisant le plus efficacement l'IFN- γ en réponse à l'IL-12 et à l'IL-15 (Fuchs *et al.*, 2013). Les ILC1 NKp44+ CD103+ et NKp44- CD103- produisent l'IFN- γ en quantités similaires aux cellules NK CD56^{hi} (cellules NK exprimant fortement CD56 par rapport aux autres cellules

NK) et environ la moitié de ces cellules stockent dans leur cytoplasme des granules cytotoxiques contenant de la perforine et des granzymes, indiquant ainsi une certaine activité cytotoxique (Fuchs *et al.*, 2013). Ainsi, les ILC1 sont capables de produire de l'IFN- γ en réponse à des stimuli cytokiniques mais également de libérer des médiateurs lytiques lors d'activation de récepteurs spécifiques à leur surface (Fuchs *et al.*, 2013). Chez l'homme, les ILC1 NKp44+ CD103+ siègent majoritairement au sein des épithélium intestinaux et amygdaliens (Fuchs *et al.*, 2013). En effet, ces cellules expriment le CD103, un marqueur des lymphocytes T intraépithéliaux (Cheroutre *et al.*, 2011), qui favorise les interactions entre les lymphocytes et les cellules épithéliales via la liaison de l'E-cadherine (Cepek *et al.*, 1994). Ces ILC1 expriment également d'autres marqueurs associés aux lymphocytes intraépithéliaux tels que le CD160 (Shui *et al.*, 2012) ou encore CD101 (Allez *et al.*, 2002) contrairement aux ILC1 NKp44- CD103-. Par ailleurs, ces cellules expriment un répertoire unique « d'homing receptors » (récepteur favorisant l'adressage au tissu cible) et d'intégrines qui favorisent leur maintien au sein de l'épithélium cryptique ou amygdalien. En effet, les ILC1 NKp44+ CD103+ partagent l'expression des intégrines $\alpha E\beta 7$ et CD49a avec les lymphocytes T CD8^{rm} (resident memory), cellules mémoires spécifique de virus qui persistent au sein des muqueuses et de la peau après résolution de l'infection virale et qui se localisent préférentiellement au sein des épithéliums (Cauley et Lefrançois, 2013). De façon notable, ces ILC1 n'expriment pas CCR9 (C-C chemokine receptor type 9), le récepteur majeur de la chimiokine CCL25 (C-C Motif Chemokine Ligand 25) qui recrute les lymphocytes au sein des épithéliums (Fuchs *et al.*, 2013). Cependant, ces cellules expriment le récepteur à chimiokines CXCR6 (C-X-C Motif Chemokine Receptor 6) retrouvé à la surface de cellules NK hépatiques, présentant des caractéristiques de cellules mémoires (Paust *et al.*, 2010), qui favorise l'adhésion entre lymphocytes et cellules épithéliales au niveau de l'intestin (Hase *et al.*, 2006). Les ILC1 NKp44+ CD103+ sont par ailleurs régulées par le TGF- β comme le montre l'expression de CD103, CD9 (Keskin *et al.*, 2007) et NEDD9 (Neural Precursor Cell Expressed, Developmentally Down-Regulated 9) (Giampieri *et al.*, 2009), molécules marqueurs d'exposition et de réponse au TGF- β . Cette cytokine régule l'expression des intégrines ainsi que celle des molécules de signalisation des voies activées par les intégrines, favorisant ainsi l'adhésion des ILC1 aux cellules épithéliales (Giampieri *et al.*, 2009 ; Fuchs *et al.*, 2013). Les ILC1 intraépithéliales répondent par la sécrétion d'IFN- γ à des signaux de dangers issus à la fois des cellules épithéliales et des cellules myéloïdes. Lorsque l'attaque est limitée à la surface muqueuse, ce sont les cellules épithéliales

qui sont à l'origine de la transmission du signal de danger aux ILC1 (Fuchs *et al.*, 2013). En cas de brèche de cette barrière épithéliale muqueuse, l'activation des ILC1, via la sécrétion d'IL-12 par les macrophages et cellules dendritiques (Goldszmid *et al.*, 2012), prévaut conduisant ainsi à l'activation en retour des cellules dendritiques du tissu sous-jacent (Fuchs *et al.*, 2013). Chez la souris, les ILC1 intraépithéliales sont caractérisées par l'expression des marqueurs de surface CD160, NKp46 et NK1.1 (Fuchs *et al.*, 2013). A l'image des ILC1 intraépithéliales humaines, les ILC1 CD160+ NKp46+ NK1.1+ intraépithéliales murines produisent rapidement et vigoureusement, de l'IFN- γ en réponse à l'IL-12 et l'IL-15 (Fuchs *et al.*, 2013). En effet, les ILC1 expriment fortement le gène *Ifng* codant pour l'IFN- γ et ces cellules expriment de façon constitutive les deux chaînes constituant le récepteur à l'IL-12 (Klose *et al.*, 2014). De façon intéressante, les ILC1 expriment également fortement le gène *Tnf* codant pour la cytokine TNF- α . Les ILC1 sont impliquées dans le développement d'une réponse immune de type Th1 dirigée contre les pathogènes intracellulaires. Dans un modèle murin d'infection à *Toxoplasma gondii*, les ILC1 sont les principales cellules productrices d'IFN- γ et de TNF- α indispensables au contrôle de l'infection et à sa résolution. En effet, les souris délétées du gène *Tbx21* codant pour le facteur de transcription T-bet, ne développent pas d'ILC1, ne produisent donc pas d'IFN- γ et ne recrutent pas de monocytes inflammatoires, elles sont ainsi incapables de contrôler la réplication du parasite (Klose *et al.*, 2014). De la même façon les souris alymphoïdes *Rag2*^{-/-} *Il2rg*^{-/-} (ce sont des souris déficitaires pour l'ensemble des lymphocytes donc également pour les ILC contrairement aux souris *Rag2*^{-/-} déficientes en lymphocytes T et B mais compétentes en système immunitaire inné donc en ILC) et en sont incapables de produire de l'IFN- γ en réponse à l'infection par le parasite *T.gondii* et sont incapables de contrôler sa réplication. Le transfert d'ILC1 chez ces souris conduit à la production d'IFN- γ et de TNF- α et permet une réduction notable du titre parasitaire (Klose *et al.*, 2014). Par ailleurs, les ILC1 NKp46+ NK1.1+ sont capables d'exprimer des gènes associés à une cytotoxicité cellulaire bien qu'inférieure à celle observée chez les NK conventionnelles (cNK, Klose *et al.*, 2014). Le développement de ces ILC est drastiquement réduit chez les souris *nfil3*^{-/-} et *Tbx21*^{-/-} encodant les facteurs de transcription clés du développement des NK, T-bet et NFIL-3 (Nuclear Factor Interleukin 3 Regulated), indiquant donc que ces facteurs sont également indispensables à leur développement (Fuchs *et al.*, 2013 ; Klose *et al.*, 2014). L'absence de développement d'ILC1 intestinales chez des souris délétées de GATA3 au sein de l'ensemble des cellules NKp46+, démontre l'importance de ce facteur de transcription dans le maintien

et dans la différenciation de ces cellules (Klose *et al.*, 2014). En cohérence avec le très faible niveau d'expression d'Eomes au sein des ILC1, les souris déficientes en Eomes présentent un développement normal de ces cellules (Klose *et al.*, 2014). De la même façon, l'absence d'expression de ROR γ t n'empêche pas un développement normal des ILC1 (Klose *et al.*, 2014). Par ailleurs, les souris germ-free (modèle murin exempt de microbiote intestinal (Chassaing et Gewirtz, 2018)) présentent un nombre normal d'ILC1 intraépithéliales indiquant donc que le développement de ces cellules est indépendant du microbiote, contrairement aux ILC3 (Fuchs *et al.*, 2013). Par ailleurs, et contrairement aux cNK qui ne se développent pas en l'absence d'IL-15 (Lodolce *et al.*, 1998), les souris *Il15ra*^{-/-} (gène codant pour le récepteur à l'IL-15) présentent un développement normal des ILC1 intraépithéliales qui sont également capables de maintenir l'expression de CD160 et donc leur localisation au sein de l'épithélium (Fuchs *et al.*, 2013). Au contraire, les ILC1 issues de la lamina propria requièrent, tout comme les cNK, l'IL-15 mais pas l'IL-7 pour leur développement et maintien (Klose *et al.*, 2014). En effet, les souris *Il15*^{-/-} ne développent ni ILC1 au sein de la lamina propria ni NK alors que les souris *Il7ra*^{-/-} déficientes pour la chaîne α du récepteur à l'IL-7 développent ces cellules normalement (Klose *et al.*, 2014).

B. Les ILC1 des glandes salivaires

Cortez *et al.*, 2014 ont mis en évidence une sous-population d'ILC1 au sein des glandes salivaires présentant des caractéristiques distinctes des autres sous-types d'ILC1. Contrairement aux ILC1 intraépithéliales et aux cellules cNK, ces ILC1 ne dépendent pas de NFIL-3 pour leur développement, leurs fonctions et phénotype. En effet, un nombre similaire d'ILC1 se retrouve chez les souris *nfil-3*^{-/-} et chez les souris de phénotype sauvage (Cortez *et al.*, 2014). La présence d'un nombre normal d'ILC1 au sein des glandes salivaires chez les souris germ-free, démontre que le développement de ces cellules est indépendant des signaux microbiens (Cortez *et al.*, 2014). Par ailleurs, les ILC1 sont également retrouvées en nombre similaire chez les souris *Ifnar*^{-/-} (souris déficientes en récepteur aux interférons α , β , Ω) en comparaison aux souris de phénotype sauvage indiquant donc que ces cellules se développent indépendamment des signalisations médiées par l'IFN- α (Interféron α) et l'IFN- β (Interféron β) et donc ne nécessitent pas de signaux d'inflammation ou d'infection pour se développer (Cortez *et al.*, 2014). Contrairement aux ILC1 hépatiques VLA1+ (Very Late Activation Antigen

1) (Crotta *et al.*, 2014 ; Seillet *et al.*, 2014), les ILC1 des glandes salivaires expriment Eomes indépendamment de NFIL-3 (Cortez *et al.*, 2014). Par ailleurs, comme mis en évidence par Tessmer *et al.*, 2011, ces ILC1 issues des glandes salivaires sont de faibles productrices d'IFN- γ et ces cellules présentent une capacité limitée de sécrétion de granules lytiques (Tessmer *et al.*, 2011). En effet, en réponse au cocktail de stimulation cellulaire PMA (Phorbol Myristate Acetate)/ionomycine ou IL-2/ionomycine ou IL-12/IL-18 (Ai *et al.*, 2013), ces cellules expriment des quantités minimales d'IFN- γ et expriment des taux très faibles de CD107a, un marqueur de sécrétion de granules lytiques (Cortez *et al.*, 2014). De façon semblable aux ILC1 intraépithéliales, les ILC1 des glandes salivaires expriment un panel unique d'intégrines telles que VLA1 et CD103 indispensables à la résidence tissulaire via leur liaison à l'E-cadherine, la laminine ou le collagène, qui reflète probablement leur exposition au TGF- β sécrété au sein du tissu (Fuchs *et al.*, 2013 ; Zhang et Bevan, 2013 ; Peng *et al.*, 2013). Les ILC1 issues des glandes salivaires se développent chez les souris athymiques, reflétant ainsi leur origine différente de celle des cellules NK d'origine thymique (Zhang et Bevan, 2013). Elles expriment également CD69 un marqueur de rétention tissulaire (Fuchs *et al.*, 2013 ; Zhang et Bevan, 2013) ou encore CD39 une protéine membranaire qui phosphohydrolyse l'ATP (Adenosine Triphosphate) en ADP (Adénosine Diphosphate) de façon dépendante du calcium et du magnésium ionique (Antonioli *et al.*, 2013) générant ainsi un environnement tolérogène (Deaglio *et al.*, 2007). Les ILC1 des glandes salivaires expriment les facteurs de transcription Eomes et T-bet et les récepteurs de la sous-famille Ly49 présents à la surface des NK matures. Par ailleurs, elles expriment TRAIL (Tumor necrosis factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand), une protéine transmembranaire de type II, membre de la famille des ligands TNF, capable d'initier l'apoptose via l'engagement de ses récepteurs de mort cellulaire (Wang et El-Deiry, 2003). Elles régulent *in vitro* l'expression de TRAIL à la hausse en réponse au PMA et à l'ionomycine ou encore à l'IL-2 et sont donc capables d'éliminer les cellules cibles présentant un récepteur de TRAIL telles que les cellules infectées par un virus, les cellules cancéreuses mais épargnent les cellules normales. Les ILC1 des glandes salivaires sont également capables de dégrader l'ATP des cellules cibles via l'expression de CD39. Ces deux moyens d'éliminer des cellules cibles permettent ainsi de minimiser la libération de produits nécrotiques à l'origine d'une inflammation détrimentaire lors de réponse immune vis-à-vis de pathogène. Les ILC1 des glandes salivaires contrôlent également les lymphocytes NKT (ou Natural Killer T, qui sont des lymphocytes T non conventionnels de type inné, qui reconnaissent des antigènes

glycolipidiques présentés par le CMH I non classique à la surface de la cellule cible, et le CD1d exprimé à la surface du NKT (Van Kaer, 2007)) et les lymphocytes T au sein des glandes salivaires et limitent de ce fait le développement de maladies auto-immunes telles que le syndrome de Sjögren (Nguyen *et al.*, 2008).

C. Les ILC1 hépatiques

Les ILC1 hépatiques émergent au sein du foie fœtal au sein duquel leurs précurseurs existent et se caractérisent principalement par le phénotype de surface TRAIL + DX5- Eomes- (Peng *et al.*, 2013 ; Daussy *et al.*, 2014 ; Figure 9). Le transfert de moelle osseuse au sein de souris irradiées permet la reconstitution de cellules NK hépatiques mais seulement celle d'un très faible nombre d'ILC1 hépatiques (Peng *et al.*, 2013). Par ailleurs, le transfert de foie fœtal au sein de ces souris, permet le développement à la fois de cellules NK et d'ILC1 hépatiques indiquant ainsi que les ILC1 hépatiques, contrairement aux cellules NK, se développent principalement à partir de progéniteurs hématopoïétiques locaux (Peng *et al.*, 2013 ; Figure 9). Les cellules souches hématopoïétiques hépatiques présentent une population Lin- CD122+ CD49a capables de se différencier uniquement en ILC1 (Bai *et al.*, 2021 ; Figure 9). Grâce à leur production d'IFN- γ , les ILC1 soutiennent la prolifération des progéniteurs et leur différenciation en ILC1 hépatiques (Bai *et al.*, 2021). En effet, l'altération de la voie de signalisation médiée par l'IFN- γ réduit sélectivement le nombre des ILC1 mais pas celle des NK hépatiques. Cependant, le transfert de progéniteurs d'ILC issus de moelle osseuse au sein de souris *Rag2*^{-/-} *Il2rg*^{-/-} irradiées sublétalement, permet le développement d'ILC1 hépatiques mais pas de NK hépatiques (Klose *et al.*, 2014). Ceci suggère ainsi qu'en conditions pro-inflammatoires telles que lors d'irradiation sublétalement, les ILC1 hépatiques peuvent se différencier à partir de progéniteurs issus de la moelle osseuse afin de se multiplier rapidement et d'agrandir le pool d'ILC1 résidentes dans les tissus et ainsi participer aux défenses vis-à-vis d'une potentielle infection (Klose *et al.*, 2014 ; Jacquelot *et al.*, 2021 ; Figure 9).

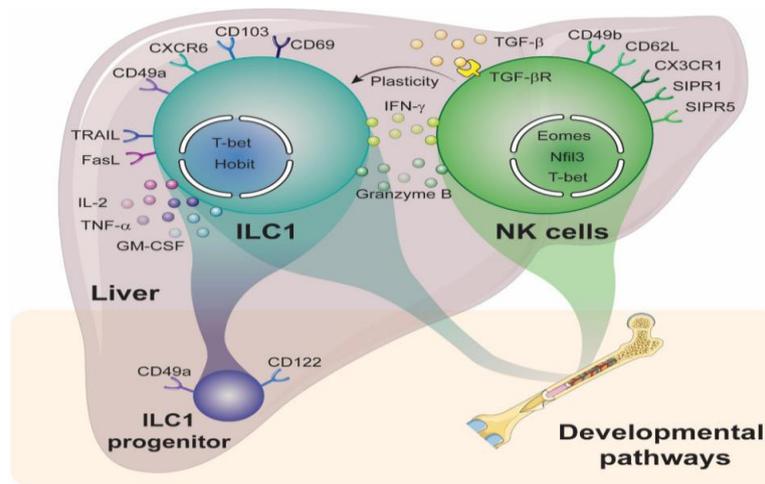


Figure 9. Caractéristiques des ILC1 et cellules NK hépatiques (d'après Jacquelot *et al.*, 2021). Les ILC1 hépatiques sont générées majoritairement à partir de précurseurs hématopoïétiques locaux Lin⁻ CD49a⁺ CD122⁺. Sous certaines conditions pro-inflammatoires, les ILC1 hépatiques peuvent également se différencier à partir de progéniteurs issus de la moelle osseuse. Les cellules NK émergent uniquement à partir de progéniteurs issus de la moelle osseuse puis rejoignent le foie via l'expression de récepteurs chimiotactiques et de molécules de rétention cellulaire tels que CX3CR1 ou encore SIPR1. Les ILC1 nécessitent les facteurs de transcription T-bet et Hobit pour leur développement tandis que les NK requièrent principalement Eomes, NFIL-3 et T-bet. La surexpression d'Eomes favorise le développement des NK aux dépens de celui des ILC1 tandis que la surexpression de T-bet favorise le développement des ILC1 aux dépens des cellules NK. Les ILC1 et NK hépatiques produisent l'IFN- γ , les granzymes et perforines en commun. Les ILC1 hépatiques sont également capables de produire de l'IL-2, du GM-CSF et du TNF- α . Par ailleurs, les cellules NK hépatiques en présence d'importantes concentrations de TGF- β notamment retrouvées dans un microenvironnement tumoral sont capables d'acquies un phénotype ILC1.

Ces ILC1 se distinguent ainsi des cellules NK Eomes⁺ classiques qui émergent au sein de la moelle osseuse juste après la naissance et qui rejoignent rapidement la circulation sanguine (Daussy *et al.*, 2014). Les ILC1 Eomes⁻ ne sont donc pas les précurseurs des NK Eomes⁺ mais correspondent à un type cellulaire distinct. Par ailleurs, l'expression d'Eomes n'est pas strictement corrélée à celle de TRAIL et DX5 (Daussy *et al.*, 2014). En effet, la plupart des ILC1 Eomes⁻ sont TRAIL⁺ DX5⁻ au sein du foie mais une petite fraction des NK Eomes⁺ est également TRAIL⁺ DX5⁻ et inversement une fraction des cellules Eomes⁻ est TRAIL⁻ DX5⁺ (Daussy *et al.*, 2014). Tout comme les cellules NKT, les ILC1 hépatiques dépendent à la fois de T-bet et de l'IL-15. En effet, le nombre d'ILC1 Eomes⁻ et de NKT est fortement réduit chez les souris *Il15*^{-/-} (Ranson *et al.*, 2003 ; Daussy *et al.*, 2014) et chez les souris *Tbx21*^{-/-} (Townsend *et al.*, 2004 ; Daussy *et al.*, 2014). Au sein du foie, le microenvironnement permet l'expression précoce de T-bet au sein des progéniteurs, qui réprime alors l'expression d'Eomes et le développement des cellules NK Eomes⁺ favorisant ainsi l'émergence des ILC1 Eomes⁻ TRAIL⁺ (Daussy *et al.*, 2014). Au sein de la moelle osseuse, leur développement est altéré car

le microenvironnement conduit à une répression active de T-bet permettant ainsi à la place le développement de cellules classiques NK Eomes⁺ (Daussy *et al.*, 2014). La surexpression ectopique de T-bet au sein de la moelle osseuse et de la rate, force le développement des ILC1 Eomes⁻ et limite celui des NK Eomes⁺, démontrant ainsi que la répression de l'expression de T-bet est essentielle au développement des cellules NK conventionnelles et que son expression précoce l'est pour celui des ILC1 Eomes⁻ (Ishizaki *et al.*, 2007 ; Daussy *et al.*, 2014). L'expression du facteur de transcription Hobit, qui instruit un programme de résidence tissulaire au sein des cellules lymphoïdes, est nécessaire au développement des ILC1 hépatiques (Sojka *et al.*, 2014). En effet chez les souris déficientes en Hobit, les ILC1 hépatiques sont absentes tandis que le nombre de cellules NK n'est pas impacté (Sojka *et al.*, 2014). Le facteur de transcription NFIL-3 est requis de façon différente pour le développement des NK et ILC1 hépatiques (Seillet *et al.*, 2014). Le déficit de NFIL-3 au sein de progéniteurs précoces impacte fortement le développement de tous les sous-types d'ILC mais également celui des NK. Cependant l'absence de NFIL-3 ne réduit que de peu le nombre d'ILC1 au sein du foie (Seillet *et al.*, 2014). Les analyses de profil génétiques ont montré que les ILC1 Eomes⁻ partagent une partie de leur programme transcriptionnel avec les cellules NKT, incluant l'expression de gènes impliqués dans le « liver homing » ou encore l'expression de certains récepteurs cellulaires. L'absence d'expression d'Eomes est associée à une faible expression de CD11b et de CD49b partagée à la fois par les ILC1 Eomes⁻ et les NKT. Par ailleurs, les cellules Eomes⁻ et NKT expriment de fort taux de CXCR6 mais n'expriment pas les marqueurs CX3CR1 (C-X3-C motif receptor 1), CD62L, ITGB7 (Integrin Subunit Beta 7), S1PR1 (Sphingosine 1-phosphate receptor 1) ou S1PR5 (Sphingosine 1-phosphate receptor 5), nécessaires à la circulation des lymphocytes, pouvant expliquer l'absence de circulation et leurs caractéristiques de cellules résidentes dans les tissus (Arbonés *et al.*, 1994 ; Wagner *et al.*, 1998 ; Carlson *et al.*, 2006 ; Cyster et Schwab, 2012). Les ILC1 et les NKT partagent également une expression forte de CD127 (IL-7R) et une faible expression de CD122 (IL-15R β), Ly49G2 et Ly49H en comparaison aux NK Eomes⁺. Les ILC1 Eomes⁻ produisent une large variété de cytokines incluant l'expression constitutive d'IL-2, TNF, GM-CSF, IFN- γ et CCL3 (C-C Motif Chemokine Ligand 3) à la fois *in vitro* et *in vivo* (Takeda *et al.*, 2005 ; Daussy *et al.*, 2014). Contrairement aux ILC1 intestinales, les ILC1 hépatiques sont capables, tout comme les cellules NK, de produire des molécules cytotoxiques telles que les granzymes et la perforine, et sont ainsi capables de détruire des cellules cibles *in vitro* (Tang *et al.*, 2016). Au contraire,

les NK Eomes+ hépatiques sécrètent uniquement l'IFN- γ , CCL3 ainsi que la perforine et les granzymes (Tang *et al.*, 2016). L'IL-2 et le TNF sont sécrétés précocement au sein du foie par les cellules Eomes- lors de réponse immune antivirale et notamment vis à vis du virus Vaccinia (Daussy *et al.*, 2014). Lors d'infection par la bactérie intracellulaire hautement pathogène *Francisella tularensis*, l'ensemble des NKT, des ILC1 Eomes- et des NK Eomes+ sécrètent de l'IFN- γ (Daussy *et al.*, 2014). Les cellules Eomes- et Eomes + exercent donc des fonctions complémentaires au cours des réponses immunes. Enfin, les cellules Eomes- semblent également impliquées dans le maintien d'un environnement tolérogène au sein du foie (Daussy *et al.*, 2014). En effet, ces cellules expriment de forts taux de PD-L1 (Programmed death-ligand 1), ICOSL (Inductible T Cell Costimulator Ligand) et IL-2, capables de réprimer les réponses des lymphocytes T à la fois directement et indirectement via des interactions avec les Treg (Terme *et al.*, 2012). Les ILC1 hépatiques expriment également CD49a qui est un marqueur commun des lymphocytes mémoires. CD49a s'associe à CD29 pour former l'hétérodimère VLA1, un récepteur majeur du collagène de type IV. Lors d'infection virale, l'expression de VLA1 est induite à la surface des lymphocytes T et est nécessaire à la rétention et à la survie des lymphocytes T mémoires spécifiques d'antigène au sein des tissus extra-lymphatiques (Ray *et al.*, 2004 ; Chapman et Topham, 2010). L'expression de CD49a est régulée à la hausse à la fois au sein des cellules NK mémoires et des lymphocytes T CD8+ mémoires dans un modèle d'infection par le MCMV (Bezman *et al.*, 2012). Ces cellules résident essentiellement au niveau des sinusoides hépatiques et ne se retrouvent pas au niveau de la circulation afférente et efférente du foie (Peng *et al.*, 2013). Au sein des sinusoides, le flux sanguin est en effet faible, ce qui permettrait ainsi aux ILC1 CD49a+ DX5- d'y être retenues via des interactions entre certaines molécules d'adhésion spécifiques exprimées à leurs surface et la paroi des sinusoides (MacPhee *et al.*, 1995 ; Peng *et al.*, 2013). En conditions homéostasiques, ces cellules CD49a+ DX5- sont principalement confinées au sein du foie et sont incapables de circuler librement, contrairement aux NK DX5+ CD49a- qui sont des cellules migratoires (Peng *et al.*, 2013). En présence de TGF- β , cytokine particulièrement abondante dans le microenvironnement tumoral, les cellules NK CD49a- CD49b+ sont capables de se transdifférencier en cellule ILC1 intermédiaire exprimant alors des molécules caractéristiques à la fois des ILC1 et des NK mais sont également capables de se différencier pleinement en ILC1 CD49a+ CD49b- (Gao *et al.*, 2017 ; Cortez *et al.*, 2017). En effet quand la tumeur progresse, les NK régulent progressivement à la hausse l'expression de CD49a et TRAIL et à la

baisse l'expression d'Eomes. Parallèlement, elles perdent leur capacité à produire de l'IFN- γ et à lyser les cellules tumorales échouant ainsi à limiter la croissance de la tumeur. Le TGF- β joue donc un rôle critique sur la transdifférenciation des NK en cellule ILC1-like au sein du microenvironnement tumoral impactant ainsi négativement le pronostic (Gao *et al.*, 2010 ; Cortez *et al.*, 2017).

D. Les ILC1 thymiques

Les ILC1 thymiques se caractérisent par l'expression de GATA3 et CD127 (ou IL-7R α) (Vosshenrich *et al.*, 2006). Ces cellules sont générées au sein du thymus à partir de thymocytes immatures DN1+ CD122- NK1.1 (Vargas *et al.*, 2011). Le facteur de transcription GATA3 est indispensable à leur développement, contrairement aux NK issues de la moelle osseuse qui en dépendent uniquement pour une production efficace d'IFN- γ (Vosshenrich *et al.*, 2006). Par ailleurs, les ILC1 thymiques expriment des taux plus élevés de CD69 par rapport au cNK tandis que leur répertoire de récepteurs Ly49 est plus restreint (Raulet *et al.*, 2001 ; Vosshenrich *et al.*, 2006). L'expression de CD127 est une caractéristique spécifique et fonctionnelle des ILC1 thymiques. En effet, ces cellules dépendent de l'IL-7 pour leur développement, contrairement aux NK issues de la moelle osseuse dont le développement reste normal en l'absence d'IL-7. En effet, les souris *Rag2*^{-/-} *Il7*^{-/-} ne développent pas d'ILC1 thymiques mais développent uniquement des cellules NK CD127⁻ aux caractéristiques phénotypiques de NK spléniques (Vosshenrich *et al.*, 2006). Les ILC1 CD127⁺ thymiques présentent une forte production cytokinique mais une faible cytotoxicité qui les distinguent ainsi des NK CD127⁻ dérivées de la moelle osseuse ou de la rate. Elles produisent notamment l'IFN- γ , cytokine caractéristique d'une réponse Th1, mais également le GM-CSF, cytokine caractéristique d'une réponse de type Th2 (Vosshenrich *et al.*, 2006). Tout comme les homologues murins, les ILC1 thymiques chez l'homme expriment CD127 et sont caractérisées par une forte expression de CD56 et par l'absence d'expression de CD16. Par ailleurs, elles expriment GATA3 plus fortement que les NK CD56⁺ CD16⁺ et présentent une production cytokinique supérieure telle que la production d'IFN- γ , TNF, GM-CSF et IL-10, et une activité cytolytique inférieure en comparaison aux cellules NK CD56⁺ CD16⁺ (Vosshenrich *et al.*, 2006).

2. Groupe 2 des ILC : les ILC2

Les ILC2 sont définies par leur capacité à produire les cytokines de type Th2 telles que l'IL-5, l'IL-13 et l'IL-4 (Moro *et al.*, 2010 ; Figure 10 et 11). L'IL-5 favorise l'éosinophilopoïèse, la survie des éosinophiles périphériques et permet le recrutement de ces derniers au site d'inflammation (Dent *et al.*, 1990 ; Simon *et al.*, 1997 ; Pope *et al.*, 2001 ; Yang *et al.*, 2003 ; Figure 10). Elle favorise également la prolifération des lymphocyte B ainsi que la production d'IgM par ces derniers (Drake *et al.*, 2016). L'IL-13 favorise l'hyperplasie des cellules caliciformes et leur production de mucus (Pope *et al.*, 2001 ; Figure 10). Cette cytokine favorise également la différenciation et prolifération des cellules tuft (« tuft cells ») et amplifie leur réponse (von Moltke *et al.*, 2016 ; Poggi *et al.*, 2019 ; Figure 10). Les ILC2 produisent aussi l'amphiréguline (AREG) qui est une cytokine appartenant à la famille des EGF (Epidermal Growth Factor). L'AREG participe au maintien et à la réparation des barrières épithéliales lésées après infection ou inflammation. Une production transitoire d'IL-9 est également possible en réponse à l'IL-2 sécrétées par les LTh2 (Wilhelm *et al.*, 2011 ; Figure 10). Elle promeut de manière autocrine la production de cytokines de type Th2 par les ILC2 (Turner *et al.*, 2013a).

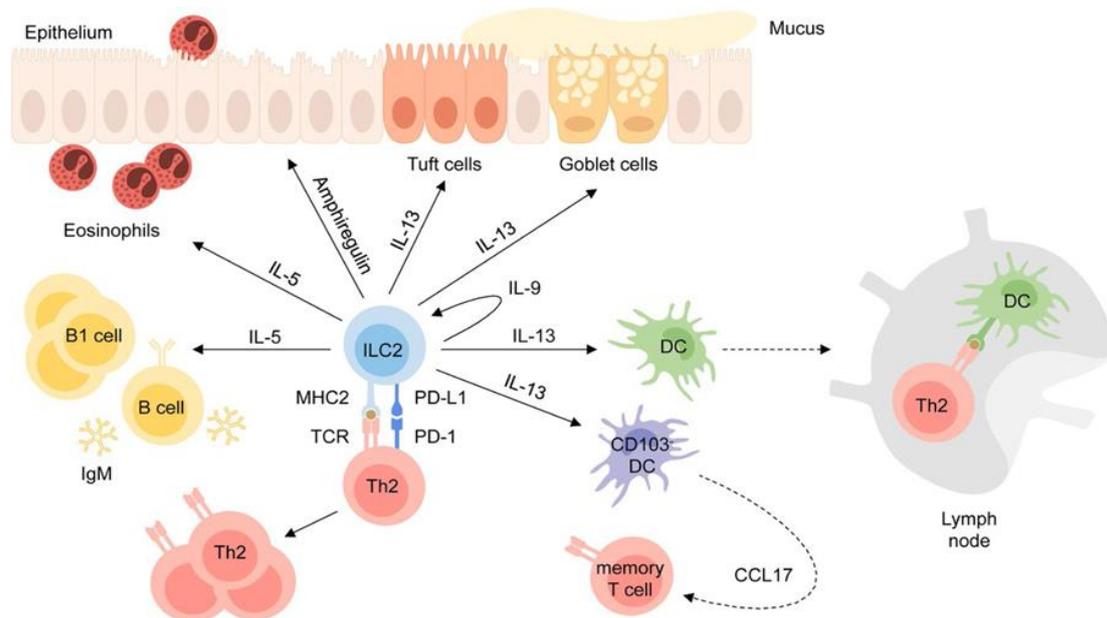


Figure 10. Fonctions effectrices des ILC2 (d'après Wallrapp *et al.*, 2018). Les ILC2 ont des fonctions effectrices protectrices des tissus mais également pro-inflammatoires. L'IL-13 favorise l'hyperplasie des cellules tuft et caliciformes, la production de mucus par ces dernières, active les cellules dendritiques permettant ainsi leur migration aux nœuds lymphatiques drainants au niveau desquels ces cellules stimuleront la différenciation des

LTh2. L'IL-13 induit également la production de CCL17 par les cellules dendritiques CD103- qui permet le recrutement des lymphocytes T mémoires au site d'inflammation. L'IL-5 favorise le développement d'une éosinophilie, l'expansion des lymphocytes B ainsi que la production d'IgM par les plasmocytes. L'IL-9 produite agit de manière autocrine et stimule la production d'IL-13 et d'IL-5 par les ILC2. L'amphiréguline participe à la réparation tissulaire qui suit l'inflammation. Les ILC2 interagissent également avec les LTh2 via la voie de signalisation médiée par l'interaction entre le CMHII et le TCR et via celle médiée par l'interaction entre le PD-1 et son ligand le PD-L1. Ces interactions contribuent à la différenciation et à l'acquisition des fonctions effectrices des LTh2.

Les ILC2 répondent à l'IL-25, au TSLP et à l'IL-33 (Figure 10). Ces cellules sont impliquées dans la réponse innée immune dirigée contre les parasites tels que l'helminthe *Nippostrongylus brasiliensis* mais également dans le développement de l'inflammation allergique. Les ILC2 expriment de forts taux du facteur de transcription GATA3 et en sont dépendantes pour leur développement et fonctions (Figure 11). Le facteur ROR α est également important au développement des ILC2 et au maintien de leurs fonctions. D'autres facteurs de transcription tels que Bcl11b (B-cell lymphoma/leukemia 11b) et GFI1 (Growth Factor Independent 1 Transcriptional Repressor) régulent indirectement le développement des ILC2 en réprimant l'expression de gènes associés au développement des autres sous-types d'ILC (Spooner *et al.*, 2013 ; Walker *et al.*, 2015 ; Yu *et al.*, 2015). Les ILC2 sont majoritairement des cellules résidentes des tissus qui se renouvellent localement. En effet, des expériences de parabiose sur modèle murin ont permis de montrer que la plupart des ILC2 au niveau du poumon, de l'intestin grêle, des glandes salivaires et des nœuds lymphatiques mésentériques provenaient de l'hôte, étaient maintenues localement et qu'une petite fraction seulement provenaient de la moelle osseuse du partenaire parabiote (Gasteiger *et al.*, 2015).

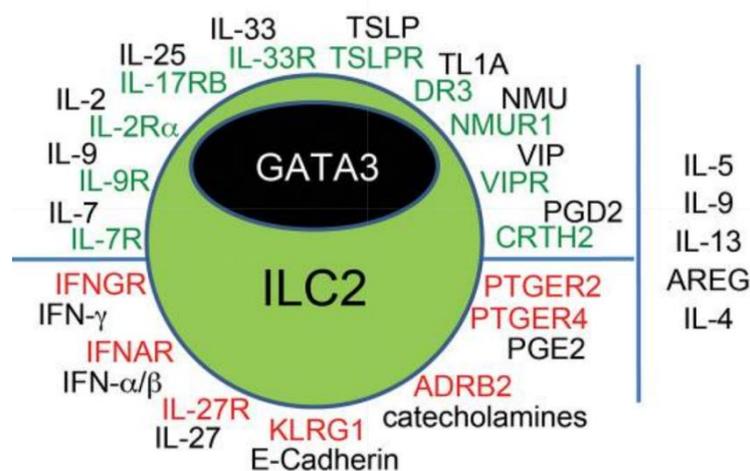


Figure 11. Récepteurs de surface et récepteurs intracellulaires des ILC2 et leurs ligands : en vert les activateurs en rouge les inhibiteurs (d'après Colonna, 2018). Les ILC2 se caractérisent par l'expression du facteur de transcription GATA3. Les ILC2 expriment l'IL-5, l'IL-9, l'IL-13, l'IL-4 et AREG en réponse à l'IL-33, l'IL-25 et le TSLP.

Au contraire, les IFN de type I jouent un rôle inhibiteur des ILC2. Les ILC expriment également un large panel de récepteurs à médiateurs lipidiques tels que le CRTH2 ou le CysLT1R qui sont les récepteurs de surface à la PGD2 (Prostaglandine D2) au niveau des ILC2. Les ILC2 expriment aussi les récepteurs à la PGE2 : PTGER2 et PTGER4 qui inhibent leur activité. Les ILC expriment également des biosenseurs leur permettant de détecter des métabolites bactériens, des métabolites alimentaires ou encore des polluants environnementaux. Les ILC expriment des récepteurs de surface leur permettant d'interagir directement avec d'autres types cellulaires. Les ILC2 expriment notamment le récepteur de surface cellulaire KLRG1 (Killer Cell Lectin Like G1) dont l'interaction avec son ligand l'E-cadherine inhibe leur activation. Les ILC expriment des récepteurs aux peptides neuronaux. Les ILC2 réagissent au peptide VIP (Vasoactif Intestinal Peptide) sécrété par les neurones entériques. Les ILC2 expriment également le récepteur à la neuromédine U (NMUR1) sécrétée par les neurones entériques. La liaison de catécholamines sécrétées par les neurones adrénergiques à leurs récepteurs $\beta 2$ induit également une inhibition des ILC2.

A. Activation des ILC2

Les ILC2 sont activées par les cytokines IL-33, IL-25 et le TSLP, également nommées alarmines. Ces alarmines sont libérées dans l'environnement local par les cellules épithéliales ou par d'autres types cellulaires en réponse à un stress cellulaire, des lésions cellulaires ou à la nécrose (Bianchi, 2007 ; Liew *et al.*, 2016 ; Figure 12). D'autres médiateurs tels que les neuropeptides, certains médiateurs lipidiques ou encore certaines molécules de costimulation sont également capables d'activer les ILC2 (Figure 12).

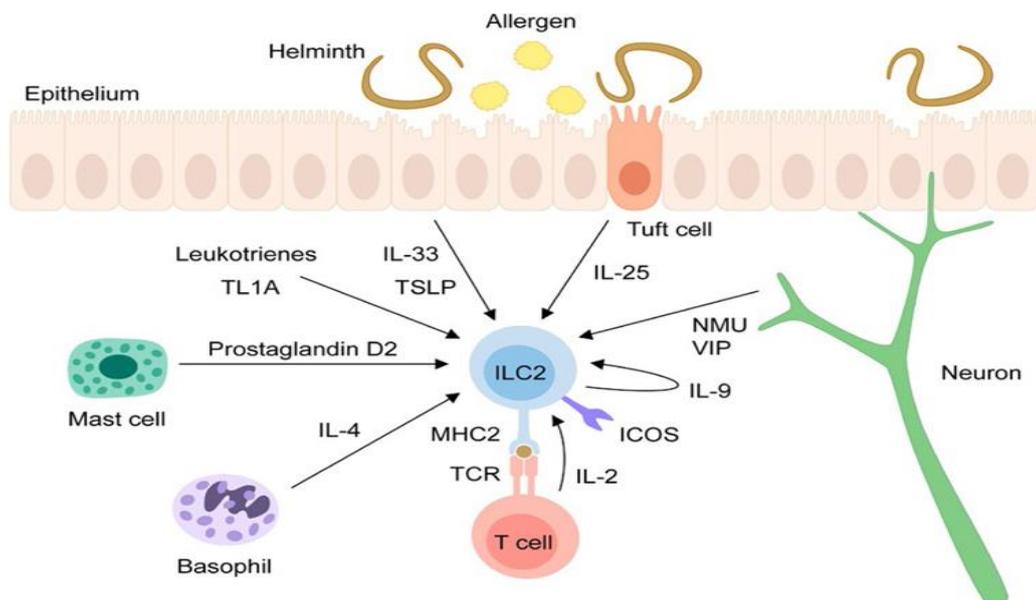


Figure 12. Voies d'activation des ILC2 (d'après Wallrapp *et al.*, 2018). Les ILC2 sont activées par l'IL-33 et le TSLP sécrétés par les cellules épithéliales endommagées notamment lors d'infection helminthique et par l'IL-25 sécrétée majoritairement par les cellules tuft qui se multiplient lors d'infection helminthique. L'IL-2 sécrétée par les LT helper activés lors d'interactions avec les ILC2 via le TCR et le CMHII, ainsi que l'IL-4 sécrétée par les basophiles activés et l'IL-9 produite par les ILC2 elles-mêmes, activent les ILC2. Certains médiateurs lipidiques tels que les leucotriènes ou la PGD2 sécrétés par les mastocytes, jouent également des rôles activateurs

importants. Les neuropeptides NMU (Neuromedine U) et VIP sont également des molécules activatrices des ILC2. Par ailleurs, certaines molécules de surface exprimées à la surface des ILC2 participent à leur activation. ICOS favorise les réponses des ILC2 lors de son interaction avec son ligand ICOS-L. L'interaction du CMHII avec son ligand TCR à la surface des LTh conduit à la sécrétion d'IL-2 par ces derniers qui active alors les ILC2.

L'IL-33 appartient à la famille des cytokines IL-1 et se localise au sein du noyau des cellules épithéliales, des cellules endothéliales et des cellules réticulaires fibroblastique (Liew *et al.*, 2016). Après libération, l'IL-33 se lie à son récepteur ST2 (Suppression of Tumorigenicity 2, codé par le gène *Il-1rl1*) et en association avec la protéine accessoire du récepteur IL-1 (IL-1RAcP) active des voies de signalisation intracellulaire qui favorise la réponse immune de type Th2 (Liew *et al.*, 2016). *In vivo*, l'IL-33 est un activateur clé des ILC2 et stimule la production d'IL-5 et d'IL-13 par ces dernières (Mjösberg *et al.*, 2012 ; Klein Wolterink *et al.*, 2012 ; Figure 12).

L'IL-25 est exprimée par les cellules épithéliales et les leucocytes. Elle appartient à la famille IL-17 avec l'IL-17RA et l'IL-17RB formant le récepteur à l'IL-25 (Gaffen, 2009 ; Iwakura *et al.*, 2011). En favorisant l'expression des cytokines de type Th2 que sont l'IL-4, l'IL-5 et l'IL-13, *in vivo*, l'IL-25 favorise l'éosinophilie, la production de mucus et des niveaux élevés d'IgA, IgE et IgG1 (Fort *et al.*, 2001). En l'absence d'IL-25, les souris sont plus sensibles aux infections par l'helminthe *Nippostrongylus Brasiliensis* et éliminent plus difficilement le parasite (Fallon *et al.*, 2006). L'IL-25 est donc nécessaire à l'élimination efficace d'helminthe tel que *N.brasiliensis*. Les cellules tuft (cellules chimiosensibles) libèrent également d'importantes quantités d'IL-25 lors d'infection helminthique (par *Heligmosomoides polygyrus* ou encore *Trichinella spiralis*) ou par des protozoaires tels que *Tritrichomonas muris* (von Moltke *et al.*, 2016 ; Figure 11). Leur production d'IL-25 dépend de l'IL-13 sécrétée par les ILC2 stimulées elles-mêmes par l'IL-25 (von Moltke *et al.*, 2016). Il existe donc une boucle positive de rétrocontrôle entre les cellules tuft sécrétrices d'IL-25 et les ILC2 productrices d'IL-13 qui favorise l'élimination des helminthes et protozoaires pathogènes (Howitt *et al.*, 2016 ; von Moltke *et al.*, 2016).

L'IL-33 et l'IL-25 favorisent le développement de deux population d'ILC2 pulmonaires distinctes appelées ILC2 naturelles (nILC2) et ILC2 inflammatoires (iILC2) (Huang *et al.*, 2015). Les nILC2 sont caractérisées par l'association et l'expression plus ou moins importante des marqueurs de surface suivants : ST2⁺ Thy1^{high} KLRG1^{int} IL-17RB^{low} tandis que les iILC2 se

caractérisent par l'association suivante : ST2⁻ Thy1^{low} KLRG1^{high} IL-17RB^{high}. Les iILC2 sont capables de produire de l'IL-13 et d'acquérir la capacité à produire de l'IL-17 caractéristique des ILC3. Elles peuvent également participer à la réponse immune vis-à-vis de *Candida albicans* (Huang *et al.*, 2015 ; Zhang *et al.*, 2017). *In vitro* les iILC2 sont capables de se transformer en cellules ST2⁺ et d'acquérir un phénotype de surface similaire à celui des nILC2. Elles peuvent produire de l'IL-5 et de l'IL-13 après stimulation par l'IL-33 mais ne répondent pas à l'IL-25. *In vivo* les iILC2 peuvent se convertir en cellules ST2⁺ « nILC2-like » après transfert au sein de souris *Rag2*^{-/-} *γc*^{-/-} et sont capables de réduire la charge helminthique lors d'infection à *N. brasiliensis* (Huang *et al.*, 2015). Les iILC2 pourraient donc constituer une population progénitrice des ILC2 qui contribue à la clairance helminthique.

La cytokine alarmine TSLP favorise également le développement d'une inflammation de type Th2 à la fois chez l'homme et la souris en activant les ILC2 et en régulant les fonctions des lymphocytes T CD4⁺, des cellules dendritiques, des basophiles et des mastocytes (Ziegler et Artis, 2010 ; Kim *et al.*, 2013 ; Figure 12). Le TSLP est sécrété par les cellules épithéliales au cours de l'inflammation et se lie à son récepteur hétérodimérique constitué du TSLP receptor chain et de l'IL-7Rα (Ziegler et Artis, 2010 ; Mjösberg *et al.*, 2012). La liaison du TSLP à son récepteur induit l'expression de GATA3, le facteur de transcription clé des ILC2 et des cellules Th2 (Mjösberg *et al.*, 2012).

Les ILC2 expriment le récepteur à l'IL-2 (ou IL-2Rα ou CD25) suggérant ainsi un rôle de l'IL-2 dans la régulation des réponses des ILC2 (Roediger *et al.*, 2013 ; Roediger *et al.*, 2015 ; Figure 12). Chez les souris *Rag1*^{-/-}, l'administration d'IL-2 favorise l'expansion des ILC2 et conduit à des taux très élevés d'IL-5 et d'IL-13 au niveau de la peau et des poumons ainsi qu'au développement d'une inflammation au sein de ces deux tissus (Roediger *et al.*, 2013 ; Roediger *et al.*, 2015). Cependant l'IL-2 ne semble pas induire directement la production d'IL-5 ou d'IL-13 par les ILC2 mais semble agir en synergie avec l'IL-33, conduisant ainsi à des fréquences plus élevées d'ILC2 productrices d'IL-13 et à une sécrétion plus importante d'IL-13 par les ILC2 (Roediger *et al.*, 2015). L'IL-2 permet donc la prolifération directe des ILC2 et agit également comme signal de costimulation en association avec l'IL-33 afin de favoriser une production plus importante de cytokines de type Th2 par les ILC2 (Wallrapp *et al.*, 2018).

L'IL-4 favorise également les réponses ILC2 dans l'inflammation de type Th2 (Figure 12). En effet, dans certains modèles murins de dermatite atopique ou d'inflammation

allergique des voies respiratoires induite par la papaïne, l'IL-4 dérivée des basophiles est nécessaire à l'expansion des ILC2 et au développement d'une inflammation de type Th2 dans la peau et les poumons respectivement (Motomura *et al.*, 2014 ; Kim *et al.*, 2014). L'IL-4 favorise donc la prolifération des ILC2 et induit également la production par les ILC2 de cytokines de type Th2 et de CCL11 (C-C Motif Chemokine Ligand 11), une chimiokine impliquée dans le recrutement des éosinophiles (Motomura *et al.*, 2014). Cependant, les ILC2 expriment généralement peu d'IL-4 tandis qu'elles expriment de fort taux d'IL-13 et d'IL-5 (Neill *et al.*, 2010). En prenant en compte le fait que l'IL-4 favorise les réponses des ILC2, la faible production d'IL-4 par les ILC2 pourrait représenter un mécanisme régulateur permettant d'éviter une activation et une expansion excessive des ILC2 via une réponse autocrine ou paracrine à l'IL-4 (Wallrapp *et al.*, 2018).

Les ILC2 sont également activées par TL1A (Tumor necrosis factor-like cytokine 1A), un membre de la famille TNF (Meylan *et al.*, 2014 ; Yu *et al.*, 2014 ; Figure 12). TL1A est exprimé par l'endothélium et les cellules myéloïdes en réponse à l'inflammation et favorise la prolifération des lymphocytes T CD4+ et leur production de cytokines. Les ILC2 murines et humaines expriment DR3 (Death Receptor 3), le récepteur de TL1A, et la liaison de TL1A à DR3 favorise l'expansion des ILC2 et la production de cytokines de type Th2 (Meylan *et al.*, 2014). En l'absence de la signalisation médiée par TL1A, le nombre d'ILC2 est réduit lors de provocation allergique par la papaïne (Meylan *et al.*, 2014 ; Yu *et al.*, 2014). De plus, les souris délétées en DR3, développent une inflammation des voies respiratoires réduite, suggérant que la signalisation TL1A favorise la réponse immune de type Th2 via l'expansion et l'activation des ILC2 (Meylan *et al.*, 2014 ; Yu *et al.*, 2014).

Les ILC2 peuvent également être activées par certains médiateurs lipidiques qui agissent souvent en synergie avec les alarmines (Figure 12). Les leucotriènes sont des médiateurs lipidiques synthétisés à partir l'acide arachidonique et sont bien décrits dans le développement de l'inflammation de type Th2 des voies respiratoires (Okunishi et Peters-Golden, 2011). Les leucotriènes semblent médier chez la souris et chez l'homme leur effet pro-inflammatoire en partie via l'activation des ILC2 (Doherty *et al.*, 2013 ; Salimi *et al.*, 2017). Les ILC2 expriment CysLT1R et CysLT2R (cysteinyl leukotriene receptor 1 et 2) qui lient le LTC4 (leukotriene C4) et le LTD4 (leukotriene D4) (Doherty *et al.*, 2013 ; von Moltke *et al.*, 2017). La stimulation des ILC2 par LTC4 et LTD4 déclenche la production de cytokines de type Th2 de

manière dépendant de CysLT1R. *In vivo*, l'administration de LTD4 à des souris *Rag2*^{-/-} exposées au champignon *Alternaria* favorise le développement des ILC2, la production d'IL-5 par ces dernières ainsi que le développement d'une éosinophilie (Doherty *et al.*, 2013). De plus l'absence de signalisation Cysltr1 conduit à une diminution des ILC2 productrices d'IL-13 lors d'inflammation des voies respiratoires médiée par administration intranasale de chitine ou d'infection helminthique intestinale à *N.brasiliensis*, indiquant donc que les leucotriènes contribuent à l'activation des ILC2 (von Moltke *et al.*, 2017).

La PGD2 produite par les mastocytes, est un autre dérivé de l'acide arachidonique qui stimule les ILC2 (Xue *et al.*, 2014 ; Figure 12). La stimulation des ILC2 humaines en présence de PGD2 et d'IL-2, induit l'expression d'IL-13 par ces dernières. Cette production est drastiquement amplifiée lors de l'ajout d'IL-25 ou l'IL-33 à la culture cellulaire (Barnig *et al.*, 2013). La PGD2 favorise également la production d'IL-4, IL-5 et GM-CSF mais aussi l'expression de ST2. Ces effets dépendent de sa liaison au récepteur CRTH2 (Chemoattractant Receptor homologous molecule expressed on Th2). Des concentrations élevées de PGD2 sont retrouvées chez les patients atteints d'asthme sévère et la PGD2 favorise la migration d'ILC2 murines et humaines *in vitro* suggérant que ce médiateur lipidique puisse médier l'accumulation d'ILC2 CRTH2⁺ au niveau du site d'inflammation (Xue *et al.*, 2014 ; Chang *et al.*, 2014 ; Wojno *et al.*, 2015).

Les neurones peuvent également favoriser l'activation des ILC2 via la production de neurotransmetteurs. Le peptide VIP produit par les neurones sensoriels est en effet capable d'activer les ILC2 (Nussbaum *et al.*, 2013 ; Talbot *et al.*, 2015 ; Figure 12). Les ILC2 expriment VPAC1 (Vasoactive intestinal Peptide receptor 1) et VPAC2, les récepteurs de VIP et la stimulation de ces récepteurs par ce dernier, ou par un agoniste pharmacologique de VPAC2, favorise la production d'IL-5 par les ILC2 (Nussbaum *et al.*, 2013). VIP est sécrété par les neurones sensoriels en réponse à la prise alimentaire et favorise l'activation des ILC2 *in vivo* participant ainsi à la régulation de l'homéostasie des éosinophiles (Nussbaum *et al.*, 2013). VIP est également sécrété lors d'inflammation allergique des voies respiratoires en réponse à l'IL-5 et induit alors l'activation des ILC2 et des Th2 (Talbot *et al.*, 2015). L'administration d'un antagoniste de VPAC2 lors d'inflammation allergique des voies respiratoires, diminue la production d'IL-13 et l'activation des ILC2 au niveau du poumon (Talbot *et al.*, 2015).

Le neuropeptide NMU est également capable d'amplifier la réponse ILC2 et favorise ainsi le développement de l'inflammation allergique des voies respiratoires mais également la clairance helminthique (Cardoso *et al.*, 2017 ; Klose *et al.*, 2017 ; Figure 12). Dans la famille des ILC, le récepteur de NMU est exprimé uniquement par les ILC2. L'activation de la voie de signalisation médiée par la liaison de NMU à NMUR1 induit la production d'IL-5 et d'IL-13 par les ILC2 à la fois *in vitro* et *in vivo* (Wallrapp *et al.*, 2017 ; Klose *et al.*, 2017 ; Cardoso *et al.*, 2017). La stimulation des ILC2 intestinales par le NMU seul induit une forte sécrétion d'IL-5 et d'IL-13. Cependant, la sécrétion de ces cytokines par les ILC2 stimulées uniquement par NMU est bien moins importante au niveau des poumons (Cardoso *et al.*, 2017). Néanmoins, la combinaison de l'IL-25 et de NMU induit une production significativement plus élevée d'IL-5 et d'IL-13 au niveau des poumons suggérant ainsi que la présence constitutive d'IL-25 au niveau de l'intestin (contrairement au tissu pulmonaire) puisse moduler la réponse des ILC2 au NMU (Wallrapp *et al.*, 2017). En effet, la sécrétion de cytokines de type Th2 par les ILC2 en réponse au NMU est significativement diminuée chez les souris KO pour les gènes codant pour le récepteur à l'IL-25 en comparaison aux souris de phénotype sauvage (Cardoso *et al.*, 2017).

En plus des facteurs solubles, les ILC2 peuvent également être activées par des molécules de surface. ICOS et son ligand ICOS-L sont tous deux exprimés à la surface des ILC2 humaines et murines et leurs interactions régulent l'homéostasie des ILC2 et leurs fonctions effectrices (Maazi *et al.*, 2015 ; Kamachi *et al.*, 2015 ; Figure 12). De façon notable, la fréquence des ILC2 est réduite à la fois dans le poumon et l'intestin de souris déficientes en ICOS et ICOS-L (Paclik *et al.*, 2015). De plus, le blocage *in vivo* de l'interaction ICOS/ICOS-L à l'aide d'un anticorps monoclonal dirigé contre ICOS-L, inhibe la prolifération des ILC2 à l'état basal (Paclik *et al.*, 2015). Par ailleurs, les souris *Rag2*^{-/-} *γc*^{-/-} (déficientes en système immunitaire inné et adaptatif) recevant des ILC2 déficientes en ICOS, présentent un nombre diminué d'ILC2 et ne développent pas d'inflammation des voies respiratoires en réponse à l'IL-33, contrairement aux souris ayant reçu des ILC2 sauvages (Maazi *et al.*, 2015). D'autre part, la culture d'ILC2 sur une lignée cellulaire surexprimant ICOS-L favorise la production de cytokines de type Th2 induite par la combinaison cytokinique IL-2/IL-33. Cet effet dépend donc de la signalisation ICOS/ICOS-L (Kamachi *et al.*, 2015).

Les ILC2 expriment également le complexe majeur d'histocompatibilité 2 (CMHII) qui semble nécessaire à la mise en place d'une réponse immune de type Th2 optimale. En effet,

le transfert d'ILC2 de phénotype sauvage contrairement au transfert d'ILC2 déficientes en CMHII restaure la capacité à éliminer les helminthes (notamment *N.brasiliensis*) chez les souris déficientes en IL-13 (Oliphant *et al.*, 2014). Les ILC2 exprimant le CMHII semblent stimuler les LTh à produire de l'IL-2 (Figure 12). En retour l'IL-2 favorise l'expansion des ILC2 et la production d'IL-13 et donc facilitent l'élimination des helminthes. En effet, *in vitro* les LTh CD4+ activés produisent de l'IL-2 et induisent la prolifération et la production de cytokines de type Th2 par les ILC2, de façon dépendante de l'IL-2 (Oliphant *et al.*, 2014 ; Mirchandani *et al.*, 2014).

B. Inhibition des ILC2

Sans une régulation stricte, l'activation des ILC2 peut conduire à une inflammation tissulaire exagérée comme indiqué ultérieurement dans ce manuscrit. Ainsi plusieurs cytokines et médiateurs sont à l'origine d'une régulation négative des fonctions et de l'activation des ILC2.

La noradrénaline dérivée des neurones adrénrgiques, limite la prolifération et l'activation des ILC2 ainsi que leur production d'IL-5 et d'IL-13 (Moriyama *et al.*, 2018 ; Figure 13). L'administration d'agoniste β 2AR (agoniste du récepteur β 2 adrénrgique codé par le gène *Adrb2*) conduit à une réponse immunitaire moins efficace lors d'infection helminthique à *N.brasiliensis* et les souris traitées par cet agoniste présentent des fréquences d'ILC2 productrices d'IL-5 et d'IL-13 moins importantes (Moriyama *et al.*, 2018). Par ailleurs, l'effet inhibiteur de la signalisation β 2AR sur la prolifération et les fonctions des ILC2, s'observe également au sein des ILC2 résidentes du tissu pulmonaire lors d'inflammation des voies respiratoires (Moriyama *et al.*, 2018). Alors que les taux de noradrénaline ne sont pas modifiés lors d'infection intestinale par *N.brasiliensis*, les ILC2 régulent à la baisse l'expression du gène *Adrb2*. Les ILC2 sont donc capables de réduire leur sensibilité à la noradrénaline en cas d'infection afin de favoriser l'inflammation de type Th2 et donc l'élimination des helminthes (Moriyama *et al.*, 2018).

Les médiateurs lipidiques peuvent également réguler négativement les fonctions des ILC2. Les ILC2 humaines expriment le récepteur pour la lipoxine A4. La lipoxine A4 inhibe la production d'IL-13 par les ILC2 stimulée par l'IL-2, l'IL-25, l'IL-33 et la PGD2 (Barnig *et al.*, 2013 ; Figure 13). Un autre médiateur lipidique, la Maresin-1, inhibe *in vitro* la sécrétion de

cytokines par les ILC2 à la fois directement mais également en stimulant la différenciation des Treg (Figure 13). Les Treg interagissent alors avec les ILC2 et réduisent de façon marquée la production de cytokines de type Th2 via la signalisation médiée par le TGF- β (Krishnamoorthy *et al.*, 2015). *In vivo*, l'administration de Maresin-1 lors d'inflammation des voies respiratoires induites par l'ovalbumine, permet une récupération plus rapide de cette inflammation (Krishnamoorthy *et al.*, 2015).

Les interférons stimulent l'immunité vis-à-vis des bactéries et virus via des mécanismes variés médiés par différents types cellulaires et notamment en favorisant la production de peptides antimicrobiens, de cytokines pro-inflammatoires ou encore en favorisant la différenciation des lymphocytes T effecteurs (Schoenborn et Wilson, 2007 ; McNab *et al.*, 2015). Cependant les interférons jouent également un rôle immunosuppresseur dans certaines conditions pathologiques (McNab *et al.*, 2015). Trois familles d'interférons existent : la famille des interférons de type I inclut l'IFN α et l'IFN β , celle des interférons de type II est uniquement représentée par l'IFN γ , et la famille des interférons de type III comprend l'IFN λ (Schoenborn et Wilson, 2007 ; McNab *et al.*, 2015). Les récepteurs de l'IFN β et de l'IFN γ sont exprimés à la surface des ILC2 à faible taux en conditions basales et leur expression est régulée à la hausse après activation de ces cellules (Moro *et al.*, 2016 ; Duerr *et al.*, 2016). La stimulation des ILC2 par l'IFN β ou l'IFN γ inhibe *in vitro* la prolifération des ILC2 et la production de cytokines de type Th2 par ces dernières induite par l'IL-33 (Molofsky *et al.*, 2015 ; Moro *et al.*, 2016 ; Duerr *et al.*, 2016 ; Figure 13). L'effet inhibiteur de l'IFN β et de l'IFN γ s'observe également *in vivo* chez la souris. En effet, la sévérité de l'inflammation des voies respiratoires induite par l'IL-33 est significativement réduite en présence de l'IFN β ou de l'IFN γ (Molofsky *et al.*, 2015 ; Moro *et al.*, 2016 ; Duerr *et al.*, 2016). Par ailleurs, lors d'infection par un virus influenza ou par l'helminthe *N.brasiliensis*, un nombre plus élevé d'ILC2 ainsi qu'une réponse de type Th2 plus importante, s'observent chez les souris déficientes en récepteurs aux interféron de type I ou en récepteur à l'IFN γ en comparaison des souris contrôles (Moro *et al.*, 2016 ; Duerr *et al.*, 2016). Ceci indique donc que les interférons participent au contrôle de la réponse immune médiée par les ILC2.

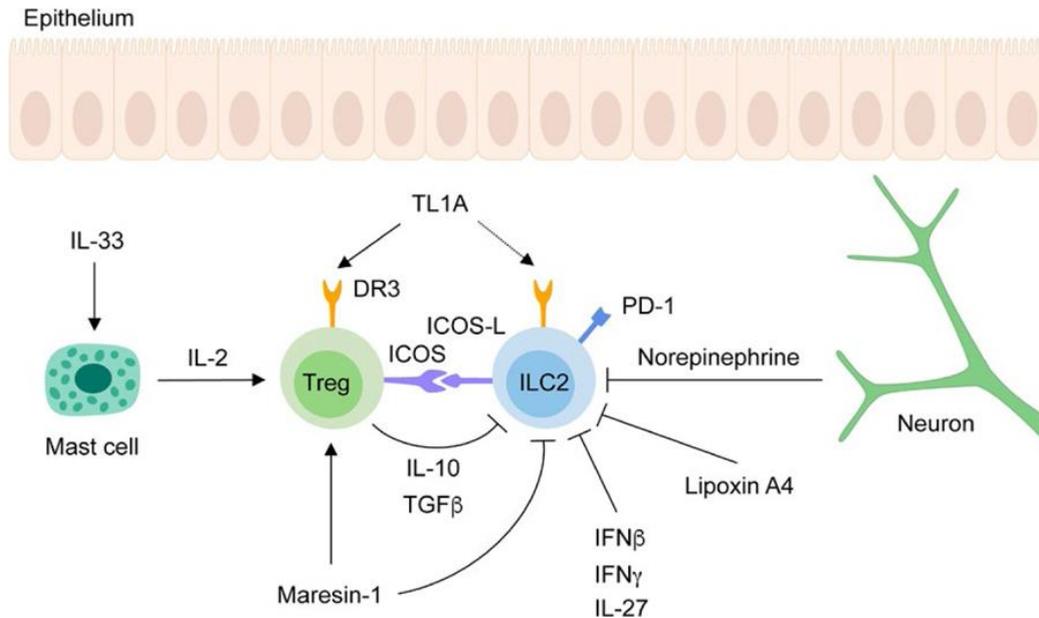


Figure 13. Voies d'inhibition des ILC2 (d'après Wallrapp *et al.*, 2018). La noradrénaline sécrétée par les neurones adrénérgiques localisés à proximité des ILC2, certains médiateurs lipidiques tels que la lipoxine 4, les interférons IFN β et IFN γ ou encore l'IL-27 inhibent directement les réponses des ILC2 en se liant à leur récepteur respectif. Le médiateur lipidique Maresin-1 joue un rôle inhibiteur direct en limitant la sécrétion de cytokines par les ILC2 et indirect en stimulant la différenciation des Treg. Les ILC2 sont également inhibées via des interactions directes cellule-cellule avec les Treg impliquant la voie de signalisation médiée par la fixation de ICOS-L exprimé à la surface des ILC2 à son récepteur ICOS exprimé à la surface des Treg. Les Treg inhibent également indirectement les ILC2 en entrant en compétition avec ces dernières pour la liaison du ligand TL1A à son récepteur DR3 limitant ainsi l'activation des ILC2 médiée par cette voie. Les mastocytes activés par l'IL-33 participent indirectement à l'inhibition des fonctions des ILC2 en sécrétant l'IL-2 qui active les Treg. Les ILC2 expriment également le récepteur PD-1 plus particulièrement en conditions d'inflammation. L'interaction avec son ligand PD-L1 limite la prolifération des ILC2 médiée par l'IL-33.

Chez la souris et l'homme, les ILC2 expriment à leur surface le PD1 (Programmed Death 1) dont l'expression est régulée à la hausse en cas d'inflammation (Yu *et al.*, 2016 ; Figure 13). L'administration d'agoniste ciblant PD1 à des souris *Rag1*^{-/-} conduit à une diminution très importante de la réponse immune de type Th2 déclenchée par la papaïne (Yu *et al.*, 2016). La signalisation médiée par PD1 ne régule pas directement le développement des ILC2 mais limite la prolifération et les fonctions effectrices des ILC2 KLRG1⁺ induite par l'IL-33 (Taylor *et al.*, 2017). Les souris *Rag2*^{-/-} γ c^{-/-} recevant des ILC2 déficientes en PD1 présentent des fréquences plus élevées d'ILC2 KLRG1⁺ productrices de cytokines de type Th2 et éliminent les helminthes plus efficacement que celles ayant reçues des ILC2 de phénotype sauvage (Taylor *et al.*, 2017). Les ILC2 expriment également à leur surface des niveaux élevés du ligand de PD1 après administration d'IL-33, à la fois *in vitro* et *in vivo* (Schwartz *et al.*, 2017). Les souris déficientes en PD-L1 éliminent les helminthes moins efficacement que les souris de phénotype sauvage bien que la prolifération des ILC2 et la production de cytokines restent similaires

(Schwartz *et al.*, 2017). En effet, les ILC2 régulent les réponses des lymphocytes T via l'expression de PD-L1. La liaison de PD-L1 à son récepteur PD1 à la surface des LTh induit l'expression de GATA3 et la production d'IL-13 par les lymphocytes Th2 facilitant ainsi la clairance helminthique dans un modèle murin d'infection par *N.brasiliensis* (Schwartz *et al.*, 2017).

Les lymphocytes T régulateurs ou Tregs sont indispensables à la limitation du développement de réponses immunes exagérées et à l'inhibition de l'auto-immunité (Josefowicz *et al.*, 2012). Plusieurs études ont montré que les Tregs pouvaient également inhiber les réponses des ILC2 (Krishnamoorthy *et al.*, 2015 ; Morita *et al.*, 2015 ; Rigas *et al.*, 2017). Les mastocytes activés par l'IL-33, sécrètent de l'IL-2 qui entraîne alors l'augmentation de la fréquence des Tregs. Les Tregs vont alors inhiber l'expansion des ILC2 induite par l'IL-33 via une production d'IL-10 (Figure 13). Les souris déficientes en mastocytes développent une éosinophilie plus importante que les souris de phénotype sauvage dans un modèle d'inflammation des voies respiratoires induite par l'IL-33, démontrant ainsi un rôle inhibiteur des Treg sur les ILC2 (Morita *et al.*, 2015). Par ailleurs, le transfert de Tregs de phénotype sauvage chez ces souris permet de réduire cette éosinophilie contrairement à celui de Tregs déficient en IL-10 (Morita *et al.*, 2015). Ceci indique donc que l'IL-10 produit par les Tregs limite l'inflammation de type Th2 en inhibant les réponses des ILC2 (Morita *et al.*, 2015). Comme dit précédemment, le médiateur lipidique Maresin-1 augmente les fonctions inhibitrices des Tregs ce qui permet de limiter le développement d'une réponse immune de type Th2 médiée par les ILC2 dans un modèle d'inflammation des voies respiratoires induites par l'ovalbumine. L'effet inhibiteur des Treg semble médié par l'interaction entre ICOS-L exprimé à la surface des ILC2 et ICOS exprimé à la surface des Treg ainsi que par la production d'IL-10 et de TGF- β sécrétées par ces derniers (Rigas *et al.*, 2017). Des souris ayant reçu des ILC2 humaines, développent une hyperréactivité des voies respiratoires en réponse à l'administration d'IL-33 et le transfert simultanée de Treg chez ces souris permet de limiter cette hyperréactivité et cette inflammation (Rigas *et al.*, 2017). Cependant l'administration concomitante d'anticorps anti-ICOS-L entraîne une baisse d'efficacité de l'atténuation de l'inflammation par les Treg, démontrant ainsi le rôle de la voie de signalisation médiée par la liaison d'ICOS-L à ICOS dans l'inhibition des ILC2 par les Treg (Rigas *et al.*, 2017). Par ailleurs, l'expression de ROR α par les Treg résidents de la peau semble nécessaire à la limitation de l'inflammation allergique

cutanée observée dans deux modèles murins de dermatite atopique (Malhotra *et al.*, 2018). En effet dans ces deux modèles, la délétion spécifique de ROR α au sein des Treg conduit à une éosinophilie exacerbée médiée par l'IL-5 sécrétée par les ILC2 (Malhotra *et al.*, 2018). L'expression de ROR α permet d'augmenter l'expression de DR3 à la surface des Treg. Comme dit précédemment, les ILC2 expriment également à leur surface DR3 et l'interaction TL1A-DR3 active les ILC2 (Malhotra *et al.*, 2018 ; Figure 13). L'expression de DR3 à la surface des Treg permet donc la compétition entre les Treg et les ILC2 pour la liaison au ligand activateur TL1A (Figure 13). Ainsi l'accessibilité des ILC2 à TL1A est plus limitée et leur activation via cette voie de signalisation également (Malhotra *et al.*, 2018).

3. Groupe 3 des ILC : les ILC3 NCR+, les ILC3 NCR- et LTI

Les ILC3 représentent un groupe hétérogène d'ILC qui sécrètent majoritairement l'IL-17 et l'IL-22 en réponse à l'IL1- β et l'IL-23. Elles se caractérisent par l'expression du facteur de transcription ROR γ t nécessaire au développement et au maintien des fonctions de l'ensemble des ILC3 (Fuchs *et al.*, 2013 ; figure 14). L'expression de ce facteur est stabilisée par l'IL-7 et le microbiote tandis que l'IL-12 et l'IL-15 accélère sa perte (Cording *et al.*, 2014). L'Ahr (Aryl Hydrocarbon Receptor) est également exprimé par les ILC3 murines et humaines. Ce facteur de transcription joue un rôle clé dans la différenciation et la survie des ILC3 après la naissance (Qiu *et al.*, 2012). En effet, il favorise l'expression du facteur ROR γ t (Montaldo *et al.*, 2014). La signalisation médiée par Ahr régule également les fonctions des ILC3 et notamment leur production d'IL-22 (Qiu *et al.*, 2012). Le facteur de transcription T-bet est par ailleurs exprimé par le sous type d'ILC3 NKp46+ et son expression est nécessaire à l'acquisition du NCR NKp46 et à la sécrétion d'IFN γ par ces dernières. Enfin, le facteur de transcription GATA3 est également nécessaire à l'homéostasie des ILC3, au développement des ILC3 NKp46+ et à la production d'IL-22 par les ILC3 (Zhong *et al.*, 2016).

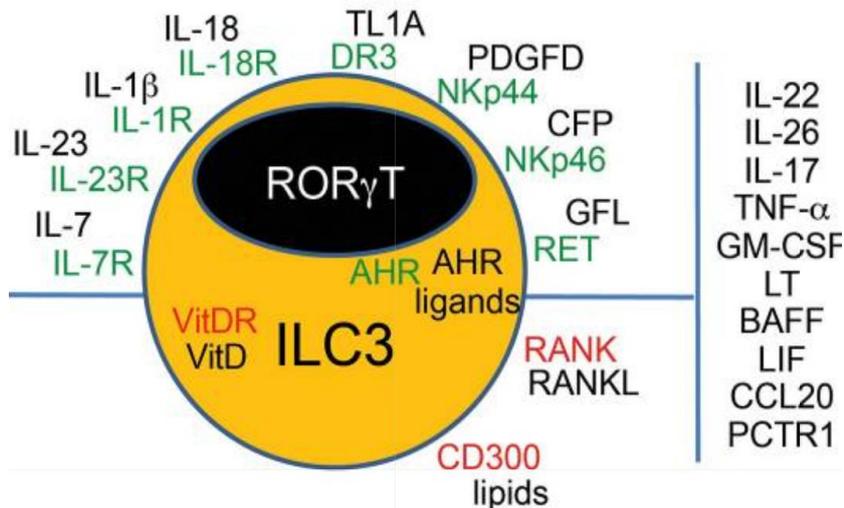


Figure 14. Récepteurs de surface et récepteurs intracellulaires des ILC3 et leurs ligands et molécules effectrices : en vert les activateurs, en rouge les inhibiteurs (d'après Colonna, 2018). Les ILC3 se caractérisent par l'expression du facteur de transcription ROR γ T. Les ILC3 expriment principalement l'IL-22 et l'IL-17 en réponse à l'IL-1 β et l'IL-23. Les ILC3 expriment également un large panel de récepteurs à médiateurs lipidiques tels que le récepteur GPR183 aux oxystérols qui induit ainsi leur migration au sein des cryptoplaques et des follicules lymphoïdes isolés. Les ILC3 expriment également des biosenseurs leur permettant de détecter des métabolites bactériens, des métabolites alimentaires ou encore des polluants environnementaux. L'AHR exprimé par les ILC3 détecte des dérivés microbiens tels que les indoles ou encore des pigments bactériens tels que les phénazines issus de *Pseudomonas aeruginosa*. La stimulation de ce récepteur favorise leur production d'IL-22. Les ILC3 expriment le récepteur RANK (Receptor activator of nuclear factor kappa B) un membre de la superfamille des récepteur TNF. Les ILC3 peuvent interagir entre elles via cette voie de signalisation qui régule alors à la baisse le nombre d'ILC3 et leur sécrétion cytokinique. Les ILC3 expriment le récepteur de surface cellulaire RET (Rearranged during transfection) qui détectent le ligand GFL (Glial cell-derived neurotrophic factor Family Ligand) exprimé par les cellules gliales. L'expression du GFL par les cellules gliales se met en place en réponse à des infections lors d'interaction entre le GFL et le RET. Les ILC3 reçoivent des signaux activateurs dérivés des bactéries conduisant à la sécrétion d'IL-22 et d'IL-17.

A. Les différents sous-types d'ILC3 : caractéristiques et fonctions

Parmi le groupe 3 des ILC, on distingue les cellules LT i présentes dès le développement embryonnaire et indispensables au développement des organes lymphoïdes secondaires (Eberl *et al.*, 2004 ; Randall *et al.*, 2008 ; van de Pavert et Mebius, 2010). Ces cellules sont également retrouvées après la naissance notamment au sein des nœuds lymphatiques et de la muqueuse intestinale. Les LT i fœtaux sont nécessaires au cours de l'embryogenèse, au développement des plaques de Peyer et des nœuds lymphatiques (Mebius, 2003 ; Randall *et al.*, 2008 ; van de Pavert et Mebius, 2010). En effet chez l'homme et la souris, une altération par délétion ou mutation du gène *Rorc* codant pour ROR γ T, conduit à l'absence de développement de LT i et donc à l'absence de développement des nœuds lymphatiques (van de Pavert et Mebius, 2010). Ces cellules expriment notamment la lymphotoxine α 1 β 2 qui se lie à son récepteur LT β R (Lymphotoxine β Receptor) à la surface des cellules stromales,

conduisant à l'expression de nombreux gènes impliqués dans l'organisation de la structure des organes lymphoïdes secondaires (Fütterer *et al.*, 1998 ; Rennert *et al.*, 1998 ; Yoshida *et al.*, 2002 ; Figure 15). Elles sont également capables d'exprimer l'IL-17 et l'IL-22 dont l'implication dans le développement des organes lymphoïdes reste indéterminée (Cupedo *et al.*, 2009 ; Sawa *et al.*, 2011). Chez la souris adulte, les LTi fœtaux sont remplacés par un groupe cellulaire phénotypiquement similaire nommé cellules LTi-like ou LTi-ILC3 caractérisées par l'expression de CD4, CCR6 et ROR γ t (Soroosh *et al.*, 2006 ; Figure 15). Chez la souris, l'expression de CCR6 permet de les différencier des autres sous-types cellulaires au sein du groupe des ILC3 (Klose *et al.*, 2013 ; Figure 15). Cependant chez l'homme, l'ensemble des ILC3 ROR γ t expriment CCR6, rendant ainsi impossible leur distinction sur la base de ce marqueur (Cupedo *et al.*, 2009). Chez l'homme, le groupe des ILC3 est donc subdivisé sur la base de l'expression des marqueurs CD56 et NKp44 (Cupedo *et al.*, 2009 ; Cella *et al.*, 2009) et les ILC3 CD56- correspondent ainsi aux LTi-like murins (Cupedo *et al.*, 2009). Bien qu'exprimant le facteur de transcription clé ROR γ t et les cytokines effectrices IL-22 et IL-17, le développement des LTi-like diffère de celui des autres sous-type d'ILC3. Ces cellules sont dérivées de la moelle osseuse, se retrouvent principalement au sein des nœuds lymphatiques et de la muqueuse intestinale et sont impliquées dans la présentation antigénique et la modulation de la réponse immune. Au sein des nœuds lymphatiques, elles interagissent avec les LTh folliculaires via le CMHII, afin de limiter la génération de plasmocytes sécréteurs d'IgA et IgG dirigés contre des antigènes commensaux et donc une réponse immune exagérée vis-à-vis de la flore commensale (Hepworth *et al.*, 2013 ; Melo-Gonzalez *et al.*, 2019). Elles y activent également les lymphocytes T CD4+ en internalisant et en présentant des peptides antigéniques (von Burg *et al.*, 2014). Les LTi-like participent également au maintien des lymphocytes T CD4+ mémoires (Withers *et al.*, 2012). Les LTi-ILC3 CCR6+ NKp46- sont également capables de sécréter les cytokines IL-17 et IL-22 et jouent ainsi un rôle important dans la régulation de l'inflammation du tractus gastro-intestinal (Takatori *et al.*, 2009). Elles participent également au maintien des fonctions de protection de la barrière intestinale et à la protection de cette dernière contre certaines infections virales et bactériennes telles que les infections à *Proteobacteria* ou *Citrobacter Rodentium* chez la souris (Sonnenberg *et al.*, 2011). Au sein de la muqueuse intestinale, ces ILC3-LTi like CCR6+ sont préférentiellement localisées au niveau des follicules lymphoïdes isolés (ILF) et des crypto-plaques et sont indispensables à leur développement au sein de la lamina propria (Kiss *et al.*, 2011). Les crypto-plaques correspondent à de petits

agrégats de cellules lymphoïdes retrouvés au fond des cryptes intestinales et sont les précurseurs des ILF (Kanamori *et al.*, 1996). Les ILF matures issus du développement des crypto-plaques constituent des agrégats de tissu lymphoïde dynamiques qui s'assemblent et se désassemblent en réponse à l'exposition antigénique. Ils sont constitués principalement de lymphocytes B, d'un certain nombre de LTI-like intercalées, de quelques lymphocytes T CD4+ et de cellules dendritiques CD11c+ CD11b- jouant un rôle dans le développement et le maintien structural des ILF (McDonald *et al.*, 2010). Les LTI-like γ sécrètent également la lymphotoxine soluble LT α 3 qui favorise le recrutement de lymphocytes T CD40L+ au sein de la muqueuse intestinale et donc la production d'IgA dépendante des LTh CD4+ par les lymphocytes B (Zhong *et al.*, 2018).

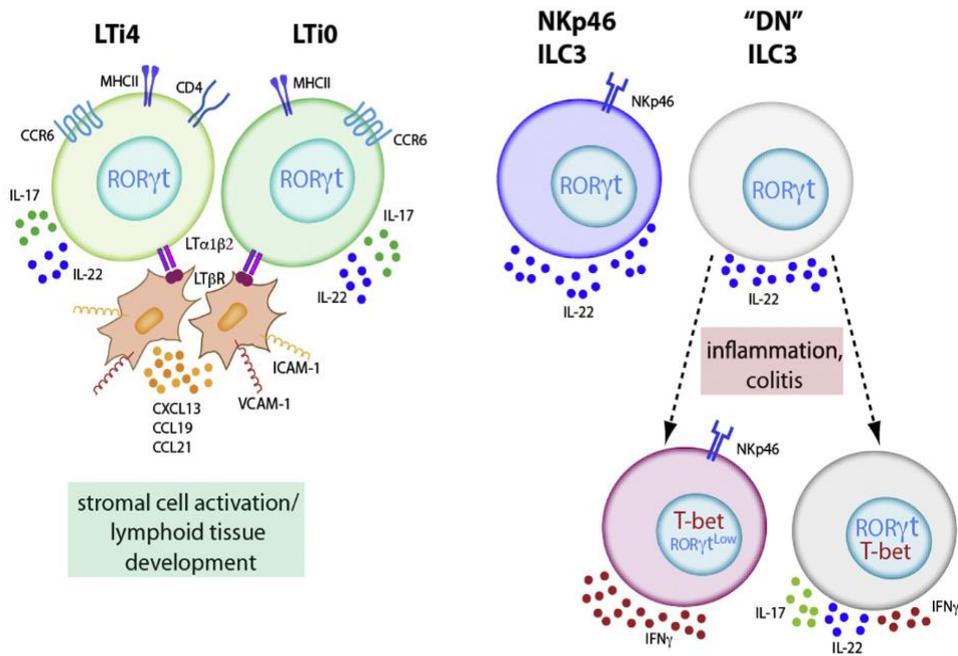


Figure 15. Sous-types et fonctions des ILC3 (d'après Cording *et al.*, 2014). Les ILC3 se subdivisent en deux principaux sous-types en fonction de l'expression de CCR6. Les LTI fœtaux expriment CCR6 et sécrètent la lymphotoxine α 1 β 2 qui se lie à son récepteur LT β R à la surface des cellules stromales conduisant à l'expression de nombreux gènes impliqués dans l'organisation de la structure des organes lymphoïdes secondaires. Leur interaction avec les cellules stromales induit également l'expression des molécules ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule 1) et VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule 1) à la surface de ces dernières qui favorisent le regroupement des cellules stromales au niveau du site de développement des organes lymphoïdes secondaires. Après la naissance, les LTI fœtaux sont remplacés par un groupe cellulaire phénotypiquement similaire nommé cellules LTI-like caractérisées par l'expression de CD4, CCR6 et ROR γ t. Au sein de la muqueuse intestinale, ces ILC3-LTI like CCR6+ sont préférentiellement localisées au niveau des ILF et des crypto-plaques et sont indispensables à leur développement. Parmi les ILC3, on retrouve également un sous-type cellulaire n'exprimant pas le récepteur CCR6. Ces ILC3 CCR6- se subdivisent également en deux sous-catégories cellulaires sur la base de l'expression de NKp46. Les ILC3 CCR6- NKp46+ sécrètent majoritairement l'IL-22. Les ILC3 CCR6- NKp46- double négatives (DN) représentent une population de précurseurs et d'effecteurs. Certaines sont des cellules productrices d'IL22 qui ne dépendent que de ROR γ t. En condition d'inflammation colique, elles sont

également capables de produire l'IL-17 et l'IFN- γ via régulation à la hausse de l'expression de T-bet. D'autres représentent les précurseurs d'ILC3 NKp46+ qui acquièrent la capacité à produire de forte quantité d'IFN γ dans un processus dépendant de la régulation à la hausse de T-bet et à la baisse de ROR γ t lors d'inflammation et d'infection.

Parmi les ILC3 on retrouve également un sous-type cellulaire n'exprimant pas le récepteur CCR6 (Klose *et al.*, 2013 ; Figure 15). Chez la souris, ces cellules représentent une unique petite fraction des ILC3 en période périnatale mais se multiplient de façon significative dans les 4 semaines qui suivent la naissance (Sawa *et al.*, 2011 ; Klose *et al.*, 2013). Les ILC3 CCR6- coexpriment les facteurs de transcription ROR γ t et T-bet. T-bet est par ailleurs important à l'acquisition du marqueur de surface cellulaire NKp46 et à la production d'IFN γ (Satoh-Takayama *et al.*, 2008 ; Cella *et al.*, 2009 ; Klose *et al.*, 2013). En effet, les ILC3 CCR6- se subdivisent également en deux sous-types cellulaires sur la base de l'expression du récepteur de cytotoxicité naturelle NKp46 chez la souris (Figure 15). Ces ILC3 sont également impliquées dans le maintien des fonctions de la barrière intestinale alors qu'elles représentent la source intestinale majeure d'IL-22 qui favorise le dialogue entre cellules épithéliales, cellules immunes et microbiote (Dudakov *et al.*, 2015). L'IL-22 participe à la défense anti-microbienne en stimulant notamment l'expression de peptides antimicrobiens par les cellules épithéliales et à la régénération de la barrière intestinale en stimulant leur production de mucus (Wolk *et al.*, 2004 ; Wolk *et al.*, 2004 ; Zheng *et al.*, 2007). Cependant comme nous le verrons plus tard, une production incontrôlée d'IL-22 peut également contribuer au développement de certaines pathologies notamment au niveau de la peau et de l'intestin. Ces ILC3 expriment IL-7R α et c-kit, et sont présentes après la naissance chez l'homme et la souris au niveau des amygdales, dans la lamina propria intestinale (Satoh-Takayama *et al.*, 2008 ; Cella *et al.*, 2009), dans la rate (Takatori *et al.*, 2009 ; Magri *et al.*, 2014) et au niveau de l'utérus (Vacca *et al.*, 2015). Ces cellules ont également été identifiées au sein de la peau (Teunissen *et al.*, 2014 ; Dyring-Andersen *et al.*, 2014), du poumon (Taube *et al.*, 2011) et du foie (Matsumoto *et al.*, 2013) principalement en conditions inflammatoires.

Les ILC3 NKp46+ CCR6- représentent 70% des ILC3 intestinales et sont donc la population cellulaire la plus abondante de l'intestin grêle (Bernink *et al.*, 2015). Ces cellules produisent majoritairement de l'IL-22 qui stimule la sécrétion de peptides antimicrobiens par les cellules épithéliales et participe également à la réparation tissulaire de la muqueuse intestinale (Satoh-Takayama *et al.*, 2008 ; Figure 15). La production d'IL-22 peut être induite

par l'IL-23 et/ou l'IL-1 β sécrétées par les cellules dendritiques à la suite de l'interaction entre CXCL16 exprimé à la surface de la cellule dendritique et CXCR6 exprimé à la surface des ILC3 (Sato-Takayama *et al.*, 2014). Cette interaction se fait au niveau de la lamina propria au sein de laquelle ces ILC3 siègent préférentiellement (Sawa *et al.*, 2011).

Les ILC3 NKp46⁻ CCR6⁻ double négatives représentent 15% des ILC3 intestinales (Bernink *et al.*, 2015). Ces ILC représentent une population mixte de cellules progénitrices et effectrices. En effet, certaines d'entre elles représentent une population cellulaire effectrice productrice d'IL22 (Cording *et al.*, 2014). D'autres représentent les précurseurs d'une population d'ILC3 NKp46⁺ productrices d'IFN γ (Klose *et al.*, 2013 ; Cording *et al.*, 2014). En condition d'inflammation et d'infection, ces cellules acquièrent l'expression de NKp46 et la capacité à produire d'importante quantité d'IFN- γ dans un processus dépendant de la régulation à la hausse de T-bet médiée par l'IL-23 et le microbiote et d'une régulation à la baisse de celle de ROR γ t (Cording *et al.*, 2014). Enfin, certaines d'entre elles se multiplient et sont capables de produire l'IL-17, de l'IFN- γ et de l'IL-22 en condition d'inflammation colique chez l'homme et la souris (Buonocore *et al.*, 2010 ; Cording *et al.*, 2014 ; Figure 15). Ces cellules expriment majoritairement ROR γ t (Cording *et al.*, 2014). Néanmoins elles expriment également T-bet qui leur permet d'acquérir la capacité de sécrétion d'IFN γ .

B. Régulation des ILC3

Les souris n'exprimant pas la chaîne gamma commune du récepteur aux cytokines (qui forme le récepteur de l'IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 et IL-21) présentent un développement altéré des ILC. Les souris *IL-7*^{-/-}, *IL-7 α* ^{-/-}, *Jak3*^{-/-}, *IL-2 γ* ^{-/-} (délétées des gènes impliqués dans la voie de signalisation médiée par IL-7) présentent un développement altéré des organes lymphoïdes secondaires ainsi qu'un nombre réduit de LTi et d'ILC3 NKp46⁻ et NKp46⁺ (Cao *et al.*, 1995 ; Adachi *et al.*, 1998 ; Vonarbourg *et al.*, 2010 ; Chappaz et Finke, 2010). A l'inverse, les souris surexprimant l'IL-7 présentent un nombre augmenté de LTi, conséquence d'une stimulation plus importante de la survie de leurs précurseurs et des LTi post-natales (Meier *et al.*, 2007). Il existe ainsi un rôle clé de la signalisation médiée par l'IL-7R pour le développement à la fois des ILC3 et des organes lymphoïdes secondaires. Le TSLP se lie également à l'IL-7R et peut restaurer le nombre de LTi ainsi que le développement des nœuds lymphatiques en l'absence

d'IL-7 *in vivo* (Chappaz et Finke, 2010). Les LTI fœtaux et les ILC3 adultes expriment c-kit. La cytokine SCF (stem cell factor) qui correspond au ligand de c-kit agit en synergie avec l'IL-7 afin d'induire la différenciation des LTI à partir de leur précurseur mais également pour leur maintien *in vitro* (Chappaz *et al.*, 2010). De la même façon chez la souris et l'homme, l'IL-7 et le SCF sont nécessaires au développement des ILC3 et à leur différenciation en ILC3 productrices d'IL-17 à partir des cellules progénitrices (Ahn *et al.*, 2013 ; Montaldo *et al.*, 2014). Par ailleurs, l'IL-7 favorise la survie des ILC3 adultes humaines et murines (Crellin *et al.*, 2010a ; Cella *et al.*, 2010). Chez la souris l'IL-7 est nécessaire à la stabilisation de l'expression de ROR γ t par les ILC3 et donc au maintien de leur phénotype et fonctions (Satoh-Takayama *et al.*, 2010 ; Vonarbourg *et al.*, 2010). Les ILC3 expriment également le récepteur de l'IL-23, IL-12, IL-1 β , IL-2 et IL-15 (Guo *et al.*, 2012). Ces cytokines, bien que non indispensables au développement des ILC3, régulent leurs fonctions effectrices et favorisent leur prolifération. Elles interviennent également dans la plasticité des ILC3. Chez la souris et contrairement à l'homme, l'absence ou la surexpression d'IL-15 n'affecte pas le développement des ILC3 (Satoh-Takayama *et al.*, 2010 ; Klose *et al.*, 2014). En effet, chez l'homme, l'IL-15 favorise *in vitro* la différenciation spécifique des cellules souches ROR γ t vers un phénotype d'ILC3 NKp44+ CD56+ (Montaldo *et al.*, 2014). Chez la souris, l'IL-15 participe à moduler la plasticité des ILC3. En effet en présence d'IL-15, les ILC3 régulent à la baisse ROR γ t (Vonarbourg *et al.*, 2010). L'IL-1 β est une cytokine pro-inflammatoire qui favorise la production de cytokines par les ILC3 matures (Reynders *et al.*, 2011). Les souris dont la signalisation médiée par IL-1R est altérée, présentent une production réduite d'IL-22 mais un développement normal des ILC3 (Vonarbourg *et al.*, 2010 ; Reynders *et al.*, 2011). Chez l'homme, l'IL-1 β joue cependant des rôles divergents en fonction du stade de développement. En effet, les cellules souches exposées à l'IL-1 β se différencient principalement vers un phénotype de Natural killer aux dépens d'une différenciation vers un phénotype d'ILC3 (Ambrosini *et al.*, 2015). Néanmoins, l'IL-1 β stimule la prolifération des ILC3 matures et inhibe l'expression de caractéristiques d'ILC1/NK induites par l'IL-2 et l'IL-15 (Hughes *et al.*, 2010 ; Cella *et al.*, 2010). Les ILC3 expriment également le récepteur de la famille de la cytokine IL-12. Alors que l'IL-23 stimule la production d'IL-22, l'IL-12 est nécessaire à la production d'IFN γ par les ILC3 NCR+ (Vonarbourg *et al.*, 2010 ; Klose *et al.*, 2013). Les ILC3 se développent normalement chez les souris *IL-12*^{-/-}, *IL-12rb1*^{-/-} (sous-unité bêta 1 du récepteur à l'IL-12) et *IL-12rb2*^{-/-} (sous-unité bêta 2 du récepteur à l'IL-12) (Vonarbourg *et al.*, 2010 ; Klose *et al.*, 2013).

Cependant les proportions des différents sous-types d'ILC3 peuvent être modifiées chez ces souris. Les ILC3 sont activées par l'IL-23 produite par les cellules dendritiques CX3CR1+ et les macrophages (Kinnebrew *et al.*, 2012). Une fois activées, les macrophages et/ou les cellules dendritiques stimulent les ILC3 à produire de l'IL-22 mais également du LT α 1 β 2 qui se lie à son récepteur LT β R à la surface des cellules dendritiques (Figure 16). Cette interaction conduit les cellules dendritiques à sécréter plus d'IL-23 et une boucle de rétrocontrôle positive se met alors en place entre ces dernières et les ILC3 (Figure 16). L'interaction entre CXCL16 exprimé à la surface des cellules dendritiques CX3CR1+ et CXCR6 à la surface des ILC3 NKp46+ joue ainsi un rôle important dans la protection de la barrière épithéliale (Manta *et al.*, 2013 ; Satoh-Takayama *et al.*, 2014). En retour, les cellules dendritiques activées sont impliquées dans une boucle de rétrocontrôle positive d'induction de production de peptides antimicrobiens par les cellules épithéliales à travers la signalisation médiée par les lymphotoxines et leurs récepteurs. La flore commensale intestinale induit la production d'IL-25 par les cellules intestinales (Figure 16). Cette cytokine régule alors négativement la production d'IL-17A et d'IL-22 par les ILC3 via notamment un mécanisme impliquant les cellules dendritiques (Sawa *et al.*, 2011 ; Figure 16). Le microbiote joue également un rôle de régulateur positif sur les cellules Th17 productrices d'IL-22 qui répriment alors le nombre d'ILC3 et leur production d'IL-22 (Figure 16). Le microbiote réprime ainsi l'activité des ILC3 à la fois via l'IL-25 et via stimulation de l'immunité adaptative (Sawa *et al.*, 2011 ; Figure 16). En cas de lésions épithéliales, une forte réaction inflammatoire se met en place afin de contenir le microbiote. Les Th17 et ILC3 se multiplient alors et additionnent leur production d'IL-22 afin de permettre un retour à l'homéostasie et une réparation tissulaire. En cas de lésion épithéliale, la production d'IL-25 est en effet réprimée ce qui permet un plein fonctionnement des ILC3 (Sawa *et al.*, 2011 ; Figure 16). La production d'IL-22 par les ILC3 est donc régulée à la fois par le microbiote et par l'immunité adaptative afin de maintenir un équilibre entre le microbiote et l'immunité dirigé contre ce dernier (Sawa *et al.*, 2011). Par ailleurs, les ILC3 régulent les lymphocytes T CD4+ via l'expression du CMHII et de la présentation d'antigène dérivé du microbiote par ce dernier (Hepworth *et al.*, 2013). La délétion du CMHII au sein des ILC3 conduit à une hyperréactivité des lymphocytes T contre le microbiote et conduit au développement d'une inflammation intestinale comme nous le verrons dans la suite de ce manuscrit (Hepworth *et al.*, 2013). Les ILC3 régulent également via l'expression de LT α 3, le nombre de lymphocytes T de la lamina propria et la production d'IgA

dépendante des lymphocytes T (Kruglov *et al.*, 2013). Il existe ainsi une régulation mutuelle entre lymphocytes T et ILC3 nécessaire au maintien de l'homéostasie tissulaire et notamment intestinale.

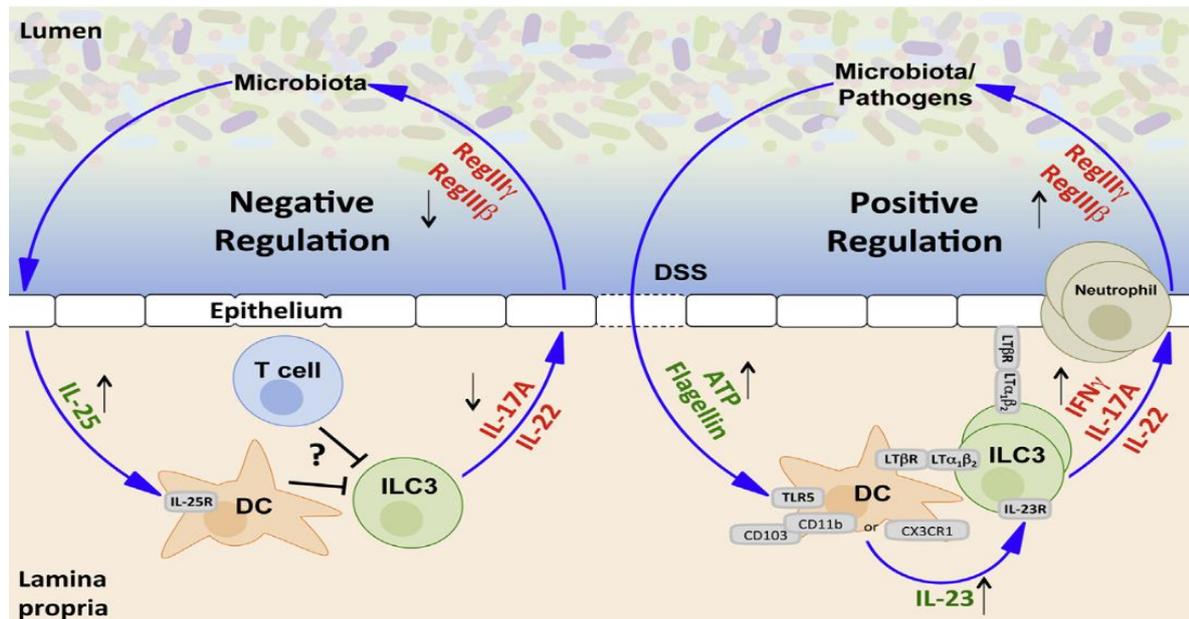


Figure 16. Régulation des ILC3 (d'après Cording *et al.*, 2014). Les ILC3 sont programmées pour exprimer l'IL-17 et l'IL-22 indépendamment du microbiote et de l'inflammation. L'activité sécrétrice la plus importante est retrouvée au sein des LTI fœtaux. Après la naissance, cette activité est régulée à la baisse via l'expression d'IL-25 par les cellules épithéliales induite par le microbiote. L'IL-25 agit sur les cellules dendritiques qui vont alors réguler négativement l'activité des ILC3. Les lymphocytes T participent également à réguler négativement l'activité des ILC3 notamment par compétition pour la cytokine IL-23. Dans un contexte d'inflammation induite par des lésions épithéliales ou lors d'infection, la régulation négative des ILC3 est surpassée par des signaux microbiens tels que la flagelline ou encore l'ATP. Ces molécules stimulent la production par les cellules dendritiques CD11b⁺ et les macrophages, d'IL-23 activatrice des ILC3. Les ILC3 activées stimulent en retour les cellules dendritiques via notamment la sécrétion de LTα1β2. Les ILC3 induisent également la production de peptides antimicrobiens par les cellules épithéliales via la sécrétion d'IL-17, IL-22 et de LTα1β2 et participent au recrutement de neutrophiles via la sécrétion d'IL-17.

III. Plasticité des ILC

Les ILC sont des cellules présentant un certain degré de plasticité. En effet, les différents sous-type d'ILC peuvent modifier leurs phénotypes et fonctions en présence de signaux spécifiques accessibles et polarisants au niveau du tissu dans lequel la conversion se déroule (Figure 17). Ces signaux conduisent alors à l'expression de récepteurs cytokiniques et de facteurs de transcription clés des ILC vers lesquels la transition se réalise.

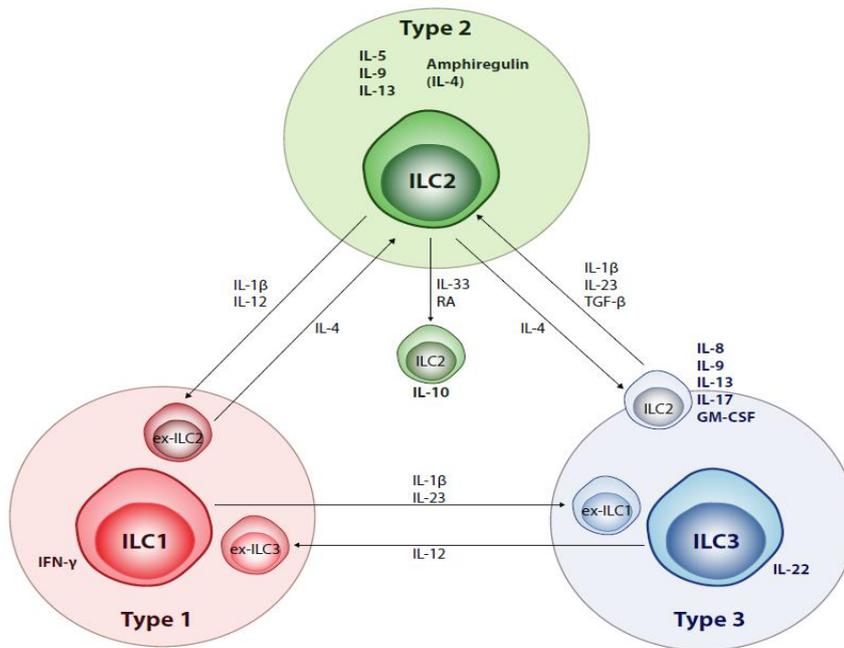


Figure 17. Plasticité des ILC (d'après Krabbendam *et al.*, 2018). Les différents sous-types d'ILC peuvent acquérir différents phénotypes et fonctions en fonction de l'environnement cytokinique dans lequel elles se trouvent. En présence d'IL-12, les ILC3 sont capables d'acquérir l'expression d'IFN γ caractéristique des ILC1 et régulent à la hausse le facteur de transcription clé des ILC1 : T-bet. En présence d'IL-1 β et d'IL-23, les ILC1 peuvent acquérir l'expression d'IL-22 et régulent à la hausse l'expression du facteur de transcription clé des ILC3 : ROR γ t. En présence d'IL-12 et d'IL-1, les ILC2 sont capables de se convertir en ILC1 sécrétrices d'IFN γ . L'IL-12 permet aux ILC2 d'acquérir l'expression du facteur clé des ILC1 : T-bet. L'IL-4 permet la redifférenciation des ILC1-ex ILC2 en ILC2. En présence d'IL-1 β , d'IL-23 et de TGF- β les ILC2 sont capables d'acquérir l'expression d'IL-17. L'IL-4 inhibe cette transdifférenciation des ILC2 en ILC3.

1. Plasticité des ILC1

En présence d'IL-2, IL-23 et IL-1 β , le phénotype ILC3 est maintenu et ces cytokines favorisent l'acquisition de NKp44. L'IL-2 et l'IL-12 sont par ailleurs suffisantes à induire la différenciation des ILC3 NKp44+ et NKp44- vers un phénotype ILC1 et les ILC1 CD127+ issues de la lamina propria intestinale en présence de ces cytokines maintiennent leurs caractéristiques. Par ailleurs cultivées en présence d'IL-1 β , IL-2 et IL-23, les ILC1 CD127+ se différencient en ILC3 (Bernink *et al.*, 2015 ; Figure 17 et 18). Les ILC1 CD127+ perdent ainsi leur capacité à produire d'importantes quantités d'IFN γ et acquièrent celle de produire de l'IL-22 (Bernink *et al.*, 2015). Elles acquièrent également le profil d'expression des facteurs de transcription associés aux ILC3 telles qu'une expression élevée de ROR γ t ainsi qu'une expression basse de T-bet (Bernink *et al.*, 2015).

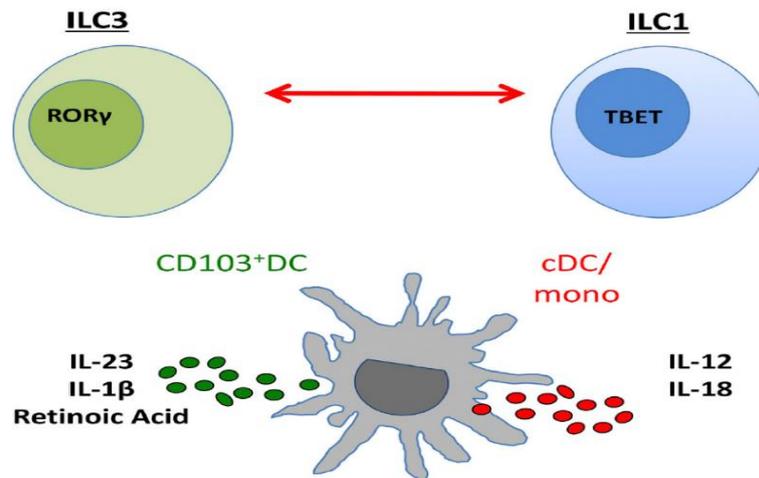


Figure 18. Plasticité réciproque des ILC1 et ILC3 (d'après Bernink *et al.*, 2015). En présence d'IL-23 sécrétée par les cellules dendritiques CD103+, les ILC1 CD127+ se différencient en ILC3. Les ILC1 CD127+ qui siègent au sein de la lamina propria acquièrent alors l'expression des facteurs de transcription clés des ILC3 et plus particulièrement celle de RORγt et perdent en parallèle celle de T-bet. L'acide rétinoïque et l'IL-1β potentialisent les effets de l'IL-23 et accélèrent la différenciation des ILC1 en ILC3. Ces ex-ILC1 produisent alors de l'IL-22 et perdent leur capacité à sécréter l'IFNγ. Les ILC1 CD103+ qui siègent au sein de l'épithélium sont incapables d'acquies des caractéristiques d'ILC3 et présentent toujours un phénotype stable. Les ILC3 NKp44+ et NKp44- sont également capables d'acquies des caractéristiques des ILC1 en présence d'IL-12 sécrétée par les cellules phagocytaires pro-inflammatoires. Les ILC3 perdent alors l'expression de RORγt et acquies celle de T-bet. Cette plasticité réciproque est réversible à la fois *in vitro* et *in vivo*. L'IL-18 potentialise la production d'IFNγ médiée par l'IL-12 de façon plus marquée que l'IL-15.

En présence de SR1001, un antagoniste du site de liaison du ligand de RORγt, les cytokines IL-1β, IL-2 et IL-23 sont incapables d'induire la différenciation des ILC1 CD127+ en ILC3 (Solt *et al.*, 2011 ; Bernink *et al.*, 2015). Cependant cet antagoniste n'affecte pas la capacité de production d'IL-22 par les ILC3 NKp44+ et affecte de façon variable celle des ILC3 NKp44-. Ainsi l'expression du facteur RORγt est nécessaire à la différenciation des ILC1 en ILC3 producteurs d'IL-22 mais ne semble pas impliqué dans la production de cette cytokine après différenciation complète en ILC3 (Bernink *et al.*, 2015). L'acide rétinoïque, métabolite de la vitamine A, augmente la production d'IL-22 par les ILC3 (Mielke *et al.*, 2013). L'acide rétinoïque augmente également l'expression de RORγt au sein des ILC1 CD127+ cultivés en présence IL-1β, IL-2 et IL-23. Ainsi l'acide rétinoïque favorise l'expression de RORγt au sein des ILC1 CD127+ et accélère ainsi leur différenciation en ILC3 (van de Pavert *et al.*, 2014 ; Bernink *et al.*, 2015). L'administration d'ILC1 CD127+ au sein de souris humanisées a permis de mettre en évidence la capacité de différenciation de ces cellules en ILC3 également *in vivo* (Bernink *et al.*, 2015). Il est à noter que les ILC1 CD103+ intraépithéliales sont incapables de se différencier

en ILC3 et ainsi d'acquérir l'expression des facteurs de transcription clés de ces ILC ni de produire de l'IL-22 en présence d'IL-1 β , IL-2 et IL-23. Au contraire, ces cellules maintiennent voire augmentent l'expression de T-bet et Eomes. Par ailleurs en présence d'IL-2, l'IL-1 β et l'IL-23, toutes les ILC1 CD127+ ne sont pas capables de se différencier en ILC3. En effet bien que la majorité acquièrent un phénotype de type ILC3, entre 2 et 15% des ILC1 conservent leur phénotype en présence de ces cytokines (Bernink *et al.*, 2015). Les ILC1 CD127+ régulent à la hausse c-kit et NKp44 et acquièrent un phénotype d'ILC3 lorsqu'elles sont cultivées en présence de cellules dendritiques CD14- mais maintiennent leur phénotype en culture avec les cellules dendritiques CD14+. Au contraire, les ILC3 NKp44+ se différencient en ILC1 CD127+ en présence des cellules dendritiques CD14+ et maintiennent leur expression caractéristique de c-kit et NKp44 en culture avec des cellules dendritiques CD14-. En présence de cellules dendritiques CD103+ qui expriment l'acide rétinoïque, une différenciation accélérée et plus importante des ILC1 CD127+ en ILC3 s'observe (Figure 18). Ainsi la plasticité observée est dictée par l'environnement cytokinique local produit par les cellules dendritiques intestinales (Bernink *et al.*, 2015).

2. Plasticité des ILC2

La BPCO (bronchopneumonie obstructive chronique) se développe dans un contexte d'exposition à long terme à la fumée de cigarette et se caractérise par une perte de fonction pulmonaire progressive et irréversible (Sethi et Murphy, 2008). Elle est associée à une production élevée d'IL-1 β , IL-12, IL-33, IL-17 et IFN γ au sein du tissu pulmonaire inflammé (Barnes, 2009 ; Kearley *et al.*, 2015). De façon similaire, dans un modèle murin de BPCO des concentrations élevées d'IL-12, IFN- γ et IL-33 sont retrouvées et associées à une réponse inflammatoire de type Th1 (Kearley *et al.*, 2015). Dans des poumons issus de patients atteints de BPCO sévère, la fréquence d'ILC2 est diminuée tandis que celle des ILC1 est augmentée en comparaison aux fréquences retrouvées au sein d'échantillons de patients contrôles sains (Figure 19, Bal *et al.*, 2020). Par ailleurs, la fréquence globale des ILC n'est pas modifiée au sein des poumons de patients atteints de BPCO en comparaison aux patients contrôles sains. Ces données suggèrent ainsi que les modifications du ratio ILC2/ILC1 retrouvées résultent probablement d'une transdifférenciation d'un phénotype d'ILC2 vers celui d'ILC1 plutôt que d'un recrutement d'ILC1 issus de la circulation sanguine (Bal *et al.*, 2016). L'exposition à la

fumée de cigarette inhibe les fonctions des ILC2 et cette inhibition est associée à une réponse de type Th1 exacerbée vis-à-vis des agents infectieux (Kearley *et al.*, 2015). Chez la souris modèle de BPCO, les ILC2 résidentes pulmonaires régulent significativement à la baisse l'expression du récepteur à l'IL-33 (ST2), du facteur de transcription GATA3, de l'IL-13 et de l'IL-5 en réponse aux stimuli associés au développement d'épisode d'aggravation de BPCO (Silver *et al.*, 2016). En parallèle de cette baisse de fonction des ILC2, l'émergence d'une population de cellules T-bet⁺ IFN γ ⁺ exprimant fortement les récepteurs à l'IL-12 (IL-12R) et l'IL-18 (IL-18R) s'observe également en présence de ces mêmes stimuli chez la souris modèle (Silver *et al.*, 2016). La forte corrélation entre la perte d'expression de ST2 et l'augmentation d'expression d'IL-18R suggère que les ILC2 se convertissent directement en cellules ILC1-like en présence de certains stimuli déclencheurs d'épisodes d'aggravation de BPCO (Silver *et al.*, 2016).

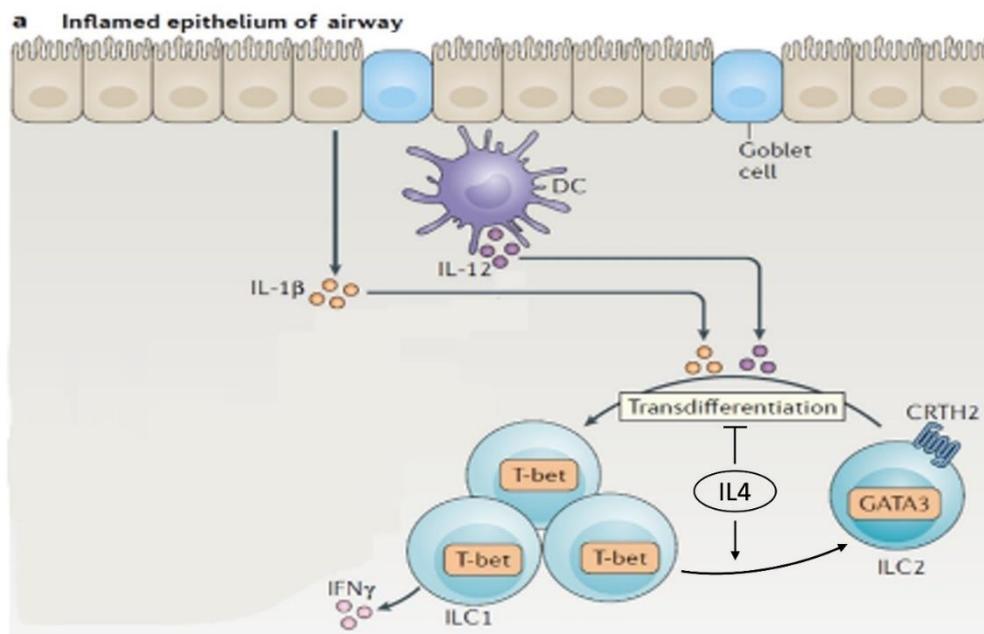


Figure 19. Différentiation des ILC2 en ILC1 (modifié d'après Bal *et al.*, 2020). Au sein du tissu pulmonaire inflammé de patients atteints de BPCO, une élévation des ILC1 associée à une baisse des ILC2 s'observe. Cependant le nombre d'ILC retrouvé au sein du poumon est similaire à celui retrouvé au sein du tissu pulmonaire de patients sains. En présence d'IL-1 β , l'IL-12 conduit à la transdifférenciation des ILC2 en ILC1 qui se caractérise par une diminution de l'expression de GATA3 et de CRTH2 et par une augmentation parallèle de celle de T-bet.

La stimulation d'ILC2 en présence d'IL-1 β et d'IL12 ou d'IL-33 associé au TSLP et à l'IL-12 induit une augmentation marquée de l'expression de T-bet en parallèle d'une diminution de l'expression de GATA3 et de CRTH2 (cible de GATA3) (Ohne *et al.*, 2016 ; Bal *et al.*, 2016).

L'IL-1 β seul est un stimulateur majeur des ILC2 aussi efficace que l'IL-33, et se retrouve en quantité élevée dans l'expectorât de patients atteints de BPCO (Barnes, 2009). L'IL-12 modifie de façon majeure l'effet de l'IL-1 β sur les ILC2 qui, d'un effet activateur, passe à un effet inducteur de phénotype ILC1 (Ohne *et al.*, 2016 ; Bal *et al.*, 2016 ; Figure 19). En effet en présence d'IL-12, l'IL-1 β induit une production abondante d'IFN γ par les ILC2 associée à une diminution parallèle de la production d'IL-5 et d'IL-13 (Ohne *et al.*, 2016 ; Figure 19). Ainsi il est probable que l'exposition chronique à des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-12 associée à l'IL-1 β et l'IL-33 retrouvées lors de BPCO, contribuent à perpétuer une réponse immune de type Th1 via notamment la transdifférenciation d'ILC2 vers un phénotype de type ILC1 et donc la pathologie associée à la BPCO (Bal *et al.*, 2016). Par ailleurs, en présence d'IL4 la transdifférenciation des ILC2 en ILC1 médiée par l'IL12 est inhibée et les fonctions et le phénotype des ILC2 sont maintenues (Bal *et al.*, 2016).

Lim *et al.*, 2016 ont également mis en évidence la plasticité des ILC2 au sein de l'intestin inflammé de patients atteints de la maladie de Crohn. En effet, des concentrations en IL-12 augmentées et la présence d'ILC2 co-exprimant de l'IL-13 et de l'IFN γ au sein d'échantillons d'intestins issus de patients atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) soutiennent la notion que la plasticité des ILC2 puisse être également générée *in vivo* au sein de l'intestin dans un contexte d'inflammation chronique (Lim *et al.*, 2016). La différenciation des ILC2 en cellules productrices d'IFN- γ est permise par l'IL-12 et la plasticité de ces dernières nécessite l'expression de l'IL-12RB1, comme confirmée par l'analyse de patients atteints de syndrome de susceptibilité Mendélienne aux infections mycobactériennes (Lim *et al.*, 2016). Les individus atteints présentent un récepteur IL-12R β 1 défectueux et échouent à générer une plasticité des ILC2 (Lim *et al.*, 2016).

La fibrose kystique (FK), plus connue sous le nom de mucoviscidose, est une maladie génétique autosomale récessive. Elle se caractérise par l'accumulation anormale de sécrétions épaisses et visqueuses obstructives majoritairement au sein des voies respiratoires conduisant alors au développement d'inflammation, de lésions tissulaires voire de destructions des organes atteints (Cortez *et al.*, 2014). La plupart des patients développent des infections du tractus respiratoire secondaires au développement de bactéries opportunistes telles que *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa* (Limoli *et al.*, 2016). Au sein de polypes nasaux de patients atteints de FK, on retrouve une augmentation

marquée de la concentration d'IL-17A en comparaison à celle retrouvée au sein des polypes de patients atteints de RSC, ainsi qu'une fréquence plus élevée d'ILC3 NKp44- (Mjösberg *et al.*, 2012 ; Golebski *et al.*, 2019 ; Bernink *et al.*, 2019 ; Figure 20). De plus, les ILC3 retrouvées au sein de ces polypes produisent de l'IL-17A contrairement aux ILC3 et ILC2 retrouvées au sein des polypes de patients atteints de RSC ou chez les patients sains. Les ILC3 NKp44- sont donc au moins en partie responsable de la production élevée d'IL-17A au sein des polypes nasaux de patients atteints de FK (Mjösberg *et al.*, 2012 ; Golebski *et al.*, 2019 ; Bernink *et al.*, 2019 ; Figure 20). La coculture d'ILC2 en présence de cellules épithéliales issues de polypes nasaux exposées à *S.aureus* ou *P.aeruginosa*, conduit à la sécrétion d'IL-17A par les ILC2 (Ohne *et al.*, 2016 ; Bal *et al.*, 2016). L'infection des cellules épithéliales par *S.aureus* ou *P.aeruginosa* entraîne la sécrétion de fortes concentrations d'IL-1 β , IL-23 et TGF- β par ces dernières. L'IL-1 β est en effet une cytokine impliquée dans la transdifférenciation des ILC2 en ILC1 (Ohne *et al.*, 2016 ; Bal *et al.*, 2016). Par ailleurs, l'IL-1 β se retrouve en fortes concentrations au sein des polypes nasaux de patients atteints de FK et de RSC tandis que le TGF- β se retrouve en forte concentrations uniquement au sein des polypes nasaux issus de patients atteints de FK (Golebski *et al.*, 2019 ; Figure 20). D'autre part, la culture *in vitro* d'ILC2 en présence d'IL-1 β et d'IL-23 conduit à une discrète expression d'IL-17A. Cependant l'ajout de TGF- β à cette culture permet une production bien plus marquée de cette cytokine par les ILC2 mais également une expression marquée de ROR γ t (Golebski *et al.*, 2019). Ainsi le microenvironnement cytokinique induit par l'infection des cellules épithéliales au sein des polypes nasaux par des bactéries telles que *S.aureus* ou *P.aeruginosa*, semble conduire au développement d'une plasticité fonctionnelle des ILC2 et ainsi à la sécrétion de forte concentration d'IL-17A par ces dernières (Bal *et al.*, 2020 ; Figure 20). Au sein des polypes issus de patients atteints de RSC dont la composition cytokinique diffère de celle des patients atteints de FK, aucune cellule sécrétrice d'IL-17A n'est retrouvée. L'IL-4, cytokine capable d'inverser la transdifférenciation des ILC2 en ILC1 médiée par l'IL-1, est uniquement retrouvée au sein des polypes de patients atteints de RSC (Golebski *et al.*, 2019 ; Figure 20). Comme dit précédemment, la culture d'ILC2 en présence d'IL-1 β , IL-23 et TGF- β conduit à la transdifférenciation des ILC2 en cellules productrices d'IL-17A ; cependant l'ajout d'IL-4 inhibe cette transdifférenciation (Golebski *et al.*, 2019). Ainsi la différence d'environnement cytokinique retrouvé au sein des polypes nasaux issus de patients atteints de FK ou de RSC est à l'origine de la modulation de la plasticité des ILC2 (Bal *et al.*, 2020).

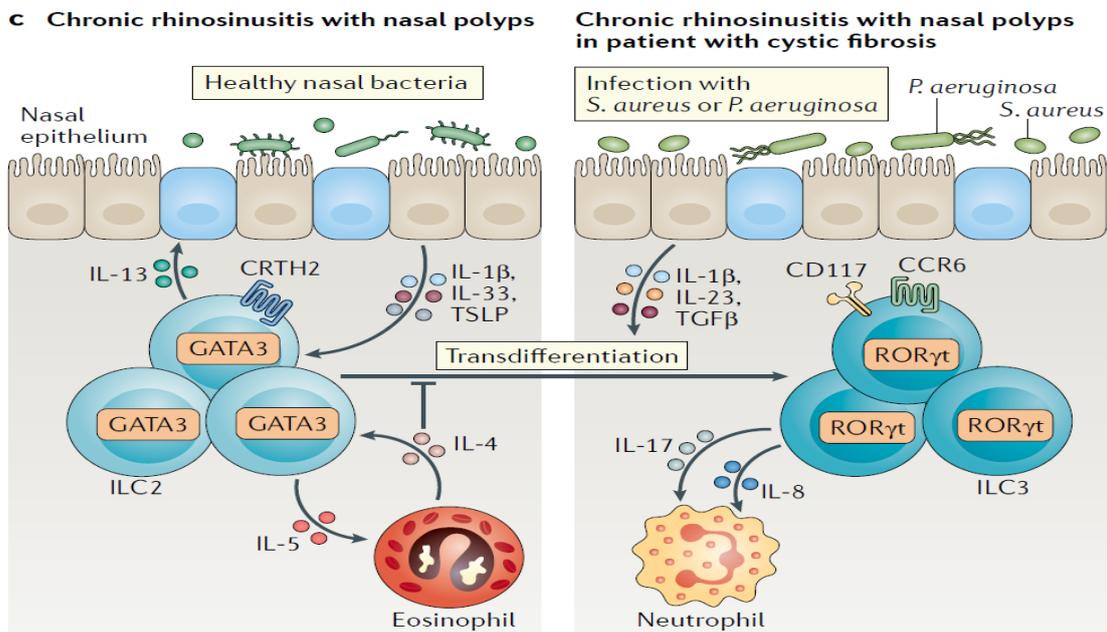


Figure 20. Les populations d'ILC au sein de polypes nasaux lors de rhinosinusite chronique associée ou non à la fibrose kystique (d'après Bal *et al.*, 2020). Au sein des polypes nasaux de patients atteints de rhinosinusite chronique, les ILC2 s'accumulent et sont activées en réponse à l'IL-1 β , l'IL-33 et le TSLP sécrétés par les cellules épithéliales nasales. L'IL-5 produit par les ILC2 active les éosinophiles qui produisent en réponse l'IL-4. L'IL-4 stimule alors la prolifération des ILC2, favorise leur maintien et est ainsi à l'origine du nombre augmenté d'ILC2 retrouvé au sein des polypes. L'IL-13 sécrété par les ILC2 stimule l'hyperplasie des cellules caliciformes. Au sein du tractus respiratoire de patient atteint de fibrose kystique, ces ILC2 acquièrent des caractéristiques d'ILC3 productrices d'IL-17 en réponse à des infections à *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*. Ces bactéries favorisent la production d'IL-1 β , IL-23 et TGF- β par les cellules épithéliales nasales. Ces cytokines stimulent alors la transdifférenciation des ILC2 en ILC3. Les ILC2 favorise l'éosinophilie via la production d'IL-5 tandis que les ILC3 favorise la neutrophilie via la production d'IL-8 et d'IL-17. Ainsi les modifications du ratio ILC2/ILC3 au sein des polypes nasaux de patients atteints de fibrose kystique altère l'équilibre entre éosinophiles et neutrophiles.

Chez les patients atteints de FK, la présence importante de cellules productrices d'IL-17A peut également s'expliquer par les faibles concentrations sériques de vitamine D3 retrouvée chez ces patients. En effet, la vitamine D3 inhibe la conversion des ILC2 en cellules productrices d'IL-17 (Lin *et al.*, 2019). Elle limite l'expression de ROR γ t induite par l'IL-1 β , l'IL-23 et le TGF β (Lin *et al.*, 2019). Ainsi la stimulation des ILC2 par l'IL-1 β , IL-23 et TGF- β produites en grandes quantités par l'épithélium des voies respiratoires de patients atteints de fibrose kystique lors de surinfection par *S.aureus* ou *P.aeruginosa* conduit à une expression augmentée du facteur de transcription clé des ILC3 ROR γ t, mais également à une augmentation d'expression d'IL-17 (Lin *et al.*, 2019 ; Figure 20). La présence d'IL-4 au sein des polypes de patients atteints de RSC est à l'origine de l'inhibition de la plasticité des ILC2. De

plus les carences en vitamine D3 chez les patients atteints de FK favorise la plasticité des ILC2 au sein des polypes (Lin *et al.*, 2019).

3. Plasticité des ILC3

Chez la souris, les ILC3 CCR6- NKp46- sont capables de se convertir en ILC1 NKp46+ NK1.1+ via un intermédiaire CCR6-NKp46+. Ce processus nécessite une diminution de l'expression de ROR γ t mais également l'augmentation de l'expression de T-bet ainsi que l'activation de la voie de signalisation Notch (Vonarbourg *et al.*, 2010 ; Rankin *et al.*, 2013 ; Kloise *et al.*, 2013 ; Chea *et al.*, 2016). Une infection par le pathogène *Salmonella Typhimurium* ou la présence d'IL-12, entraîne une diminution de l'expression de ROR γ t et favorise donc une transdifférenciation vers un phénotype ILC1 (Kloise *et al.*, 2013 ; Figure 21). *In vitro* l'IL-12 favorise également la régulation à la hausse de l'expression de T-bet parallèlement à la baisse d'expression de ROR γ t (Kloise *et al.*, 2013). Chez la souris, les cytokines pro-inflammatoires IL-1 β , IL-15 et IL-12 semblent être les éléments déclencheurs clés de la transdifférenciation des ILC3 en ILC1. L'IL-12 et l'IL-15 accélèrent la baisse d'expression de ROR γ t tandis que l'IL-7 et le microbiote intestinal stabilisent l'expression de ROR γ t (Vonarbourg *et al.*, 2010). L'inflammation intestinale telle qu'observée dans la maladie de Crohn s'accompagne d'un influx de cellules phagocytaires pro-inflammatoires sécrétrices d'IL-12 (Goldszmid *et al.*, 2012 ; Figure 21). Par ailleurs, une augmentation de la fréquence d'ILC1 CD127+ productrices d'IFN γ inversement proportionnelle à la diminution de la fréquence d'ILC3 NKp44+, s'observe au sein d'échantillons d'intestin de patients humains atteints de la maladie de Crohn (Bernink *et al.*, 2015). La culture *ex-vivo* d'ILC3 NKp44+ en présence de cellules dendritiques CD14+ productrices d'IL-12, suffit à entraîner la différenciation d'ILC3 en ILC1 (Bernink *et al.*, 2015 ; Figure 21). Ces données semblent donc mettre en lumière le rôle de l'IL-12 pro-inflammatoire dans la conversion des ILC3 NCR+ en ILC1 sécrétrices d'IFN γ via une diminution de l'expression de ROR γ t et l'augmentation de l'expression de T-bet *in vitro* (Bernink *et al.*, 2015). Après résolution de l'inflammation et en présence d'IL-23, les ILC1 productrices d'IFN- γ inflammatoires peuvent retourner à un phénotype d'ILC3 productrices d'IL-22 homéostatiques. Ainsi de la même manière que chez la souris, les ILC3 productrices d'IL-22 humaines en présence des cytokines pro-inflammatoires citées précédemment se convertissent en cellule ILC1-like productrices d'IFN γ *in vitro*.

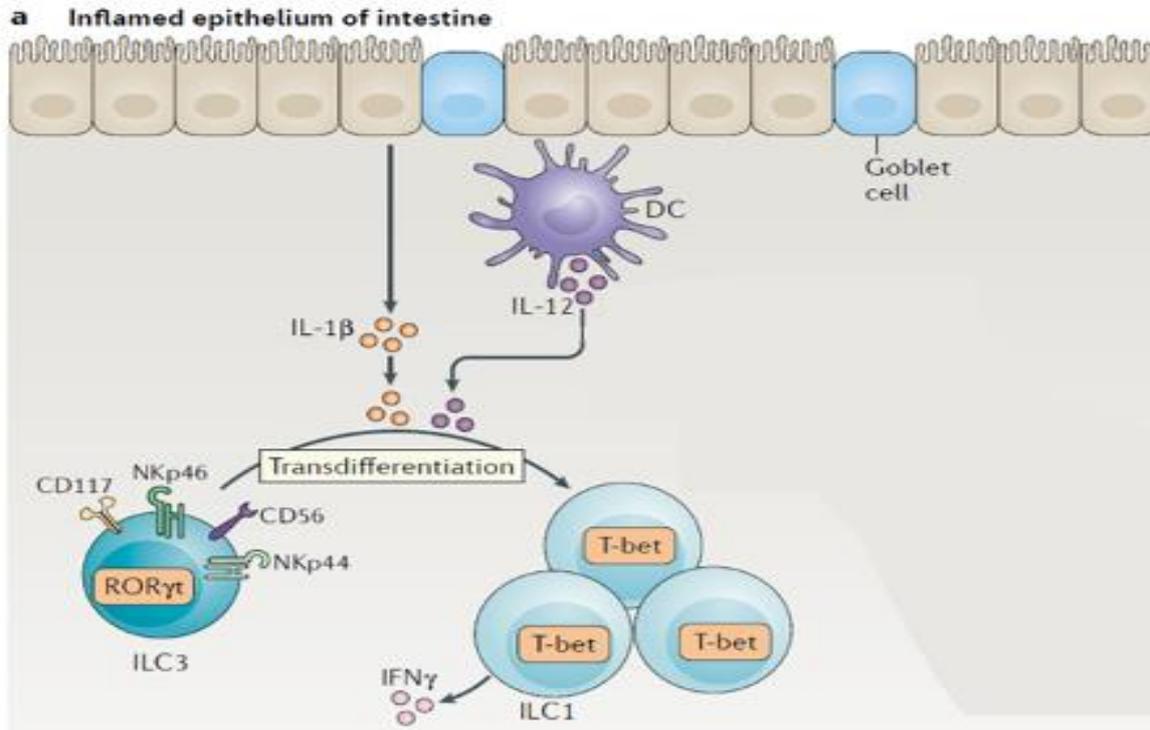


Figure 21. Différentiation des ILC3 en ILC1 (d'après Bal *et al.*, 2020). Au sein de la muqueuse intestinale inflammée de patients atteints de la maladie de Crohn, une augmentation du nombre d'ILC1 s'observe associée à un nombre total d'ILC inchangé. Cette augmentation du nombre d'ILC1 s'explique par la transdifférenciation des ILC3 muqueux en ILC1 sous l'influence de l'IL-12 sécrétée par les cellules dendritiques inflammatoires de la muqueuse intestinale. Au cours de ce processus de transdifférenciation, les ILC3 perdent l'expression du facteur de transcription RORγt, acquièrent l'expression de T-bet, régulent à la hausse l'expression d'IFN-γ et diminuent leur production d'IL-22. Cette conversion est réversible et en présence d'IL-23 et de signaux environnementaux tels que l'IL-1β et l'acide rétinoïque qui facilitent le processus, les ILC1 ex-ILC3 peuvent se reconverter en ILC3. Chez la souris, la différenciation des ILC3 NKp46+ en cellule ILC1-like T-bet+ sécrétrice d'IFN-γ est également rapportée.

Les membres de la famille du facteur de transcription Ikaros semblent également être impliqués dans le contrôle de la destinée cellulaire et la plasticité des ILC. Ikaros est exprimé par l'ensemble des ILC (Schjerven *et al.*, 2013). Aiolos est exprimé de manière préférentielle par les ILC1 et les NK et semble jouer un rôle crucial dans la conversion des ILC3 en ILC1 CD103- et ILC1 CD103+ intraépithéliaux (Mazzurana *et al.*, 2019). Aiolos et Ikaros, facteurs les plus similaires en termes de séquence et fonctions, sont fortement exprimés dans les ILC1 et cellules NK humaines isolés *ex vivo* et après transdifférenciation à partir d'ILC3 amygdaliennes. Par ailleurs, la transdifférenciation des ILC3 en ILC1 est associée à une augmentation de l'expression d'Aiolos parallèlement à celle de T-bet. Le lenalidomide est une molécule immunomodulatrice capable d'augmenter la dégradation spécifique d'Ikaros et Aiolos (Krönke *et al.*, 2014). En présence de lenalidomide, la baisse d'expression d'Aiolos et d'Ikaros, est

associée à un déséquilibre de la balance ILC3/ILC1 avec diminution de la différenciation des ILC1 mais un maintien du nombre d'ILC3. Cette dégradation sélective d'Aiolos et Ikaros est également associée à une baisse des transcrits associés aux ILC1 et cellules NK. Contrairement à Ikaros qui est exprimé par toutes les populations d'ILC à la fois *ex vivo* et *in vitro*, l'expression d'Aiolos augmente lors de la transdifférenciation des ILC3 en ILC1. L'IL-1 β et l'IL-12 sont nécessaires à la régulation à la hausse de l'expression d'Aiolos. En effet, les ILC3 cultivées en présence d'IL-1 β et IL-12 régulent à la hausse l'expression d'Aiolos ainsi que celle de T-bet (Mazzurana *et al.*, 2019). Par ailleurs, le lenalidomide inhibe la production de T-bet et d'IFN- γ dans les cultures de transdifférenciation d'ILC3 en ILC1 suggérant qu'Aiolos et Ikaros régulent positivement la différenciation des ILC1 et leurs fonctions. Des études sur des souris Tbx21-/- ont montré une expression normale d'Aiolos suggérant qu'il puisse agir en amont de T-bet dans le processus de transdifférenciation des ILC3 en ILC1. L'ajout de lenalidomide conduit à l'inhibition de la plasticité des ILC3 vers un phénotype ILC1 induite par l'IL-12 *in vitro*, ce qui suggère donc que les facteurs de transcription de la famille Ikaros sont impliqués dans le mécanisme par lequel l'IL-12 induit la transdifférenciation des ILC3 en ILC1 (Mazzurana *et al.*, 2019).

Cella *et al.*, 2019 ont mis en évidence chez l'homme des sous-populations d'ILC transitoires présentant des caractéristiques à la fois d'ILC3 et d'ILC1. Au sein d'amygdales inflammées d'enfants, deux populations majeures d'ILC CD56+ NKp44+ ont été identifiées : les ILC3 IL-22+ (CD103- CD196+ CD300LF+) et les ILC1 IFN γ + intraépithéliaux (majoritairement CD103+ CD196- CD300LF-). 4 sous-populations d'ILC présentes à des fréquences inférieures ont également été caractérisées : ILC3a (CD103- CD196+ CD300LF+), ILC3b (CD103+ CD196+ CD300LF+), ILC1b (CD103+ CD196+ CD300LF-) et ILC1a (CD103+ CD196- CD300LF-). Ces populations présentent des similarités avec les deux populations principales et semblent donc représentées des sous-populations intermédiaires du spectre ILC3-ILC1 intraépithéliaux qui se trouvent aux « extrémités » de ce spectre. La présence de ces sous-populations reflète ainsi en partie la plasticité fonctionnelle des ILC mais ne permet pas d'exclure l'existence de progéniteurs directs à ces sous-populations d'ILC. Par ailleurs, le transfert d'ILC3a au sein de souris humanisées a permis de montrer que les ILC3 se convertissaient plus efficacement en cellules ILC1-like dans la rate que dans le foie, suggérant ainsi un rôle du micro-environnement dans ce processus de transdifférenciation. De façon similaire à l'étude Mazzurana *et al.*, 2019,

l'étude de Cella *et al.*, 2019 a mis en évidence un rôle clé du facteur de transcription Aiolos. L'expression d'Aiolos et de gènes cibles d'Aiolos est détectée au sein des ILC3b tandis que l'expression de T-bet apparait au sein des ILC1b. L'expression d'Aiolos et T-bet est nécessaire à supprimer l'expression des gènes *IL-22* et *RORc* caractéristiques des ILC3. En effet, Aiolos se fixe à des séquences régulatrices actives proches des gènes *IL-22* et *Rorc*. Il réprime ainsi l'activité de ces séquences et *in fine* l'expression des gènes *IL-22* et *RORc*. Aiolos en agissant sur la chromatine réprime ainsi l'expression caractéristique de gènes ILC3, démontrant ainsi son rôle dans la transdifférenciation d'ILC3 vers ILC1. T-bet agit en coordination avec Aiolos dans ce processus mais son rôle reste encore à établir (Cella *et al.*, 2019). Contrairement aux résultats de l'étude de Mikami *et al.*, 2018, le TGF- β semble promouvoir la transdifférenciation des ILC3 en ILC1. En effet, les ILC3a cultivées en présence de TGF- β et IL-23 expriment plus fortement Aiolos et T-bet et moins ROR γ t que les ILC3a exposées à IL-7 et SCF. Par ailleurs, l'exposition au TGF- β seul suffit à induire l'expression bien que partielle d'Aiolos et à diminuer celle de ROR γ t. Ainsi le TGF- β et l'IL-23 semblent être des facteurs tissulaires impliqués dans la régulation de l'expression d'Aiolos, T-bet et ROR γ t et donc dans le processus de transdifférenciation des ILC3 vers un phénotype ILC1. L'IL-23 qui contribue à la transdifférenciation des ILC3 en ILC1 *in vitro* chez l'homme (Cella *et al.*, 2010) et *in vivo* chez la souris (Bernink *et al.*, 2015) améliore la capacité du TGF- β à induire l'expression d'Aiolos et T-bet (Cella *et al.*, 2019).

BCL6 semble également contribuer à la plasticité des ILC3 vers un phénotype ILC1 en réprimant les voies de signalisation favorisant l'identité ILC3 telle que la voie de signalisation médiée par l'IL-23. BCL6 favorise aussi l'expression de gènes nécessaires à la survie et au maintien de l'identité cellulaire des NK et ILC1 au sein des tissus. BCL6 semble réprimer les facteurs de transcription caractéristiques des ILC3 au sein des ILC1. En effet certains de ces facteurs répriment les gènes caractéristiques des ILC1 et peuvent donc limiter l'accumulation de ces cellules dans l'intestin. BCL6 est donc impliqué dans la balance ILC3/ILC1 au sein de l'intestin (Pokrovskii *et al.*, 2019).

Après cette description phénotypique et fonctionnelle des ILC identifiées chez l'homme et la souris, ces cellules sont, de façon intéressante, impliquées dans des processus pathologiques spécifiques des tissus où elles sont présentes. La deuxième partie de ce manuscrit est donc consacrée à la revue de leur rôles physiologiques et pathologiques au

niveau de deux organes au sein desquels elles ont particulièrement bien été étudiées à la fois chez l'homme et chez la souris : la peau et l'intestin. Au niveau de l'intestin, leur rôle dans le développement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin sera étudiée puis au niveau de la barrière cutanée, leur implication dans le développement de la dermatite atopique et du psoriasis sera revue.

Deuxième partie : Implications physiopathologiques des ILC au niveau des barrières épithéliales : exemples de l'intestin et de la peau

I. Implications physiologiques des ILC au niveau de la barrière intestinale

La barrière intestinale est formée d'une barrière physique et d'une barrière fonctionnelle. La barrière physique est constituée d'une monocouche cellulaire constituée de différents types de cellules épithéliales présentant un taux de régénération particulièrement élevé. Elle est soutenue par la lamina propria, ou chorion, qui constitue une épaisse couche de tissu conjonctif jouant notamment un rôle nutritif pour les cellules épithéliales (Groschwitz et Hogan, 2009 ; Chelakkot *et al.*, 2018). La barrière intestinale abrite par ailleurs de nombreuses cellules immunes (cellules dendritiques, macrophages, lymphocytes T, B...) qui interagissent étroitement avec les cellules épithéliales et le microbiote afin de maintenir l'homéostasie intestinale. La lumière intestinale est en effet habitée par un microbiote constitué de centaines de milliards de bactéries et virus qui vivent en symbiose avec l'organisme hôte. La première ligne de défense de l'épithélium intestinal correspond à la couche de mucus qui permet la limitation de l'exposition des cellules épithéliales au microbiote. Par ailleurs les cellules épithéliales sont reliées entre elles par des jonctions serrées perméables aux ions essentiels, aux nutriments et à l'eau mais qui restreignent le passage de toxines bactériennes et d'organismes pathogènes (Groschwitz et Hogan, 2009 ; König *et al.*, 2016). La barrière fonctionnelle permet de distinguer les micro-organismes pathogènes des micro-organismes commensaux, d'organiser la réponse immune vis-à-vis des pathogènes et d'instaurer la tolérance immune vis-à-vis des antigènes inoffensifs (alimentaires ou encore issus du microbiote). En effet, le tractus gastro-intestinal est un organe fondamental pour l'assimilation des nutriments et en contact constant avec les antigènes alimentaires, les métabolites provenant des micro-organismes commensaux mais également avec les toxines bactériennes et d'organismes pathogènes (Geremia et Arancibia-Cárcamo, 2017). Ces facteurs peuvent modifier l'équilibre immunologique et l'intestin se doit d'être permissif vis-à-vis des antigènes alimentaires et du microbiote mais réactif vis-à-vis des pathogènes. Ainsi l'intestin est l'hôte d'une multitude d'interactions cellulaires impliquant de nombreux acteurs locaux parmi lesquels différentes populations d'ILC décrites dans la partie précédente, jouent un rôle

fondamental de régulation de l'immunité locale, de l'inflammation et de l'homéostasie. Au sein du colon, la couche de mucus est un élément indispensable du système immunité inné (Figure 22). En effet, elle permet d'isoler le microbiote extrêmement dense de l'épithélium intestinal (Brown *et al.*, 2013).

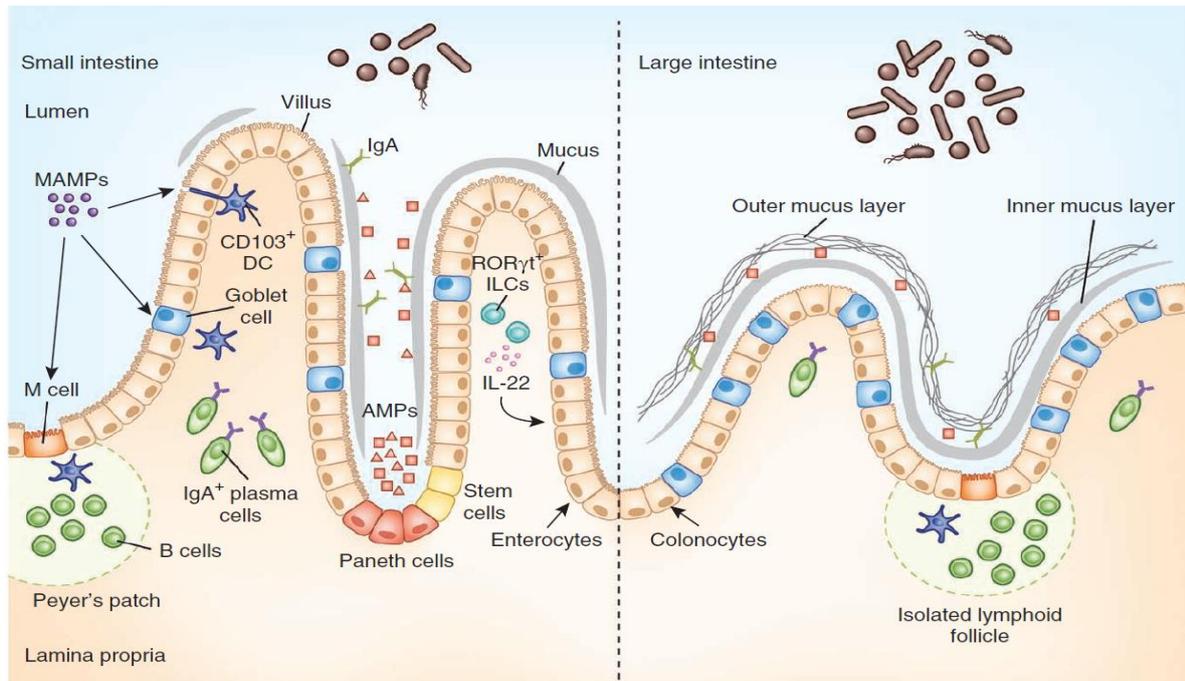


Figure 22. Anatomie de la barrière intestinale (d'après Brown *et al.*, 2013). L'épithélium intestinal est constitué d'une couche unique d'entérocytes. Le rôle du système immunitaire est de protéger l'intégrité de cette barrière. Au niveau de l'intestin grêle, la nécessité d'absorption des nutriments luminaux par les entérocytes résulte en une couche de mucus discontinue et en un faible nombre de cellules caliciformes. Dans cette zone du tractus digestif, les cellules de Paneth se retrouvent principalement au sein des cryptes. Elles sécrètent des peptides antimicrobiens qui renforcent la couche de mucus discontinue. A travers cette barrière, l'échantillonnage des MAMPs (microbe-associated molecular patterns) est réalisé par les cellules M et les cellules caliciformes qui transfèrent l'antigène aux cellules dendritiques mais également par les cellules dendritiques elles-mêmes. Les ILC3 détectent des signaux microbiens via l'Ahr (Aryl Hydrocarbon Receptor) et y répondent via la sécrétion d'IL-22. Le colon possède une couche de mucus épaisse et continue qui permet la ségrégation anatomique du microbiote. Les IgA et les AMPs (Antimicrobial Peptides) y jouent un rôle mineur.

Au sein de l'épithélium colique, on retrouve des cellules épithéliales spécialisées appelées cellules caliciformes à l'origine de la sécrétion de glycoprotéines de mucine et donc de la formation de la couche de mucus (Kim et Ho, 2010 ; Figure 22). Ces glycoprotéines s'assemblent en une couche épaisse d'environ 150 micromètres d'épaisseur (Kim et Ho, 2010). Cette épaisse couche de mucus se divise en une couche interne en contact avec l'épithélium et dépourvue de bactérie et en une couche externe au sein de laquelle les bactéries commensales résident (Johansson *et al.*, 2008). L'épaisseur de la couche interne joue un rôle

très important dans l'homéostasie colique en limitant les contacts entre microbiote et épithélium et des altérations de celle-ci sont associées à une sensibilité augmentée aux inflammations coliques induites par les pathogène et les organismes commensaux (Wlodarska *et al.*, 2011). La couche externe module le microbiote en fournissant des glycanes comme source nutritive aux bactéries résidentes (Johansson *et al.*, 2008). Les cellules caliciformes sont également une source de peptides en trèfle (trefoil factors ou TFF) et de molécule- β résistine-like qui participent au maintien de l'intégrité de la barrière via stabilisation des polymères de mucines et via réduction de la sensibilité de l'épithélium à l'inflammation (Podolsky *et al.*, 1993 ; Artis *et al.*, 2004 ; Figure 22).

Au niveau de l'intestin grêle, la couche de mucus est sécrétée de façon discontinue au niveau de la membrane apicale des cellules épithéliales mais n'est pas divisée en couche interne et externe (Johansson *et al.*, 2008 ; Figure 22). La production d'un large panel de peptides antimicrobiens joue un rôle majeur dans le maintien de l'homéostasie de l'intestin grêle via leur rôle ségrégant vis-à-vis du microbiote luminal. Parmi ces AMPs, on retrouve les défensines et les lectines de type-C produites majoritairement par les cellules de Paneth (Bevins et Salzman, 2011). Ces cellules constituent une lignée cellulaire épithéliale unique de l'intestin grêle stratégiquement localisées près des cellules souches au sein des cryptes et indispensable au confinement anatomique du microbiote (Bevins et Salzman, 2011). Les AMPs sécrétés sont retenus dans la couche de mucus formant ainsi une barrière biochimique pour protéger les cellules épithéliales d'un contact avec le microbiote.

Le système immunitaire adaptatif participe également à fournir une protection supplémentaire de la barrière épithéliale via la synthèse d'IgA (Macpherson et Uhr, 2004 ; Figure 22). Certains IgA sont non spécifiques et se lient ainsi aux glycanes de surface bactérienne entraînant l'agglutination bactérienne (Mestecky et Russell, 2009). Les IgA microbiens spécifiques représentent la principale réponse immunitaire adaptative permettant de contrôler le microbiote. La production d'IgA résulte de la stimulation des lymphocytes B au sein des plaques de Peyer par les cellules dendritiques qui échantillonnent les quelques bactéries pénétrant la couche de mucus (Macpherson et Uhr, 2004). Ces IgA subissent ensuite la transcytose leur permettant de rejoindre la lumière intestinale (Macpherson et Uhr, 2004).

La distribution des ILC au niveau du tractus gastro-intestinal humain varie en fonction des différentes régions de celui-ci. Une augmentation progressive de ces cellules est

observée de la partie proximale vers la partie distale et le nombre le plus important d'ILC se retrouve au niveau de l'iléon et du colon. Par ailleurs des sous-types distincts d'ILC sont représentés à différents sites. En effet les ILC1 s'observent principalement au niveau du tractus gastro-intestinal supérieur. Parmi les ILC1 intestinales, il est possible de distinguer les ILC1 de la lamina propria (Bernink *et al.*, 2013) et les ILC1 intraépithéliales qui ressemblent aux cellules T CD8+ résidentes, tant au niveau de leur phénotype que de leur cytotoxicité (Fuchs *et al.*, 2013). Les ILC2 sont quant à elles très présentes au niveau de l'intestin fœtal mais peu représentées au niveau de l'ensemble du tractus digestif chez l'adulte. Les ILC3 sont majoritairement présentes au niveau du colon et de l'iléon, ce qui est corrélé à l'observation de concentrations en IL-17 distales plus importantes. Les fonctions de ces différents sous-types d'ILC diffèrent selon les régions de l'intestin au niveau desquelles elles se retrouvent. La sécrétion d'IL-22 la plus importante s'observe notamment dans l'iléon et l'œsophage (Krämer *et al.*, 2017). Par ailleurs la composition des différents sous-ensembles d'ILC semble corrélée à l'expression locale d'IL-7. En effet la stimulation par l'IL-7 augmente l'expression de ROR γ t donc l'IL-7 ne contrôlerait pas que la survie des ILC mais peut moduler également les sous-type d'ILC. En effet, des concentrations élevées d'IL-7 sont associée à un nombre d'ILC3 supérieur en comparaison aux autres populations d'ILC (Yang *et al.*, 2018).

Les études sur modèle murin ont permis de montrer que les ILC jouaient un rôle dans le maintien de l'homéostasie intestinale via notamment leur contribution aux mécanismes de défense face aux pathogènes intestinaux, leurs interactions avec le microbiote, leurs effets sur la régénération cellulaire épithéliale et sur la réparation tissulaire. Les ILC stimulent également les fonctions des cellules épithéliales et notamment la sécrétion de peptides antimicrobiens par ces dernières. Les ILC participent aussi au maintien de l'homéostasie de l'immunité adaptative (Saez *et al.*, 2021).

1. Implications des ILC1 et NK

Bien que le développement des cellules NK ne nécessite pas la présence du microbiote, leurs fonctions sont altérées en l'absence de bactéries commensales avec notamment une diminution de la production d'IFN γ chez les souris aseptisées ou traitées par antibiothérapie

(Ganal *et al.*, 2012). La cytotoxicité des NK est augmentée lors de la colonisation de souris aseptisées par des bactéries commensales (Bartizal *et al.*, 1984). Cet effet est médié par l'IL-15 et les interférons de type I sécrétés par les cellules dendritiques et les macrophages. L'IL-15 favorise la maturation terminale des NK, ainsi le microbiote contrôle indirectement la génération de cellules NK (Constantinides, 2018). L'absence du microbiote réduit l'expression de T-bet par les ILC1s (Gury-BenAri *et al.*, 2016).

Les ILC1 exprimant le facteur de transcription T-bet, régulent les voies innées inflammatoires au niveau de la barrière intestinale et participent à la défense contre *Helicobacter typhlonius*, une bactérie commensale du microbiote murin très ressemblante à *Helicobacter pylori*, un colonisateur fréquent de l'estomac humain associé aux gastrites, ulcères gastro-duodénaux voire aux tumeurs gastriques (Powell *et al.*, 2012). En l'absence de T-bet, *H. typhlonius* induit une surproduction de TNF- α par les cellules dendritiques CD103-CD11b+ au niveau du colon (Powell *et al.*, 2012). Cette surproduction agit en synergie avec l'IL-23 pour stimuler la production d'IL-17A par les ILC1 entraînant alors le développement d'une inflammation colique médiée par l'IL-17A (Powell *et al.*, 2012). Ainsi, dans un contexte microbiologique particulier, le déficit en ILC exprimant T-bet favorise la production excessive de TNF- α et d'IL-17A qui semble être un environnement cytokinique favorisant l'inflammation colique. Les ILC1 T-bet+ étant très représentés au niveau du tractus gastro-intestinal haut, ces dernières pourraient ainsi être impliquées dans les réponses inflammatoires et pro-carcinogènes induites par *H.pylori* chez l'homme (Powell *et al.*, 2012).

Les ILC1 contribuent également à la protection vis-à-vis de pathogènes intracellulaires tels que *Salmonella enterica*. En effet il a été montré que la production d'IFN- γ par les ILC T-bet+ (ILC1 et ex-ILC3) était essentielle à la sécrétion des glycoprotéines formant le mucus nécessaire à la protection de la barrière épithéliale lors d'infection à *Salmonella* (Klose *et al.*, 2013). Les ILC1 sont également capables de contrôler l'infection par le parasite intracellulaire *Toxoplasma gondii* (Figure 23).

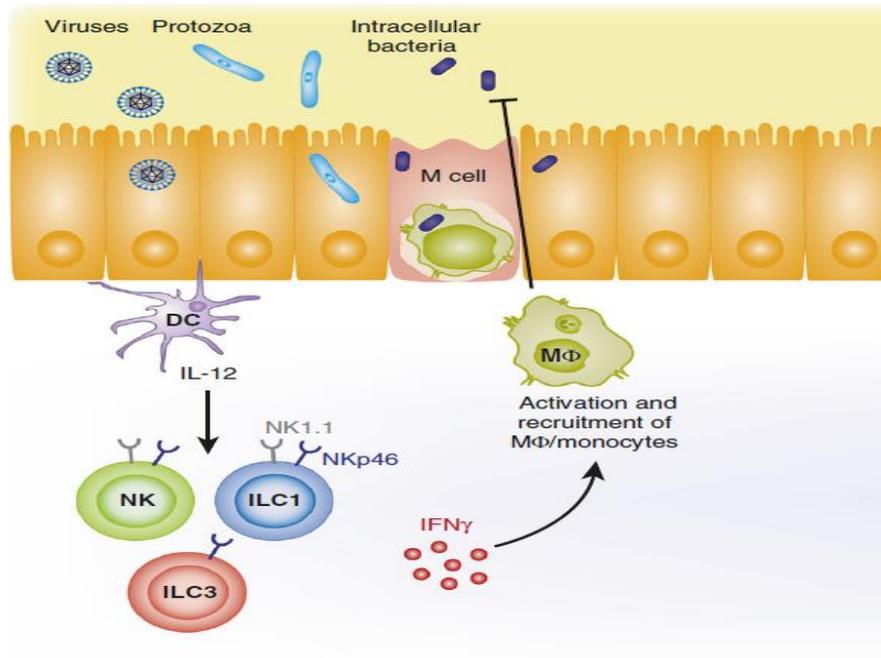


Figure 23. Fonctions des ILC1 lors d'infection par des pathogènes intracellulaires (d'après Seo *et al.*, 2020). À la suite de l'infection de l'épithélium intestinal par des pathogènes intracellulaires tels que des virus, protozoaires et des bactéries intracellulaires, les cellules dendritiques sécrètent de l'IL-12 qui active alors la production d'IFN γ par les cellules NK, les ILC1 et les ILC3 CCR6-. L'IFN γ produit par les ILC favorise le recrutement et l'activation de cellules phagocytaires (macrophages/monocytes) qui permettront la clairance des pathogènes.

Lors d'infection intestinale à *T. gondii*, les ILC1 sont les principaux producteurs d'IFN- γ en réponse à l'IL-12 sécrétée par les cellules dendritiques lors de la phase aiguë de l'infection (Figure 23 et 34). Or l'IFN γ est indispensable à la mise en place des mécanismes de défenses des cellules infectées par le parasite. Les souris alymphoïdes *Rag2^{-/-} Il2rg^{-/-}* sont incapables de produire de l'IFN- γ en réponse à l'infection par *T.gondii* et ne contrôlent pas la réplication du parasite. Cependant le transfert d'ILC1 chez ces souris permet la production d'IFN- γ résultant en une réduction substantielle des titres parasitaires (Klose *et al.*, 2014).

Les ILC1 participent également aux mécanismes de défense contre *Clostridium difficile*. En effet les souris délétées en ILC1 T-bet+ IFN γ + présentent une sensibilité augmentée à l'infection par *C. difficile* caractérisée par une morbidité et une mortalité plus importantes. Les ILC1 fournissent une réponse rapide face à l'infection en produisant leurs cytokines effectrices et en activant les autres cellules immunes au site de l'infection (Abt *et al.*, 2015 ; Figure 23).

2. Implications des ILC2

Les ILC2 sont les ILC les moins abondantes du tractus gastro-intestinal (C. H. Kim *et al.*, 2016). Contrairement aux souris germ-free, les souris aseptisées (appelées aussi EOPS pour Exemptes d'Organismes Pathogènes Spécifiques) possèdent un microbiote et développent une immunité innée. De façon intéressante, ces souris EOPS ne montrent pas de différence concernant le nombre et la fréquence des ILC2, ni du taux d'expression de leurs marqueurs (récepteurs à IL-25, IL-33, IL-7R α , T1/ST2 et c-kit) comparées aux souris de type sauvage (Kim *et al.*, 2016). Cela suggère qu'une stimulation par des organismes pathogènes n'est pas requise pour le développement des ILC2. Cependant chez les souris germ-free, l'absence totale du microbiote augmente le pourcentage d'ILC2 dans l'intestin (Kernbauer *et al.*, 2014). Les interactions entre le microbiote et les ILC2 contribuent donc au maintien d'une barrière intestinale serrée et en bonne santé. Les ILC2s sont essentielles à l'expulsion d'helminthes tels que le nématode murin *Nippostrongylus brasiliensis* (Filbey *et al.*, 2018). En effet, le transfert d'ILC2 chez des souris rendues plus sensibles à l'infection par *N. brasiliensis* via la délétion du récepteur à l'IL-25R (*IL-17br^{-/-}*), permet l'expulsion du parasite. Lors d'infection helminthique, les ILC2 en réponse aux alarmines IL-33 et IL-25 dérivées de l'épithélium lésé, sécrètent de grandes quantités d'IL-13 (Figure 24).

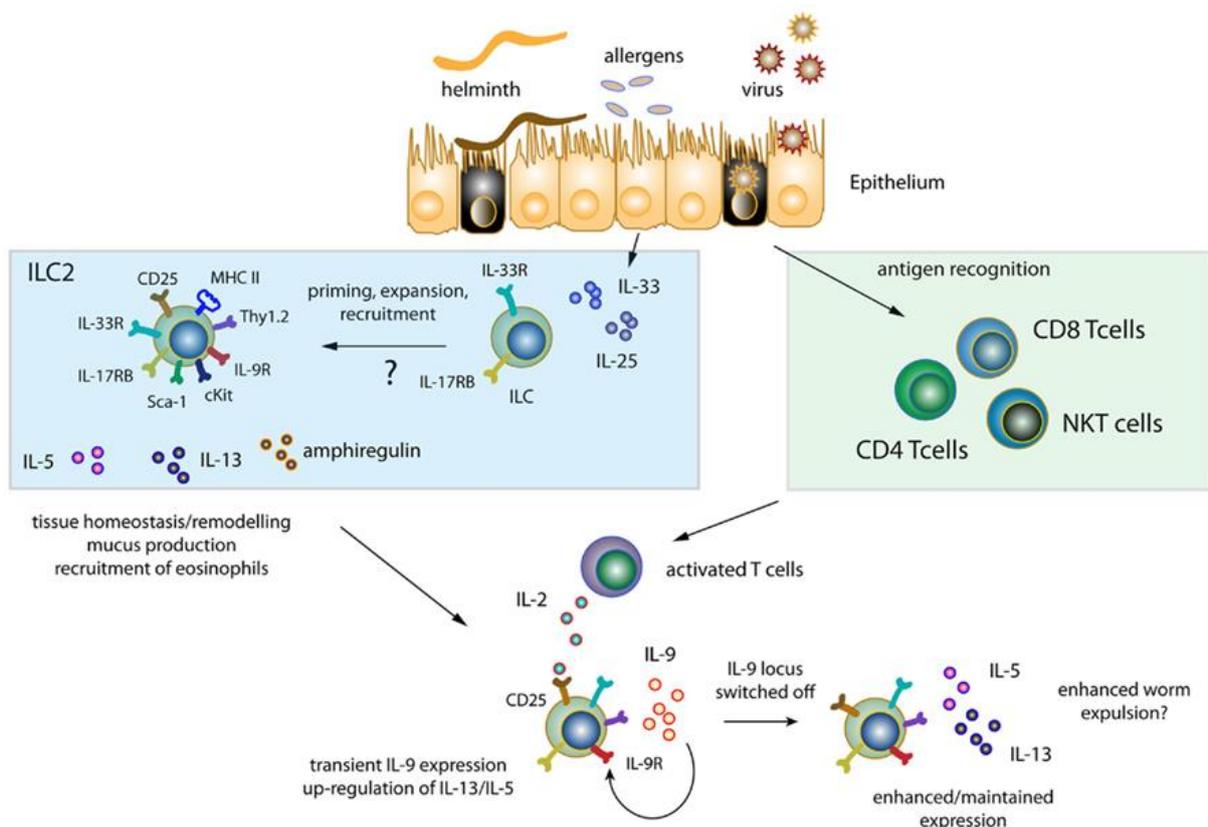


Figure 24. Activation et réponses des ILC2 au niveau de l'épithélium intestinal (d'après Stockinger et Wilhelm, 2011). Les helminthes tels que *N.brasiliensis*, les allergènes et virus entraînent des lésions épithéliales résultant en la sécrétion d'IL-33 et d'IL-25. Les populations d'ILC2 résidentes expriment les récepteurs IL-33R et IL-17RB et répondent ainsi respectivement à l'IL-33 et l'IL-25 en se multipliant et en sécrétant de l'IL-5, de l'IL-13 et de

l'amphiréguline. L'IL-13 induit l'hyperplasie des cellules caliciformes et le recrutement des éosinophiles nécessaires à l'expulsion des parasites. Les lymphocytes T activés par la reconnaissance d'antigènes sécrètent de l'IL-2 qui favorise la prolifération des ILC2 ainsi que leur production d'IL9 qui, de manière autocrine, favorise la sécrétion d'IL-5 et d'IL-13 supplémentaire. L'AREG stimule la régénération épithéliale intestinale.

L'IL-13 conduit alors à l'hyperplasie des cellules caliciformes et l'éosinophilie nécessaires à l'expulsion des parasites (Figure 24 et 25). Le transfert d'ILC2 incapables de sécréter l'IL-13 chez des souris *IL-17br^{-/-}* ne permet pas l'expulsion du ver, montrant ainsi le rôle essentiel de l'IL-13 dérivée des ILC2 dans les mécanismes de défenses vis-à-vis des helminthes (Neill *et al.*, 2010).

Par ailleurs la mise en place de la réponse adaptative Th2 nécessaire à l'expulsion des helminthes est altérée chez les souris déplétées en ILC2. En effet les ILC2 interagissent avec les lymphocytes T via le CMHII et potentialisent ainsi la réponse de type Th2 nécessaire à l'expulsion de *N. brasiliensis*. La délétion du CMHII rend notamment les ILC2 exprimant l'IL-13, incapables d'expulser efficacement *N. brasiliensis*. L'IL-2 sécrété par les lymphocytes T favorise la prolifération des ILC2 ainsi que la production d'IL-13 par celles-ci (Figure 24). L'IL-13 favorise alors la migration des cellules dendritiques au nœud lymphatique drainant afin qu'elles y activent la polarisation Th2. Les ILC2 sont ainsi essentielles à la mise en place de la réponse innée protectrice mais également à la polarisation de l'immunité adaptative de type Th2 nécessaire à la clairance helminthique totale (Oliphant *et al.*, 2014).

Les ILC2 participent aussi à l'homéostasie épithéliale à travers la production d'amphiréguline dont la sécrétion dépend d'une stimulation médiée par l'IL-33 issue des cellules épithéliales lésées. L'AREG se lie alors au niveau de son récepteur EGFR exprimé à la surface des cellules épithéliales intestinales et stimule ainsi la régénération épithéliale intestinale (Kulaylat *et al.*, 2018). Cette cytokine induit également la synthèse des constituants des jonctions serrées et la production de mucus lors d'inflammation colique (Monticelli *et al.*, 2015). Après infection intestinale par l'helminthe *N. Brasiliensis*, l'IL-25 dérivée des cellules tuft stimule la sécrétion d'IL-13 par les ILC2 (Figure 25). L'IL-13 agit alors sur les cellules progénitrices épithéliales cryptiques et stimule leur différenciation en cellules tuft et caliciformes conduisant ainsi à une augmentation de leur nombre au niveau de la barrière intestinale (Figure 25 et 34). La différenciation en cellules tuft permet l'augmentation de « l'epithelial sensing » qui correspond à la détection, au déchiffrement des signaux microbiens

puis à l’instruction d’une réponse spécifique aux cellules immunes par les cellules épithéliales intestinales (Eshleman et Alenghat, 2021 ; Figure 25). La différenciation en cellules caliciformes permet quant à elle une sécrétion plus abondante de mucus (Figure 25). Les ILC2 via leur sécrétion d’IL-13 participent donc au remodelage de la barrière intestinale associé à l’immunité de type Th2 (von Moltke *et al.*, 2016). Par ailleurs, l’IL-13 dérivée des ILC2 favorise l’auto-renouvellement des cellules souches épithéliales intestinales (Zhu *et al.*, 2019 ; Figure 25 et 34).

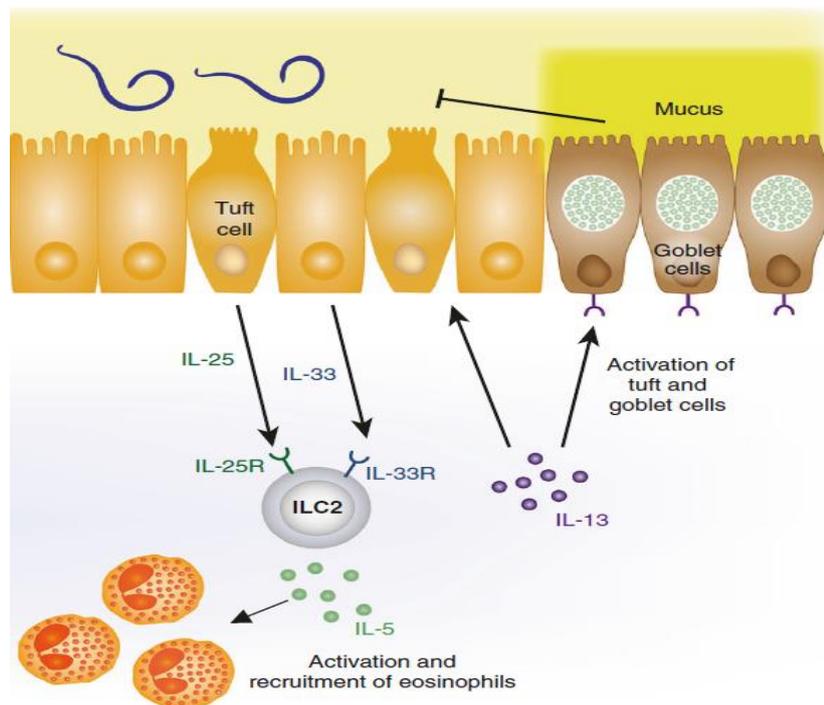


Figure 25. Fonctions des ILC2 lors d’infection helminthique (d’après Seo *et al.*, 2020). Lors d’infection helminthique, la production d’IL-25 par les cellules tuft et celle d’IL-33 par les cellules épithéliales intestinales lésées, augmentent et stimulent la sécrétion d’IL-13 et d’IL-5 par les ILC2. L’IL-5 favorise le recrutement et l’activation des éosinophiles et l’IL-13 induit la production de mucus par les cellules caliciformes ce qui favorise l’expulsion des helminthes.

La délétion sélective de T-bet dans les ILC favorise une réponse de type Th2 conférant ainsi une réponse protectrice contre les parasites intestinaux tels que *Trichinella spiralis*. En effet, le nombre d’ILC2 est augmenté chez les souris déficientes en facteur de transcription T-bet, ce qui semble favoriser une expulsion plus précoce du parasite *T. spiralis*.

La signalisation induite par IL-33 sécrétée par les cellules épithéliales lésées via l’action des ILC2, est un mécanisme critique de défense lors de colite médiée par *Clostridium difficile*. L’IL-

33 active les ILC2 dans le colon et ainsi les voies de réparation de type Th2 qui protègent des lésions épithéliales médiées par les toxines bactériennes (Frisbee *et al.*, 2019). Lors d'infection par *C. difficile*, l'expression d'IL-33 augmente à la suite de l'interaction PRRs-PAMPs à la surface des cellules épithéliales. L'IL-33 sécrétée active alors les ILC2 qui augmentent ainsi leur production d'IL-13 (Figure 25). L'IL-13 stimule par la suite, la production de mucus par les cellules caliciformes et améliore ainsi les fonctions de la barrière épithéliale intestinale (Figures 25 et 26). La stimulation des ILC2 par l'IL-33 augmente aussi la production d'IL-5 par ces dernières (Figures 25 et 26). L'IL-5 joue un rôle essentiel pour la survie des éosinophiles intestinaux et cette cytokine semble positivement corrélée à la sévérité de l'infection. Par ailleurs chez l'homme, de faibles taux circulants d'éosinophiles sont associés à un faible pronostic lors d'infection par *C. difficile* (Kulaylat *et al.*, 2018). En effet certaines études ont mis en évidence le rôle clé des éosinophiles lors d'infection par *C. difficile*. Les ILC2 en intégrant les alarmines épithéliales IL-25 et IL-33 participent donc à la réponse antibactérienne en cas d'infection à *C. difficile* en promouvant une réponse immune de type Th2 et donc la réparation tissulaire, les fonctions de la barrière épithéliale ainsi que l'activation des éosinophiles.

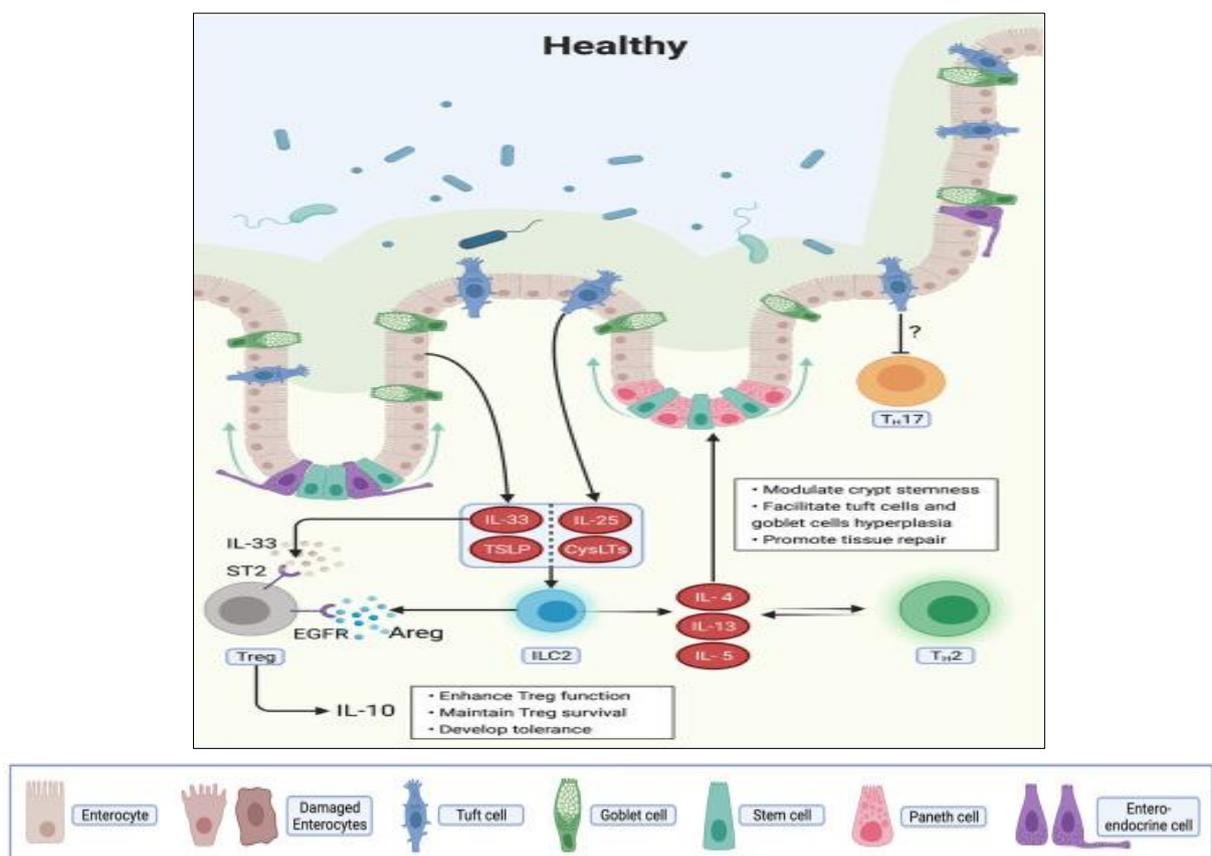


Figure 26. Réponse immune de type Th2 médiée par les lymphocytes Th2 et les ILC2 en conditions d'homéostasie (d'après Stockinger et Wilhelm, 2011). En conditions d'homéostasie, les cytokines de type Th2

IL-4, IL-13 et IL-5 produites par les ILC2 et les Th2 orchestrent l'homéostasie épithéliale. La réponse immune de type Th2 favorise la multiplication des cellules souches cryptiques, la différenciation des cellules épithéliales en cellules tuft et en cellules caliciformes ainsi que la réparation tissulaire indispensable au maintien d'une couche de mucus efficace et de l'intégrité de la barrière. Les alarmines IL-33, IL-25, TSLP sécrétées par les cellules épithéliales activent les ILC2 et favorisent la mise en place d'un environnement tolérogène via activation des T-reg.

3. Implications des ILC3

Les ILC3 constituent le sous-type d'ILC le plus abondant au niveau du tractus digestif et sont particulièrement représentées au niveau de l'iléon et du colon (Kim *et al.*, 2016). Dans l'intestin sain les ILC3 présentent de nombreux mécanismes dépendants des cytokines et des récepteurs de surface cellulaire pour maintenir un contrôle homéostatique de l'immunité intestinale. Une des fonctions majeures des ILC3 est de maintenir l'intégrité de la barrière intestinale dans un environnement où se déroule un bras de fer constant entre renforcement et inhibition des réponses immunitaires contre le microbiote.

La détection d'antigènes bactériens par les cellules mononucléées CX3CR1+ et les cellules dendritiques mènent à la sécrétion d'IL-23 ou d'IL-1 β dans l'intestin par ces dernières. Ces cytokines stimulent les ILC3 à produire leurs cytokines effectrices IL-22, GM-CSF et IL-17. L'IL-22 est la cytokine la plus importante en termes d'immunité innée et de protection de la barrière épithéliale. En effet, l'IL-22 est un membre de la famille des cytokines IL-10 (Ouyang *et al.*, 2011 ; Figure 27).

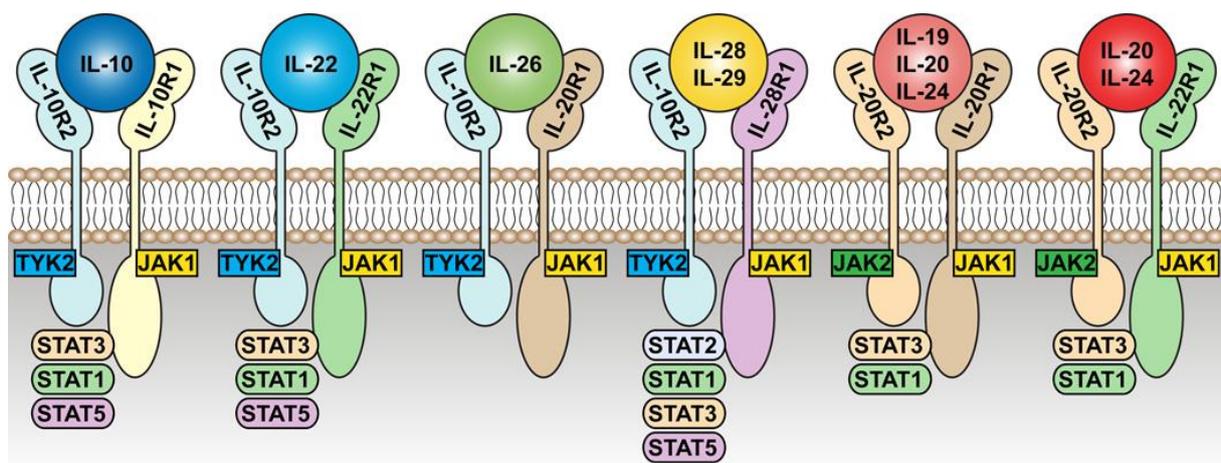


Figure 27. Récepteurs et molécules JAK-STAT de la famille des cytokines IL-10 (d'après Dudakov *et al.*, 2015). L'IL-22 appartient à la famille des cytokines IL-10. Chaque cytokine de cette famille partage des caractéristiques communes au niveau de leur récepteur cellulaire de surface. L'IL-22R est composé de deux sous-unités : la sous-

unité IL-10R2 commune aux récepteurs à l'IL-10, l'IL-26, l'IL-28 et l'IL-29 et la sous-unité IL-22R1. L'IL-22R1 peut également s'apparier à la sous-unité IL-20R2 afin de former le récepteur à l'IL-20 et à l'IL-24. L'IL-20 et l'IL-24 peuvent également se lier au récepteur à l'IL-19 constitué des sous-unités IL-20R1 et IL-20R2. La transduction de signalisation de chacun de ces récepteurs se fait via les voies de signalisation JAK-STAT.

Contrairement à la plupart des cytokines qui ciblent les cellules hématopoïétiques, l'IL-22 agit principalement sur les cellules épithéliales et les fibroblastes de nombreux tissus (Wolk *et al.*, 2004). Le maintien de la barrière épithéliale médié par l'IL-22 implique le soutien de l'intégrité structurale de la muqueuse et son activation fonctionnelle (Figure 28). Cette cytokine est sécrétée principalement par les lymphocytes T helper CD4+, les lymphocytes T $\gamma\delta$, les NK, les LTi et les ILC3 (Sabat *et al.*, 2014).

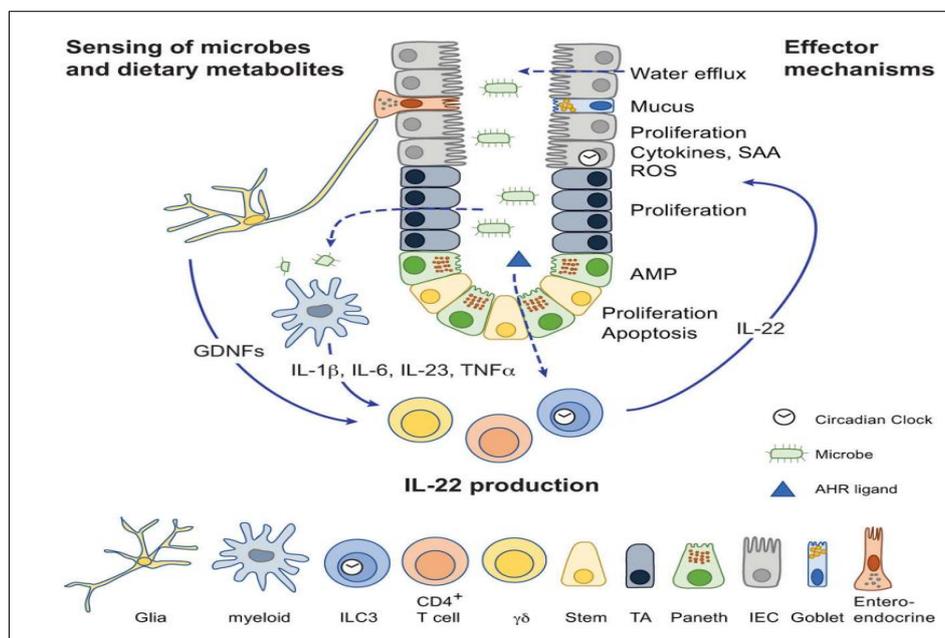


Figure 28. Rôles de l'IL-22 dans l'intestin en conditions d'homéostasie (d'après Keir *et al.*, 2020). Schéma d'une crypte épithéliale intestinale composée de nombreux types cellulaires. A gauche, on retrouve les mécanismes qui conduisent à la stimulation de la production d'IL-22 par les ILC3, les lymphocytes T CD4+ et les lymphocytes T $\gamma\delta$. A droite, on retrouve les fonctions effectrices de l'IL-22 au niveau des différents types cellulaires. Goblet cell : cellule caliciforme, IEC : cellule épithéliale intestinale, Stem cell : cellule souche, TA : cellule transit-amplifying.

L'IL-22 fournit un soutien direct aux cellules épithéliales intestinales en induisant l'expression de gènes régulant la prolifération des cellules souches intestinales, des cellules transit-amplifying (intermédiaire cellulaire entre la cellule souche et la cellule différenciée lors de la régénération tissulaire (Hsu *et al.*, 2014)), la cicatrisation et l'apoptose (Aparicio-Domingo *et al.*, 2015 ; Lindemans *et al.*, 2015 ; Figure 28). L'IL-22 régule également les

jonctions serrées entre les cellules épithéliales intestinales (Figure 28) puisqu'elle régule à la hausse l'expression de la protéine de jonctions serrée claudine-2 en activant la voie de signalisation JAK/STAT (Wang *et al.*, 2017). Cette expression augmentée de claudine-2 conduit à l'augmentation de la perméabilité intestinale lors d'infection bactérienne à *Citrobacter rodentium* et donc à l'apparition d'une diarrhée qui pourrait favoriser l'élimination des pathogènes (Tsai *et al.*, 2017).

L'IL-22 fournit également un soutien fonctionnel à la barrière en induisant la production de peptides antimicrobiens tels que les défensines, les molécules de la famille Reg et les protéines S100 (Liang *et al.*, 2006 ; Zheng *et al.*, 2008 ; Sanos *et al.*, 2011) (Figure 28). Lors d'inflammation colique, l'IL-22 induit également la production de mucines (Muc1,3,10, 13) nécessaire à la formation d'une couche protectrice de mucus entre l'épithélium et le contenu luminal (Sugimoto *et al.*, 2008). L'administration d'IL-22 augmente le nombre de cellules caliciformes au niveau de la muqueuse intestinale. En effet, l'hyperplasie de ces cellules en réponse à l'infection helminthique est diminuée chez les animaux déficients en IL-22 (Turner *et al.*, 2013b).

Dans l'intestin il a été démontré que les interactions dépendantes de l'IL-22 entre les ILC3 et les cellules épithéliales influencent la composition du microbiote intestinal chez la souris, résultant en une augmentation de la résistance de l'hôte à la colonisation par des microorganismes pathogènes (Sonnenberg, 2014 ; Penny *et al.*, 2018). L'IL-22 participe donc à limiter la dissémination des micro-organismes luminaux (Sonnenberg, 2014 ; Penny *et al.*, 2018).

L'IL-22 est également associée à l'immunité antimicrobienne. En effet, l'IL-22 intestinale est nécessaire à l'orchestration de l'immunité antibactérienne dirigée contre *C. rodentium* et les ILC3 sont la source majeure d'IL-22 nécessaire à la résistance initiale contre l'infection (Sonnenberg, 2014). Cependant cette production précoce d'IL-22 nécessite la vitamine D. En effet chez les souris D-, déficitaires en vitamine D, infectées par *C.rodentium*, un nombre diminué d'ILC3 au sein de la muqueuse intestinale ainsi qu'une production moindre d'IL-22 associés à une sensibilité augmentée au pathogène, s'observent. Ainsi la vitamine D est nécessaire au développement, à la multiplication des ILC3 et à la production d'IL-22 protectrice contre le pathogène *C. rodentium* (Lin *et al.*, 2019).

L'expression d'IL-22 par les ILC3 est aussi contrôlée par AhR, un facteur de transcription ligand-dépendant activé par divers ligands endogènes notamment par certains antigènes alimentaires ou issus du microbiote ou encore des xénobiotiques. Le facteur AhR est un élément critique de la production de l'IL-22 par les ILC3 car c'est un régulateur direct de l'expression du gène codant pour l'IL-22 mais aussi du développement des ILC3. En effet les ILC RORyt+ AhR- produisent moins d'IL-22 à la fois par inhibition directe de la transcription du gène IL-22 et par baisse de réponse des ILC3s à l'IL-23 (Qiu *et al.*, 2012).

L'IL-22 produite par les ILC3 permet de limiter la translocation bactérienne et l'inflammation systémique qui en découlerait, en maintenant les pathogènes opportunistes du microbiote anatomiquement confinés à la lumière intestinale. L'IL-22 produite par les ILC3 joue un rôle critique dans la protection systémique contre les bactéries pathobiontes qui se transloquent vers la circulation après infection par le pathogène *C. difficile*. Les pathobiontes sont des organismes appartenant à la flore commensale normale qui se multiplient et deviennent pathogènes sous certaines conditions environnementales ou génétiques spécifiques (Jochum et Stecher, 2020). En effet, les souris dépourvues d'IL-22 ou d'ILC3, présentent une intégrité de barrière perturbée et ne peuvent donc pas contenir anatomiquement dans la lumière intestinale les bactéries commensales menant ainsi à leur translocation (Sonnenberg *et al.*, 2012). L'infection par *C. difficile* induit la production d'IL-22 et les souris *Il22*^{-/-} infectées présentent un nombre élevé de pathobiontes au niveau des organes extra-intestinaux en dépit d'une charge pathogène et de lésions intestinales induites comparables entre le phénotype sauvage témoin et le phénotype *Il22*^{-/-}. Chez les souris mutantes, les pathobiontes sont hautement pathogènes dans le sang et montrent une résistance augmentée à la phagocytose médiée par le complément. L'administration d'IL-22 aux souris *Il22*^{-/-} améliore l'élimination des pathobiontes en augmentant la phagocytose bactérienne par l'augmentation de l'expression et la liaison des bactéries au facteur C3 du complément. Les ILC3 en produisant l'IL-22, participent donc à l'élimination spécifique des pathobiontes des organes extra-intestinaux via une régulation à la hausse du complément (Hasegawa *et al.*, 2014).

La dérégulation du confinement anatomique des bactéries commensales est associée à l'apparition d'une inflammation systémique chronique mais également à certaines maladies chroniques sévères chez l'homme telles que la maladie de Crohn. Les souris déplétées en ILC3

présentent une inflammation systémique associée à une dissémination périphérique de bactéries du genre *Alcaligenes spp.* Ces bactéries sont associées en conditions normales aux plaques de Peyer (structures très organisées appartenant au tissu lymphoïde associé à l'intestin ou GALT (gut-associated lymphoid tissue) et partageant de très nombreuses caractéristiques anatomiques et fonctionnelles avec les nœuds lymphatique) et la dissémination uniquement de ces bactéries chez les souris déplétées en ILC3, suffit à médier l'inflammation systémique. L'administration d'IL-22 permet l'amélioration de cette inflammation. Les ILC3 sont donc associées, via leur production d'IL-22, à la régulation du confinement anatomique sélectif de bactéries commensales associées spécifiquement aux tissus lymphoïdes intestinaux et limitent ainsi l'inflammation systémique qui découlerait de leur dissémination (Sonnenberg, 2014).

Il existe donc un équilibre précis au niveau du tractus gastro-intestinal entre le microbiote, le système immunitaire et la barrière épithéliale au niveau de laquelle la flore peut induire la production d'IL-22 qui est nécessaire à son confinement anatomique. Une dysrégulation de ce système peut conduire au développement de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) telles que la maladie de Crohn (MC) ou la recto-colite hémorragique (RCH). Par ailleurs la production d'IL-17 par les ILC3s est un mécanisme de défense centrale contre les réponses antifongiques notamment contre le pathogène opportuniste *Candida albicans* (Gladiator *et al.*, 2013 ; Figure 29). En effet, lors d'infection à *C. albicans*, les ILC sécrétant l'IL-17 permettent le contrôle de l'infection. Dans un modèle murin de candidose oropharyngée, il a été montré que l'IL-17A et l'IL-17F, cytokines cruciales pour l'élimination de l'agent pathogène, sont produites rapidement lors de l'infection de façon dépendante de l'IL-23 (Gladiator *et al.*, 2013 ; Figure 29). Les ILC3 muqueuses représentent la source principale de ces cytokines en réponse à l'infection par *C.albicans*. En effet, l'absence d'ILC3 conduit à l'échec du contrôle de l'infection. Les ILC3 sont donc essentielles et suffisantes à la mise en place de l'immunité protectrice médiée par l'IL17 lors d'infection fongique de la muqueuse orale (Gladiator *et al.*, 2013).

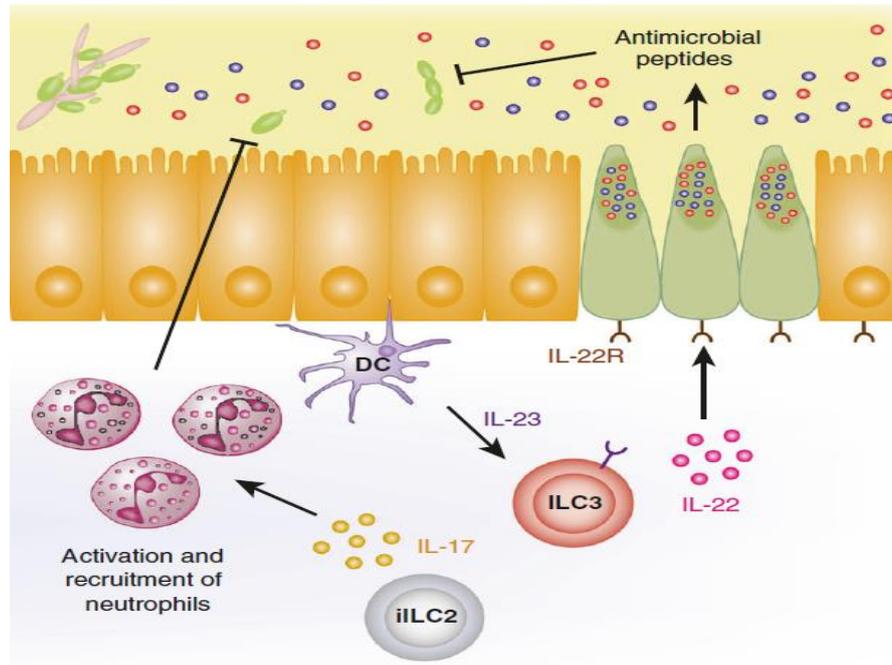


Figure 29. Fonctions des ILC3 lors d'infection fongique (d'après Seo *et al.*, 2020). Lors d'infection fongique de l'épithélium digestif, l'IL-23 sécrété par les cellules dendritiques active la production d'IL-22 et d'IL-17 par les ILC3. L'IL-22 et l'IL-17 induisent la production de peptides antimicrobiens par les cellules de Paneth et le recrutement et l'activation de neutrophiles respectivement. Les iILC2 peuvent également participer à la production d'IL-17 afin d'éliminer l'infection fongique.

En outre, une production modérée d'IL-17 permet le recrutement de neutrophiles qui participent aux défenses de la barrière épithéliale via la production de dérivés réactifs de l'oxygène (ROS) et d' α -défensines (Figure 29).

La production d'IgA (immunoglobuline A) au niveau des muqueuses contribue à la protection contre les pathogènes et participe au contrôle de la composition du microbiote intestinal. La lymphotoxine soluble α (sLT α 3) produite par les ILC3 permet de réguler le « T cell homing » intestinal et ainsi contrôle la production d'IgA dépendante des cellules T dans la lamina propria. En effet, l'ablation de la lymphotoxine α dans les ILC3 conduit à l'abrogation de la production d'IgA dans l'intestin et à l'altération de la composition du microbiote (Kruglov *et al.*, 2013). Les lymphocytes B (LB) localisés au niveau des plaques de Peyer et activés par des antigènes dérivés du microbiote ou étrangers, sont attirés au niveau du dôme de cellules épithéliales au niveau duquel ils interagissent avec les cellules dendritiques CD11b⁺ (Gros *et al.*, 2008 ; Reboldi *et al.*, 2016). Ces cellules expriment l'intégrine $\alpha\beta$ 8 qui favorise l'activation du TGF β en sa forme active au sein des LB (Travis et Sheppard, 2014 ; Reboldi *et al.*, 2016). Le TGF β sécrété par les LB se lie alors à son récepteur le TGF β R à la surface des LB et cette liaison

active des voies de signalisation conduisant à la commutation isotypique et à la production d'IgA par les LB (Gros *et al.*, 2008 ; Reboldi *et al.*, 2016). Or cette population de cellules dendritiques CD11b⁺ est maintenue par l'interaction entre lymphotoxine β liée à la membrane (LT α 1 β 2) sécrétée par les ILC3 localement et son récepteur LT β R à la surface des cellules dendritiques (Reboldi *et al.*, 2016). Ainsi, Les ILC3, par leur production de LT α 1 β 2, participent au contrôle des fonctions des cellules dendritiques localisées au niveau des plaques de Peyer et jouent ainsi un rôle majeur dans la production d'IgA indépendante des LTh au niveau de la muqueuse intestinale (Reboldi *et al.*, 2016). Les ILC3 participent donc à la synthèse d'IgA au niveau de la muqueuse intestinale et donc au contrôle de la composition, du confinement anatomique du microbiote intestinal et à l'homéostasie muqueuse (Reboldi *et al.*, 2016).

Par ailleurs, les ILC3 régulent les interactions entre lymphocytes T folliculaires helper et LB afin d'éviter une réponse IgA excessive. En effet, les IgA produites par les plasmocytes participent à diriger la composition et la distribution géographiques des communautés bactériennes le long du tractus gastro-intestinal (Nakajima *et al.*, 2018). Les ILC3 résidentes au niveau des zones interfolliculaires des nœuds lymphatiques mésentériques (Mackley *et al.*, 2015) présentent l'antigène au lymphocyte T helper folliculaire via l'expression du CMHII et limitent ainsi leur activation conduisant à une diminution de la commutation isotypique vers la classe des IgA au sein des LB (Melo-Gonzalez *et al.*, 2019). L'absence d'ILC3 présentatrices d'antigène conduit à une augmentation du recouvrement sélectif de certaines bactéries résidentes coliques par les IgA et donc à une réponse immune exagérée envers ces micro-organismes (Melo-Gonzalez *et al.*, 2019). La régulation de la production d'IgA colique par les ILC3 joue ainsi un rôle important dans le contrôle de l'homéostasie intestinale en limitant une réponse excessive envers le microbiote intestinal. Néanmoins les résultats d'une étude récente de Zheng *et al.*, 2021 semblent remettre en question le caractère indispensable des ILC3 et de la signalisation TGF β (Chun *et al.*, 2019) pour la génération de plasmocytes sécréteurs d'IgA indépendante des lymphocytes T. L'étude a mis en évidence une production de plasmocytes sécréteurs d'IgA indépendante des lymphocytes T helper et des ILC helper. L'étude a par ailleurs permis de mettre en lumière la contribution majeure des cellules CCR6⁺ NKp46⁻ LTi-like ILC3 à l'accumulation et au maintien des LB au niveau de l'intestin.

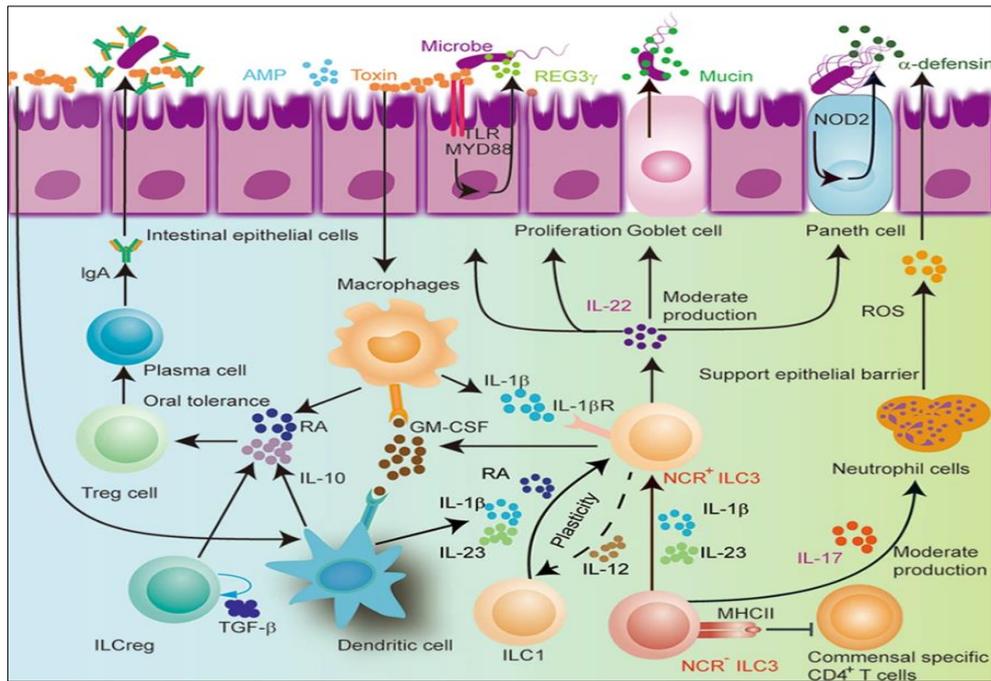


Figure 30. Maintien de l'homéostasie de la barrière intestinale médiée par les ILC3 (d'après Zeng *et al.*, 2019). Les macrophages stimulés par les bactéries luminales sécrètent de l'IL-1 β . La liaison de l'IL-1 β à son récepteur à la surface des ILC3 conduit à leur production d'IL-22, IL-17 et GM-CSF. Le GM-CSF déclenche la production d'acide rétinoïque et d'IL-10 par les macrophages et cellules dendritiques. L'IL-10 et l'acide rétinoïque agissent comme facteurs régulateurs de l'homéostasie des LTreg qui participent à la tolérance orale. L'IL-22 produite par les ILC3 favorise l'intégrité de la barrière épithéliale notamment en stimulant la production de peptides antimicrobiens et de mucus par les cellules épithéliales. La production modérée d'IL-17 par les ILC3 permet le recrutement de neutrophiles qui participent aux défenses de la barrière épithéliale via la production de défensines et de ROS. L'interaction entre le CMHII exprimé à la surface des ILC3 et les lymphocytes T CD4+ spécifiques des bactéries commensales conduit à l'apoptose de ces derniers. Ainsi les ILC3 participent à la tolérance vis-à-vis du microbiote digestif.

Les ILC3 et les phagocytes mononucléés régulent mutuellement leur activation et fonctions (Figure 30). En réponse à l'IL-1 β sécrété par les macrophages sous l'influence de signaux microbiens, les ILC3 sécrètent le TNF α , l'IL-6 et le GM-CSF (Figure 30). Les ILC3 sont ainsi la source principale intestinale de GM-CSF (Figure 30 et 34). Le GM-CSF est un régulateur crucial des phagocytes mononucléés qui contribue à leur maintien et à leur fonction d'induction de la différenciation des LTreg intestinaux (Figure 30). L'ablation du GM-CSF altère le nombre de macrophages et de cellules dendritiques mais également leur capacité à produire des facteurs régulateurs tels que l'acide rétinoïque et l'IL-10 (Figure 30). Ceci conduit à l'altération de l'homéostasie des LTreg au niveau du colon. L'administration de GM-CSF augmente la fréquence des LTreg dans l'intestin tandis que l'ablation de la signalisation dépendante d'IL-1 β dans les ILC3 abroge la tolérance orale aux antigènes alimentaires et compromet l'homéostasie des LTreg *in vivo* (Mortha *et al.*, 2014). L'interaction entre phagocytes

mononucléés résidents intestinaux et ILC3 sécréteurs de GM-CSF, modulée par la flore commensale, est donc un régulateur clé de l'homéostasie des LTreg intestinaux. La perturbation de cet axe altère la fonction des phagocytes mononucléés et entraîne une tolérance altérée aux antigènes alimentaires. Les ILC3 sécréteurs de GM-CSF jouent ainsi un rôle fondamental dans le maintien de la tolérance intestinale (Figure 30).

L'IL-2 est une cytokine nécessaire à la prévention de l'inflammation chronique du tractus gastro-intestinal. Les effets protecteurs de l'IL-2 impliquent la génération, le maintien et le fonctionnement des LTreg. Cependant la délétion de l'IL-2 dans les LT n'entraîne pas la diminution du nombre de LTreg au niveau de l'intestin grêle. En effet, au niveau de l'intestin grêle ce sont les ILC3 qui représentent la source majeure d'IL-2. La sécrétion de l'IL-2 par les ILC3 est stimulée par l'IL-1 β produite par les macrophages à la suite de l'activation des voies MyD88 et NOD2 par les micro-organismes luminaux. Les ILC3, via leur sécrétion d'IL-2 sont ainsi essentielles au maintien des LTreg et donc à l'homéostasie et la tolérance au niveau de l'intestin grêle.

Les LTreg préviennent les colites médiées par les ILC3 de façon dépendante de l'IL-10. En effet, l'IL-22 produite par les ILC3 permet le maintien de l'homéostasie intestinale mais est également associée au développement de MICI. Les LTreg inhibent la production d'IL-23 et d'IL-1 β par les macrophages intestinaux limitant ainsi les stimuli responsables de la production d'IL-22 par les ILC3 (Bauché *et al.*, 2020).

Les réponses pathologiques des LT CD4+ vis-à-vis du soi sont limitées via la présentation par le CMHII d'antigènes du soi à la surface des cellules épithéliales thymiques. L'interaction entre le TCR du LT CD4+ auto-réactif et l'auto-antigène présenté par le CMHII entraîne la délétion clonale de ces lymphocytes par le mécanisme de sélection négative. La dérégulation de cette sélection négative est à l'origine du développement de maladies auto-immunes (Klein *et al.*, 2014). Les LT CD4+ spécifiques des bactéries commensales impliquées dans le développement de MICI ne subissent pas cette sélection négative au sein du thymus et rejoignent ainsi la périphérie et les nœuds lymphatiques. Or les antigènes issus du microbiote intestinal sont continuellement échantillonnés par les cellules dendritiques qui se chargent de les présenter aux LT CD4+ au sein des nœuds lymphatiques drainants. L'activation des LT CD4+ spécifiques des bactéries commensales est en partie limitée par les LTreg, la production d'IgA ainsi que par le maintien d'une barrière intestinale fonctionnelle. Par ailleurs

les ILC3 expriment le CMHII et cette expression est régulée de façon similaire à celle des cellules épithéliales thymiques. La délétion génétique du CMHII au sein des ILC3 résulte en une inflammation intestinale médiée par les LT CD4+ (Hepworth *et al.*, 2013). Ceci suggère donc une autre voie de contrôle des LT CD4+ spécifiques des bactéries commensales. En effet, l'interaction entre le CMHII des ILC3 et le TCR des LT CD4+ spécifiques du microbiote conduit à la mort cellulaire de ces derniers. Ainsi les ILC3 exprimant le CMHII participent au contrôle de l'homéostasie intestinale et à la tolérance intestinale en induisant l'apoptose des LT CD4+ spécifique des bactéries commensales via un mécanisme similaire à la sélection négative thymique (Hepworth *et al.*, 2015).

Les ILC3 expriment des niveaux élevés de la molécule présentatrice de lipides CD1b à leur surface. Les ILC3 peuvent donc internaliser et charger des lipides sur le CD1b et les présenter aux lymphocytes NKT. L'interaction entre le TCR et le CD1b active les ILC3 et stimule leur production d'IL-22 qui joue un rôle central dans le fonctionnement et l'intégrité de la barrière épithéliale ainsi que dans la réparation tissulaire (Saez de Guinoa *et al.*, 2017). L'intégration par les ILC3, des signaux obtenus via le CD1b associés aux cytokines locales (via l'IL-23 par exemple), peut ainsi contribuer au maintien de l'homéostasie et à la régulation des réponses immunes. En détectant l'environnement via des interactions lipides microbiens-CD1b, les ILC3s apportent une contribution importante au maintien de la fonction de la barrière intestinale (Saez de Guinoa *et al.*, 2017).

Les ILC3 participent également à l'homéostasie intestinale via régulation de la fucosylation des cellules épithéliales (Figure 31 et 34).

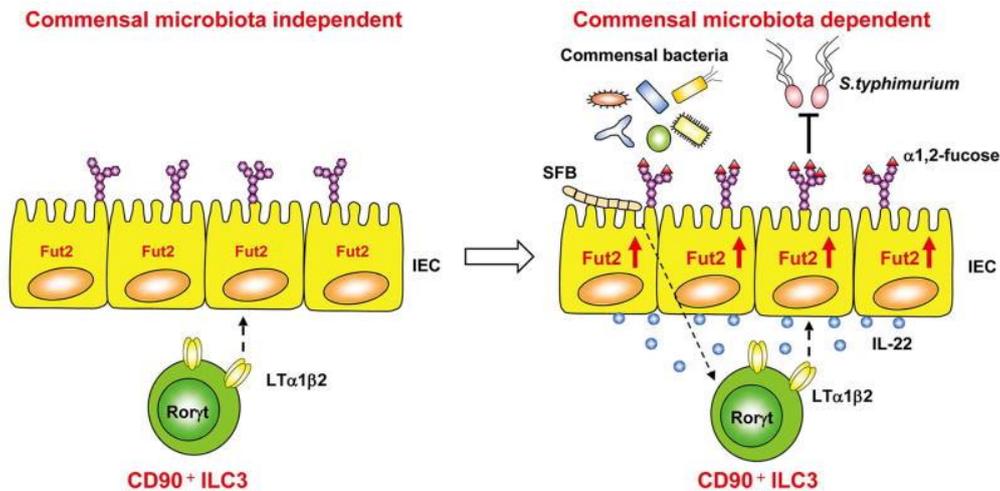


Figure 31. Induction et régulation de la fucosylation épithéliale intestinale par les ILC3 (d'après Goto *et al.*, 2014). Les ILC3 sécrétrices d'IL-22 et de LT α 1 β 2 sont nécessaires à l'induction et à la régulation de la fucosylation épithéliale. Cette fucosylation épithéliale médiée par les ILC3 peut se faire dépendamment et indépendamment du microbiote intestinal. Les bactéries commensales dont les SFB (bactéries segmentées filamenteuses) stimulent la production d'IL-22 par les ILC3 CD90+. L'IL-22 induit alors la synthèse de l'enzyme Fut2 au sein des cellules épithéliales. Les ILC3 induisent également la synthèse de Fut2 indépendamment du microbiote grâce à la sécrétion de lymphotoxine LT α 1 β 2. La fucosylation épithéliale favorise la résistance de l'hôte à l'infection par le pathogène *S. typhimurium*.

Certaines bactéries commensales, et en particulier celles du genre *Bacteroides*, sont capables d'utiliser le fucose comme source d'énergie ou de l'incorporer à certains composants bactériens comme les polysaccharides capsulaires. La fucosylation fournit donc un avantage sélectif de survie aux bactéries commensales vis à vis des bactéries pathogènes au sein de l'environnement compétitif qu'est la lumière intestinale. L'altération de la fucosylation conduit à une sensibilité augmentée de l'hôte aux infections par certaines bactéries pathogènes telles que *S. typhimurium* ou *C. rodentium* (Goto *et al.*, 2014 ; Figure 31). Les ILC3 induisent l'expression de la Fut2 qui catalyse la fucosylation au sein des cellules épithéliales intestinales murines. Cette induction requiert l'IL-22 et les lymphotoxines produites par les ILC3. En effet, l'IL-22 produit par les ILC3 est nécessaire et suffisante à l'induction de la fucosylation épithéliale lorsque les ILC3 sont stimulées de façon appropriée par le microbiote et notamment par les bactéries segmentées filamenteuses (SFB) qui prédominent au sein de l'iléon (Goto *et al.*, 2014). Une Fut2 défectueuse résulte en une sensibilité augmentée à *C. albicans* chez la souris ainsi qu'à l'altération de la diversité et de la composition du microbiote

intestinal chez l'homme (Hurd et Domino, 2004 ; Cheng *et al.*, 2021). Par ailleurs le niveau de fucosylation épithéliale est drastiquement réduit en conditions de déficit en LT α (Goto *et al.*, 2014). Les ILC3 participent donc au maintien d'un microenvironnement intestinal adéquat en favorisant la mise en place d'un environnement mutuellement bénéfique au microbiote et à l'hôte (Pickard *et al.*, 2014).

Le microbiote influence directement les réponses des ILC3 via des « sensing-receptors » (Constantinides, 2018). Les ILC3 du colon expriment le récepteur FFAR2 (Free Fatty Acid Receptor 2) qui détecte les métabolites microbiens (Chun *et al.*, 2019 ; Figure 32).

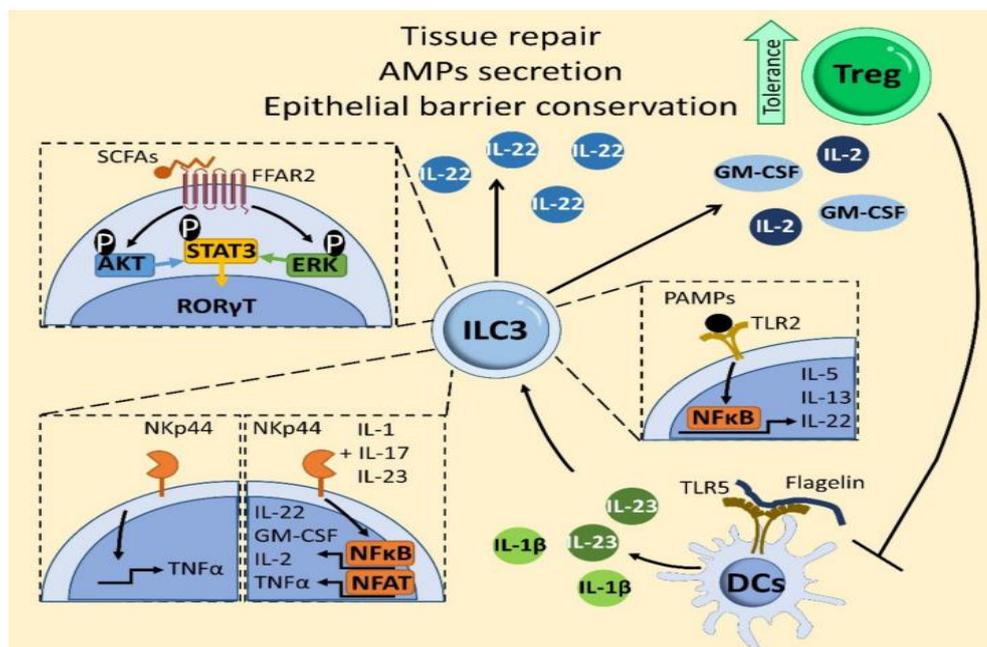


Figure 32. Interactions entre ILC3 et microbiote en conditions d'homéostasie intestinale (d'après Saez *et al.*, 2021). Certains acides gras à courtes chaînes (SCFA ou Short Chain Fatty Acid) sont reconnus par les ILC3 qui expriment le récepteur FFAR2. Cette interaction déclenche la production d'IL-22 par les ILC3 via stimulation des voies de signalisation AKT-STAT3 et ERK-STAT3. L'interaction entre le TLR2 exprimé à la surface des ILC3 et certains PAMPs issus du microbiote conduit à la production dépendante de NF- κ B, des cytokines IL-5, IL-13 et IL-22. La stimulation des cellules dendritiques via certains PAMPs tel que la flagelline qui interagit avec le TLR5, conduit à la production par ces cellules d'IL-23 et d'IL-1 β . Ces cytokines stimulent alors la production d'IL-22, IL-2 et GM-CSF par les ILC3. L'activation du récepteur NKp44 à la surface des ILC3 favorise leur production de TNF α . Cette activation en présence d'IL-1, IL-17 et IL-23 augmente la production par les ILC3 d'IL-22, GM-CSF, IL-2 et TNF- α via un mécanisme dépendant des facteurs de transcription NF- κ B et NFAT. L'IL-22 sécrétée par les ILC3 participe au maintien de l'homéostasie intestinale en favorisant sa réparation et la production de peptides antimicrobiens notamment. L'IL-2 et le GM-CSF sécrétés par les ILC3 favorisent l'homéostasie des Treg qui régulent en retour la production d'IL-23 et d'IL-1 β par les cellules dendritiques.

Les micro-organismes résidents produisent notamment des acides gras à courtes chaînes (tels que l'acide acétique, propionique et butyrique) via la fermentation anaérobie

des carbohydrates non digérés par l'hôte, capables d'interagir avec le récepteur FFAR2 (Rooks et Garrett, 2016) (Figure 32). La délétion de FFAR2 dans les ILC3 diminue leur prolifération colique ainsi que la production d'IL-22 (Chun *et al.*, 2019). Ceci conduit à des fonctions épithéliales altérées, caractérisées par des protéines du mucus et des peptides antimicrobiens altérés ainsi qu'à une sévérité augmentée des lésions coliques et à une sensibilité accrue aux infections bactériennes chez les souris ILC3 *Ffar2*^{-/-} (Chun *et al.*, 2019). En effet, l'activation du récepteur FFAR2 réduit la sévérité des colites et améliore le score corporel des souris infectées par *C. rodentium*. Ainsi la stimulation de FFAR2 augmente la prolifération d'ILC3 *in situ*, la production d'IL-22 et l'accumulation d'ILC3 dans les tissus lymphoïdes associés au colon. (Chun *et al.*, 2019).

Les acides gras à courtes chaînes produits par le microbiote commensal à partir des fibres alimentaires soutiennent la prolifération des ILC1, ILC2 et ILC3 via la stimulation de leurs GPCRs (récepteurs couplés aux protéines G) (Figure 33). En effet l'interaction entre le GPCR et l'acide gras à courte chaîne active des voies de signalisation et des facteurs nécessaires à la prolifération des ILC (PI3K (phosphoinositide 3-kinase), Stat3, Stat5 et mTOR (mammalian target of rapamycin)).

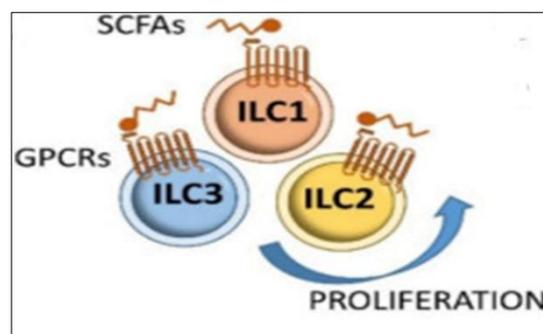


Figure 33. Influence des produits microbiens sur la prolifération des ILC (d'après Saez *et al.*, 2021). Les acides gras à courtes chaînes (SCFAs) produits par le microbiote favorisent une prolifération optimale des ILC1, ILC2, ILC3 via leur fixation à des GPCRs (Regulating G Protein-Coupled Receptors) exprimés à la surface cellulaire.

Les ILC expriment de nombreux GPCRs à leur surface qui détectent les acides gras à courtes chaînes et l'expression de ces récepteurs (notamment FFAR2 et FFAR3) est induite par les acides gras à courtes chaînes eux-mêmes (Sepahi *et al.*, 2021).

Les ILC3s reconnaissent également certains ligands microbiens via l'engagement de NCRs (Natural Cytotoxicity Receptor) tels que NKp46, NKp44 et NKp30 (Barrow *et al.*, 2019). La

stimulation du récepteur NKp44 active sélectivement un programme pro-inflammatoire incluant la production de TNF- α au sein des ILC3 tandis que la stimulation des ILC3 par les cytokines IL-1 et IL-23 produites par les cellules présentatrices d'antigènes conduit plutôt à la sécrétion d'IL-22 (Figure 32). L'activation des ILC3 par les cytokines IL-1, IL-23 et IL-17 associée à l'engagement de NKp44, ont un effet synergique et entraîne une production augmentée d'IL-22, GM-CSF, IL-2 et TNF- α via des mécanismes dépendants des facteurs de transcription NF- κ B (Nuclear Factor-kappa B) et NFAT (Nuclear Factor of activated T-cells) (Figure 32). Les ILC3 peuvent ainsi être activées en l'absence de cytokines et sont capable de produire différents profils cytokiniques en fonction du ou des stimuli activateurs (Glatzer *et al.*, 2013).

Les ILC3 expriment également les TLR1,2,5,6,7 et 9. Associée à une stimulation par l'IL-2 ou l'IL-23, l'interaction PAMPs-TLR2 à la surface des ILC3 conduit à l'activation des voies de signalisation JAK et du facteur de transcription NF- κ B et à la production subséquente d'IL-13 et IL-5 ou d'IL-22 respectivement par les ILC3 (Crellin *et al.*, 2010b ; Figure 32).

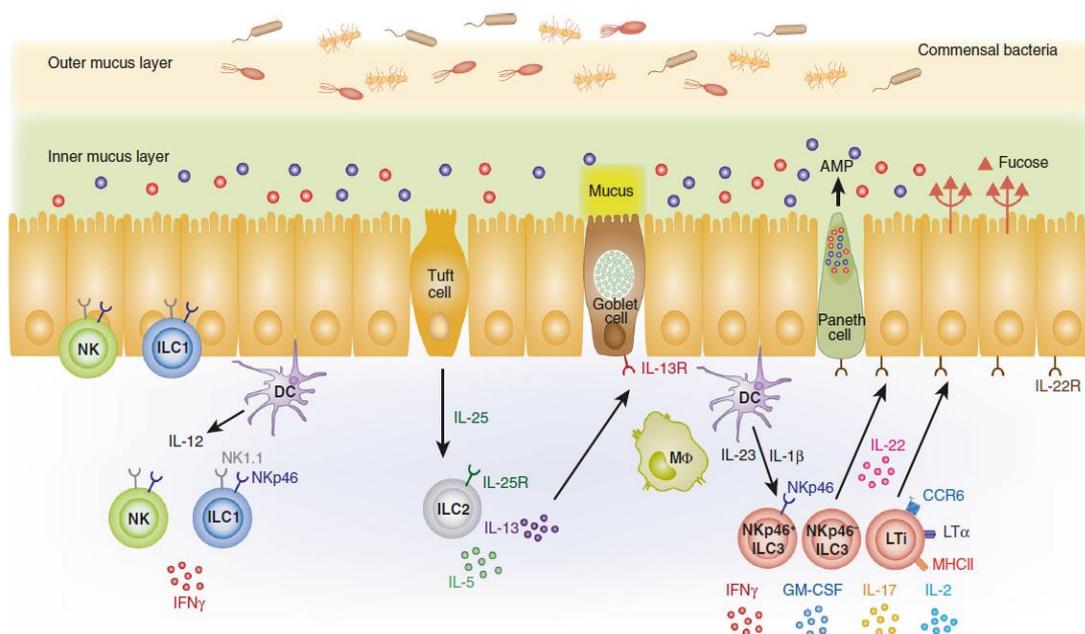


Figure 34. Schéma bilan des rôles des ILC au sein de la muqueuse intestinale à l'état homéostatique (d'après Seo *et al.*, 2020). Les ILC1 et cellules NK se retrouvent principalement au sein de l'épithélium et dans une moindre mesure au sein de la lamina propria. En réponse à l'IL-12 sécrétée par les cellules dendritiques, les ILC1 sécrètent de l'IFN γ . L'expression de l'IL-25R par les ILC2 de la lamina propria leur permet de répondre à l'IL-25 sécrétée par les cellules tuft. Les ILC2 activées par l'IL-25 sécrètent l'IL-5 et l'IL-13 qui favorisent la production de mucus par les cellules caliciformes. Les ILC3 de la lamina propria répondent à l'IL-23 et l'IL-1 β sécrétées par les cellules myéloïdes (macrophages et cellules dendritiques). L'IL-22 produit par les ILC3 en réponse à ces cytokines stimule la sécrétion de peptides antimicrobiens par les cellules de Paneth, la fucosylation de glycoprotéines et glycolipides par les cellules épithéliales. Ces mécanismes participent à maintenir un microbiote équilibré et anatomiquement confiné.

II. Implications pathologiques des ILC au niveau de la barrière intestinale : exemples de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI ou IBD pour Inflammatory Bowel Disease) regroupent deux entités principales que sont la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH) diagnostiquées en fonction de critères cliniques, endoscopiques et histologiques précis (Kökten *et al.*, 2016). 15% des patients atteints de MICI souffrent de colite indéterminée car ne remplissent pas l'ensemble des critères nécessaires au diagnostic de la MC ou de la RCH (Kökten *et al.*, 2016). Ce sont des maladies à expression essentiellement intestinale évoluant par poussées inflammatoires de durées variables entrecoupées de phases de rémission spontanées ou induites par les traitements. Les MICI sont des pathologies multifactorielles complexes impliquant des facteurs génétiques, environnementaux ainsi qu'une dérégulation du microbiote intestinal (Figure 35). L'hypothèse actuelle est une réaction inflammatoire et immunitaire anormale et/ou exagérée vis-à-vis du microbiote intestinal déclenchée et/ou aggravée par des facteurs environnementaux chez des individus génétiquement prédisposés s'exprimant par des lésions des muqueuses et des signes cliniques associés (Kökten *et al.*, 2016 ; Figure 35).

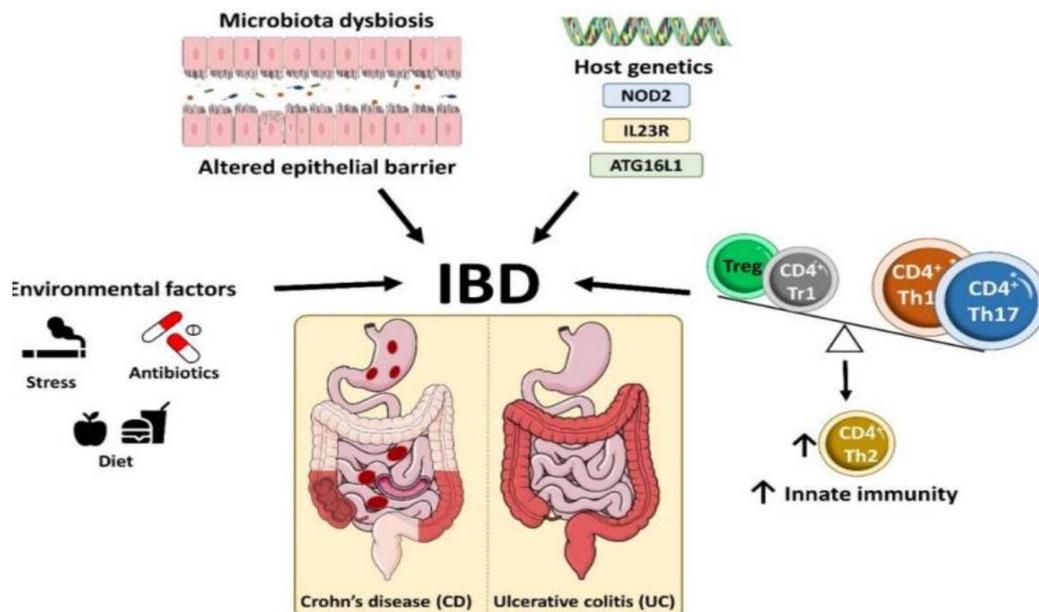


Figure 35. Etiologie des MICI (d'après Saez *et al.*, 2021). Les MICI regroupent deux phénotypes cliniques principaux que sont la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Ces deux entités se distinguent par leurs signes cliniques, la localisation des lésions et leurs caractéristiques histologiques. Les MICI sont des pathologies multifactorielles impliquant des interactions entre facteurs environnementaux, microbiote intestinal, facteurs

immunologiques et prédisposition génétiques. Elles se caractérisent par une barrière dysfonctionnelle, une dysbiose du microbiote et des réponses immunes innées et adaptatives dérégulées.

La RCH et la MC se distinguent par la localisation des lésions et la nature de l'inflammation impliquée (Khor *et al.*, 2011). Lors de RCH, la muqueuse colique est l'unique région du tube digestif atteinte (Figure 35). Au contraire, dans la MC l'ensemble du tractus gastro-intestinal de la bouche à l'anus peut être impliqué (Khor *et al.*, 2011 ; Figure 35). La diarrhée, les douleurs abdominales chroniques, les signes cliniques extradigestifs tels que l'arthrite, les lésions cutanées, oculaires ou buccales sont des caractéristiques communes aux deux formes de MICI (Khor *et al.*, 2011). Cependant l'hématochézie et l'émission de pus ou de mucus se retrouvent uniquement dans le cas de RCH tandis que les fistules, les obstructions coliques et jéjunales sont fréquentes en cas de MC (Khor *et al.*, 2011). Les abcès des cryptes intestinales et les inflammations des cryptes s'observent à la fois dans la RCH et dans la MC. Cependant l'architecture de ces cryptes est beaucoup plus altérée lors de RCH (Khor *et al.*, 2011).

De nombreuses études ont démontré le lien entre MICI et composante génétique. En effet, un historique familial de MICI est un facteur de risque avec 2-14% des malades présentant une histoire familiale de MICI (Farmer *et al.*, 1980). Les études d'association pangénomiques ont identifié plus de 200 gènes associés au développement des MICI parmi lesquels certains gènes sont liés à la réponse immune de l'hôte vis-à-vis du microbiote (Franke *et al.*, 2010 ; Anderson *et al.*, 2011).

Une caractéristique commune lors de MICI est l'infiltration intestinale par des LT CD4+ (Figure 36). Les LT retrouvées de façon prédominante sont les Th1 exprimant le facteur de transcription T-bet et la cytokine IFN γ , ainsi que les Th17 exprimant le facteur de transcription ROR γ t et la cytokine IL-17 (Figure 36). Une augmentation du nombre de Th2 sécréteurs d'IL-5 et IL-13 ainsi qu'une diminution du nombre de LTreg exprimant Foxp3 se retrouve également (Khor *et al.*, 2011).

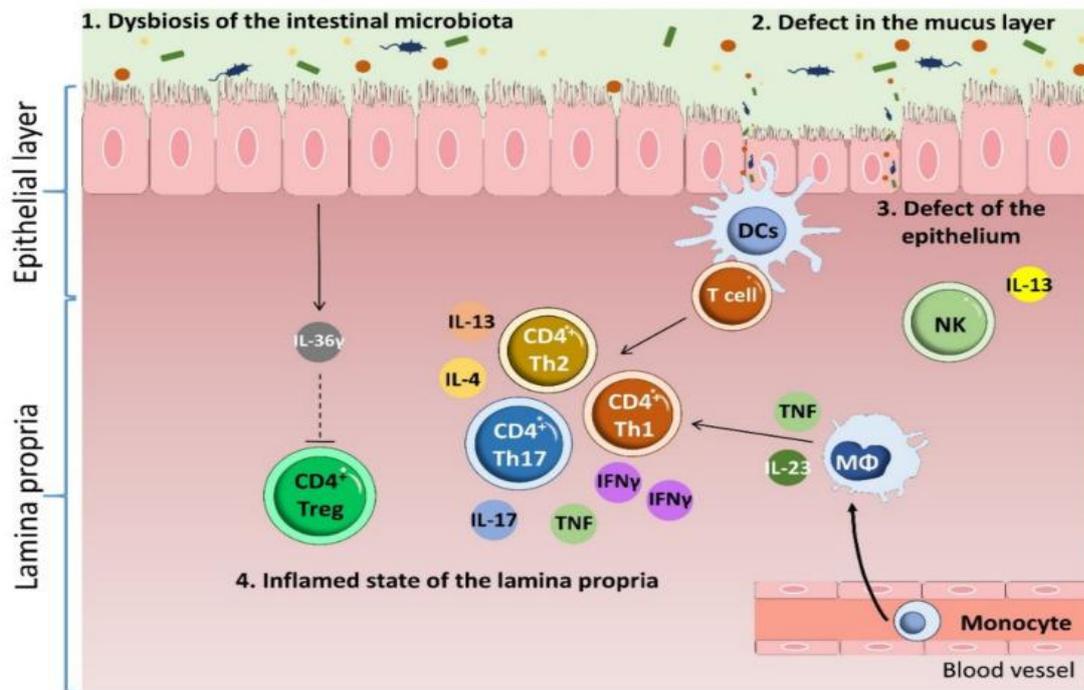


Figure 36. Physiopathologie des MICI (d'après Saez *et al.*, 2021). Une dysbiose du microbiote associée à un amincissement de la couche de mucus induit des altérations de la barrière épithéliale permettant ainsi le passage de composants du microbiote au sein de la lamina propria. Ces composants entraînent l'activation des macrophages et cellules dendritiques qui attirent alors des LT CD4+ au sein de la lamina propria. Les patients atteints de MICI présentent une augmentation du nombre de lymphocytes Th1 et Th17 mais également des lymphocytes Th2. En parallèle, le nombre de LTreg est diminué, ce qui conduit alors à une hyperréactivité des cellules épithéliales, fibroblastes et cellules phagocytaires vis-à-vis des antigènes microbiens et donc à des lésions tissulaires et à une inflammation intestinale chronique.

En plus des observations de déséquilibre homéostatiques des cellules immunitaires caractérisé par une suractivation des cellules immunes ainsi qu'une tolérance réduite aux antigènes microbiens dans le cas des MICI, une dysbiose du microbiote intestinal est également associée (Tamboli *et al.*, 2004 ; Khor *et al.*, 2011). Les ILC participent comme d'autres populations cellulaires immunes, au développement des MICI via des interactions avec le microbiote, la modulation de l'intégrité de la barrière épithéliale et la production de cytokines. Une altération aberrante de l'équilibre des populations d'ILC déséquilibre l'homéostasie intestinale et participe à médier son inflammation.

1. Modèles murins de MICI

Divers modèles murins de MICI ont été développés afin d'aider à la compréhension des mécanismes impliqués dans le développement de l'inflammation et à l'identification de

nouvelles cibles thérapeutiques. Cinq grandes catégories de modèles murins de MICI existent. Les modèles d'inflammation digestive induite par les agents chimiques, les modèles induits par infection, les modèles d'inflammation à développement spontanée, les modèles Knock Out (ou KO sont des souris délétés d'un gène) et enfin les modèles transgéniques.

Les modèles d'inflammation digestive induite par des agents chimiques comprennent notamment le modèle DSS et oxazolone. Le DSS (Dextran Sodium Sulfate) est un polysaccharide aux propriétés colitogènes largement utilisé pour induire l'inflammation colique chez la souris. Le DSS provoque des lésions épithéliales au niveau du colon conduisant ainsi à la dissémination dans le tissu sous-jacent du contenu luminal pro-inflammatoire comprenant notamment les bactéries et leurs métabolites (Chassaing *et al.*, 2014). Dans ce modèle, les lymphocytes T et B ne sont pas indispensables au développement de l'inflammation colique (Chassaing *et al.*, 2014). Ainsi le modèle murin de colite induite par le DSS permet d'étudier l'implication du système immunitaire inné et donc celle des ILC dans le développement de l'inflammation provoquée par son administration (Chassaing *et al.*, 2014).

L'oxazolone administré par voie intra-rectale induit une inflammation aigue colique immune de type Th2 (Boirivant *et al.*, 1998). Ce modèle mime la rectocolite hémorragique et se limite à la partie distale du colon (Boirivant *et al.*, 1998). Les caractéristiques cliniques retrouvées sont une perte de poids, des selles purulentes et hémorragiques. La paroi colique est épaissie, érosive, œdématiée et présente des ulcérations en patch (Conn, 2017). Des concentrations augmentées des cytokines de type Th2 IL-4, IL-5 et particulièrement IL-13 sont retrouvées au sein de lamina propria colique tandis que les concentration d'IFN γ sont normales à diminuées (Boirivant *et al.*, 1998 ; Conn, 2017).

Parmi les modèles induit par infection, on retrouve le modèle d'inflammation intestinale induite par *Citrobacter rodentium*. *C.rodentium* est une bactérie gram négative entérique spécifiquement pathogène de la souris (Schauer *et al.*, 1995). A la suite de l'infection par *C. rodentium*, une forte dysbiose s'observe (Hoffmann *et al.*, 2009). Cette bactérie peut constituer jusqu'à 3% du microbiote intestinal et cette surcroissance entraine des altérations majeures de la composition, de la structure et de la diversité du microbiote (Hoffmann *et al.*, 2009). Plusieurs études ont mis en évidence un lien entre le développement d'une inflammation intestinale chronique chez des patients prédisposés génétiquement au développement de la MICI et une exposition anormale du système immunitaire digestif à certaines

bactéries entériques (Belkaid et Hand, 2014 ; Ignacio *et al.*, 2016). Ainsi, l'infection murine par *C. rodentium* est un modèle pertinent d'analyse des réponses de l'hôte aux bactéries entériques et des mécanismes de développement de l'inflammation chronique digestive.

Parmi les modèles de MICI par délétion de gènes, on retrouve le modèle TRUC pour *Tbet* *-/-* x *Rag2* *-/-* Ulcerative Colitis (Garrett *et al.*, 2007). Ces souris délétées des gènes *Tbx21* et *Rag2* codant respectivement pour le facteur de transcription T-bet et pour la protéine RAG2 développent spontanément une forte inflammation colique très ressemblante à celle retrouvée chez l'homme atteint de RCH et dont la sévérité augmente au cours du temps (Garrett *et al.*, 2007). L'estomac et l'intestin grêle sont microscopiquement normaux tout comme chez les patients atteints de RCH (Garrett *et al.*, 2007). Dans ce modèle les lésions tissulaires sont principalement médiées par une production exagérée de TNF- α par les cellules dendritiques, cytokine clé effectrice lors du développement de MICI, qui conduit à une augmentation de l'inflammation épithéliale intestinale. La flore commensale anaérobie joue également un rôle dans le développement de l'inflammation colique médiée par le TNF α . En effet, les souris traitées par administration d'antibiotiques ciblant cette flore, entrent en rémission après plusieurs mois de traitement (Garrett *et al.*, 2007). Les souris TRUC possèdent donc un microbiote dérégulé qui conduit au développement d'une inflammation colique médiée par le TNF- α en l'absence du facteur de transcription T-bet (Garrett *et al.*, 2007).

Le modèle NEMO^{IIEC-KO} est un modèle murin de KO conditionnel, c'est-à-dire que la délétion de gène est spécifique d'un type cellulaire. NEMO ou IKK γ (IkB kinase- γ) est la sous-unité régulatrice du complexe IKK, constitué des sous-unités catalytiques IKK1 (ou IKK α) et IKK2 (IKK β), essentiel à l'activation du facteur de transcription NF- κ B, régulateur majeur des réponses pro-inflammatoires (Legarda-Addison *et al.*, 2009). Chez les souris NEMO^{IIEC-KO}, une inhibition de NF- κ B s'observe au sein des cellules épithéliales intestinales via la délétion conditionnelle de NEMO au sein de ces cellules (Nenci *et al.*, 2007). Le déficit en NF- κ B conduit à l'apoptose des cellules épithéliales coliques, à l'altération de l'expression de peptides anti-microbiens et à une translocation bactérienne au sein de la muqueuse (Nenci *et al.*, 2007). Cette altération de la barrière épithéliale conduit au développement d'une inflammation colique chronique initialement médiée par les cellules immunes innées puis médiée dans un second temps par les lymphocytes T (Nenci *et al.*, 2007).

Les modèles de développement spontané d'inflammation digestive représentent un des modèles animaux le plus efficace pour étudier la pathogenèse de la MICI. En effet, ces animaux développent des caractéristiques cliniques ainsi qu'une inflammation intestinale similaires à celles retrouvées chez l'homme mais sans manipulations exogènes apparentes (Conn, 2017). Ces modèles sont classés en deux grandes sous-catégories : les animaux qui développent spontanément une inflammation du tractus digestif et les modèles chez lesquels la délétion d'un gène (KO) résulte en une réponse immune mucoale inappropriée (Conn, 2017). La souche murine SAMP1/YitFc représente un modèle spontanée d'iléite mimant la MC particulièrement efficace pour investiguer ses mécanismes pathogéniques. Chez ces souris, le phénotype d'inflammation iléale apparaît spontanément sans manipulations génétiques, chimiques ou immunologiques et se met en place dans un laps de temps qui permet d'étudier les phases pré-lésionnelles, les phases précoces et chroniques de l'iléite (Pizarro *et al.*, 2011). De plus les souris SAMP1/YitFc présentent de fortes similarités avec la MC concernant la localisation lésionnelle, les caractéristiques histologiques, les manifestations extra-digestives et la réponse à certaines thérapies efficaces chez les patients atteints de la MC (Pizarro *et al.*, 2011). Les souris SAMP1/YitFc présentent également de fortes altérations morphologiques et fonctionnelles de la barrière épithéliale intestinale. Dès 3 semaines d'âge, ces souris présentent une perméabilité de la barrière iléale augmentée associée à des altérations de l'expression des protéines des jonctions serrées et de leur localisation (Pizarro *et al.*, 2011). Une surexpression de certaine protéine pro-inflammatoire telle que RELM β (Resistin-Like Molecule β) par les cellules iléales épithéliales s'observe également (Barnes *et al.*, 2007). Par ailleurs, les cellules épithéliales iléales des souris SAMP1/YitFc surexpriment STAT3 qui représente un médiateur critique de la signalisation pro-inflammatoire médiée par l'IL-6 (Mitsuyama *et al.*, 2006). Cette surexpression de STAT3 suggère ainsi une réponse exagérée à l'IL-6 qui pourrait ainsi résulter en une amplification des événements pro-inflammatoires médiée par l'IL-6 et donc au développement de l'iléite (Pizarro *et al.*, 2011). Elles surexpriment également d'autres cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1, l'IL-18 et particulièrement l'IL-33.

Le CD40 est une protéine de costimulation fortement exprimée par les cellules présentatrices d'antigènes de la lamina propria colique et nécessaire à leur activation. L'activation de la signalisation CD40 via utilisation d'un anticorps anti-CD40 à activité agoniste

déclenche une inflammation colique chez les souris déficientes en LT et LB via une production excessive d'IL-23 par macrophages résidents de l'intestin et par l'IL-22 produit par les ILC3s (Bauché *et al.*, 2018). Dans ce modèle, l'inflammation est restreinte au colon proximal. Des taux élevés de cytokines pro-inflammatoires se retrouvent au niveau du colon proximal dès le 1^{er} jour qui suit l'injection (Joyce-Shaikh *et al.*, 2019). Après 7 jours, on observe un infiltrat sévère de cellules immunes innées, une perte des cellules caliciformes et le développement de figures de mitose au sein du colon proximal (Joyce-Shaikh *et al.*, 2019).

L'inflammation digestive peut aussi être initiée via le transfert de lymphocytes T CD45RB^{high} CD4+ spléniques de souris de phénotype sauvage au sein de souris de même lignée mais déficientes en lymphocytes T et B. La population de lymphocytes T CD45RB^{high} CD4+ est constituée principalement de lymphocytes T naïfs prêts à être activés. Ces cellules sont capables d'induire une inflammation chronique au niveau de l'intestin grêle et du colon. Ce modèle permet de modifier des variables expérimentales clés y compris les populations cellulaires immunes et adaptatives afin de répondre à des questions biologiquement pertinentes concernant la pathogenèse des MICI. En outre, cette méthode permet de déclencher avec précision l'apparition de la maladie et son évolution clinique. Ce modèle est également idéal pour étudier le rôle des Treg dans la suppression ou limitation du développement de l'inflammation digestive. Par ailleurs, l'inflammation intestinale induite par cette méthode présente de nombreuses caractéristiques communes avec les MICI humaines (Steinbach *et al.*, 2015). L'inflammation retrouvée dans ce modèle est une inflammation mixte de type Th1 et Th17 caractérisée par une production augmentée d'IFN γ et TNF- α (Ostanin *et al.*, 2009).

2. Implications des ILC1 dans la pathogénie des MICI

Bien que les ILC3 NCR+ productrices d'IL-22 représentent la majorité des ILC dans le tissu intestinal sain (Kim *et al.*, 2016), leur fréquence diminue dans le tissu inflammé des patients atteints de MC (Figure 37). Au contraire, la fréquence des ILC1 CD127+ est beaucoup plus élevée au niveau de l'intestin inflammé de ces patients et d'importantes quantités d'IFN γ y sont également retrouvées (Strober et Fuss, 2011). De la même manière Bernink *et al.*, 2015 ont mis en évidence une augmentation d'ILC1 CD127+ sécréteurs d'IFN- γ inversement

proportionnelle à une diminution d'ILC3 NKp44+ au sein du tissu inflammé intestinal de patients atteints de MC (Figure 37). Les ILC1 CD127+ sont localisées au sein du chorion de la muqueuse intestinale tandis que les ILC1 CD103+ résident au sein de l'épithélium intestinal (Bernink *et al.*, 2015). Ceci suggère donc l'implication des ILC1 CD127+ producteurs d'IFN γ de la lamina propria dans la pathogenèse de l'inflammation de la muqueuse intestinale associée à la MC (Bernink *et al.*, 2013 ; Bernink *et al.*, 2015). L'IFN γ renforce le milieu pro-inflammatoire au site d'inflammation et orchestre le remplacement de phagocytes mononucléés résidents intestinaux par des monocytes circulants pro-inflammatoires (Goldszmid *et al.*, 2012). L'IFN γ entraîne la sécrétion de peptides antimicrobiens par les cellules de Paneths des cryptes intestinales. Cependant cette sécrétion est couplée à la mort de ces cellules (Farin *et al.*, 2014). La réponse IFN γ prolongée est donc délétère pour l'hôte et conduit à une inflammation intestinale sévère (Buonocore *et al.*, 2010 ; Klose *et al.*, 2014).

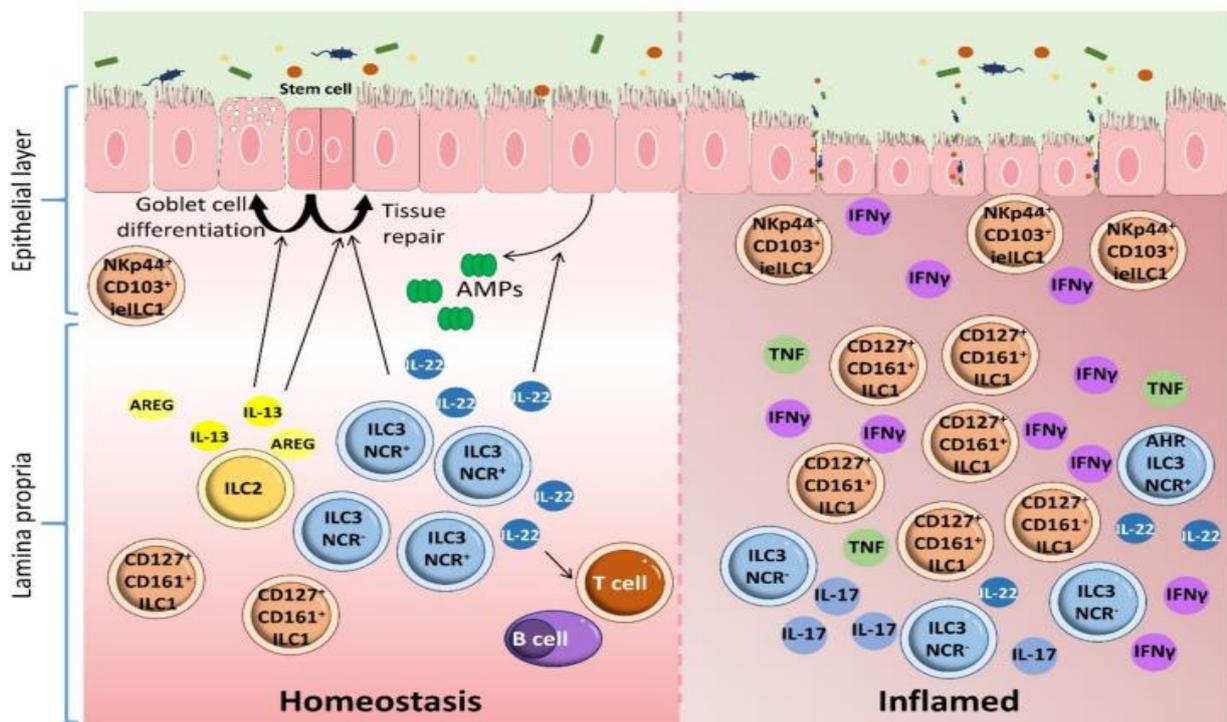


Figure 37. Déséquilibre des populations d'ILC lors d'inflammation intestinale (d'après Saez *et al.*, 2021). Au sein de l'intestin humain, il existe deux sous-populations majeures d'ILC1 : les ILC1 CD127+ de la lamina propria et les ILC1 intraépithéliaux CD103+. Les ILC2 sont présents en nombre plus faible que les ILC1 et les ILC3. Les ILC2 contribuent au maintien de la barrière épithéliale via la production d'IL-13 qui favorise la différenciation des cellules souches en cellules tufts et caliciformes. Les ILC2 maintiennent l'homéostasie épithéliale intestinale via la production d'amphiréguline. Les ILC3 maintiennent l'homéostasie du tractus gastro-intestinal via la production d'IL-22. Cette cytokine stimule la production de peptides antimicrobiens par les cellules épithéliales, favorise leur renouvellement, la réparation tissulaire et module l'homéostasie du système immunitaire adaptatif. L'altération des sous-populations d'ILC est impliquée dans le développement de l'inflammation associée aux MICI. On observe une augmentation des ILC1 intra-épithéliaux et de la lamina propria producteurs d'IFN γ en parallèle d'une

diminution des ILC3 NCR+. En effet, une partie de cette population d'ILC1 provient de la transdifférentiation des ILC3 NCR+ sous l'influence de l'IL-12.

Chez les patients atteints de MC, les fréquences des population d'ILC sont donc déséquilibrées avec une proportion augmentée du sous-type d'ILC1 CD127+ répondant à l'IL-12 et l'IL-18, par la production de fortes quantités d'IFN- γ et une fréquence diminuée d'ILC3 (Figure 37). En effet, une partie de la population d'ILC1 observée lors d'inflammation intestinale provient de la différenciation d'ILC3 en ILC1 sous l'influence de l'IL-12 (Bernink *et al.*, 2013). L'inflammation intestinale induit l'influx de phagocytes sécréteurs d'IL-12 (Neurath, 2014). Au sein du tissu intestinal réséqué de patients atteints de MC, une proportion augmentée de cellules dendritiques CD14+ exprimant l'IL-12 s'observe en comparaison au tissu sain de patients contrôles. Par ailleurs, la culture d'ILC3 NKp44+ en présence de cellules dendritiques CD14+ sécrétrices d'IL-12 suffit à déclencher la transdifférenciation des ILC3 en ILC1. L'accumulation d'ILC1 CD127+ en condition d'inflammation intestinale est donc en partie le résultat d'une transdifférenciation rapide des ILC3 en ILC1 induite par l'IL-12 sécrétée par les cellules dendritiques CD14+ (Bernink *et al.*, 2015). Il est à noter qu'en condition d'homéostasie, les cellules dendritiques CD14- dominant et suffisent à déclencher la transdifférenciation des ILC1 en ILC3 (Bernink *et al.*, 2013 ; Bernink *et al.*, 2015). Il semble donc envisageable qu'après résolution de l'inflammation les ex-ILC3, ou ILC1 CD127+ inflammatoires sécréteurs d'IFN- γ dérivés des ILC3, puissent se redifférencier en ILC3 homéostatiques sécréteurs d'IL-22 (Bernink *et al.*, 2013 ; Bernink *et al.*, 2015).

L'IL-12 joue aussi un rôle clé dans l'initiation de l'inflammation intestinale chez la souris NEMO^{IEC-KO}. L'augmentation d'IL-12 est en effet un élément clé du développement précoce de l'inflammation et de la production précoce de la cytokine effectrice IFN- γ chez les jeunes souris NEMO^{IEC-KO}. Bien que le déficit en IL-12 chez ces souris ne suffise pas à prévenir le développement de l'inflammation colique chez l'animal plus âgé, l'expression précoce d'IFN- γ dépend principalement de l'IL-12 tandis que cette sécrétion dépend surtout de l'IL-23 aux stades de développement plus avancés et chroniques de l'inflammation. Ainsi, la réponse inflammatoire colique chez les souris NEMO^{IEC-KO} est initiée principalement par une sécrétion d'IFN- γ médiée par l'IL-12 puis la phase chronique de l'inflammation dépend principalement

d'une sécrétion d'IFN- γ médiée secrétée par l'IL-23 (Eftychi *et al.*, 2019 ; Greving et Towne, 2019).

De la même façon, les ILC1 CD103+ CD127- intraépithéliaux sont augmentés chez les patients atteints de MC. En effet une fréquence bien plus élevée d'ILC1 parmi l'ensemble des lymphocytes intraépithéliaux s'observe dans les échantillons d'intestin grêle ablaté de ces patients en comparaison aux échantillons contrôles sains. Ceci suggère ainsi leur contribution à la pathogenèse de l'inflammation associée (Fuchs *et al.*, 2013). Cependant l'augmentation des ILC1 CD127+ chorioniques est bien plus marquée que celle des ILC1 CD103+ intraépithéliales au niveau des zones réséquées d'intestin inflammé de patients atteints de la MC (Bernink *et al.*, 2015). Par ailleurs, les ILC1 CD127- intraépithéliales, en réponse aux cytokines IL-12 et IL-15 exprimées en cas de danger (Jabri et Abadie, 2015) par les cellules mononuclées phagocytaires, produisent d'importantes quantités d'IFN- γ dans le modèle murin de colite induite par l'anti-CD40. La déplétion en ILC1 intraépithéliaux via l'administration d'anti NK1.1, récepteur exprimé à la surface de ces cellules, chez des souris *Rag1*^{-/-} déficientes en système immunitaire adaptatif, améliore l'inflammation proximale colique. En effet, l'infiltrat cellulaire inflammatoire observé ainsi que les lésions épithéliales chez ces souris sont significativement moins importantes en comparaison aux souris contrôles. Ces cellules semblent donc contribuer à la réponse inflammatoire dérégulée associée aux MICI via leur forte production d'IFN- γ (Fuchs *et al.*, 2013).

L'augmentation des populations d'ILC1 chez les patients atteints de MC et des populations d'ILC2 chez les patients atteints de RCH s'accompagne d'une diminution de la fréquence des ILC3 NKp44+ au sein du tissu inflammé. Cette diminution est positivement corrélée à la sévérité de l'atteinte. Cependant, aucune différence de la fréquence des différentes population d'ILC ne s'observe au niveau des zones de tissus sains et dans le sang entre les patients atteints de MICI et les patients contrôles sains. Les altérations de composition en ILC intestinaux lors de MICI s'observent ainsi sélectivement au niveau des zones de tissu intestinal inflammé (Forkel *et al.*, 2019).

L'inflammation intestinale induite par le DSS se caractérise aussi par un nombre augmenté d'ILC1 producteurs d'IFN- γ et une diminution du nombre d'ILC3 producteurs d'IL-22 au niveau de l'intestin (Bernink *et al.*, 2013). Cette augmentation d'ILC1 producteurs d'IFN γ dans la MC pourraient être la conséquence de forts taux d'IL-12 induit par l'état inflammatoire

chronique associée. Cette hypothèse s'appuie sur l'observation que l'inflammation aigüe induite par le DSS conduit à une accumulation notable d'ILC1 humains dans l'intestin de souris HIS (souris immunodéficientes dont l'immunité est reconstituée par des cellules ou tissus immuns d'origine humaine. Le système immunitaire de ces souris est donc partiellement ou totalement remplacé par un système immunitaire humain) et/ou sur la démonstration que l'IL-2 et l'IL-12 conduisent à l'acquisition par les ILC3 de caractéristiques propres aux ILC1 (Peters *et al.*, 2016).

3. Implications des ILC3

Lors de MICI, les fonctions des ILC3 sont dérégulées et contribuent ainsi à la progression et l'aggravation de la maladie par une surexpression d'IL-22, d'IL-17 et d'IFN- γ (Figure 38). L'IL-17 induit le recrutement des neutrophiles qui viennent alors perturber les molécules JAML (Junctional Adhesion Molecule Like) et les E-cadhérines au niveau des jonctions serrées, conduisant ainsi à une augmentation de la perméabilité épithéliale (Fournier et Parkos, 2012 ; Figure 38). Une transmigration trop importante des neutrophiles est également associée à une altération du niveau d'expression des protéines de jonctions serrées conduisant ainsi à une boucle d'amplification des modifications de perméabilité de la barrière épithéliale (Figure 38). Dans certains modèles murins d'inflammation intestinale, une activation inappropriée des ILC3s caractérisée par une production excessive d'IL-22 participe donc au développement des lésions inflammatoires (Zeng *et al.*, 2019).

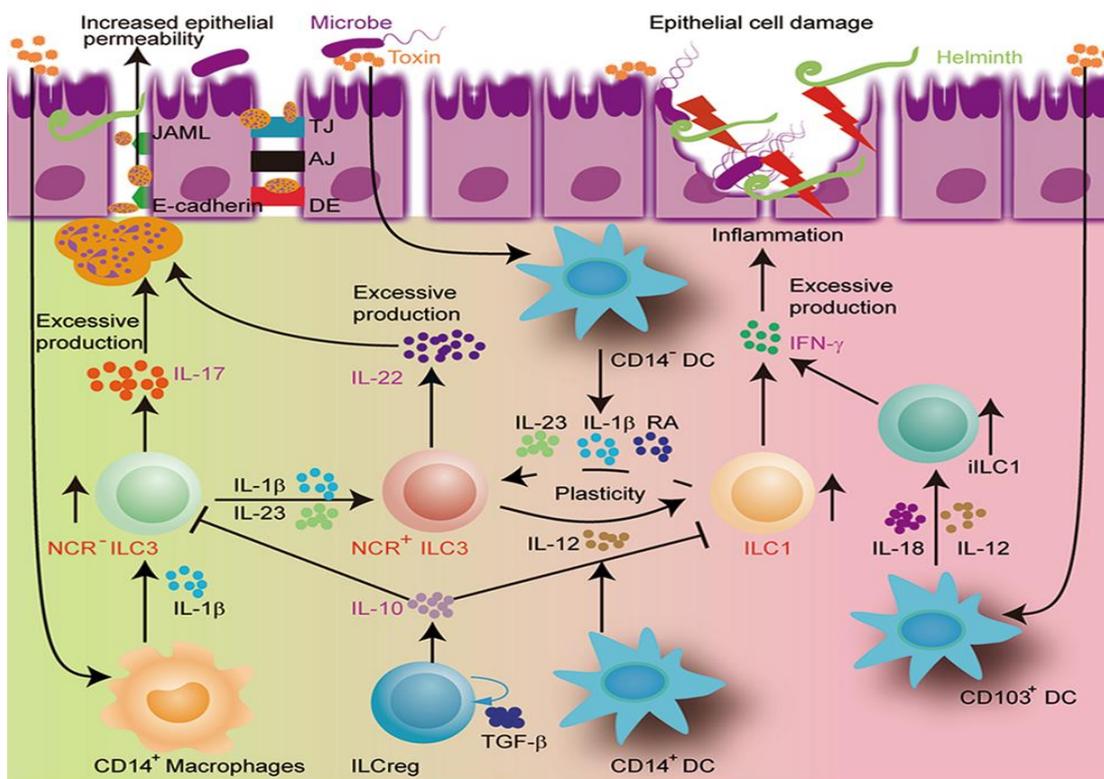


Figure 38. Implications des ILC3 dans le développement de l'inflammation intestinale (d'après Zeng *et al.*, 2019). Lors de MICI, le nombre d'ILC3 NCR⁻ producteurs d'IL-17 augmente. L'IL-17 favorise le recrutement de neutrophiles. La transmigration des neutrophiles peut entraîner l'interruption des protéines de jonctions telles que l'E-cadherine ou JAML augmentant ainsi la perméabilité épithéliale. L'augmentation du nombre d'ILC1 intraépithéliaux CD103⁺ et du nombre d'ILC1 CD127⁺ de la lamina propria producteurs d'IFN γ s'accompagne d'une diminution significative du nombre d'ILC3 NCR⁺. Cette production excessive d'IFN γ participe à l'inflammation et aux lésions épithéliales. Lors de MICI, les ILC3 NCR⁺ produisent des quantités excessives d'IL-22. Les ILC3 peuvent se différencier en ILC1 sous l'effet de l'IL-12 sécrété par les cellules dendritiques CD14⁺. Cette transdifférentiation est réversible en présence d'IL-23, IL-1 β et acide rétinoïque produit par les cellules dendritiques CD14⁻. La population d'ILC1 productrice d'IFN γ est augmentée en parallèle d'une diminution du nombre de cellules ILC3 NCR⁺.

L'absence d'IL-23R protège les souris contre l'inflammation aigue médiée par les cellules immunes innées dans le modèle de colite anti-CD40, tandis qu'elle exacerbe l'inflammation chronique dans le modèle de colite induite par transfert de LT CD45RB^{high} Foxp3⁻ (Eken *et al.*, 2014). Les ILC3 sont une des cibles de la signalisation IL-23/IL-23R et leur production excessive d'IL-22 est à l'origine du développement de l'inflammation dans le modèle anti-CD40 (Eken *et al.*, 2014). L'IL-22 et l'IL-23R semblent jouer des rôles opposés dans la pathogenèse de la colite en fonction du modèle et des facteurs médiant l'inflammation. L'IL-22 joue un rôle protecteur via une augmentation de la production de mucus et une régénération épithéliale dans le modèle de colite aigue innée induite par le DSS et dans la colite chronique médiée par les lymphocytes T CD45RB^{high} Foxp3⁻ notamment (Eken *et al.*,

2014). Dans le modèle de colite médiée par l'anti-CD40, l'IL-22 produit par les ILC3 semble jouer un rôle pathogène via l'induction d'une hyperplasie épithéliale, d'une perturbation des taux de certaines cytokines produites par les cellules épithéliales caractérisée par une réduction des concentrations d'IL-10 (cytokine anti-inflammatoire) et une augmentation des taux d'IFN γ (Eken *et al.*, 2014). L'IL-22 stimule également la production de chimiokines qui attirent les neutrophiles conduisant ainsi à l'accumulation neutrophilique et à la destruction tissulaire qui en découle (Eken *et al.*, 2014). Les ILC3 pourraient donc participer au développement de certains phénotypes de MICI chez l'homme.

Une surproduction d'IL-22 par les ILC3 est donc impliquée dans le développement de l'inflammation colique dans le modèle anti-CD40. Les LTreg jouent un rôle crucial dans l'homéostasie intestinale. En effet, les souris déplétées en LTreg ou dont les fonctions des LTreg sont abolies déclenchent des colites spontanées ou induites par transfert de LT (Rubtsov *et al.*, 2008 ; Chaudhry *et al.*, 2011). Le transfert de LTreg limite l'inflammation colique chez des souris *Rag2*^{-/-} dans le modèle anti-CD40. En effet, les LTreg inhibent indirectement l'activation des ILC3 et leur sécrétion d'IL-22 et interagissent directement avec les macrophages CX3CR1⁺ résidents de la muqueuse intestinale. Cette interaction se réalise entre la molécule LAG3 exprimée à la surface des LTreg et le CMHII exprimé à la surface des macrophages et conduit à l'inhibition de ces derniers. Les sécrétion d'IL-23 et IL-1 β diminuent et en conséquence l'activation des ILC3 et leur production d'IL-22 également (Bauché *et al.*, 2018). Un défaut de régulation des ILC3 par les LTreg pourrait donc contribuer à l'activation augmentée des ILC3 et à la surproduction d'IL-22 conduisant ainsi au développement de l'inflammation colique chez les patients atteints de MICI.

Une surproduction d'IL-22 et de GM-CSF par les ILC3s intestinaux atteints de MICI a également été mis en évidence par Longman *et al.*, 2014. En effet, l'analyse des cellules issues de la lamina propria de patients atteints de MC ou RCH, a souligné une concentration en IL-22 intracellulaire significativement plus élevée au sein des ILC3 issus de zones intestinales inflammées par rapport aux ILC3 issus d'intestin de patients sains. Au contraire, aucune différence significative n'a pu être mis en évidence entre les concentrations d'IL-22 intracellulaires des LT issus de patients atteints de MICI et issus de patients contrôles. Une stimulation par le ligand TL1A dysfonctionnelle/exagérée pourrait conduire à cette surproduction d'IL-22 par les ILC3 chez les patients atteints de MICI. En effet, le TL1A dérivé

des phagocytes mononucléés CX3CR1+ agit en synergie avec l'IL-23 et l'IL-1 β ; dont les productions sont augmentées chez les patients atteints de MICI (Kamada *et al.*, 2008 ; Longman *et al.*, 2014); pour induire la sécrétion d'IL-22 et de GM-CSF par les ILC3. Par ailleurs, certains polymorphismes au sein du gène TL1A ont significativement été associés aux MICI dans des études d'association pangénomique (Kugathasan *et al.*, 2008). De plus, l'expression de TL1A et de ses récepteurs DR3 et DcDR3 est augmentée chez les patients atteints de MICI (Kugathasan *et al.*, 2008). Ainsi une surproduction d'IL-22 par les ILC3 s'observe chez les patients atteints de MC et de RCH et pourrait être la conséquence d'une stimulation exagérée médiée par l'action synergique de TL1A, IL-23 et IL-1 β .

Chez des souris déplétées en lymphocytes T, les ILC3 NKp46+ suffisent à déclencher l'accumulation de monocytes inflammatoires pathogéniques dans le modèle de colite anti-CD40 via leur production excessive de GM-CSF (Song *et al.*, 2015). Chez des souris capables de produire des LT, l'absence d'ILC3 NKp46+ n'a pas d'impact sur le contrôle de l'infection intestinale par *C. rodentium* tandis que l'absence de l'ensemble des ILC altère en partie ce contrôle (Song *et al.*, 2015). Les ILC3 NKp46+ ont la capacité unique de promouvoir seules l'inflammation intestinale via l'accumulation de monocytes inflammatoires secondairement à une surproduction de GM-CSF. Cependant ces cellules ont un rôle redondant dans le contrôle de l'infection bactérienne chez des individus présentant une immunité adaptative compétente (Song *et al.*, 2015).

La sécrétion d'IL-17A par les ILC3 NCR- stimulées par l'IL-23, joue un rôle significatif dans le développement de la colite chez les souris TRUC. Ces souris développent spontanément une inflammation colique principalement distale limitée à la muqueuse et la sous-muqueuse médiée par le microbiote et le TNF α . L'IL-17A dont la sécrétion par les ILC3 est stimulée par l'action synergique de l'IL-23 et l'IL-1 β produit par les cellules dendritiques en réponse au microbiote, déclenche également l'inflammation colique. Le TNF- α n'est pas nécessaire à la sécrétion d'IL-17A mais agit en synergie avec cette cytokine afin d'induire l'expression de molécules attirant les neutrophiles. L'inhibition des signaux IL-23 ou IL-1 β , la déplétion en ILC ou le blocage de l'IL-17A permettent d'abroger la maladie (Ermann *et al.*, 2014). Ainsi, les ILC3 via leur production d'IL-17A médiée par l'IL-23 et l'IL-1 β , semblent donc impliquées dans le développement de la colite dans le modèle de RCH murin TRUC.

De la même façon Powell *et al.*, 2012 ont montré que les ILC IL-7R α ⁺ producteurs d'IL-17A favorisent fortement le développement de l'inflammation colique chez les souris TRUC (Powell *et al.*, 2012). La sécrétion d'IL-17 est stimulée par l'action synergique entre le TNF- α produit par les cellules dendritiques et l'IL-23. Chez ces souris, *Helicobacter typhlonius* est un déclencheur clé d'une production excessive de TNF- α et favorise le développement de l'inflammation. Par ailleurs, la signalisation IL-7R est également un élément clé du développement de l'inflammation colique chez les souris TRUC. En effet le blocage d'IL-7R conduit à une réduction drastique du nombre d'ILC3 et de l'inflammation (Powell *et al.*, 2012). T-bet inhibe en conditions homéostatiques l'expression d'IL-7R et l'absence de T-bet chez ces souris conduit à la surexpression d'IL-7R. En l'absence de T-bet, l'IL-17A est surexprimé tandis que la production d'IFN γ est altérée. Cette surproduction d'IL-17 joue un rôle majeur dans le développement de l'inflammation et le blocage de cette cytokine inhibe le développement de la colite. Les ILC3 sont donc les acteurs majeurs de l'inflammation colique médiée par une production déséquilibrée d'IL-17A et d'IFN γ médiée par une signalisation IL-7R altérée en l'absence du facteur de transcription T-bet (Powell *et al.*, 2012).

Les ILC3 sont donc la sous-unité d'ILC majoritairement retrouvée au niveau du colon inflammé de souris TRUC. Ces cellules sont activées par l'action synergique de l'IL-23 et de l'IL-1 β et produisent en réponse à cette stimulation de l'IL-17 et de l'IL-22 ; cytokines retrouvées en fortes concentrations dans ce modèle murin d'inflammation colique. L'IL-6 est par ailleurs une cytokine pléiotrope produite en excès au niveau de la circulation sanguine et par les cellules mononuclées isolées de la lamina propria de patients atteints de MICI (Suzuki *et al.*, 1990 ; Reinecker *et al.*, 1993). Certains polymorphismes génétiques au sein de loci codant pour des composants de la voie de signalisation IL-6R sont également associés à un risque accru de développement de MICI. Chez les souris TRUC, l'administration d'IL-6 amplifie l'action de l'IL-23 et de l'IL-1 β et conduit à une production augmentée d'IL-17 et d'IL-22. Par ailleurs, l'administration d'anticorps anti-IL-6 réduit l'inflammation colique chez ces souris sans altérer la composition de leur microbiote. L'IL-6 semble donc également contribuer à l'activation dérégulée des ILC3 et à leur surproduction d'IL-17 et d'IL-22 impliquées dans le développement de l'inflammation colique chez les souris TRUC (Powell *et al.*, 2015).

Les travaux de Buonocore *et al.*, 2010 ont également mis en lumière le rôle majeur des ILC3 lors d'inflammation colique via la sécrétion d'IL-17 et d'IFN- γ . L'inflammation colique

médiée par *Helicobacter hepaticus* chez les souris *Rag -/-* (déficientes en immunité adaptative) est dépendante de la surexpression d'IL-23 mais également des cytokines IL-17 et IFN- γ . Les ILC3 sont une cible majeure de l'IL-23 et sont en partie à l'origine de cette sécrétion augmentée d'IL-17 et d'IFN- γ . La déplétion en ILC3 abroge la colite et la typhlite associée à l'infection par *H. hepaticus*. Dans ce modèle d'inflammation colique, les ILC3 sont donc des acteurs majeurs du développement de l'inflammation via une surproduction d'IL-17 et d'IFN γ en réponse à la surexpression d'IL-23 (Buonocore *et al.*, 2010).

De la même façon l'étude de Powell *et al.*, 2012 a mis en lumière le rôle essentiel des ILC3 répondant à l'IL-23, au développement d'une inflammation colique innée médiée par la bactérie pathogène *H.hepaticus* chez les souris déplétées en lymphocyte B et T. Le développement de cette colite dépend de la production induite par l'IL-23, d'IL-17 et d'IFN- γ par les ILC3 qui s'accumulent au niveau de l'intestin en réponse à IL-1 β . L'absence d'ILC3 abroge l'inflammation (Powell *et al.*, 2012).

Les ILC3 et l'IL-23 sont ainsi impliquées systématiquement dans le développement de l'inflammation intestinale. Cependant la réponse des ILC3 à l'IL-23 est flexible et semble dépendre de différents facteurs. En effet, selon le modèle d'inflammation, les cytokines impliquées sécrétées par les ILC3 ne sont pas les mêmes. Chez les souris TRUC, le blocage de l'IL-17 suffit à limiter le développement de l'inflammation tandis que dans le modèle de colite induite par une bactérie, le blocage à la fois de l'IL-17 et de l'IFN- γ est nécessaire (Buonocore *et al.*, 2010 ; Powell *et al.*, 2012). Au contraire dans le modèle anti-CD40, l'atténuation de l'inflammation est permise par la neutralisation de l'IL-22 tandis que l'administration d'IL-22 restaure l'inflammation (Eken *et al.*, 2014).

Certaines dysfonctions des ILC3 peuvent participer au développement de l'inflammation intestinale. Une dérégulation du microbiote intestinal caractérisé par un déséquilibre de la composition et/ou des fonctions des micro-organismes est associée au développement des MICI ou encore d'autres maladies chroniques inflammatoires telles que l'arthrite rhumatoïde, le diabète ou l'obésité (Koh et Kim, 2017 ; Al Bander *et al.*, 2020). La dysbiose intestinale due à ces dysfonctions peuvent participer au développement de l'inflammation intestinale. Le récepteur AhR joue un rôle essentiel au maintien et fonctions des ILC3. En effet en l'absence de ce récepteur, les ILC3 entrent plus fréquemment en apoptose, leur nombre diminue ainsi que leur production d'IL-22. Cette baisse de production

d'IL-22 est la conséquence d'une expression diminuée du récepteur IL-23R. La diminution du nombre d'ILC3 producteurs d'IL-22 dans un modèle de souris ILC *Ahr*^{-/-}, favorise le développement d'une colite spontanée médiée par l'inflammation Th17. Cette colite se développe en conséquence d'une dérégulation de la composition du microbiote intestinal secondaire à une baisse d'activité de la voie IL-23R/IL-22. Les ILC3s pourraient donc participer à l'altération du microbiote intestinal en cas d'expression altérée de certains facteurs de transcription et ainsi contribuer au développement de réponse inflammatoire exagérée vis-à-vis des antigènes commensaux (Ivanov *et al.*, 2006 ; Qiu *et al.*, 2012)

En condition d'homéostasie, le microbiote stimule la production d'IL-18 par les cellules épithéliales intestinales et l'IL-18 est nécessaire à la production d'IL-22 par les ILC3 (Muñoz *et al.*, 2015 ; Figure 39). Comme dit précédemment, l'IL-22 favorise le maintien et la réparation de la barrière épithéliale en stimulant notamment la production d'AMPs et de mucine par celle-ci.

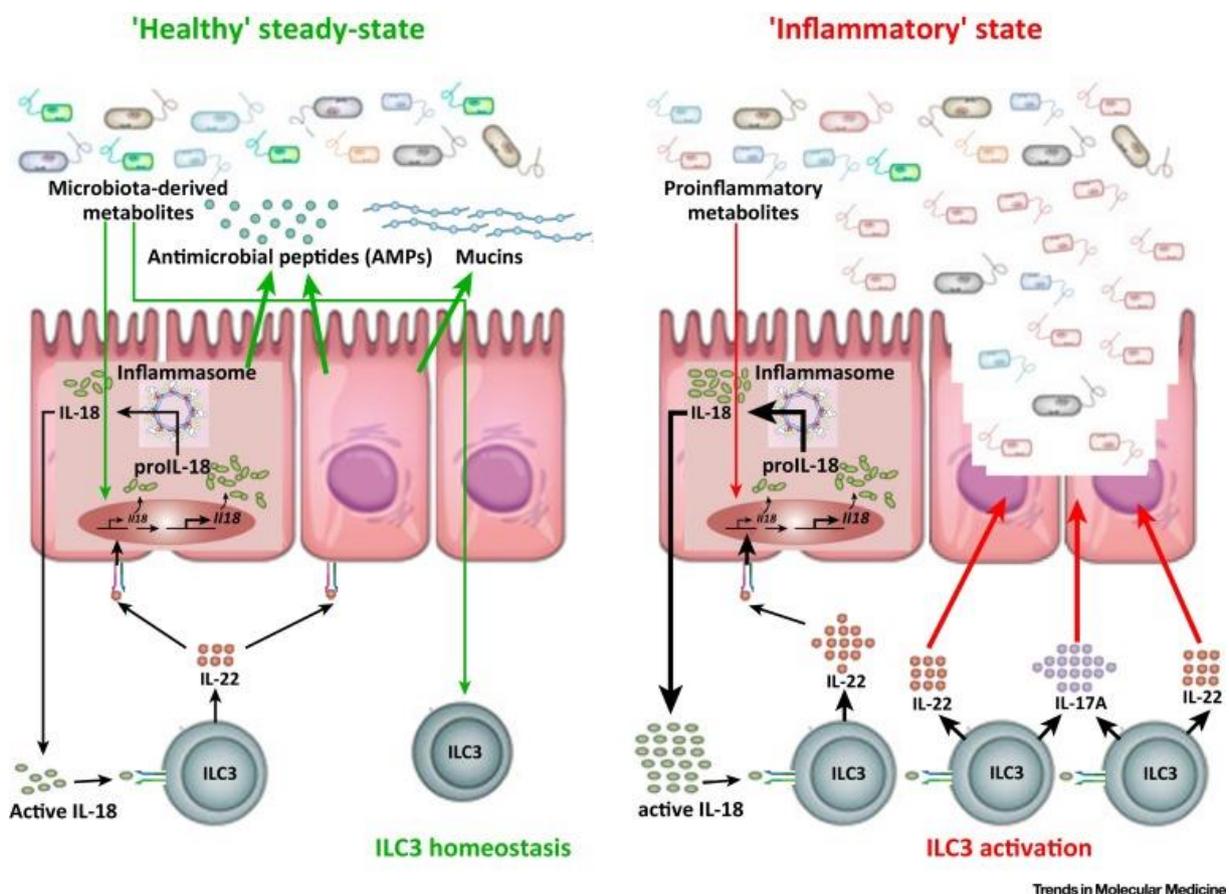


Figure 39. Régulations mutuelles et déséquilibre des productions d'IL-18 et d'IL-22 en conditions d'homéostasie et d'inflammation (d'après Gonçalves et Santo, 2016). En conditions d'homéostasie, le microbiote produit des métabolites qui stimule la production d'IL-18 et d'AMPs qui favorise la diversité microbienne limitant ainsi dysbiose et inflammation intestinale. Les ILC3 sont les producteurs majeurs d'IL-

IL-22 qui favorise la réparation tissulaire et contribue au maintien des fonctions de la barrière intestinale. L'IL-18 est nécessaire à la production d'IL-22 par les ILC3 et l'IL-22 est essentiel à la production d'IL-18 active et à celle d'AMPs par les cellules épithéliales. Les ILC3 activées s'accumulent au sein de la muqueuse intestinale lors de MC et y favorisent l'inflammation tissulaire via une surproduction d'IL-22 et d'IL-17. Or l'IL-22 induit l'expression d'IL-18 par les cellules épithéliales intestinales et de fortes productions d'IL-22 sont ainsi à l'origine de taux d'IL-18 élevés qui participent à amplifier l'inflammation intestinale entraînant des lésions épithéliales intestinales.

Par ailleurs, la liaison de l'IL-22 à son récepteur à la surface des cellules épithéliales déclenche une cascade de signalisation nécessaire à l'induction et au maintien de la production de l'ARNm IL-18 et à celle de la pro-IL-18 (Gonçalves et Santo, 2016 ; Figure 39). Une production équilibrée d'IL-18 est nécessaire à l'homéostasie intestinale et cette production d'IL-18 est finement régulée par l'IL-22. Ainsi de petites perturbations de cette régulation cytokinique mutuelle peuvent entraîner des conséquences dramatiques sur l'homéostasie intestinale et contribuer au développement d'inflammation intestinale. Une augmentation de l'expression de l'ARNm codant *IL-18* et des concentrations d'IL-18 se retrouvent au niveau de la muqueuse intestinale des patients atteints de MICI (Figure 39). Le taux de sécrétion épithéliale d'IL-18 semble corrélé à la sévérité de l'atteinte. De plus, les concentrations sériques en IL-18 sont augmentées chez les patients atteints de MC (Monteleone *et al.*, 1999 ; Furuya *et al.*, 2002). Dans un contexte d'inflammation intestinale, les ILC3 représentent une source majeure d'IL-22 (Rutz *et al.*, 2013). L'IL-22 induit l'expression de l'ARNm IL-18 et la synthèse de la pro-IL-18 par les cellules épithéliales intestinales. Une production dérégulée d'IL-18 est associée à l'amplification de l'inflammation et des lésions de la muqueuse intestinale dans un contexte inflammatoire intestinal. L'IL-18 favorise notamment le développement de lésions intestinales épithéliales et en particulier un dysfonctionnement des cellules caliciformes dans le modèle de colite induite par le DSS (Nowarski *et al.*, 2015). Ces données suggèrent donc l'implication d'une dérégulation de l'axe de signalisation IL-22/IL-18 dans le développement de MICI et donc l'implication des ILC3, source majeure d'IL-22.

Par ailleurs, une baisse de sécrétion d'IL-2 par les ILC3 est retrouvée chez les patients atteints de la maladie de Crohn. Cette baisse de concentration en IL-2 au sein de l'intestin est associée à un nombre diminué de T-reg et participe donc au développement de l'inflammation intestinale par une baisse de la tolérance immune (Zhou *et al.*, 2019).

4. Implications des ILC2

Lors de colite induite par l'oxazolone, une réponse immune de type Th2 caractérisée par une production marquée d'IL-4 et d'IL-5 se met en place contrairement au modèle induit par le DSS qui déclenche une réponse immune de type Th1 (Boirivant *et al.*, 1998). Dans ce modèle de colite induit par l'oxazolone, l'IL-25 sécrétée par les cellules épithéliales intestinales joue un rôle pro-inflammatoire critique et est essentielle à la production de cytokine de type Th2. Les cibles de l'IL-25 sont les cellules NKT ainsi que les ILC2 intestinales qui répondent à cette alarmine en sécrétant l'IL-13 et d'autres cytokines de type Th2. Le blocage de la signalisation IL-25 par l'administration d'anticorps neutralisants, améliore l'ulcération colique, diminue la perte de poids des souris et conduit à une moindre accumulation d'ILC2 au sein de la muqueuse ainsi qu'à une diminution de la production d'IL-13 au sein de la lamina propria. Les ILC2 stimulées par l'IL-25 semblent donc impliquées dans le développement de l'inflammation dans le modèle murin de colite induite par l'oxazolone (Camelo *et al.*, 2012).

La plasticité fonctionnelle des ILC3 a été démontré à la fois chez la souris et chez l'homme. En effet comme dit précédemment, ces cellules peuvent acquérir des caractéristiques phénotypiques d'ILC1 et produire ainsi de l'IFN- γ dans un contexte cytokinique particulier. De la même façon, certains phénotypes d'ILC2 sont instables et peuvent être modulés *in vitro*. En effet, les ILC2 productrices d'IL-13 sont capables d'acquérir la capacité de produire de l'IFN- γ . Ces ILC2 IFN- γ + présentent une expression accrue de T-bet. Cette plasticité des ILC2 semble associée à l'axe de signalisation IL-12/IL-12R comme le démontre l'absence de plasticité des ILC2s chez des individus donc le récepteur IL-12RB1 est déficient (Lim *et al.*, 2016). Par ailleurs, des ILC2 IL-13+ IFN- γ + ont été détectées au sein d'échantillons d'intestin de patients atteints de MC. Les ILC2 pourraient donc être impliquées dans le développement de l'inflammation intestinale grâce à leur plasticité et leur capacité à acquérir des caractéristiques de cellules sécrétrices d'IFN- γ (Lim *et al.*, 2016).

Bien que le transfert d'ILC2 ou l'administration d'IL-33 améliore l'inflammation intestinale chez la souris via un mécanisme dépendant d'AREG (Monticelli *et al.*, 2015), les concentrations d'IL-33 sont augmentées au sein de la muqueuse intestinale de patients atteints de RCH. En effet, l'expression de l'ARNm codant pour l'IL-33 était significativement plus élevée au sein des lésions actives coliques issus de patients atteints de RCH en comparaison au site non actifs chez ces même patients (Kobori *et al.*, 2010). Par ailleurs le nombre d'ILC2 dans les

régions d'inflammation intestinale de patients atteints de colite ulcéreuse est supérieur à celui des régions saines de patients contrôles (Forkel *et al.*, 2019).

De Salvo *et al.*, 2021 ont mis en évidence chez les souris SAMP1/YitFc un nombre d'ILC2 supérieur à celui des ILC1 et des ILC3 au sein des nœuds lymphatiques mésentériques et au sein de l'iléon en comparaison aux souris contrôles. De la même façon ils ont montré que le nombre d'ILC2 intestinales était supérieur à celui des ILC3 mais similaire à celui des ILC1 chez les patients atteints de MC en comparaison aux patients contrôles. Par ailleurs chez les souris SAMP1/YitFc, NOD2 favorise l'expansion des ILC2 via un mécanisme dépendant de l'axe IL-33/ST2 et les souris SAMP1/YitFc NOD2- présentent un nombre diminué d'ILC2 et déclenchent une inflammation intestinale atténuée. L'axe NOD2/IL-33/ILC2 semblent donc impliqué dans le développement précoce des lésions d'iléite chez les souris modèles SAMP1/YitFc, mettant ainsi en lumière un potentiel rôle des ILC2 dans le développement de l'inflammation intestinale précoce chez les patients atteints de MICI (De Salvo *et al.*, 2021).

III. Implications physiologiques des ILC au niveau de la barrière cutanée

La peau est un organe immunitaire complexe qui constitue une barrière protectrice pour l'hôte. Les cellules immunitaires sont représentées dans toutes les couches de la peau et forment un réseau immunitaire interactif avec les cellules épithéliales, les fibroblastes, les adipocytes et les neurones afin d'assurer l'homéostasie de cette barrière. Les cellules non hématopoïétiques régulent le recrutement et l'activation des cellules immunes tandis que ces dernières produisent des cytokines effectrices, des facteurs de croissance et de régulation afin de maintenir et promouvoir les fonctions de la barrière. La peau abrite également un microbiote avec lequel les cellules immunes entretiennent des relations symbiotiques. La peau comprend trois couches distinctes : l'épiderme, le derme et l'hypoderme ou tissu sous-cutané (Figure 40). Chaque compartiment orchestre soigneusement une barrière mécanique et immunologique. La barrière immunologique est constituée de cellules immunitaires résidentes telles que les lymphocytes T $\alpha\beta$, les lymphocytes T $\gamma\delta$, les cellules dendritiques et les macrophages. Les ILC sont également bien représentées dans la peau au sein de laquelle elles jouent un rôle fondamental dans l'immunité innée.

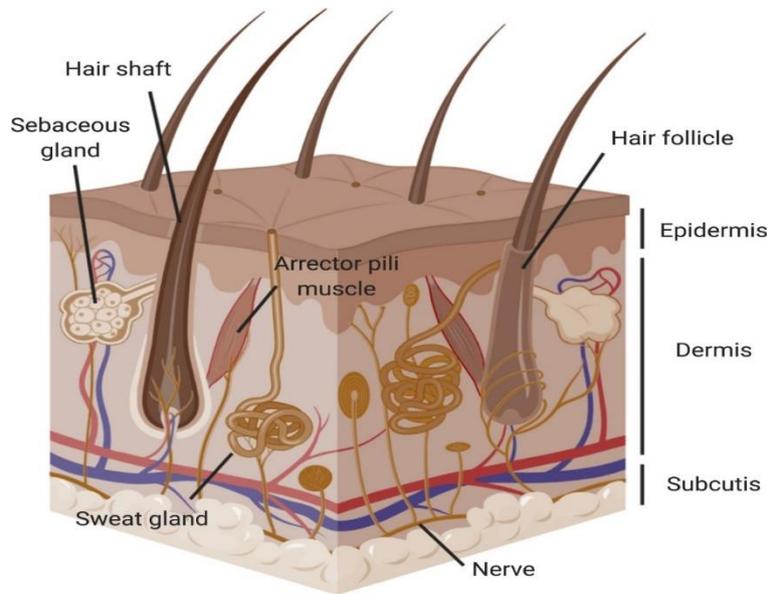


Figure 40. Structure anatomique de la peau (d'après Kobayashi *et al.*, 2020). La peau comprend trois couches anatomiques distinctes : l'épiderme, le derme et l'hypoderme (ou tissu sous-cutané). Les follicules pileux émergent à la surface de l'épiderme et s'étendent dans le derme. Chaque unité de follicule pileux est rattachée à des glandes sébacées et au muscle arrecteur pili. Le derme est constitué de fibroblastes et de tissu conjonctif (collagène, élastine) et est enrichi de nombreuses cellules immunitaires. Le tissu sous-cutané est la couche la plus profonde de la peau et est enrichi en adipocytes.

En fonction des différents compartiments de la peau chez la souris, les ILC présentent différentes combinaisons de marqueurs de surface cellulaire. Les ILC de l'épiderme et du derme se distinguent de celles du tissu sous-cutané par l'expression d'ICOS et par l'absence de certains marqueurs d'ILC2 tels que KLRG1 (Killer cell lectin-like receptor subfamily G member 1), IL-2R α et IL-33R (Klose et Artis, 2016) exprimés cependant à la surface des ILC du tissu sous-cutané. Le marqueur Sca-1 (Stem cells antigen-1) exprimé à la surface des ILC2 (Moro *et al.*, 2010) est exprimé uniformément à la surface de l'ensemble des ILC du tissu sous-cutané. Cependant il n'est exprimé que par certaines ILC au niveau du derme. Les ILC de l'épiderme se distinguent des ILC dermiques par leur forte expression de Thy1.2 (CD90.2) et leur expression uniforme de CD103 (une intégrine qui se lie à l'E-cadhérine et favorise le « tissu residency » des cellules immunes). La majorité des ILC du tissu sous-cutané produisent de l'IL-5 et de l'IL-13 lors de stimulation par la combinaison PMA et ionomycine. En s'appuyant sur les marqueurs de surface cellulaire et les cytokines sécrétées, les ILC du tissu sous-cutané correspondent donc majoritairement aux ILC2 et expriment ainsi fortement les gènes signatures des ILC2 (Kobayashi *et al.*, 2019). Les ILC du derme consistent une population hétérogène incluant des ILC2 productrices d'IL-5 et d'IL-13 et des ILC3 productrices d'IL-17A

(Kobayashi *et al.*, 2019). Elles expriment CCR6 et Sca-1 à leur surface. Les ILC de l'épiderme produisent des quantités minimales d'IL-5, IL-13 et IL-17A lors de stimulation par la combinaison PMA/ionomycine. Elles expriment des profils géniques qui suggèrent une signature ILC3 tels que l'expression du gène codant pour le facteur de transcription ROR γ t, les gènes *Tcf3*, *Tcf4* (Gury-BenAri *et al.*, 2016) et expriment également certains gènes associés aux ILC2 tels que *Il2*, *Hlf* ou encore *Il13*. Les ILC épidermiques présentent donc une signature caractéristique des ILC3 associée à des marqueurs transcriptomiques spécifiques de la couche sous-cutanée de la peau (Kobayashi *et al.*, 2019). Il est à noter qu'aucune ILC de la peau n'exprime de gènes associés aux ILC1 et aux NK tels que *Tbx21* (codant pour T-bet), *Eomes*, *Ifng* (IFN γ) ou encore *Il5ra* (codant pour la sous-unité CD125 du récepteur à l'IL-5) (Kobayashi *et al.*, 2019). Les ILC du derme et de l'épiderme qui expriment fortement *Il18r1* (Ricardo-Gonzalez *et al.*, 2018) prolifèrent *in vitro* en présence d'IL-18 tandis que les ILC sous-cutanés qui expriment *Il1rl1* (gène codant pour une sous-unité du récepteur à l'IL-33) et *Il2ra* prolifèrent en présence d'IL-33. Tandis que *Il7rb* est principalement exprimé par les ILC du derme et de l'épiderme, l'ensemble des ILC expriment *Crlf2* (gène codant pour la sous-unité du récepteur TSLP) et *Tnfrsf25* (codant pour DR3) (Kobayashi *et al.*, 2019). La compartimentalisation des ILC au sein de la peau permet une réponse adaptative différentielle en fonction des signaux tissulaires exprimés, caractérisant ainsi le paysage transcriptomique hautement spécifique de chacune des couches de la peau.

Tout comme les ILC intestinales et pulmonaires, les ILC cutanées sont des cellules majoritairement résidentes des tissus (Gasteiger *et al.*, 2015). En effet, des expériences menées sur des souris parabiotiques congéniques CD45.1+ et CD45.2+, ont montré que 90% des ILC retrouvées dans les trois couches de la peau provenait de l'hôte tandis que 40% des lymphocytes T $\alpha\beta$ de la peau était reconstitué par des cellules du donneur, indiquant ainsi qu'à l'état basal, les ILC sont maintenues au sein de la peau indépendamment des précurseurs circulants (Kobayashi *et al.*, 2019). De la même façon en condition d'inflammation, la majorité des ILC qui se multiplient proviennent des ILC cutanées de l'hôte. En effet, chez les souris parabiotiques traitées par le calcipotriol (agent pro-inflammatoire cutané également appelé MC903), moins de 5% des cellules ayant proliféré provenait du donneur et la majorité des ILC retrouvées était issue de la multiplication des ILC cutanées de l'hôte (Kobayashi *et al.*, 2019). L'expansion des ILC en conditions inflammatoires provient ainsi majoritairement de la

prolifération locale des ILC résidentes cutanées. Les progéniteurs circulants ou issus de la moelle osseuse ont seulement une contribution minimale dans cette prolifération. Les ILC cutanées sont donc majoritairement des cellules résidentes des tissus à la fois en conditions basales et inflammatoires (figure 41).

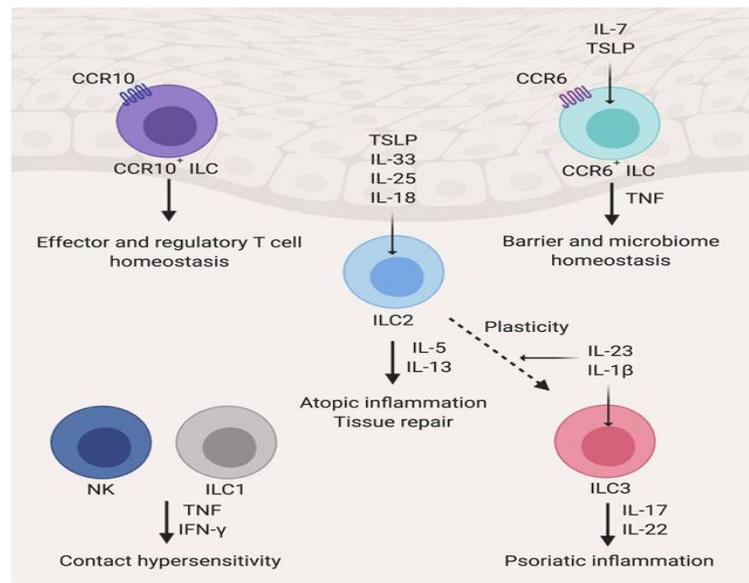


Figure 41. Les ILC cutanées dans l'homéostasie et l'inflammation (d'après Kobayashi *et al.*, 2020). Des populations hétérogènes d'ILC avec des fonctions distinctes résident dans la peau. Les ILC CCR6+ via sécrétion de TNF participent au maintien du microbiote cutané en régulant les fonctions des glandes sébacées. Les ILC CCR10+ maintiennent l'homéostasie des lymphocytes T effecteurs et régulateurs. Les ILC2 activées par le TSLP, l'IL-33, l'IL-25 ou encore l'IL-18 contribuent au développement de l'inflammation atopique par la production de l'IL-5 et de l'IL-13. Les ILC2 participent aussi à la réparation tissulaire. Les ILC3 en réponse à l'IL-23 et à l'IL-1 β produisent les cytokines IL-17 et IL-22 qui participent à l'inflammation psoriasique. La plasticité entre les différentes population d'ILC au sein de la peau semble également impliquée dans le développement d'inflammation pathologique.

Les ILC épidermiques sont situés à proximité des glandes sébacées au niveau de la peau et sont impliqués dans la régulation des follicule pilo-sébacés. En effet, chez les souris *Rag2^{-/-} Il2rg^{-/-}*, des altération morphologiques des glandes sébacées caractérisées par une forme irrégulière, un élargissement et une multi-lobulation s'observent au contraire des glandes sébacées de souris *Rag2^{-/-}* et de phénotype sauvage (WT) qui sont formées de deux lobes ovales symétriques au sein de chaque follicule pileux (Kobayashi *et al.*, 2019). Ainsi les modifications morphologiques majeures des glandes sébacées (telles que l'hyperplasie) ne s'observent que chez les souris déficientes en ILC, indiquant que ces cellules sont les principaux régulateurs des glandes sébacées. L'hyperplasie sébacée observée chez les souris *Rag2^{-/-} Il2rg^{-/-}* est associée à l'augmentation de la prolifération des progéniteurs des

sébocytes en l'absence d'ILC. De la même façon, le transfert de moelle osseuse issue de souris *Rag2*^{-/-} dans des souris *Rag2*^{-/-} *Il2rg*^{-/-} rétablit le phénotype sébacée normal confirmant là encore que cette hyperplasie est la conséquence de l'absence d'ILC (Kobayashi *et al.*, 2019). Par ailleurs, cette hyperplasie s'observe chez les souris *Il7*^{-/-} *Tslp*^{-/-} (qui ne développent aucune ILC cutanée) mais elle ne s'observe pas chez les souris *Il7*^{-/-} (qui ne développent pas d'ILC sous-cutanée uniquement). Ainsi c'est l'absence d'ILC épidermiques et dermiques qui est responsable de l'hyperplasie sébacée. Ce sont donc les ILC épidermiques et dermiques qui sont à l'origine de la régulation négative des glandes sébacées en conditions homéostatiques (Kobayashi *et al.*, 2019).

Les glandes sébacées sécrètent le sébum constitué d'un mélange complexe de lipides qui recouvre la surface de la peau chez les mammifères. Les lipides sébacés semblent jouer un rôle antibactérien et pourraient également être une source de nutriments pour certaines bactéries commensales (Thiboutot *et al.*, 2003 ; Chen *et al.*, 2018). L'augmentation des sébocytes Oil-red-O⁺ et MGST1⁺(Microsomal Glutathione S-Transferase 1) chez les souris *Rag2*^{-/-} *Il2rg*^{-/-} suggèrent un excès de production de sébum chez ces souris. En effet, la coloration des lipides d'échantillons de peau issus de souris *Rag2*^{-/-} *Il2rg*^{-/-} révèle une augmentation des lipides à surface de la peau par rapport aux souris de phénotypes sauvages et aux souris *Rag2*^{-/-} (Kobayashi *et al.*, 2019). L'hyperplasie sébacée observée chez les souris déficientes en ILC résulte ainsi en une augmentation de sécrétion de lipides à la surface de la peau et à un environnement cutané plus riche en sébum. Ces modifications de composition lipidique de la peau ont un impact sur le microbiote cutané. En effet, chez les souris *Rag2*^{-/-} *Il2rg*^{-/-} les bactéries Gram-positives de la classe des Bacilli sont sous-représentées et les bactéries Gram-négatives anaérobies de la classe des Bacteroidales sont surreprésentées (Kobayashi *et al.*, 2019). Au contraire chez les souris *Rag2*^{-/-}, les membres Gram-positifs de la famille des Bacilli sont surreprésentés (Kobayashi *et al.*, 2019). Les ILC participent donc à la régulation du microbiote cutané en limitant l'hyperplasie sébacée et ainsi une sécrétion lipidique exagérée à la surface de la peau.

Chez les souris *Rag2*^{-/-} *Il2rg*^{-/-} les concentrations en acide palmitoléique et oléique sont significativement augmentées (Kobayashi *et al.*, 2019). Ces acides gras sont connus pour posséder une activité antimicrobienne (Smith et Thiboutot, 2008). Au niveau de la flore cutanée, l'acide palmitoléique possède un rôle antimicrobien important. En effet, il inhibe

significativement la croissance de plusieurs espèces de coques aérobies Gram-positif tels que *S.aureus* ou *S.xylosus* retrouvés à la surface de la peau. Cependant cet acide gras n'a aucune action sur la croissance (inhibition ou augmentation) des bactéries Gram-négative anaérobies de l'espèce *Bacteroides spp.* Ainsi l'acide gras palmitoléique exerce une activité antimicrobienne sélective sur les Staphylocoques retrouvés à la surface de la peau (Kobayashi *et al.*, 2019). En condition d'homéostasie, les ILC cutanées et plus particulièrement celles de l'épiderme et du derme, agissent sur les glandes sébacées et régulent négativement la quantité et la qualité du sébum favorisant ainsi un commensalisme de coques Gram-positif à la surface de la peau. En l'absence d'ILC, un élargissement des glandes sébacées s'observe, associé à une hyperplasie des sébocytes qui sécrètent plus de lipides à activité antimicrobienne tel que l'acide palmitoléique. Les populations microbiennes à la surface de la peau sont déséquilibrées et le microbiote est donc altéré.

L'IL-7 exprimée de façon prédominante dans l'épiderme par les kératinocytes des follicules pileux est nécessaire au maintien des lymphocytes T mémoires au sein de l'épiderme (Adachi *et al.*, 2015). Tout comme les ILC résidentes d'autres organes, les ILC résidentes de la peau expriment l'IL-7R α (Gury-BenAri *et al.*, 2016). L'importance de la signalisation médiée par l'IL-7R α est démontrée par l'absence complète d'ILC au sein des 3 couches de la peau chez les souris *Il7r-/-* (Kobayashi *et al.*, 2019). Cette signalisation est donc cruciale au maintien des ILC au sein de la peau. Cependant toutes les ILC ne dépendent pas de la même façon de l'IL-7. En effet, les souris *Il7-/-* ne présentent aucune ILC au sein du tissu sous-cutané tandis que le nombre d'ILC au sein de l'épiderme et du derme est seulement légèrement réduit. Ainsi les ILC épidermiques et dermiques dépendent de l'IL-7R α pour leur maintien mais dépendent de l'IL-7 de manière incomplète (Kobayashi *et al.*, 2019). Une autre cytokine semble donc se lier à l'IL-7R α afin de permettre le maintien des ILC épidermiques et dermiques. L'IL-7R α s'associe à la chaîne γ du récepteur à l'IL-2 afin de former le récepteur hétérodimérique IL-7R (Noguchi *et al.*, 1993). Cet IL-7R α peut également s'associer au TSLP-specific receptor (TSLPR) afin de constituer un récepteur au TSLP fonctionnel (Leonard, 2002). Bien que l'implication du TSLP dans un contexte d'inflammation médiée par les ILC ait été étudiée (Kim *et al.*, 2013), sa contribution au maintien homéostatique des ILC de la peau reste indéterminée. Des analyses de cytométrie en flux ont montré que le TSLPR était exprimé par l'ensemble des ILC de l'épiderme et du derme (Kobayashi *et al.*, 2019). Afin d'évaluer l'importance du TSLP au

maintien des ILC cutanées, des souris *Tslp*^{-/-} et *Tslpr*^{-/-} ont été générées. Ces souris présentent une réduction significative bien qu'incomplète, du nombre d'ILC au sein de l'épiderme et du derme tandis que le nombre d'ILC au sein du tissu sous-cutané reste inchangé (Kobayashi *et al.*, 2019). Cependant, la délétion de l'IL-7 et du TSLP chez des souris *Il7*^{-/-} *Tslp*^{-/-} entraîne l'absence totale d'ILC au sein du derme et de l'épiderme (Kobayashi *et al.*, 2019). Le maintien des ILC au sein de la peau dépend donc de la voie de signalisation médiée par l'IL-7R α et tandis que le maintien complet des ILC sous-cutanée ne dépend que de l'IL-7 celui des ILC de l'épiderme et du derme nécessite à la fois l'IL-7 et le TSLP. Comme dit précédemment, l'IL-7 est principalement produite au niveau de la peau par les kératinocytes superficiels situés au sein des follicules pilo-sébacés (Adachi *et al.*, 2015). Ainsi Kobayashi *et al.*, 2019 ont hypothétisé que les ILC épidermiques puissent être associées aux follicules pileux. Pour cela, des couches d'épiderme issues de peau de souris *Rag2*^{-/-} (déficientes en lymphocytes) ont été colorées grâce à un anticorps anti-Thy1.2. Ceci a permis de mettre en évidence la localisation des ILC à proximité de la région superficielle des follicules pileux (Kobayashi *et al.*, 2019).

La localisation des ILC est aussi dictée par leur pattern d'expression de récepteurs aux chimiokines. En effet, le CCR6 est uniformément et fortement exprimé par les ILC de l'épiderme murin (Kobayashi *et al.*, 2019 ; Figure 41). Par ailleurs CCL20, le seul ligand de CCR6 identifié, est exprimé par les kératinocytes superficiels des follicules pileux (Nagao *et al.*, 2012) ce qui coïncide avec la localisation épidermique des ILC. Des analyses de cytométrie en flux ont confirmé que CCR6 était uniformément exprimé par les ILC de l'épiderme et par un sous-type d'ILC au sein du derme (Kobayashi *et al.*, 2019). Par ailleurs, les souris déficientes en CCR6 présentent sélectivement une diminution du nombre d'ILC au sein de l'épiderme en comparaison aux souris contrôles de phénotype sauvage indiquant ainsi que la localisation des ILC à proximité des follicules pileux est en partie médiée par l'axe CCL20-CCR6 (Kobayashi *et al.*, 2019). Les signaux dérivés de l'épithélium sont ainsi critiques au maintien des ILC au niveau de la peau via la sécrétion d'IL-7 et de TSLP mais également à leur localisation au sein des différentes couches cutanées via notamment la signalisation médiée par CCR6 (Kobayashi *et al.*, 2019).

Roediger *et al.*, 2013 ont également caractérisé une population d'ILC2 spécifique du derme murin, nommée dILC2. Ces cellules présentent un phénotype de surface cellulaire caractéristique des ILC2. Elles expriment ainsi à leur surface des marqueurs spécifiques tels

que CD25 (ou IL-2R, le récepteur de forte affinité de l'IL-2), Sca-1 et ST2 (Roediger *et al.*, 2013). Contrairement aux autres ILC2 tissulaires, les ILC2 de la peau n'expriment pas CD117 (c-kit) mais expriment néanmoins le récepteur à l'IL-25 (IL-17BR). Ces cellules dépendent de l'IL-7 pour leur développement (Roediger *et al.*, 2013). En effet, les ILC2 ne se retrouvent pas chez les souris déficientes en IL-7 au niveau de la peau. Leur nombre était augmenté chez les souris *Rag1*^{-/-} déficientes en lymphocytes T possiblement en raison d'une disponibilité en IL-7 plus importante (Roediger *et al.*, 2013). L'absence d'IL-25 chez les souris *Il25*^{-/-} n'altère pas le nombre ni la fréquence des dILC2 indiquant ainsi que cette cytokine n'est pas indispensable à l'homéostasie des dILC2 en conditions basales (Roediger *et al.*, 2013). Ces cellules produisent par ailleurs de l'IL-13 mais ne sécrètent pas d'IL-4 en conditions homéostasiques (Roediger *et al.*, 2013). La production d'IL-4 pourrait cependant être générée sous certaines conditions d'inflammation. Les dILC2 sont des cellules sentinelles du derme qui migrent de façon caractéristique par salve suivies d'importantes périodes d'arrêt migratoire qui résultent de leurs interactions avec les mastocytes résidents de la peau (Roediger *et al.*, 2013). Elles interagissent avidement avec les mastocytes du derme bien que ces cellules ne semblent pas indispensables à leur occupation du derme et/ou survie comme le prouve la fréquence et le nombre absolu d'ILC2 inchangé chez des souris déficientes en mastocytes cutanés en comparaison à des souris contrôles (Roediger *et al.*, 2013). Ce sont par ailleurs des cellules capables de présenter deux états fonctionnels distincts qui dépendent de l'environnement cutané et des stimuli présents et caractérisés par un état homéostatique et un état pro-inflammatoire (Roediger *et al.*, 2013).

Teunissen *et al.*, 2014 ont par ailleurs caractérisé l'ensemble des ILC Lin⁻ CD127⁺ présentes au niveau de la peau saine chez l'homme. Ils ont ainsi pu majoritairement identifier des ILC2 et des ILC3 NCR⁻. Quelques rares ILC1 CD161⁺ et ILC3 NCR⁺ ont également difficilement pu être mises en évidence. De façon notable, le CLA (ou Cutaneous Lymphocyte Antigen est une glycoprotéine « skin homing receptor » qui se lie spécifiquement à l'ELAM-1 (Endothelial Cell-Leukocyte Adhesion Molecule 1) (Berg *et al.*, 1991)) est exprimé par une proportion variable de chaque population cellulaire d'ILC retrouvées au sein de la circulation sanguine (Teunissen *et al.*, 2014). Ainsi les ILC cutanées peuvent provenir en partie d'ILC circulantes. Par ailleurs, les ILC2 et ILC3 NCR⁺ retrouvées au niveau de la peau saine sont des cellules fonctionnelles qui produisent de l'IL-13 et de l'IL-22 respectivement lors de

stimulation cytokinique. La rareté des ILC1 CD161+ n'a pas permis d'évaluer leurs fonctionnalités dans cette étude (Teunissen *et al.*, 2014). Cependant la présence d'ILC2 CRTH2+ a été pu être mise en lumière par cette étude (Teunissen *et al.*, 2014) contrairement à celle de Kim *et al.*, 2013 dans laquelle des ILC2 CRTH2- ont uniquement pu être identifiées au sein de la peau. Ces ILC2 CRTH2+ retrouvées dans la peau humaine saine sont capables de se multiplier *in vitro* en présence de fortes concentrations d'IL-2 et sans altération de leur phénotypes et fonctions alors qu'elles maintiennent l'expression caractéristique des marqueurs de surface CD127, CRTH2, CD117 et CD25 (Teunissen *et al.*, 2014). Ainsi les ILC2 de la peau sont un sous-type cellulaire stable capable de se multiplier en présence de fort taux d'IL-2 (Teunissen *et al.*, 2014). Bien que rares au sein de suspensions cellulaires issues de peau saine fraîchement isolée, les ILC3 NCR+ sécrétrices d'IL-22 ont aisément été identifiées dans des suspensions cellulaires obtenues à partir d'explants de derme issus de la peau d'individus sains cultivés en présence d'IL-1 β et IL-23. Ces ILC3 NCR+ semblent dérivés des ILC3 NCR- présentes dans des suspensions de cellules dermiques fraîchement isolées (Teunissen *et al.*, 2014). Ainsi la peau humaine saine contient majoritairement des ILC2 et des ILC3 NCR- capables de se convertir en ILC3 NCR+ sous certaines conditions que nous développerons ultérieurement notamment au sein de de la partie traitant de la pathologie psoriasique.

L'étude de Brügger *et al.*, 2016 a mis en évidence que les populations d'ILC retrouvées au sein de la peau saine humaine correspondent majoritairement aux ILC1 T-bet+ et aux ILC3 AhR+. Les ILC1 T-bet+ représentent 50% des ILC dermiques. Les ILC3 AhR+ correspondent à la deuxième population majoritaire suivie par les ILC3 RORC+ alors que les ILC2 GATA3+ sont à peine détectables. Topographiquement, les ILC se regroupent en cluster principalement au niveau de la jonction épidermo-dermale et à proximité des lymphocytes T mais n'occupent pas les zones périvasculaires au sein du derme (Brügger *et al.*, 2016). Au sein de la peau inflammée toute pathologie confondue, le nombre d'ILC est supérieur à celui retrouvé au sein de la peau saine (Brügger *et al.*, 2016). Topographiquement, ces ILC se retrouvent à distance intermédiaire de la membrane basale et comme au sein de la peau saine, sont proches des lymphocytes T (Brügger *et al.*, 2016).

IV. Implications pathologiques des ILC au niveau de la barrière cutanée

1. La dermatite atopique

A. Définitions et généralités

La dermatite atopique ou DA (également appelée eczéma) est une maladie inflammatoire de la peau évoluant tout au long de la vie et caractérisée par un prurit persistant. La pathogenèse de la DA inclut un défaut fonctionnel de la barrière cutanée, une dérégulation du système immunitaire notamment de l'immunité de type Th2, une sensibilisation médiée par les IgE aux allergènes environnementaux et alimentaires (Figure 42). C'est une maladie multifactorielle touchant à la fois l'homme et les animaux domestiques, caractérisée par une réponse inflammatoire aberrante initiée par certains facteurs environnementaux chez des individus génétiquement prédisposés (Bieber, 2008 ; Figure 42). L'exposition à des polluants ainsi que l'absence d'exposition à certains agents infectieux ou autres antigènes déclencheurs d'une réponse de type Th1 précocement au cours de la vie, pourrait jouer un rôle dans le développement de la DA (Spergel et Paller, 2003). La DA se développerait ainsi à la suite d'un shift du système immunitaire vers des réponses de type Th2 associé à une baisse des réponses de type Th1 et à une altération des fonctions des Treg (Figures 42 et 43). En effet, les Treg dérégulés ne limiteraient pas suffisamment les réponses des Th2 vis-à-vis des allergènes environnementaux qui déclencheraient alors des réponses exagérées vis-à-vis de ces derniers (Spergel, 2010).

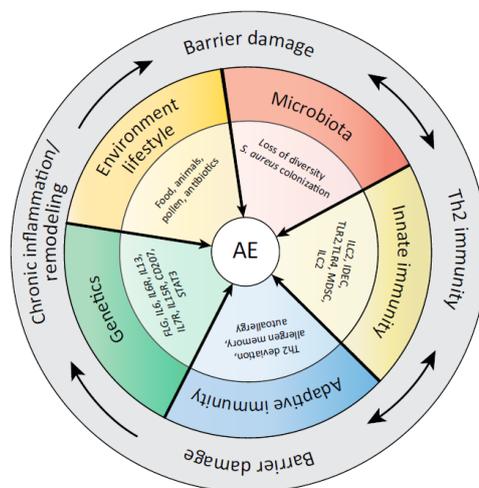


Figure 42. Physiopathologie de la dermatite atopique (d'après Eyerich *et al.*, 2015). Les caractéristiques majeures de la dermatite atopique sont une altération de l'immunité de type Th2 associée à une altération de la

barrière cutanée. Lors d'évolution vers la chronicité, une réponse immune mixte associée à un remodelage de la barrière épithéliale se met en place. L'altération du microbiote cutané, des facteurs environnementaux et génétiques ainsi qu'une altération des réponses immunes innées et adaptatives participent à la pathogenèse de l'inflammation atopique.

La marche atopique correspond à la progression des manifestations d'atopie de la DA vers les allergies alimentaires, l'asthme et la rhinite allergique (Spergel, 2010). Généralement, la DA précède le développement de l'asthme et de la rhinite allergique, suggérant que celle-ci est le point de départ du développement d'autres maladies allergiques. Lorsqu'une barrière cutanée saine est exposée à une unique application topique d'antigène d'acariens, une augmentation de l'expression des cytokines de type Th1 telles que l'IL-2 et IFN- γ ainsi que des cytokines de type Th2 telles que l'IL-4, s'observe. Au contraire, la sensibilisation d'une barrière cutanée altérée conduit à une régulation à la baisse de l'expression d'IFN- γ et à une augmentation de l'expression d'IL-4, d'IgE et d'IgG1 (Figure 43). L'entrée épicutanée d'allergène environnementaux à travers une barrière cutanée altérée est fortement associée à l'induction d'une réponse immunologique Th2 dominante (Figure 43). La première étape de la marche atopique semble être la sensibilisation épicutanée à un allergène qui induit la mise en place d'un milieu de type Th2 au niveau de la peau. (Zheng *et al.*, 2011 ; Figure 43). Un défaut de l'intégrité de la barrière cutanée contribue au déclenchement de la DA et à la progression de la marche atopique. Chez les patients atteints de DA, l'altération des fonctions de la barrière épithéliale est mis en évidence par une augmentation des pertes en eau transépidermiques à la fois dans les zones lésionnelles et dans les zones saines de la peau (Seidenari et Giusti, 1995).

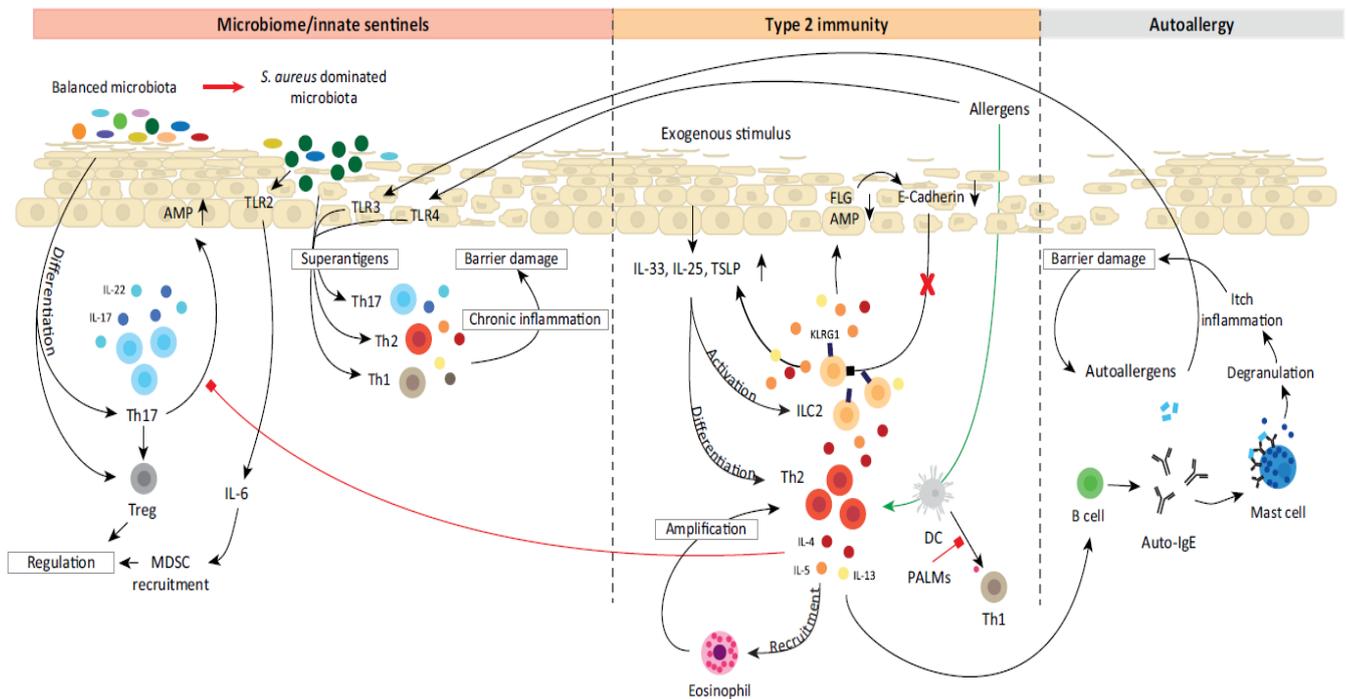


Figure 43. Pathogenèse de la dermatite atopique (d'après Eyerich *et al.*, 2015). La présence d'un microbiote équilibré induit une réponse de type Th17 et la production de peptides antimicrobiens par l'épiderme. Lors de dermatite atopique, une réponse immune de type Th2 prédomine et inhibe l'immunité de type Th17 limitant ainsi la diversité du microbiote et favorisant la prolifération de *Staphylococcus aureus* au dépend des autres bactéries. Les superantigènes dérivés de *S.aureus*, les allergènes et auto-allergènes stimulent une réponse immune mixte pro-inflammatoire conduisant à des lésions de la barrière épithéliale. Ces lésions épithéliales induites par des défauts génétiques ou par des éléments déclencheurs externes induisent via la sécrétion d'alarmines une réponse immune de type Th2 médiée par les lymphocytes Th2 et les ILC2. Ces cellules sécrètent en réponse les cytokines IL-4, IL-5, IL-13 qui vont recruter et activer d'autres cellules immunes telles que les éosinophiles, les lymphocytes Th1 et participer à l'amplification de la réponse immune de type Th2 et aux lésions de la barrière cutanée. La libération d'antigènes lors des lésions épithéliales ou d'auto-antigènes mimant des antigènes microbiens induisent la sécrétion d'auto-anticorps IgE au sein du microenvironnement inflammatoire de type Th2. Ces auto-antigènes activent les mastocytes qui participent alors à amplifier l'environnement pro-inflammatoire ainsi que les lésions cutanées.

B. Rôles des ILC dans le développement de la dermatite atopique

Des ILC2 Lin⁻ CD25⁺ IL-33R⁺ sont présentes constitutivement à la fois au niveau de la peau saine chez l'homme et la souris (Kobayashi *et al.*, 2020). Cependant les ILC2 s'accumulent en nombre significativement plus élevé au niveau des lésions cutanées de patients atteints de DA en comparaison aux zones saines de la peau (Kim *et al.*, 2013 ; Figure 44). De la même façon ces cellules se retrouvent en nombre augmenté et très activées au niveau des lésions cutanées chez les souris modèles de DA (Kim *et al.*, 2013). Des souris traitées par voie topique avec application de calcipotriol (MC903) développent des lésions de dermatite chronique

eczémateuse associée à une xérose s'aggravant au cours du temps. Les modifications histopathologiques observées au niveau de la peau sont très semblables à celles observées chez l'homme atteint de DA (épaississement de la couche cornée, hyperplasie de l'épiderme, vasodilatation, infiltrat inflammatoire mixte du derme). L'inflammation mimant la DA de la peau peut être initiée indépendamment du système immunitaire adaptatif. En effet, l'accumulation et l'activation des ILC2 chez les souris *Rag1*^{-/-} modèle de DA traitées par le MC903, suffit à déclencher des lésions de dermatite (Kim *et al.*, 2013). Le transfert d'ILC2 issus de souris sauvages traitées par le MC903 chez des souris congéniques mais non traitées au MC903, suffit à déclencher une réponse inflammatoire et des caractéristiques histologiques de DA. Par ailleurs, la déplétion en ILC2 dans ce modèle murin de DA, améliore significativement les lésions inflammatoires cutanées (Kim *et al.*, 2013). En effet, une réduction d'IL-5 et d'IL-13 s'observe, associée à une atténuation des altérations histologiques de la peau caractérisées par une réduction de la kératose et de l'acanthose ainsi qu'à une diminution de l'infiltrat inflammatoire dermique (Kim *et al.*, 2013). Contrairement aux ILC2 présentes au niveau des poumons et de l'intestin, l'activation des ILC2 cutanées isolées dans ce modèle murin est indépendante des voies de signalisation médiées par l'IL-25 et l'IL-33 (Kim *et al.*, 2013). En effet les souris déficientes en IL-25R (*Il17rb*^{-/-}) et/ou en IL-33R (*Il1rl1*^{-/-}) ne présentent pas de réduction du nombre et de l'activation des ILC2 au niveau de la peau ni des lésions histopathologiques associées dans le contexte d'inflammation cutanée mimant la DA. Cependant les ILC2 cutanées dépendent fortement des interactions entre le TSLP et son récepteur à la surface cellulaire et la voie de signalisation TSLP-TSLPR est un régulateur crucial des réponses du groupe des ILC2 indépendamment de l'IL-25 et IL-33 (Kim *et al.*, 2013 ; Figure 44). Le TSLP est en effet présent en concentrations élevées au niveau des lésions cutanées de patients atteints de DA (Soumelis *et al.*, 2002) et l'expression du TSLP par les kératinocytes est associée au déclenchement et à la progression de l'inflammation mimant la DA dans le modèle murin de DA induit par MC903 (Li *et al.*, 2009). De plus, certains variants génétiques du gène codant pour le TSLP sont significativement associés au développement de DA et à de sévères complications de celle-ci (Gao *et al.*, 2010). La délétion du TSLPR chez des souris *Tslpr*^{-/-} résulte en une diminution à la fois de la fréquence et du nombre absolu d'ILC2 au niveau de la peau (Kim *et al.*, 2013). Les modifications histopathologiques et l'infiltration inflammatoire sont également réduites chez les souris *Tslpr*^{-/-} à la suite de l'induction de l'inflammation mimant la DA (Kim *et al.*, 2013). Les ILC2 jouent donc un rôle essentiel dans le développement

de l'inflammation associée à la DA. Elles se multiplient et s'activent de façon dépendante du TSLP au niveau des lésions inflammatoires cutanées chez la souris modèle de DA induite par MC903 (Kim *et al.*, 2013). Par ailleurs les ILC2 amplifient l'intensité de la réponse adaptative de type Th2 lors de DA également chez des souris présentant une immunité adaptative compétente. En effet, le transfert d'ILC2 issues de souris traitées par MC903 au sein de souris sauvages conduit à une augmentation de la production d'IL-4, IL-5 et IL-13 par les LT des nœuds lymphatiques drainants la peau et au développement de lésions histologiques caractéristiques de DA. Ainsi les ILC2 suffisent à stimuler le développement de lésions mimant la DA chez des souris présentant un système immunitaire compétent en l'absence de stimulus externe ou de lésions tissulaires préalables (Kim *et al.*, 2013).

De la même façon l'étude de Salimi *et al.*, 2013 a mis en évidence une augmentation de la fréquence des ILC2 dans les lésions de DA ainsi que leur infiltration au niveau de la peau après provocation allergique au niveau de laquelle elles sécrètent l'IL-5 et l'IL-13 (Salimi *et al.*, 2013 ; Figure 44).

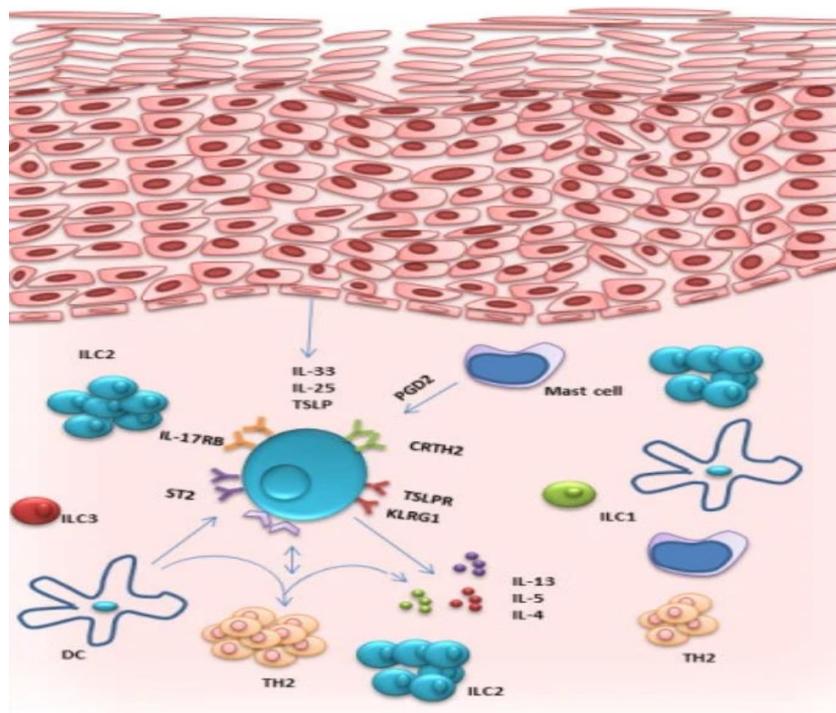


Figure 44. Physiopathologie de la dermatite atopique (d'après Salimi et Ogg, 2014). Les ILC2 sont enrichies au sein des lésions de DA. Elles expriment de fort taux des récepteurs ST2, IL-17RB, TSLP-R et CRTH2. En réponse à l'IL-33, l'IL-25 et le TSLP sécrétés par les kératinocytes et la PGD2 sécrétée par les mastocytes, ces cellules produisent l'IL-4, l'IL-5 et l'IL-13. La baisse d'expression de l'E-cadhérine par les kératinocytes limite l'inhibition des ILC2 et induit ainsi une suractivation de ces dernières. Les ILC2 activées interagissent avec les LTh2, les activent et conduisent au développement d'une inflammation de type Th2. Par ailleurs le nombre d'ILC1 et d'ILC3 au sein de la peau atopique est similaire à celui retrouvé au sein de la peau saine.

Une augmentation de l'expression des récepteurs à l'IL-33 et à l'IL-25 à la surface des ILC2 ainsi que des concentrations plus élevées d'IL-25 et d'IL-33 ont également été mises en évidence au sein des lésions cutanées chez les patients atteints de DA (Salimi *et al.*, 2013 ; Figure 44). Contrairement à l'étude de Kim *et al.*, 2013, cette étude montre que l'IL-33 est un stimulus majeur de l'activation des ILC2 issues de la peau humaine et induit une régulation à la hausse de son propre récepteur permettant ainsi une sécrétion plus abondante de cytokines de type Th2 ainsi que la migration des ILC2 (Salimi *et al.*, 2013). En effet, bien que le TSLP puisse également favoriser la migration des ILC2, cela n'est permis qu'à des concentrations bien plus élevées en comparaisons à l'IL-33 (Salimi *et al.*, 2013). Par ailleurs, la liaison de l'E-cadherine au récepteur KLRG1 à la surface cellulaire des ILC2 humaines inhibe drastiquement leur production d'IL-5 et d'IL-13 ainsi que leur prolifération (Salimi *et al.*, 2013). Or de façon intéressante, une baisse de l'expression de l'E-cadherine à la surface des kératinocytes se retrouve au niveau des lésions de la peau de patients atteints de DA et particulièrement chez les patients atteints de mutations « perte de fonction » du gène codant pour la filaggrine (l'insuffisance en FLG est une des caractéristiques cardinales de la DA comme discuté dans la suite de ce manuscrit) (Salimi *et al.*, 2013). L'absence d'inhibition des ILC2 par la voie KLRG1-E-cadherine pourrait donc être un des mécanismes impliqués dans la suractivation des ILC2 et donc la surproduction de cytokines de type Th2 chez les patients atteints de DA (Figure 44). L'administration d'anticorps anti-CD90 déplaçant les ILC2 chez les souris traitées par le MC903, conduit à une amélioration significative de l'infiltrat cellulaire et de l'inflammation cutanée (Salimi *et al.*, 2013). De la même façon les souris déficientes en ROR α traitées par MC903 présentent un nombre d'ILC2 diminué corrélé à une inflammation cutanée et un infiltrat cellulaire atténués en comparaison aux souris sauvages traitées par le MC903 (Salimi *et al.*, 2013). Le rôle des ILC2 dans le développement de cette inflammation est indépendant du système immunitaire adaptatif. En effet, les souris *Rag1*^{-/-} traitées par MC903 développent une inflammation cutanée similaire à celle observée chez les souris compétentes en système immunitaire adaptatif (Salimi *et al.*, 2013). Salimi *et al.*, ont également mis en évidence le rôle clé de l'IL-33 et de l'IL-25 dans le développement de l'inflammation cutanée dans leurs modèles murins de DA induite par le MC903. Les souris déficientes en IL-33 et IL-25 présentent un nombre d'ILC2 et une inflammation cutanée significativement diminués tandis que l'absence de signalisation TSLP résulte en une réduction plus modeste du nombre d'ILC2 (Salimi *et al.*, 2013).

Imai *et al.*, 2013 ont généré une souris transgénique Hk14mIL-33tg surexprimant l'IL-33 et présentant une intense expression de l'IL-33 au niveau du noyaux des cellules de l'épiderme. Chez ces souris une dermatite prurigineuse spontanée présentant des caractéristiques très similaires à celles de la DA se développe à l'âge de 6-8 semaines. Les mastocytes sont abondants au niveau de la peau et les taux d'histamine et d'IgE sanguins élevés. Des taux élevés d'IL-5 et d'IL-13 sont retrouvés dans le sang et au niveau des zones lésionnelles cutanées. Par ailleurs, le nombre d'ILC2 productrices d'IL-5 est significativement augmenté au niveau des zones lésées de la peau, dans le sang mais également au niveau des nœuds lymphatiques drainants. L'administration d'anticorps anti-IL-5 permet une nette amélioration de la dermatite éosinophile en limitant l'infiltrat éosinophiles et l'activation de ces derniers. Ce modèle murin de dermatite éosinophile mimant la DA, suggère donc que les ILC2 activées par la surproduction d'IL-33 sécrété par les kératinocytes semblent être des acteurs clés de l'inflammation cutanée via une surproduction d'IL-5 et une infiltration éosinophilique marquée (Imai *et al.*, 2013 ; Figure 44).

Les ILC2 sont donc retrouvées en nombre significativement augmenté au niveau des lésions cutanées issues de patients atteints de DA. Des concentrations plus élevées en IL-25 (Hvid *et al.*, 2011 ; Salimi *et al.*, 2013), IL-33 (Miller, 2011 ; Salimi *et al.*, 2013) et TSLP (Soumelis *et al.*, 2002) sont retrouvées dans la peau de patients atteints de DA. Cependant selon les modèles murins de DA utilisés, l'implication hiérarchique de ces cytokines dans l'activation des ILC2 varie. En effet, certains modèles démontrent une implication prédominante de l'IL-25 et de l'IL-33 tandis que d'autres démontrent l'implication majeure du TSLP (Salimi *et al.*, 2013 ; Imai *et al.*, 2013 ; Kim *et al.*, 2013 ; Figure 44).

Bien que beaucoup d'études se soient focalisées sur les mécanismes immunologiques impliquées dans le développement de la DA, un défaut primaire de la barrière cutanée a toujours été anticipée (Palmer *et al.*, 2007). La filaggrine (FLG) est une protéine clé permettant la différenciation terminale de l'épiderme et notamment de la couche cornée ainsi que les fonctions de la barrière (Henry *et al.*, 2012). Les monomères de FLG s'agrègent aux filaments intermédiaires de kératine formant ainsi un enchevêtrement compact. Elle induit par ailleurs l'aplatissement des cornéocytes, une caractéristique essentielle de la formation de la couche cornée (Henry *et al.*, 2012). Palmer *et al.*, 2006 ont mis en évidence deux variants génétiques « perte de fonctions » indépendants au niveau du gène codant pour la filaggrine comme étant

de forts facteurs prédisposants au développement de la DA. De la même façon Irvine *et al.*, 2011 ont également mis en évidence que certaines mutations pertes de fonction au niveau du gène FLG sont des facteurs génétiques prédisposants majeurs du développement de la DA.

Les souris présentant une filaggrine altérée (souris *Flg^{ft/ft}*) par mutations analogues à celles observées chez l'homme, développent des dermatites de façon spontanée proches de celles observées lors de DA. Chez ces souris, des taux sanguins élevés d'IgE, marqueur clé de DA, sont retrouvés ainsi qu'une dérégulation de la barrière cutanée, marquée par une augmentation des pertes en eau trans-épidermique (Saunders *et al.*, 2016). Une inflammation subclinique se retrouve également au niveau des zones de la peau non lésée macroscopiquement. Des taux significativement plus élevés d'IL-1 β , d'IL-25 et des cytokines caractéristiques des réponses de type Th1, Th2 et Th17 telles que l'IFN- γ , l'IL-4 et l'IL-17 sont retrouvés en comparaison aux souris de phénotype sauvage (Saunders *et al.*, 2016). Une augmentation des concentrations en IL-1 β au niveau de la peau lésée de patients atteints de DA et présentant une mutation du gène FLG se retrouve en comparaison aux patients contrôles présentant le phénotype sauvage du gène (Saunders *et al.*, 2016). Le développement de la dermatite associée au déficit en FLG est médié principalement par l'immunité innée tandis que l'immunité adaptative est dispensable au développement des lésions cutanées mais participe au développement des lésions de dermatite sévères et de l'inflammation pulmonaire (Saunders *et al.*, 2016 ; Figure 45). En effet, une augmentation similaire à celle observée chez les souris *Flg^{ft/ft}* des concentrations en IL-1 β et IL-25 se retrouve au niveau des zones non lésées de la peau chez les souris *Rag1^{-/-} Flg^{ft/ft}* déficientes en système immunitaire adaptatif en comparaison aux souris contrôles *Rag1^{-/-}* (Saunders *et al.*, 2016). Chez les souris *Flg^{ft/ft}*, l'inflammation cutanée observée est associée à une augmentation significative du nombre d'ILC2 productrices d'IL-5 en comparaison aux souris contrôles de phénotype sauvage (Saunders *et al.*, 2016). Associée à cette production augmentée d'IL-5 au sein des lésions cutanées, un nombre significativement plus élevé d'éosinophiles, de mastocytes et de basophiles se retrouve également (Saunders *et al.*, 2016). De la même façon, un nombre augmenté d'ILC2 s'observe au niveau de la peau non lésée de patients présentant des mutations du gène FLG en comparaison aux patients présentant le phénotype sauvage du gène FLG (Saunders *et al.*, 2016). Une altération de la FLG semble donc être un élément clé du développement de lésions de dermatite atopique et les ILC2 semblent donc jouer un rôle

majeur dans le développement de cette inflammation via une production élevée d'IL-5 et le recrutement subséquent de cellules inflammatoires (Saunders *et al.*, 2016).

Cependant l'étude récente de Schwartz *et al.*, 2019 a permis de nuancer les précédents résultats sur l'implication des ILC2 dans l'inflammation cutanée. Les ILC2 sont en effet à l'origine de l'inflammation cutanée aigue « DA-like » induite par application de MC903 et les souris déficientes en ILC2 développent une inflammation aigue cutanée significativement atténuée (Schwartz *et al.*, 2019). Cependant en dépit de leur nombre augmenté au niveau des lésions inflammatoires chroniques et notamment au sein du derme chez les souris *Flg^{ft/ft}*, les ILC2 semblent jouer un rôle redondant dans la pathogenèse de la dermatite chronique chez des souris mutantes pour le gène FLG et présentant donc une barrière cutanée altérée (Schwartz *et al.*, 2019 ; Figure 45). Bien que les ILC2s puissent contribuer à la genèse de l'inflammation cutanée aigue, leur nombre augmenté en conditions inflammatoires chroniques est probablement la conséquence d'une augmentation globale de l'ensemble des populations cellulaires infiltrantes (Schwartz *et al.*, 2019). Les concentrations en IL-1 β sont significativement plus élevées chez les patients atteints de DA et présentant des mutations du gène FLG ainsi que chez les souris *Flg^{ft/ft}* et le déficit en IL-1 β protège les souris *Flg^{ft/ft}* du développement d'une inflammation cutanée (Schwartz *et al.*, 2019). Par ailleurs, le nombre de mastocytes est significativement augmenté chez les souris *Flg^{ft/ft}* et ces cellules présentent un phénotype hyperréactif en réponse à l'IL-1 β (Schwartz *et al.*, 2019). Par ailleurs, les souris *Flg^{ft/ft}* germ-free présentent une expression diminuée d'IL-1 β ainsi qu'une moindre activation des mastocytes (Schwartz *et al.*, 2019). Une altération du microbiote chez ces souris présentant une barrière cutanée déficiente semble participer à la surproduction d'IL-1 β et à la suractivation subséquente des mastocytes (Figure 45). Ainsi, bien que la déplétion en ILC2 améliore l'inflammation aigue de la peau, leur absence ne permet pas d'améliorer l'inflammation chronique (Schwartz *et al.*, 2019).

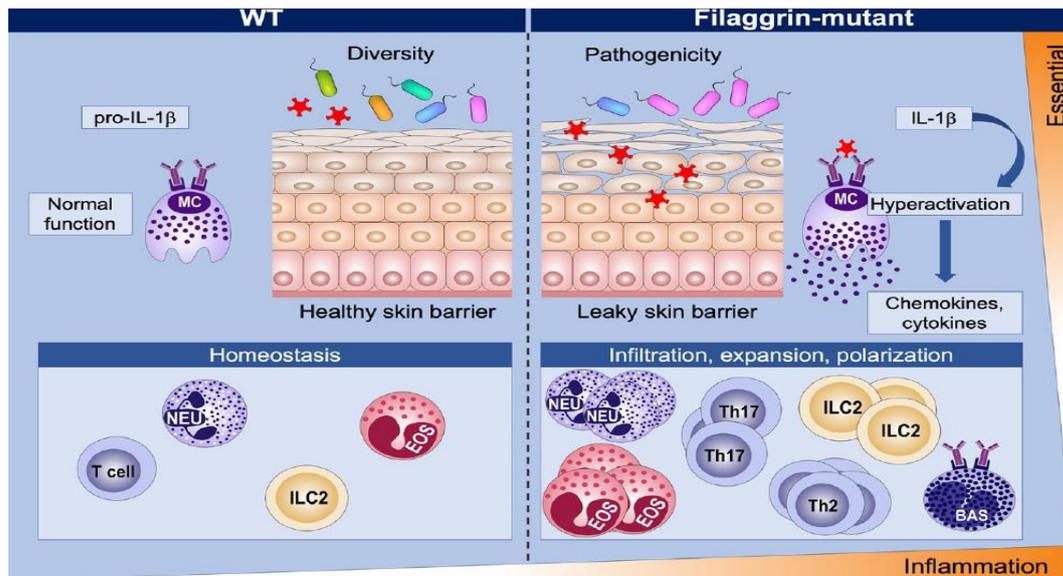


Figure 45. Pathogenèse de l'inflammation cutanée dermatite-atopique like lors de déficit en filaggrine (d'après Schwartz *et al.*, 2019). Le déficit en FLG conduit à une dysbiose cutanée précocement après la naissance altérant ainsi les réponses immunes cutanées à l'âge adulte. Les mastocytes dermiques exprimant le récepteur IL-1R1 sont les cellules clés répondant à l'IL-1 β , cytokine dont les concentrations sont augmentées chez les souris déficientes en FLG. En réponse à cette cytokine, les mastocytes sont suractivés, sécrètent de nombreuses cytokines et chimiokines qui vont activer et recruter au sein de la peau de nombreuses autres cellules immunes telles que les neutrophiles, les éosinophiles, les basophiles, les lymphocytes Th17, les lymphocytes Th2 mais également les ILC2. Bien que les ILC2 participent au développement d'une inflammation aiguë de la peau, leur rôle est redondant dans la pathogenèse de l'inflammation chronique et de nombreuses autres cellules immunes activées et recrutées participent à son développement.

L'étude de Chen *et al.*, 2017 a mis en évidence le caractère indispensable de la protéine ZDHHC13 (Zinc - finger DHHC-domain-containing protein 13) palmitoylacyl transférase au maintien de l'intégrité de la barrière cutanée. En effet les souris déficientes en ZDHHC13 par mutation sont plus sensibles aux bactéries environnementales et développent une inflammation cutanée très ressemblante à celle observée lors de DA. Histologiquement, la peau de ces souris présente un épaissement de l'épiderme ainsi qu'un infiltrat éosinophilique et mastocytaire important en comparaison aux souris de phénotype sauvage. Des taux élevés d'IgE sont également retrouvés. Leur barrière cutanée est également altérée comme le montre l'augmentation de perméabilité mesurée par un taux de perte en eau trans-épidermique augmenté. Par ailleurs, les souris *zdhhc13^{k/k}* présentent des niveaux élevés des cytokines pro-inflammatoires IL-33 et IL-25 précédemment impliquées dans le développement de la DA (Salimi *et al.*, 2013 ; Roediger *et al.*, 2013) et d'ILC2 au niveau de la peau (Chen *et al.*, 2017). Ces caractéristiques sont hautement corrélées à l'initiation de l'inflammation chez ces souris. Par ailleurs, l'ablation de l'immunité adaptative chez les souris

double mutant *Rag1*^{-/-} *zdhc13*^{k/k} n'améliore pas l'inflammation cutanée (Chen *et al.*, 2017). Ainsi les ILC2s semblent être les acteurs clés du développement de l'inflammation cutanée dans cet autre modèle murin de DA et sont capables de médier cette inflammation indépendamment de l'immunité adaptative (Chen *et al.*, 2017).

Le CRTH2 est un récepteur couplé aux protéines G qui lie la PGD2 (prostaglandine D2). La PGD2 est un métabolite majeur de l'acide arachidonique sécrétée principalement par les mastocytes lors des réponses allergiques et retrouvée en fortes concentrations dans les voies respiratoires de patients asthmatiques provoquées par certains allergènes (Gervais *et al.*, 2001). Le CRTH2 est exprimé à la surface des éosinophiles, basophiles, Th2 mais également à la surface des ILC2 (Barnig *et al.*, 2013). La voie de signalisation médiée par CRTH2 est fortement impliquée dans les réponses allergiques médiée par les IgE, les mastocytes, les Th2 et les éosinophiles. En effet, l'ablation génétique ou l'antagonisme du CRTH2 réduit drastiquement les réponses allergiques chez la souris (Uller *et al.*, 2007 ; Lukacs *et al.*, 2008). Le CRTH2 stimule également les réponses pro-inflammatoires médiées par les ILC2 cutanées. L'activation de la voie de signalisation CRTH2-PGD2 conduit à la migration des ILC2 cutanées à proximité des mastocytes mais également à la production de cytokines de type Th2 et d'autres cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-3, l'IL-8, l'IL9, l'IL-21 et le GM-CSF par ces dernières (Figure 45 et 46). Au niveau du tissu inflammé, la PGD2 est une protéine clé du recrutement des ILC2. Cette migration est en effet complètement inhibée en cas de blocage du CRTH2 et la présence d'IL-25 ou d'IL-33 ne potentialise pas l'effet attracteur des ILC2 médié par la PGD2 (Xue *et al.*, 2014). A la suite de l'activation par la voie PGD2-CRTH2, les ILC2 produisent donc des cytokines telles que l'IL-3, IL-4 et IL-13 capables d'augmenter l'activation des mastocytes (Figure 45 et 46). Comme expliqué plus haut, les mastocytes sont des cellules immunitaires innées particulièrement impliquées dans le développement de maladies allergiques et notamment de la DA (Kawakami *et al.*, 2009). Ainsi les ILC2 activées par la voie de signalisation PGD2-CRTH2 peuvent contribuer au développement de la pathogenèse de l'atopie et notamment de la DA via leurs interactions avec les cellules clés de la pathogenèse allergique (Xue *et al.*, 2014). Les ILC2 contribuent au développement de l'immunité adaptative de type Th2 en médiant la dégranulation IgE médiée des mastocytes. Le CRTH2 relie ainsi les voies innées et adaptatives via les ILC2 (Xue *et al.*, 2014).

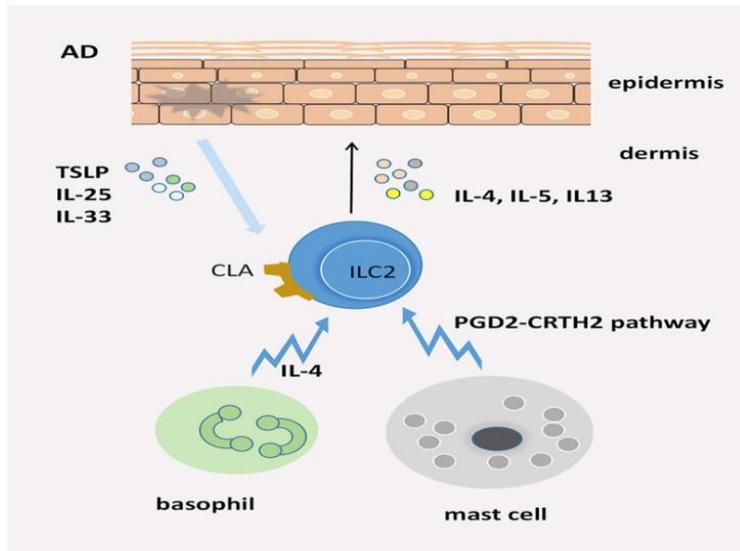


Figure 46. ILC2 au centre de la physiopathologie de la dermatite atopique (d'après Zhou *et al.*, 2020). Les ILC2 sont au centre de la pathologie de la DA. Le TSLP, l'IL-25 et l'IL-33 sécrétés par la barrière cutanée activent les ILC2 qui sécrètent en réponse les cytokines de type Th2 IL-4, IL-5 et IL-13. Au sein de la peau atopique, les ILC2 se regroupent à proximité des basophiles qui participent à la prolifération et l'activation des ILC2 via la sécrétion d'IL-4. Les ILC2 expriment à leur surface CRTH2, le récepteur de la PGD2. Ce dérivé de l'acide arachidonique majoritairement sécrété par les mastocytes se lie à son récepteur à la surface des ILC2 et la voie activée par cette interaction attire les ILC2 et les active. Les ILC2 sécrètent en réponse les cytokines de type Th2 qui contribuent alors à amplifier l'activation des mastocytes.

Dans le derme inflammé isolé à partir d'échantillons de peau de patients atteints de DA et de souris présentant des lésions mimant la DA, une accumulation significativement plus importante de clusters basophiles-ILC2 s'observe en comparaison aux échantillons de peau issue de patients contrôles sains (Kim *et al.*, 2014). Ces données soutiennent ainsi une interaction *in vivo* entre les basophiles et les ILC2 dans un contexte d'inflammation mimant la DA. Les analyses temporelles révèlent également que l'accumulation et l'activation des basophiles au niveau de la peau de souris précède celle des ILC2 dans un contexte d'inflammation cutanée mimant la DA. En effet, une augmentation du nombre et de l'activité des basophiles s'observent 4 jours après traitement au MC903 chez la souris tandis que celle du nombre et de l'activité des ILC2 ne s'observent que 7 jours après traitement (Kim *et al.*, 2014). Par ailleurs, la déplétion sélective des basophiles cutanées chez des souris BaS-TRECK (exprimant sélectivement le récepteur DTR à la toxine diphtérique DT au niveau des basophiles) via traitement à la DT conduit à une diminution de l'activité et du nombre d'ILC2 et des lésions inflammatoires dermiques chez les souris traitées au MC903 (Kim *et al.*, 2014). L'injection intradermique de basophiles purifiés issues de souris de phénotype sauvage traitées au MC903 à des souris de phénotype sauvage naïves conduit à une augmentation du

nombre d'ILC2 et au développement de lésions inflammatoires dermiques (Kim *et al.*, 2014). Ces données démontrent ainsi que la réponse des basophiles précède et est nécessaire et suffisante à l'accumulation et aux fonctions des ILC2 dans un contexte d'inflammation cutanée mimant la DA. L'utilisation de souris transgéniques IL-4-eGFP⁺ a permis de démontrer que les basophiles sont la source majeure d'IL-4 dans les lésions cutanées mimant la DA (Kim *et al.*, 2014). Les souris *Il4*^{-/-} déficiente en IL-4 traitées au MC903 présentent une réduction du nombre, des réponses des ILC2 ainsi que des lésions d'inflammation cutanée malgré un nombre de basophiles inchangé (Kim *et al.*, 2014). L'injection intradermique de basophiles issus de souris *Il4*^{-/-} à des souris de phénotype sauvage conduit au développement d'une inflammation et à une accumulation d'ILC2 significativement inférieures à celles observées chez les souris ayant reçus des basophiles issus de souris de phénotype sauvage (Kim *et al.*, 2014). Les basophiles et l'IL-4 sécrétée par ces derniers sont donc nécessaires à l'accumulation et aux fonctions d'ILC2 et ainsi à l'induction de lésions inflammatoires mimant la DA par les ILC2 (Figure 46 ; Kim *et al.*, 2014).

Une population d'ILC2 CD103⁺ dermiques résidentes de la peau (ou dILC2) a été identifiée par Roediger *et al.*, 2013. L'anticorps anti-CD90 fut utilisé avec succès par Kim *et al.*, 2013 et Salimi *et al.*, 2013 afin dépléter des souris en ILC2. Cependant Roediger *et al.*, 2013 n'ont pas réussi à dépléter la peau des souris en cellules CD103⁺ dILC2 via cette méthode et la seule population touchée correspondait aux ILC2 spléniques. Cela suggère donc que les dILC2 CD103⁺ représentent une sous-population d'ILC2 distincte au niveau de la peau. Ces cellules sont abondantes à l'état homéostatique, dépendent de l'IL-7 pour leur survie et produisent de façon constitutive de l'IL-13 (Roediger *et al.*, 2013). Bien que cette production basale d'IL-13 implique un rôle homéostatique de cette cytokine, il est concevable que l'IL-13 impliquée dans le développement de l'atopie (Hamid *et al.*, 1996) et sécrétée par les dILC2, puisse jouer un rôle dans le développement de l'atopie lors de conditions pathologiques et en particulier lorsque cette cytokine a un meilleur accès aux autres populations cellulaires telles que les cellules endothéliales et les kératinocytes (Zheng *et al.*, 2009). Ces cellules peuvent se multiplier et « switcher » vers un phénotype pro-inflammatoire caractérisé par une production particulièrement augmentée d'IL-5 (Roediger *et al.*, 2013). Les dILC2 passent continuellement au crible le derme au sein duquel elles interagissent préférentiellement avec les mastocytes résidents. En effet les ILC2 s'observent à proximité des mastocytes et elles

forment avec ces derniers de fortes interactions pouvant durer au-delà de 20-30 min *in vivo* (Roediger *et al.*, 2013). Les dILC2 ont par ailleurs la capacité de moduler les fonctions des mastocytes via la production d'IL-13 mais également via des interactions directes cellule-cellule (Roediger *et al.*, 2013 ; Figure 46). Il existe donc au sein de la peau un partenariat entre deux cellules impliquées dans les réponses immunes de type Th2 qui pourrait donc être critique à la fois à l'état basal et en condition d'inflammation (Figure 44). En réponse à l'IL-2, les dILC2 présentent un phénotype de surface modifié caractérisé par une augmentation d'expression de CD25, ILCOS et ST2, prolifèrent et produisent d'importantes quantités d'IL-13 et d'IL-5 qui favorise alors l'influx éosinophile, l'inflammation cutanée et l'activation des mastocytes (Roediger *et al.*, 2013). En effet les souris *Rag1*^{-/-} développent spontanément des lésions inflammatoires cutanées dans les 2-3 semaines suivant le traitement à l'IL-2 caractérisées par une hyperplasie épidermique, un épaissement du derme, un influx éosinophilique et neutrophilique à travers le derme et l'épiderme et une prolifération de dILC2 fonctionnellement distincts des dILC2 observées à l'état homéostatique (Roediger *et al.*, 2013). Les dILC2 représentent donc une population unique d'ILC2 au niveau de la peau capable d'exister sous deux états distincts *in vivo*. En conditions homéostasiques, ces cellules présentent des fonctions immunomodulatrices via notamment la sécrétion d'IL-13 qui modère l'activité mastocytaire. Sous certaines conditions inflammatoires et en réponse à certains stimuli elles sont également capables d'acquérir un phénotype pro-inflammatoire favorisant alors le recrutement éosinophilique et l'activation des mastocytes (Figure 46). Ainsi ces cellules peuvent être impliquées dans certaines pathologies inflammatoires de la peau dans lesquelles le recrutement éosinophilique et l'activation des mastocytes sont des caractéristiques majeures incluant la DA ou encore les infections parasitaires (Roediger *et al.*, 2013).

Les caractéristiques de la DA sont une barrière cutanée altérée, une inflammation majoritairement de type Th2 et une hyperplasie de l'épiderme (Brunner *et al.*, 2017). L'IL-13 est exprimée au sein des lésions cutanées de DA et joue un rôle clé dans la pathogenèse de cette maladie. En effet, l'IL-13 régule à la hausse l'expression par les kératinocytes des chimiokines CCL17 et CCL22 attirant les lymphocytes Th2 sur le site d'inflammation (Purwar *et al.*, 2006). L'IL-13 limite également l'expression par les kératinocytes de gènes clés impliqués dans le maintien de l'intégrité de l'épiderme tels que les gènes codant pour la

filaggrine, les claudines et la desmogléine qui sont retrouvées régulées à la baisse dans les lésions cutanées de DA (De Benedetto *et al.*, 2011 ; Gruber *et al.*, 2015 ; Hönzke *et al.*, 2016). Par ailleurs, l'expression cutanée transgénique de l'IL-13 conduit au développement d'une hyperplasie épidermique, à l'augmentation de chimiokines attirant les Th2 (Zheng *et al.*, 2009). Or l'IL-25 dérivé des kératinocytes active directement les ILC2 et stimule la production d'IL-13 par ces dernières (Leyva-Castillo *et al.*, 2020). Lors d'inflammation chronique, les LT sont la source majoritaire d'IL-13 au niveau de la peau sensibilisée par administration épicutanée d'ovalbumine, induisant une inflammation locale mimant la DA pendant 7 semaines (Leyva-Castillo *et al.*, 2020). Néanmoins, l'activation des ILC2 par l'IL-25 est nécessaire à l'accumulation des LT et à l'expression augmentée d'IL-13 et ainsi à l'hyperplasie épidermique observée chez les souris sensibilisées de façon chronique comme le montre l'absence de ces caractéristiques chez les souris *Rora^{Cre/Cre}Il17rb^{flox/flox}* (souris délétées spécifiquement pour le gène *Il17rb* au sein des ILC2 exprimant *Rora*) (Leyva-Castillo *et al.*, 2020). Les ILC2 activées par l'IL-25 sont donc nécessaires au développement des lésions inflammatoires aiguës et chroniques cutanées retrouvées lors d'allergie et dans la DA. L'IL-13 sécrétée par ces cellules joue un rôle clé dans le développement des lésions en permettant notamment un dialogue entre ILC2 et cellules épithéliales qui agissent en retour sur d'autres cellules inflammatoires telles que les lymphocytes T CD4+ (Leyva-Castillo *et al.*, 2020).

2. Le psoriasis

A. Définitions et généralités

Le psoriasis est une maladie inflammatoire chronique et auto-immune de la peau conséquence de l'association d'une forte prédisposition génétique, de certains facteurs environnementaux et immunologiques touchant majoritairement l'homme et plus rarement certaines espèces animales domestiques telles que le chien (Gross *et al.*, 1986 ; Werner, 2003). Les manifestations cliniques dermatologiques sont variées. Le psoriasis vulgaris aussi appelé psoriasis en plaque est la forme clinique la plus fréquente et concerne 90% des individus atteints (Kim *et al.*, 2017). De nombreuses autres formes existent telles que le psoriasis en goutte, le psoriasis pustuleux, le psoriasis localisé qui peut prendre deux formes distinctes affectant toutes deux les mains et les pieds (Kim *et al.*, 2017). Le psoriasis se caractérise par

une inflammation chronique conduisant à une prolifération incontrôlée des kératinocytes et à une différenciation dysfonctionnelle de ces derniers (Ni et Lai, 2020). Les caractéristiques histologiques des plaques psoriasiques sont une acanthose (hyperplasie de l'épiderme), un infiltrat inflammatoire composé de cellules dendritiques, macrophages, lymphocytes T et neutrophiles ainsi qu'une néovascularisation abondante (De Rosa et Mignogna, 2007).

Des dérégulations de l'immunité innée et adaptative cutanées sont responsables du développement et du maintien de l'inflammation psoriasique. Une activation du système immunitaire inné par des signaux de dangers endogènes et des cytokines coexistent avec une perpétuation auto-inflammatoire chez certains patients tandis que des réactions auto-immunes conduites par les lymphocytes T se mettent en place chez d'autres. Le psoriasis semble donc être une maladie auto-immune sur un fond auto-inflammatoire avec des mécanismes se superposant voire se potentialisant (Liang *et al.*, 2017).

Dans les lésions psoriasiques, les kératinocytes ont un taux de prolifération plus élevé et un processus de différenciation raccourci résultant ainsi en une rétention des noyaux au sein des cornéocytes, une sécrétion lipidique diminuée, la perte de la couche granuleuse et la rétention de kératinocytes partiellement différenciés conduisant à l'accumulation d'écailles typiquement retrouvées dans les lésions de psoriasis (De Rosa et Mignogna, 2007). Par ailleurs, une dérégulation du système immunitaire cutané est également impliquée dans la pathogenèse du psoriasis (Figure 47). En effet, lors de psoriasis il existe une réponse immunitaire et de l'épiderme aberrante soutenue par des interactions dérégulées entre les cellules épithéliales et immunitaires. Ces interactions sont menées par les cytokines pro-inflammatoires TNF α , IL-23 et IL-17 qui sont des cibles thérapeutiques ayant montré une certaine efficacité. D'autres médiateurs tels que l'IFN α , l'IFN γ et l'IL-22 contribuent également à l'initiation, l'amplification et le maintien de la maladie. Les trois principaux acteurs cellulaires du psoriasis sont les kératinocytes, les cellules dendritiques et les lymphocytes T (Figure 47).

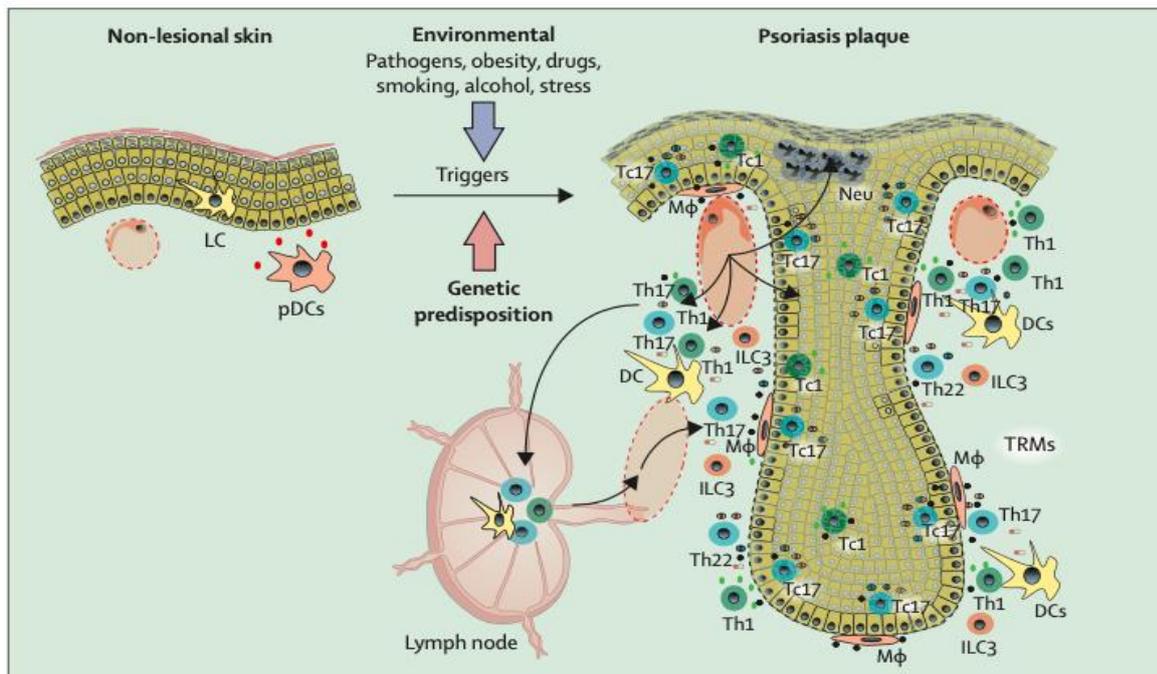


Figure 47. Pathogénèse du psoriasis (d'après Griffiths *et al.*, 2021). Le développement de lésions et plaques psoriasiques impliquent notamment des interactions complexes entre facteurs environnementaux et susceptibilité génétique. Les lésions psoriasiques se caractérisent alors par un épaississement marqué de l'épiderme, le développement d'extension de l'épiderme et par la croissance et la dilatation des vaisseaux sanguins de la papille dermique. De nombreuses cellules immunes incluant les ILC3 sécréteurs d'IL-17, les LTh17, les LTh1 sécréteurs d'IFN γ , les lymphocytes cytotoxiques Tc1 et Tc17, les neutrophiles, les macrophages et cellules dendritiques sont impliquées dans le développement de l'inflammation. A travers l'implication des nœuds lymphatiques drainants la peau, la réponse immunitaire initiale crée un cycle inflammatoire auto-suffisant et perpétue ainsi le développement du psoriasis.

Les kératinocytes produisent les cytokines clés TNF α , IL-1 β et IL-6 mais également le peptide antimicrobien LL37 sécrété lors de traumatisme physique ou à la suite d'infection qui se lie à des fragments d'ADN ou d'ARN également sécrétés par les cellules cutanées endommagées (Lande *et al.*, 2007 ; Ganguly *et al.*, 2009). Ces complexes LL37/ADN ou ARN retrouvés dans les lésions de psoriasis activent alors les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC) exprimant le TLR7/9 (Toll Like Receptor 7/9) retrouvées principalement dans les lésions de psoriasis (Nestle *et al.*, 2005). L'activation de ces cellules est le point de départ du développement des lésions psoriasiques et de la sécrétion de médiateurs inflammatoires tels que les IFN de type I. La signalisation médiée par les IFN de type I associée aux autres cytokines sécrétées par les kératinocytes favorise la maturation et l'activation des cellules dendritiques myéloïdes (dites conventionnelles, cDC ou DC ; Figure 47). Dans les lésions cutanées de psoriasis, une population de cellules dendritiques myéloïdes dermique CD1c- côtoie les cellules dendritiques du derme classiquement retrouvées dans la peau saine. Cette population de cellules dendritiques inflammatoires activées sécrète alors des médiateurs tels que le

TNF α , l'IL-23, l'IL-20 et iNOS. Ces cellules activées migrent alors aux nœuds lymphatiques drainant la peau afin d'y interagir avec les lymphocytes T naïfs. L'antigène présenté au cours de cette interaction reste encore incertain cependant la présence de lymphocytes T oligoclonaux dans les lésions psoriasiques, l'identification de réarrangements conservés des TCR chez différents patients et la présence de mêmes clones de lymphocytes T au cours du temps semblent impliquer un antigène déclencheur commun de la maladie conduisant à la différenciation et à l'activation de lymphocytes T producteurs d'IL-17 (Figure 47). L'interaction entre les cellules dendritiques du derme et les lymphocytes T entraîne la création d'un environnement inflammatoire IL-23/IL-17/IL-22 central dans la progression des lésions psoriasiques. L'IL-17 entraîne la production de chimiokines attirants les neutrophiles ainsi que celle de peptides antimicrobiens et joue donc un rôle central en liant les lymphocytes T et les kératinocytes. L'IL-22 altère la différenciation des kératinocytes et constitue ainsi le principal inducteur de l'hyperplasie de l'épiderme. Il existe donc des interactions pathogènes entre kératinocytes, cellules dendritiques et lymphocytes T soutenus par les cytokines TNF α , IL-23 et IL-17 et également par d'autres cellules immunes telles que les lymphocytes T CD8+, les lymphocytes T $\gamma\delta$ et les ILC (Rendon et Schäkel, 2019 ; Armstrong et Read, 2020).

B. Rôles des ILC dans le développement du psoriasis

L'initiation de la formation de plaque psoriasique dans un modèle murin de psoriasis déclenché par application cutanée d'imiquimod (IMQ) dépend de l'infiltration de lymphocytes T $\gamma\delta$ et des ILC (Pantelyushin *et al.*, 2012). L'application topique d'IMQ, un ligand TLR7/8 et activateur majeur du système immunitaire, peut induire ou exacerber les lésions inflammatoires associées au psoriasis. La dermatite induite par l'IMQ chez la souris sert ainsi de modèle afin d'analyser les mécanismes pathogéniques liés au développement des lésions psoriasiques. Dans ce modèle, ces lésions « psoriasiques-like » sont ainsi associées à l'axe IL-23/IL-17 (van der Fits *et al.*, 2009). L'application d'IMQ entraîne une hyperprolifération des kératinocytes, altère la différenciation de l'épiderme ce qui se traduit histologiquement par une acanthose et une hyperparakératose. L'IL-17A, IL-17F et IL-22 sont des cytokines majeures de la formation de plaques psoriasiques (Figure 48). En effet, les souris *IL17a*^{-/-}, *IL-17f*^{-/-} et *IL22*^{-/-} présentent une réduction significative de l'épaississement cutané et des lésions

histologiques d'acanthose en comparaison aux souris de phénotypes sauvages également exposées à l'IMQ (Pantelyushin *et al.*, 2012). Par ailleurs, les souris *Il17f*^{-/-} sont plus résistantes au développement de lésions cutanées par application d'IMQ par rapport aux souris *Il17a*^{-/-} sous-entendant que l'inflammation psoriasique implique majoritairement une population cellulaire sécrétant l'IL-17F. Les ILC et les lymphocytes T $\gamma\delta$ sont par ailleurs la source principale et déterminante de ces cytokines comme démontré par un modèle murin transgénique permettant d'identifier les populations cellulaires à l'origine de la production de l'IL-17A, IL-17F et IL-22 (Pantelyushin *et al.*, 2012). De façon surprenante, seulement un pourcentage minime de ces cytokines est produit par les lymphocytes Th17 CD4⁺. Au contraire des souris *Rag1*^{-/-}, les souris *Rag2*^{-/-}*Il2rg*^{-/-} sont complètement résistantes à la formation de plaques psoriasiques médiées par application d'IMQ. Par ailleurs, les souris *Rorc*^{-/-} (déficiences en facteur de transcription ROR γ t) ne présentent ni épaissement ni inflammation cutanée tout comme les souris *Rag2*^{-/-}*Il2rg*^{-/-} indiquant ainsi le rôle majeur des ILC3 ROR γ t (et lymphocytes T $\gamma\delta$ ROR γ t +) dans le développement des lésions psoriasiques (Pantelyushin *et al.*, 2012). La dérégulation du compartiment immunitaire inné et plus particulièrement des ILC est ainsi nécessaire et suffisante à la formation de plaques psoriasiques dans ce modèle murin de psoriasis (Pantelyushin *et al.*, 2012).

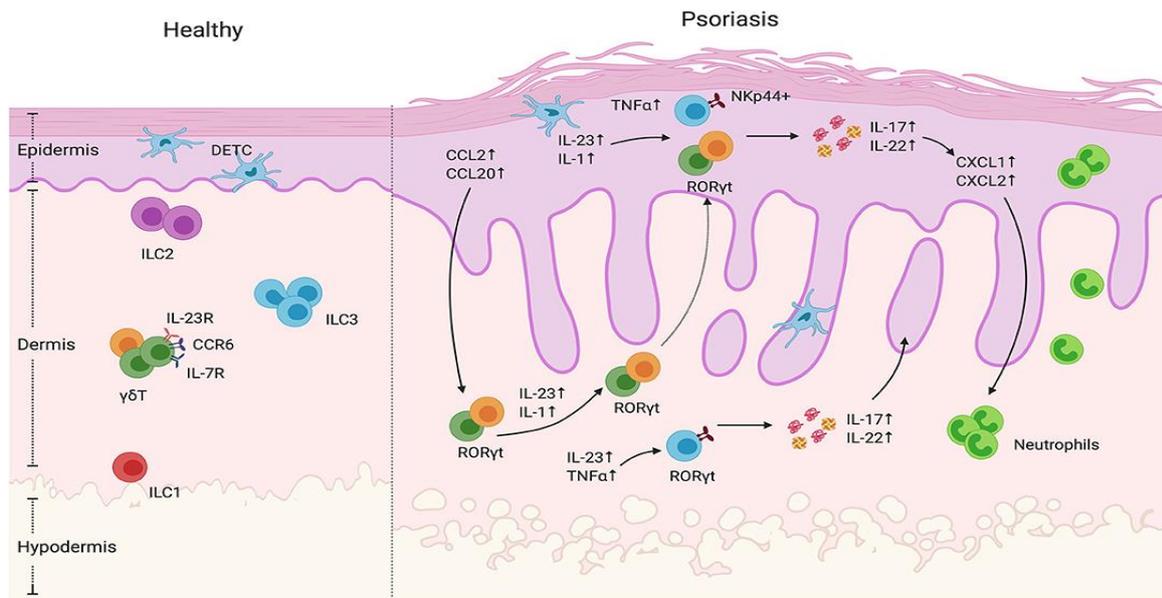


Figure 48. Les ILC au sein de la peau psoriasique (d'après Polese *et al.*, 2020). Au sein des lésions psoriasiques, le nombre d'ILC retrouvé est augmenté. Les ILC3 ROR γ t sont les acteurs clés de la pathologie psoriasique. Au sein de la peau de patients sains, les ILC3 retrouvées n'expriment pas le NCR NKp44. Au contraire, au sein des zones saines et inflammées de la peau et dans le sang de patient psoriasique, les ILC3 expriment majoritairement NKp44 en réponse à l'IL-23 et l'IL-1 β alors que les ILC3 NKp44- sont à peine détectables. Les ILC3 au sein des lésions psoriasiques sont situées à proximité des lymphocytes T avec lesquels elles interagissent lors du développement de l'inflammation. En réponse à l'IL-23, l'IL-1 β et le TNF α , les ILC3 sécrètent l'IL-17 et l'IL-22. L'IL-17 stimule alors la sécrétion par les kératinocytes des chimiokines CXCL1 et CXCL2 qui vont participer au recrutement des neutrophiles. L'IL-22 altère la différenciation de l'épiderme et participe au développement de l'hyperplasie épidermique. Les lymphocytes T $\gamma\delta$ sont également impliqués dans le développement de l'inflammation psoriasique. Chez l'homme et chez la souris, ces cellules en réponse à une stimulation cytokinique par l'IL-23 et l'IL-1 β , sécrètent les cytokines IL-22 et IL-17 qui participent à l'hyperplasie des kératinocytes, au recrutement des neutrophiles et à la progression de l'inflammation.

L'immunophénotypage des cellules sanguines périphériques mononuclées (PBMC) a permis de mettre en évidence des différences de fréquence parmi les différentes sous-populations d'ILC entre patients sains et atteints de psoriasis (Villanova *et al.*, 2014). Cependant, aucune différence significative de fréquence des populations de lymphocytes T, B, des cellules NK et myéloïdes n'a pu être mise en évidence entre patients sains et psoriasiques (Villanova *et al.*, 2014). Chez les patients sains, les ILC3 NKp44- sont le sous-type d'ILC le plus fréquent et cette population compte pour plus de 40% des ILC retrouvées parmi l'ensemble des PBMCs. Chez ces mêmes individus, les fréquences des ILC1 et ILC2 sont sensiblement similaires avec une médiane à 24% pour les ILC1 et à 25% pour les ILC2. Les ILC3 NKp44+ correspondent par ailleurs au sous-type d'ILC le plus rarement retrouvé avec certains patients n'ayant aucune cellule détectable et d'autres présentant une fréquence maximale de 1%. Au contraire chez les individus psoriasiques, la fréquence des ILC3 NKp44+ est significativement augmentée (Figure 48) en comparaison aux individus sains avec des

médianes de 2,6% et 0,2% respectivement. De façon intéressante, la réponse clinique positive aux anticorps anti-TNF (le TNF α agit en synergie avec l'IL-23 afin de diriger la production d'IL-17A par les ILC (Powell *et al.*, 2012)) est associée à une diminution significative de cette population sanguine contrairement aux populations de lymphocytes B, T, et cellules NK et myéloïdes qui ne présentent pas de variation significative. La baisse du nombre absolu d'ILC3 NKp44+ est étroitement corrélée à une réduction de la sévérité de l'atteinte mesurée par le score PASI (psoriasis area severity index). En parallèle cette diminution du nombre d'ILC3 NKp44+ est associée à une augmentation de la population d'ILC3 NKp44-. Ces données impliquent ainsi que ces cellules puissent être un biomarqueur intéressant de la réponse clinique à la thérapie mais également un contributeur important du développement de la maladie (Villanova *et al.*, 2014). L'ensemble des ILC3 NKp44+ et NKp44- expriment de fort taux du CLA à leur surface chez les patients psoriasiques. Ainsi, l'ensemble des ILC3 expriment des marqueurs « skin-homing » et représentent ainsi une population cellulaire capable de coloniser le tissu cutané en cas d'inflammation. Les ILC ont également été caractérisées au sein de biopsie de peau issues de patients psoriasiques et sains afin d'évaluer d'éventuelles différences de fréquence des populations entre ces individus (Villanova *et al.*, 2014). Tout d'abord, une fréquence significativement plus élevée d'ILC s'observe au niveau de la peau en comparaison au sang tout individu confondu. Au niveau des zones lésées psoriasiques, une fréquence de 10 à 30 fois celle du taux sanguin s'observe. Ces données suggèrent ainsi que ces cellules sont des acteurs majeurs de la réponse immune au niveau de la peau lésée (Villanova *et al.*, 2014). Chez les individus sains, les ILC3 NKp44- sont les plus fréquentes suivies des ILC2 puis des ILC1 et enfin des ILC3 NKp44+ qui forment ainsi la population la moins représentée (Figure 48). Chez les patients psoriasiques, une augmentation significative de l'ensemble des ILC mais également de la fréquence des ILC3 NKp44+ s'observent à la fois dans les zones lésées et non lésées de la peau en comparaison aux patients sains. Cependant, une fréquence plus importante de ces ILC3 s'observent au niveau des zones non lésées issues de patients psoriasiques par rapport aux zones lésées de ces mêmes patients. Ces données suggèrent que les ILC3 NKp44+ ne sont pas des cellules recrutées au niveau de la peau après activation par des lymphocytes T (Gebhardt *et al.*, 2009) mais qu'elles peuvent être stratégiquement placées afin d'être prêtes à initier l'inflammation psoriasique en cas de stimulus approprié (Villanova *et al.*, 2014). Elles pourraient ainsi fournir les signaux nécessaires à l'activation des lymphocytes T mémoires résidents et à la perpétuation de

l'inflammation par ces derniers. Ces cellules sont en effet présentes à fréquence élevée dans la peau psoriasique lésée et suffisent au développement de l'inflammation psoriasique au niveau d'échantillons de peau issue de patients humains greffés à des souris immuno-déficientes (Boyman *et al.*, 2004 ; Hijnen *et al.*, 2013). Ce relai pourrait ainsi expliquer la baisse du nombre des ILC3 NKp44+ dans les zones lésées. Les ILC3 NKp44+ pourraient donc être les cellules initiatrices de l'inflammation psoriasique et leur nombre pourrait ainsi diminuer une fois l'activation et la prolifération déclenchée des LT mémoires qui perpétueront alors l'inflammation (Villanova *et al.*, 2014).

Teunissen *et al.*, 2014 ont également identifiés au niveau de la peau humaine saine, des ILC2, des ILC3 NCR-, une petite proportion d'ILC1 CD161+ et quelques rares ILC3 NCR+. De façon notable, des ILC3 NCR+ sécrétant de l'IL-22 ont été obtenues sur des explants de derme issus de peau saine humaine cultivés en présence d'IL-1 β et IL-23. Ainsi il semblerait que ces ILC3 NCR+ soient issues de la conversion d'ILC3 NCR- en présence d'IL-1 β et d'IL-23. Ces données vont dans le sens de celles provenant d'étude sur des ILC3 NCR- issus d'intestin foetal et d'amygdales qui se convertissaient également en ILC3 NCR+ en présence de ces deux cytokines (Bernink *et al.*, 2013). Il est à noter que l'IL-1 β et l'IL-23 sont toutes deux régulées à la hausse dans les lésions de psoriasis (Debets *et al.*, 1997 ; Piskin *et al.*, 2006 ; Figure 48) et sont impliquées dans le développement de la maladie (Zheng *et al.*, 2007). Ces données semblent donc indiquer une possible implication des ILC3 NCR+ issus de la conversion d'ILC3 NCR- en présence des cytokines IL-1 β et IL-23 associées aux lésions psoriasiques dans le développement de cette maladie (Figure 48). En accord avec les études de Villanova *et al.*, 2014 et Dyring-Andersen *et al.*, 2014, Teunissen *et al.*, 2014 ont également mis en évidence l'accumulation d'ILC3 NCR+ productrices d'IL-22 dans des échantillons de peau lésées récemment isolées de patients psoriasiques mais également dans le sang de ces mêmes patients en comparaison aux patients contrôles sains. Par ailleurs, la production d'IL-17 et d'IL-22 par les ILC3 NCR+ était augmentée en présence d'IL-1 β et IL-23 (Figure 48). Il a également été mis en évidence que la culture d'ILC3 NCR- en présence d'IL-1 β associée à l'IL-23, augmentait la fréquence des ILC3 NCR+ *in vitro* suggérant ainsi que ces cytokines augmentent à la fois la production cytokinique des ILC3 NCR+ mais contribuent également à l'accumulation de ces cellules dans la pathologie psoriasique (Teunissen *et al.*, 2014). Ainsi l'augmentation des concentrations d'IL-1 β et d'IL-23 retrouvées dans la peau de patients psoriasiques soutient

la conversion des ILC3 NCR- en ILC3 NCR+ qui constituent alors la source majeure d'IL-22 dans la peau contribuant ainsi à l'épaississement de l'épiderme caractéristique de l'inflammation psoriasique (Nakajima, 2012 ; Teunissen *et al.*, 2014). L'IL-22 est également produite par les LTh22 dans les lésions psoriasiques. Ces cellules étant les plus abondamment retrouvées, il semblerait naturel de les considérer comme source majeure d'IL-22 dans le psoriasis. Cependant la fréquence relativement plus faible des ILC3 NCR+ en comparaison à celle des LTh22 ne diminue pas pour autant l'importance de ces ILC. En effet, au niveau de l'intestin, les ILC3 sont bien plus rares que les lymphocytes Th22. Néanmoins l'absence de cette population cellulaire entraîne une sensibilité exacerbée des souris déficientes en ILC3 à *Citrobacter rodentium* (Sonnenberg, 2014). Ainsi les ILC3 NCR+ bien que numériquement inférieures aux lymphocytes Th22 ont des fonctions non redondantes au niveau de l'intestin laissant supposer une importance similaire au niveau de la peau.

Dyring-Andersen *et al.*, 2014 ont également mis en évidence des altérations de distribution des ILC cutanées chez les patients atteints de psoriasis bien qu'en partie différentes de celles caractérisées par Villanova *et al.*, 2014. Chez les patients sains, les ILC2 sont la population la plus représentée tandis que les ILC3 NCR+ dominent à la fois au niveau des zones lésées et non lésées de patients psoriasiques (Figure 49). Par ailleurs, une diminution des ILC2 s'observent chez les patients psoriasiques à la fois au niveau des zones lésées et non lésées (Figure 49). Cependant, cette distribution altérée des différentes populations d'ILC chez les patients atteints de psoriasis ne s'explique pas directement par une altération d'expression des cytokines activatrices des ILC telles que l'IL-7, IL-23, IL-33 ou TSLP. En effet, ces cytokines sont présentes à des niveaux comparables au niveau de la peau saine de patients contrôles et au niveau de la peau non lésée de patients psoriasiques alors que des concentrations plus importantes d'IL-23, IL-33, IL-7 et TSLP sont retrouvées au niveau des zones lésées de patients psoriasiques en comparaison aux zones cutanées non lésées de ces mêmes patients et à la peau saine de patients contrôles (Dyring-Andersen *et al.*, 2014). Cependant, les ILC cutanées expriment de forts taux du récepteur NKG2D (NKG2D encodé par le gène *Klrk1* est un récepteur de surface cellulaire activateur exprimé de façon prédominante à la surface des cellules immunes cytotoxiques (Wensveen *et al.*, 2018)) et l'expression de son ligand MICA est fortement régulée à la hausse dans la peau lésée de patients atteints de psoriasis (Dyring-Andersen *et al.*, 2014). Ainsi une suractivation de la voie médiée par

NKG2D/MICA pourrait jouer un rôle dans le déséquilibre de populations observé chez les patients atteints de psoriasis (Dyring-Andersen *et al.*, 2014). Par ailleurs, plusieurs polymorphismes nucléotidiques au sein de gènes impliqués dans la voie de signalisation médiée par IL-23 sont associés à une augmentation du risque de développement de psoriasis (Capon *et al.*, 2007 ; Cargill *et al.*, 2007). L'augmentation du nombre d'ILC3 NCR+ au niveau de la peau non lésée de patients psoriasiques pourraient donc être la conséquence d'une signalisation IL-23 régulée à la hausse chez ces patients en comparaison aux patients contrôles (Dyring-Andersen *et al.*, 2014 ; Figure 49). Or ces cellules répondent à l'IL-23 par la production d'IL-17 et/ou d'IL-22 (Geremia *et al.*, 2011). Il est ainsi raisonnable de penser que l'augmentation de fréquence des ILC3 NCR+ dans la peau non lésée psoriasique puisse être une des sources majeures précoces d'IL-17 et d'IL-22 et soit donc un facteur prédisposant voire initiateur de la phase précoce d'inflammation psoriasique précédant ainsi l'infiltration cellulaire de type Th17/22 retrouvées au niveau des plaques psoriasiques (Dyring-Andersen *et al.*, 2014). Ces ILC3 NCR+ pourraient également contribuer à induire la réponse Th17/22 caractéristique des lésions psoriasiques via leur production cytokinique capable d'orienter la réponse immune vers la voie Th17/22 (Dyring-Andersen *et al.*, 2014). De façon intéressante, l'administration topique d'analogue de la vitamine D permet de traiter avec succès des formes légères de psoriasis via augmentation du taux de TSLP et diminution du taux d'IL-23 (Sato-Deguchi *et al.*, 2012). Ainsi l'amélioration des lésions pourrait s'expliquer par l'expansion des ILC2 associée à une diminution des ILC3 et l'efficacité de la vitamine D pourrait être la conséquence d'une rééquilibration des populations d'ILC cutanées (Dyring-Andersen *et al.*, 2014).

Par ailleurs, Keren *et al.*, 2018 ont montré que les ILC3 ne sont pas uniquement augmentées numériquement au sein de la peau de patients atteints de psoriasis mais qu'elles pouvaient également initier le développement de lésions psoriasiques. En effet, l'injection d'ILC3 NKp44+ humaines purifiées à partir de PBMC (cellules sanguines périphériques mononuclées) prélevés chez des sujet sains donneurs et activées par de forts taux d'IL-2 et d'agoniste du récepteur AhR, est suffisante pour déclencher l'apparition de caractéristiques histologiques et cliniques de psoriasis au niveau de greffons de peau humaine xéno-greffées chez des souris immunodéficientes. Les ILC3 suffisent donc à déclencher les lésions psoriasiques même en l'absence de cellules immunes adaptatives (Keren *et al.*, 2018).

Cependant, les lymphocytes Th17 purifiées suffisent également à déclencher l'inflammation psoriasique caractérisée par un épaississement de l'épiderme, une parakératose, la formation de microabcès au niveau des xénogreffons. Sachant que les ILC3 peuvent activer les Th17 (Hazenberg et Spits, 2014), l'ensemble des données suggèrent que les ILC3 pourraient initier le phénotype psoriasique mais également activer les Th17 qui participeraient à l'amplification/la perpétuation de cette inflammation (Keren *et al.*, 2018 ; Figure 49).

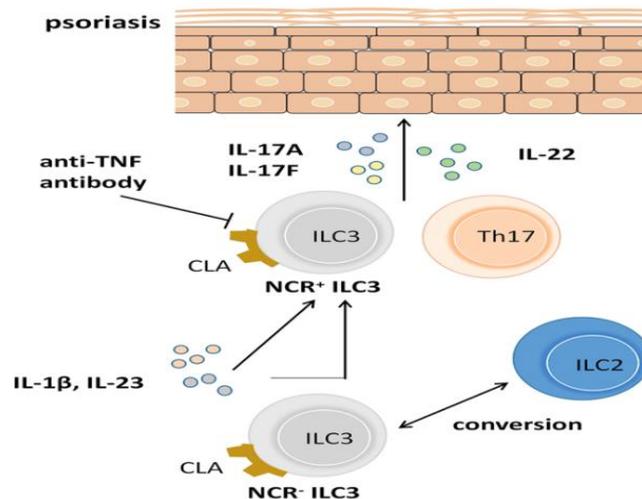


Figure 49. Plasticité des ILC au sein de la peau psoriasique (d'après Zhou *et al.*, 2020). Les ILC3 sont au centre de la pathologie psoriasique. Ces cellules répondent à l'IL-1 β et à l'IL-23 et sécrètent l'IL-17 et l'IL-22 qui participent au développement de l'inflammation psoriasique. Les ILC2 dermiques peuvent se convertir en cellules ILC3-like NCR- productrices d'IL-17. Au sein de la peau psoriasique, les ILC3 NCR+ sont retrouvées en nombre augmenté tandis qu'une diminution du nombre d'ILC3 NCR- et d'ILC2 s'observe en comparaison à la peau saine. En réponse à l'IL-23 et l'IL-1 β dont les concentrations sont augmentées lors d'inflammation psoriasique, les ILC3 acquièrent l'expression du NCR. En réponse à l'IL-23, les ILC2 acquièrent l'expression de ROR γ t et la capacité de sécréter de l'IL-17 et participent donc également au développement de l'inflammation psoriasique. La plasticité des ILC joue donc un rôle clé dans la pathologie psoriasique.

L'injection sous-cutanée d'IL-23 (signal crucial du développement de l'inflammation psoriasique (Boutet *et al.*, 2018)) n'entraîne pas de lésions tissulaires chez les souris *Rag2*^{-/-} *Il2rg*^{-/-} déficitaires pour l'ensemble des lymphocytes contrairement aux souris *Rag1*^{-/-} déficientes en lymphocytes T et B mais compétentes en ILC, qui développent ces lésions psoriasiques (Bielecki *et al.*, 2021). Bien que les lymphocytes T $\gamma\delta$ soient impliqués dans le développement à long terme de la maladie (Qi *et al.*, 2021), les souris *Trcd*^{-/-} déficientes en LT $\gamma\delta$, ont répondu de façon similaire par un même épaississement cutané aux souris de phénotype sauvage à l'injection d'IL-23. De plus le transfert d'ILC cutanées issues de souris de phénotype sauvage non traitées par l'IL-23 à des souris *Rag2*^{-/-} *Il2rg*^{-/-} conduit au

développement d'un épaissement cutané significatif, induit par l'injection d'IL-23. Ces données indiquent donc que les ILC sont suffisantes au développement de l'inflammation psoriasique en réponse à l'injection d'IL-23 (Bielecki *et al.*, 2021). Par ailleurs, les ILC résidentes de la peau sont suffisantes à provoquer l'inflammation cutanée qui suit l'injection d'IL-23 (Bielecki *et al.*, 2021). Lors du développement des lésions de psoriasis, une augmentation du nombre d'ILC3 s'observe (Dyring-Andersen *et al.*, 2014 ; Teunissen *et al.*, 2014 ; Villanova *et al.*, 2014) et ces cellules ont différentes origines . Elles proviennent de la multiplication d'ILC3 résidentes de la peau mais également de la transdifférenciation d'autres populations cellulaires résidentes de la peau nommées alors ILC3-like (Figure 49). Ces cellules sont considérées comme étant avant transition des cellules quiescentes ou des ILC2 et expriment ainsi des profils géniques différents. Les profils de séquençages des ARNm sur cellules uniques des ILC de la peau, réalisés sur une longue période de développement de l'inflammation psoriasique forme un continuum transcriptionnel dense reflétant la fluidité des états des ILC incluant des état naïf ou quiescent ainsi qu'un état ILC2 effecteur à l'état basal. Lors de l'induction d'un stimulus initiateur de l'inflammation psoriasique, le continuum se déplace rapidement vers un sous-ensemble mixte de type ILC3 exprimant également des cytokines de type ILC2 et semblant provenir de diverses origines. Les ILC de la peau sont donc des cellules flexibles capables de modifier leur profil transcriptionnel et leurs réponses en fonction l'environnement cytokinique, cellulaire ou encore en fonction des divers stimuli auxquels elles sont exposées (Bielecki *et al.*, 2021).

CONCLUSION :

Les ILC sont une famille de lymphocytes découverte depuis un peu plus d'une dizaine d'années représentant le pendant inné des lymphocytes T auxiliaire ou « helper ». Ces cellules réagissent rapidement aux lésions tissulaires et aux invasions pathogènes par la sécrétion de cytokines et modulent l'immunité adaptative. Bien que dépourvues de récepteur de l'antigène issu de réarrangements géniques, les ILC détectent les changements dans le microenvironnement par le biais de récepteurs aux cytokines libérées lors de lésions tissulaires mais également via un large panel de récepteurs à médiateurs lipidiques, neurotransmetteurs ou encore produits microbiens. Ces cellules se retrouvent à la fois dans les tissus lymphoïdes et non lymphoïdes. Elles sont majoritairement résidentes des tissus et particulièrement abondantes au niveau des muqueuses notamment digestives, respiratoires et au niveau de la peau où elles agissent en tant que premiers effecteurs de la réponse immune. Elles sont cependant particulièrement rares dans la circulation sanguine. Les ILC sont divisées en 3 groupes principaux sur la base des cytokines qu'elles produisent, de leur phénotype et de leurs voies de développement : les ILC1, les ILC2 et les ILC3. Les cellules NK et les L_{Ti} sont également incluses dans la famille des ILC car leurs propriétés phénotypiques, développementales et fonctionnelles se chevauchent considérablement avec celle des ILC1 et des ILC3 respectivement. Les ILC1 représentent l'homologue innée des lymphocytes Th1. Elles sécrètent l'IFN- γ en réponse à l'IL-12, l'IL-15 et l'IL-18 et jouent ainsi un rôle critique dans l'immunité vis-à-vis des pathogènes intracellulaires. Elles dépendent majoritairement du facteur de transcription T-bet pour leur développement, caractéristiques et fonctions. Les ILC2 représentent l'homologue innée des Th2. Elles sécrètent l'IL-5, l'IL-13, l'IL-4, l'IL-9 en réponse au TSLP, à l'IL-25 et à l'IL-33 et se caractérisent par une forte expression du facteur de transcription GATA3. Les ILC2 sont activées lors d'infection par des helminthes et participent par ailleurs à la réparation tissulaire via sécrétion d'amphiréguline. Les ILC3 représentent l'homologue innée des Th17. Elles sont subdivisées en deux sous-populations cellulaires sur la base de l'expression à leur surface de récepteurs cytotoxiques naturels : les ILC3 NCR - et les ILC3 NCR +. Elles expriment de fort taux des facteurs de transcription ROR γ t et AhR. Elles produisent majoritairement de l'IL-22 et de l'IL-17 en réponse à l'IL-23 et l'IL-1 β et sont impliquées dans le contrôle des organismes commensaux, des bactéries extracellulaires

pathogènes et des infections fongiques et participent aussi au maintien de la tolérance immune.

Les ILC sont des cellules plastiques, capables de se transdifférencier vers un autre type cellulaire en fonction de leur environnement cytokinique et tissulaire. Ainsi en fonction des signaux présents, elles modifient leur phénotype et fonctions, et expriment alors des marqueurs cellulaires et sécrètent des cytokines qui ne sont pas caractéristiques de leur groupe mais d'un autre groupe d'ILC. Cette plasticité leur permet de mettre en place rapidement la réponse immunitaire la plus appropriée vis-à-vis des divers stimuli pathogéniques auxquelles le tissu au sein duquel elles résident, peut être confronté. Cependant cette plasticité est également associée au développement de maladies inflammatoires et de cancers.

Au niveau de la barrière intestinale les ILC participent aux réponses immunitaires lors d'invasions bactériennes, parasitaires, helminthiques et virales. Elles participent également au maintien de l'équilibre du microbiote intestinal et au confinement anatomique de ce dernier. Elles favorisent la réparation tissulaire et soutiennent les fonctions des cellules épithéliales participant ainsi à l'homéostasie et au maintien de l'intégrité de cette barrière. Néanmoins de nombreuses études chez l'homme et sur modèles murins ont permis de mettre en lumière l'implication des ILC dans le développement de maladies inflammatoires chroniques telles que les MICI représentées majoritairement par la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH). La MC et la RCH sont des pathologies inflammatoires idiopathiques chroniques immunomédiées associées à des déséquilibres du microbiote intestinal et des altérations des réponses immunes. Des altérations d'équilibre des populations d'ILC et de leurs fonctions se retrouvent à la fois chez l'homme et chez la souris modèle de MICI, et sont notamment associées à la plasticité phénotypique et fonctionnelle des ILC.

Les ILC se retrouvent également au niveau des différentes couches de la peau où elles contribuent à l'homéostasie tissulaire en régulant notamment l'équilibre du microbiote cutané et en participant à la réparation tissulaire. Cependant des dérégulations de populations et de fonctions des ILC contribuent au développement de maladies inflammatoires de la peau telles que la dermatite atopique (DA) et le psoriasis. La dermatite atopique est associée à des défauts fonctionnels de la barrière cutanée et à des dérégulations des réponses immunes notamment vis-à-vis de certains allergènes environnementaux. Les ILC2 représentent le sous-

type d'ILC majoritairement associé au développement de lésions de dermatite atopique (DA) au sein desquelles elles se retrouvent en nombre augmenté à la fois chez l'homme et chez la souris modèle de DA. Le psoriasis implique majoritairement les ILC3 et la réponse de type Th17 qui lui est associée.

Les ILC sont également impliquées dans de nombreuses autres pathologies concernant d'autres organes et barrières épithéliales non développées dans ce manuscrit. Leurs rôles ont notamment très bien été décrits dans le développement de pathologies inflammatoires du tractus respiratoire telles que l'asthme, la bronchopneumonie obstructive chronique ou encore la rhinite allergique. Elles sont également impliquées dans le développement de l'inflammation du système nerveux central et périphérique associée à la sclérose en plaques, à la cirrhose ou encore à l'obésité. Par ailleurs, les ILC jouent aussi des effets pro et anti-tumorigenèse en fonction du type de tumeur et de l'organe en cause.

Les ILC jouent donc des rôles opposés à la fois protecteurs mais également délétères en favorisant le développement de maladie notamment inflammatoires au niveau de nombreux organes. Elles représentent donc une cible thérapeutique d'intérêt dans de nombreuses pathologies. Plusieurs traitements ont ainsi déjà été initiés avec succès chez l'homme notamment dans un contexte d'asthme, de rhinosinusite chronique, de DA, de psoriasis ou encore de maladie de Crohn. Ces traitements ciblent directement ou indirectement les fonctions effectrices des ILC, leur expansion *in vivo*, ou encore modulent leur différenciation voire leur migration au sein des tissus. D'autres espèces animales domestiques telles que le chien et le chat également touchés par l'asthme, les MICI ou encore la dermatite atopique pourraient ainsi bénéficier de ces thérapeutiques. D'autres traitements initiés actuellement uniquement chez la souris notamment dans le contexte d'obésité, de cirrhose ou encore d'athérosclérose semblent prometteurs et pourront peut-être s'étendre à l'homme voire à d'autres espèces animales domestiques dans un avenir proche.

Liste des références bibliographiques

- ABT M.C., LEWIS B.B., CABALLERO S., *et al.* (2015) Innate Immune Defenses Mediated by Two ILC Subsets are Critical for Protection Against Acute *Clostridium difficile* Infection. *Cell Host Microbe* 18(1), 27-37
- ADACHI S., YOSHIDA H., HONDA K., *et al.* (1998) Essential role of IL-7 receptor alpha in the formation of Peyer's patch anlage. *Int Immunol* 10(1), 1-6
- ADACHI T., KOBAYASHI T., SUGIHARA E., *et al.* (2015) Hair follicle-derived IL-7 and IL-15 mediate skin-resident memory T cell homeostasis and lymphoma. *Nat Med* 21(11), 1272-1279
- AHN Y.-O., BLAZAR B.R., MILLER J.S., VERNERIS M.R. (2013) Lineage relationships of human interleukin-22-producing CD56+ ROR γ t+ innate lymphoid cells and conventional natural killer cells. *Blood* 121(12), 2234-2243
- AI W., LI H., SONG N., LI L., CHEN H. (2013) Optimal Method to Stimulate Cytokine Production and Its Use in Immunotoxicity Assessment. *Int J Environ Res Public Health* 10(9), 3834-3842
- ALLEN M., BRIMNES J., DOTAN I., MAYER L. (2002) Expansion of CD8+ T cells with regulatory function after interaction with intestinal epithelial cells. *Gastroenterology* 123(5), 1516-1526
- AMBROSINI P., LOIACONO F., CONTE R., *et al.* (2015) IL-1 β inhibits ILC3 while favoring NK-cell maturation of umbilical cord blood CD34(+) precursors. *Eur J Immunol* 45(7), 2061-2071
- ANDERSON C.A., BOUCHER G., LEES C.W., *et al.* (2011) Meta-analysis identifies 29 additional ulcerative colitis risk loci, increasing the number of confirmed associations to 47. *Nat Genet* 43(3), 246-252
- ANTONIOLI L., PACHER P., VIZI E.S., HASKÓ G. (2013) CD39 and CD73 in immunity and inflammation. *Trends Mol Med* 19(6), 355-367
- APARICIO-DOMINGO P., ROMERA-HERNANDEZ M., KARRICH J.J., *et al.* (2015) Type 3 innate lymphoid cells maintain intestinal epithelial stem cells after tissue damage. *J Exp Med* 212(11), 1783-1791
- ARBONÉS M.L., ORD D.C., LEY K., *et al.* (1994) Lymphocyte homing and leukocyte rolling and migration are impaired in L-selectin-deficient mice. *Immunity* 1(4), 247-260
- ARMSTRONG A.W., READ C. (2020) Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA* 323(19), 1945-1960
- ARTIS D., WANG M.L., KEILBAUGH S.A., *et al.* (2004) RELM β /FIZZ2 is a goblet cell-specific immune-effector molecule in the gastrointestinal tract. *Proc Natl Acad Sci* 101(37), 13596
- ARTIS D., SPITS H. (2015) The biology of innate lymphoid cells. *Nature* 517(7534), 293-301
- BAI L., VIENNE M., TANG L., *et al.* (2021) Liver type 1 innate lymphoid cells develop locally via an interferon- γ -dependent loop. *Science* 371(6536), eaba4177
- BAL S.M., BERNINK J.H., NAGASAWA M., *et al.* (2016) IL-1 β , IL-4 and IL-12 control the fate of group 2 innate lymphoid cells in human airway inflammation in the lungs. *Nat Immunol* 17(6), 636-645
- BAL S.M., GOLEBSKI K., SPITS H. (2020) Plasticity of innate lymphoid cell subsets. *Nat Rev Immunol* 20(9), 552-565
- BARNES S.L., VIDRICH A., WANG M.-L., *et al.* (2007) Resistin-like molecule beta (RELM β /FIZZ2) is highly expressed in the ileum of SAMP1/YitFc mice and is associated with initiation of ileitis. *J Immunol* 179(10), 7012-7020

- BARNES P.J. (2009) The cytokine network in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 41(6), 631-638
- BARNIG C., CERNADAS M., DUTILE S., *et al.* (2013) Lipoxin A4 regulates natural killer cell and type 2 innate lymphoid cell activation in asthma. *Sci Transl Med* 5(174), 10.1126/scitranslmed.3004812
- BARROW A.D., MARTIN C.J., COLONNA M. (2019) The Natural Cytotoxicity Receptors in Health and Disease. *Front Immunol* 10, 909
- BARTIZAL K.F., SALKOWSKI C., BALISH E., PLEASANTS J.R. (1984) The Effect of Microbial Flora, Diet, and Age on the Tumoricidal Activity of Natural Killer Cells. *J Leukoc Biol* 36(6), 739-750
- BAUCHÉ D., JOYCE-SHAIKH B., JAIN R., *et al.* (2018) LAG3+ Regulatory T Cells Restrain Interleukin-23-Producing CX3CR1+ Gut-Resident Macrophages during Group 3 Innate Lymphoid Cell-Driven Colitis. *Immunity* 49(2), 342-352.e5
- BAUCHÉ D., JOYCE-SHAIKH B., FONG J., *et al.* (2020) IL-23 and IL-2 activation of STAT5 is required for optimal IL-22 production in ILC3s during colitis. *Sci Immunol* 5(46), aav1080
- BELKAID Y., HAND T.W. (2014) Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell* 157(1), 121-141
- BERG E.L., YOSHINO T., ROTT L.S., *et al.* (1991) The cutaneous lymphocyte antigen is a skin lymphocyte homing receptor for the vascular lectin endothelial cell-leukocyte adhesion molecule 1. *J Exp Med* 174(6), 1461-1466
- BERNINK J.H., PETERS C.P., MUNNEKE M., *et al.* (2013) Human type 1 innate lymphoid cells accumulate in inflamed mucosal tissues. *Nat Immunol* 14(3), 221-229
- BERNINK J.H., KRABBENDAM L., GERMAR K., *et al.* (2015) Interleukin-12 and -23 Control Plasticity of CD127+ Group 1 and Group 3 Innate Lymphoid Cells in the Intestinal Lamina Propria. *Immunity* 43(1), 146-160
- BERNINK J.H., OHNE Y., TEUNISSEN M.B.M., *et al.* (2019) c-Kit-positive ILC2s exhibit an ILC3-like signature that may contribute to IL-17-mediated pathologies. *Nat Immunol* 20(8), 992-1003
- BEVINS C.L., SALZMAN N.H. (2011) Paneth cells, antimicrobial peptides and maintenance of intestinal homeostasis. *Nat Rev Microbiol* 9(5), 356-368
- BEZMAN N.A., KIM C.C., SUN J.C., *et al.* (2012) Molecular definition of the identity and activation of natural killer cells. *Nat Immunol* 13(10), 1000-1009
- BIANCHI M.E. (2007) DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J Leukoc Biol* 81(1), 1-5
- BIEBER T. (2008) Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 358(14), 1483-1494
- BIELECKI P., RIESENFELD S.J., HÜTTER J.-C., *et al.* (2021) Skin-resident innate lymphoid cells converge on a pathogenic effector state. *Nature* 592(7852), 128-132
- BOIRIVANT M., FUSS I.J., CHU A., STROBER W. (1998) Oxazolone Colitis: A Murine Model of T Helper Cell Type 2 Colitis Treatable with Antibodies to Interleukin 4. *J Exp Med* 188(10), 1929
- BOUTET M.-A., NERVIANI A., GALLO AFFLITTO G., PITZALIS C. (2018) Role of the IL-23/IL-17 Axis in Psoriasis and Psoriatic Arthritis: The Clinical Importance of Its Divergence in Skin and Joints. *Int J Mol Sci* 19(2), E530
- BOYMAN O., HEFTI H.P., CONRAD C., *et al.* (2004) Spontaneous Development of Psoriasis in a New Animal Model Shows an Essential Role for Resident T Cells and Tumor Necrosis Factor- α . *J Exp Med* 199(5), 731-736

- BROWN E.M., SADARANGANI M., FINLAY B.B. (2013) The role of the immune system in governing host-microbe interactions in the intestine. *Nat Immunol* 14(7), 660-667
- BRÜGGEN M.-C., BAUER W.M., REININGER B., *et al.* (2016) In Situ Mapping of Innate Lymphoid Cells in Human Skin: Evidence for Remarkable Differences between Normal and Inflamed Skin. *J Invest Dermatol* 136(12), 2396-2405
- BRUNNER P.M., GUTTMAN-YASSKY E., LEUNG D.Y.M. (2017) The immunology of atopic dermatitis and its reversibility with broad-spectrum and targeted therapies. *J Allergy Clin Immunol* 139(4S), S65-S76
- BUONOCORE S., AHERN P.P., UHLIG H.H., *et al.* (2010) Innate lymphoid cells drive interleukin-23-dependent innate intestinal pathology. *Nature* 464(7293), 1371-1375
- CAMELO A., BARLOW J.L., DRYNAN L.F., *et al.* (2012) Blocking IL-25 signalling protects against gut inflammation in a type-2 model of colitis by suppressing nuocyte and NKT derived IL-13. *J Gastroenterol* 47(11), 1198-1211
- CAO X., SHORES E.W., HU-LI J., *et al.* (1995) Defective lymphoid development in mice lacking expression of the common cytokine receptor gamma chain. *Immunity* 2(3), 223-238
- CAPON F., DI MEGLIO P., SZAUB J., *et al.* (2007) Sequence variants in the genes for the interleukin-23 receptor (IL23R) and its ligand (IL12B) confer protection against psoriasis. *Hum Genet* 122(2), 201-206
- CARDOSO V., CHESNÉ J., RIBEIRO H., *et al.* (2017) Neuronal regulation of type 2 innate lymphoid cells via neuromedin U. *Nature* 549(7671), 277-281
- CARGILL M., SCHRODI S.J., CHANG M., *et al.* (2007) A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *Am J Hum Genet* 80(2), 273-290
- CARLSON C.M., ENDRIZZI B.T., WU J., *et al.* (2006) Kruppel-like factor 2 regulates thymocyte and T-cell migration. *Nature* 442(7100), 299-302
- CAULEY L.S., LEFRANÇOIS L. (2013) Guarding the perimeter: protection of the mucosa by tissue-resident memory T cells. *Mucosal Immunol* 6(1), 14-23
- CELLA M., FUCHS A., VERMI W., *et al.* (2009) A human natural killer cell subset provides an innate source of IL-22 for mucosal immunity. *Nature* 457(7230), 722-725
- CELLA M., OTERO K., COLONNA M. (2010) Expansion of human NK-22 cells with IL-7, IL-2, and IL-1 β reveals intrinsic functional plasticity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107(24), 10961-10966
- CELLA M., GAMINI R., SÉCCA C., *et al.* (2019) Subsets of ILC3-ILC1-like cells generate a diversity spectrum of ILCs in human mucosal tissues. *Nat Immunol* 20(8), 980-991
- CEPEK K.L., SHAW S.K., PARKER C.M., *et al.* (1994) Adhesion between epithelial cells and T lymphocytes mediated by E-cadherin and the alpha E beta 7 integrin. *Nature* 372(6502), 190-193
- CHANG J.E., DOHERTY T.A., BAUM R., BROIDE D. (2014) Prostaglandin D2 regulates human type 2 innate lymphoid cell chemotaxis. *J Allergy Clin Immunol* 133(3), 899-901.e3
- CHAPMAN T.J., TOPHAM D.J. (2010) Identification of a unique population of tissue-memory CD4+ T cells in the airways after influenza infection that is dependent on the integrin VLA-1. *J Immunol* 184(7), 3841-3849
- CHAPPAZ S., GÄRTNER C., RODEWALD H.-R., FINKE D. (2010) Kit ligand and Il7 differentially regulate Peyer's patch and lymph node development. *J Immunol* 185(6), 3514-3519
- CHAPPAZ S., FINKE D. (2010) The IL-7 signaling pathway regulates lymph node development independent of peripheral lymphocytes. *J Immunol* 184(7), 3562-3569

CHASSAING B., AITKEN J.D., MALLESHAPPA M., VIJAY-KUMAR M. (2014) Dextran Sulfate Sodium (DSS)-Induced Colitis in Mice. *Curr Protoc Immunol* 104, Unit-15.25.

CHASSAING B., GEWIRTZ A.T. (2018) Gut Microbiome and Metabolism. In Said H.M., Ghishan F.K., Kaunitz J.D., *et al.*, *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. 6^{ème} éd., Burlington, Academic Press, p. 775-793

CHAUDHRY A., SAMSTEIN R.M., TREUTING P., *et al.* (2011) Interleukin-10 Signaling in Regulatory T Cells Is Required for Suppression of Th17 Cell-Mediated Inflammation. *Immunity* 34(4), 566-578

CHEA S., PERCHET T., PETIT M., *et al.* (2016) Notch signaling in group 3 innate lymphoid cells modulates their plasticity. *Sci Signal* 9(426), ra45

CHELAKKOT C., GHIM J., RYU S.H. (2018) Mechanisms regulating intestinal barrier integrity and its pathological implications. *Exp Mol Med* 50(8), 1-9

CHEN L.-Y., YANG-YEN H.-F., TSAI C.-C., *et al.* (2017) Protein Palmitoylation by ZDHHC13 Protects Skin against Microbial-Driven Dermatitis. *J Invest Dermatol* 137(4), 894-904

CHEN Y.E., FISCHBACH M.A., BELKAID Y. (2018) Skin microbiota-host interactions. *Nature* 553(7689), 427-436

CHENG S., HU J., WU X., *et al.* (2021) Altered gut microbiome in FUT2 loss-of-function mutants in support of personalized medicine for inflammatory bowel diseases. *J Genet Genom* 48(9), 771-780

CHEROUTRE H., LAMBOLEZ F., MUCIDA D. (2011) The light and dark sides of intestinal intraepithelial lymphocytes. *Nat Rev Immunol* 11(7), 445-456

CHUN E., LAVOIE S., FONSECA-PEREIRA D., *et al.* (2019) Metabolite-sensing receptor Ffar2 regulates colonic group 3 innate lymphoid cells and gut immunity. *Immunity* 51(5), 871-884.e6

COLONNA M. (2018) Innate Lymphoid Cells: Diversity, Plasticity and Unique Functions in Immunity. *Immunity* 48(6), 1104-1117

CONSTANTINIDES M.G. (2018) Interactions between the microbiota and innate and innate-like lymphocytes. *J Leukoc Biol* 103(3), 409-419

CORDING S., MEDVEDOVIC J., CHERRIER M., EBERL G. (2014) Development and regulation of ROR γ t+ innate lymphoid cells. *FEBS Letters* 588(22), 4176-4181

CORTEZ V.S., FUCHS A., CELLA M., GILFILLAN S., COLONNA M. (2014) Cutting Edge: Salivary Gland NK Cells Develop Independently of Nfil3 in Steady-State. *J Immunol*. 192(10), 4487-4491

CORTEZ V.S., ULLAND T.K., CERVANTES-BARRAGAN L., *et al.* (2017) SMAD4 impedes the conversion of NK cells into ILC1-like cells by curtailing non-canonical TGF- β signaling. *Nat Immunol* 18(9), 995

CRELLIN N.K., TRIFARI S., KAPLAN C.D., CUPEDO T., SPITS H. (2010a) Human NKp44+IL-22+ cells and LTI-like cells constitute a stable RORC+ lineage distinct from conventional natural killer cells. *J Exp Med* 207(2), 281-290

CRELLIN N.K., TRIFARI S., KAPLAN C.D., *et al.* (2010b) Regulation of Cytokine Secretion in Human CD127+ LTI-like Innate Lymphoid Cells by Toll-like Receptor 2. *Immunity* 33(5), 752-764

CROTTA S., GKIOKA A., MALE V., *et al.* (2014) The Transcription Factor E4BP4 Is Not Required for Extramedullary Pathways of NK Cell Development. *J Immunol* 192(6), 2677-2688

CUPEDO T., CRELLIN N.K., PAPAIZIAN N., *et al.* (2009) Human fetal lymphoid tissue-inducer cells are interleukin 17-producing precursors to RORC+ CD127+ natural killer-like cells. *Nat Immunol* 10(1), 66-74

- CYSTER J.G., SCHWAB S.R. (2012) Sphingosine-1-phosphate and lymphocyte egress from lymphoid organs. *Annu Rev Immunol* 30, 69-94
- DAUSSY C., FAURE F., MAYOL K., *et al.* (2014) T-bet and Eomes instruct the development of two distinct natural killer cell lineages in the liver and in the bone marrow. *J Exp Med* 211(3), 563-577
- DE BENEDETTO A., RAFAELS N.M., MCGIRT L.Y., *et al.* (2011) Tight Junction Defects in Atopic Dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 127(3), 773-786.e7
- DE ROSA G., MIGNOGNA C. (2007) The histopathology of psoriasis. *Reumatismo* 59 Suppl 1, 46-48
- DE SALVO C., BUELA K.-A., CREYNS B., *et al.* (s. d.) NOD2 drives early IL-33–dependent expansion of group 2 innate lymphoid cells during Crohn’s disease–like ileitis. *J Clin Invest* 131(5), e140624
- DEAGLIO S., DWYER K.M., GAO W., *et al.* (2007) Adenosine generation catalyzed by CD39 and CD73 expressed on regulatory T cells mediates immune suppression. *J Exp Med* 204(6), 1257-1265
- DEBETS R., HEGMANS J.P., CROUGHS P., *et al.* (1997) The IL-1 system in psoriatic skin: IL-1 antagonist sphere of influence in lesional psoriatic epidermis. *J Immunol* 158(6), 2955-2963
- DENT L.A., STRATH M., MELLOR A.L., SANDERSON C.J. (1990) Eosinophilia in transgenic mice expressing interleukin 5. *J Exp Med* 172(5), 1425-1431
- DINARELLO C.A. (1997) Interleukin-1. *Cytokine & Growth Factor Rev* 8(4), 253-265
- DOHERTY T.A., KHORRAM N., LUND S., *et al.* (2013) Lung type 2 innate lymphoid cells express cysteinyl leukotriene receptor 1, which regulates TH2 cytokine production. *J Allergy Clin Immunol* 132(1), 205-213
- DRAKE L.Y., IJIMA K., BARTEMES K., KITA H. (2016) Group 2 Innate Lymphoid Cells Promote an Early Antibody Response to a Respiratory Antigen in Mice. *J Immunol* 197(4), 1335-1342
- DUDAKOV J.A., HANASH A.M., VAN DEN BRINK M.R.M. (2015) Interleukin-22: immunobiology and pathology. *Annu Rev Immunol* 33, 747-785
- DUERR C.U., MCCARTHY C.D.A., MINDT B.C., *et al.* (2016) Type I interferon restricts type 2 immunopathology through the regulation of group 2 innate lymphoid cells. *Nat Immunol* 17(1), 65-75
- DUNAY I.R., DIEFENBACH A. (2018) Group 1 innate lymphoid cells in *Toxoplasma gondii* infection. *Parasite Immunol* 40(2), e12516
- DYRING-ANDERSEN B., GEISLER C., AGERBECK C., *et al.* (2014) Increased number and frequency of group 3 innate lymphoid cells in nonlesional psoriatic skin. *Br J Dermatol* 170(3), 609-616
- EBBO M., CRINIER A., VÉLY F., VIVIER E. (2017) Innate lymphoid cells: major players in inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol* 17(11), 665-678
- EBERL G., MARMON S., SUNSHINE M.-J., *et al.* (2004) An essential function for the nuclear receptor ROR γ (t) in the generation of fetal lymphoid tissue inducer cells. *Nat Immunol* 5(1), 64-73
- EBERL G., COLONNA M., DI SANTO J.P., MCKENZIE A.N.J. (2015) Innate Lymphoid Cells: a new paradigm in immunology. *Science* 348(6237), aaa6566
- EFTYCHI C., SCHWARZER R., VLANTIS K., *et al.* (2019) Temporally Distinct Functions of the Cytokines IL-12 and IL-23 Drive Chronic Colon Inflammation in Response to Intestinal Barrier Impairment. *Immunity* 51(2), 367-380.e4
- EKEN A., SINGH A., TREUTING P., OUKKA M. (2014) IL-23R+ innate lymphoid cells induce colitis via interleukin-22-dependent mechanism. *Mucosal Immunol* 7(1), 10.1038/mi.2013.33
- ERMANN J., STATON T., GLICKMAN J.N., DE WAAL MALEFYT R., GLIMCHER L.H. (2014) Nod/Ripk2 signaling in dendritic cells activates IL-17A–secreting innate lymphoid cells and drives colitis in T-bet–/–.Rag2–/– (TRUC) mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 111(25), E2559-E2566

- ESHLEMAN E.M., ALENGHAT T. (2021) Epithelial sensing of microbiota-derived signals. *Genes Immun* 22(5-6), 237-246
- EVANS I., KIM M.-Y. (2009) Involvement of lymphoid inducer cells in the development of secondary and tertiary lymphoid structure. *BMB Rep* 42(4), 189-193
- EYERICH K., EYERICH S., BIEDERMANN T. (2015) The Multi-Modal Immune Pathogenesis of Atopic Eczema. *Trends Immunol.* 36(12), 788-801
- FALLON P.G., BALLANTYNE S.J., MANGAN N.E., *et al.* (2006) 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* 203(4), 1105-1116
- FARIN H.F., KARTHAUS W.R., KUJALA P., *et al.* (2014) Paneth cell extrusion and release of antimicrobial products is directly controlled by immune cell–derived IFN- γ . *J Exp Med* 211(7), 1393-1405
- FARMER R.G., MICHENER W.M., MORTIMER E.A. (1980) Studies of family history among patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol* 9(2), 271-277
- FILBEY K., BOUCHERY T., GROS G.L. (2018) The role of ILC2 in hookworm infection. *Parasite Immunol.* 40(2), e12429
- FORKEL M., VAN TOL S., HÖÖG C., *et al.* (2019) Distinct Alterations in the Composition of Mucosal Innate Lymphoid Cells in Newly Diagnosed and Established Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *J Crohn's and Colitis* 13(1), 67-78
- FORT M.M., CHEUNG J., YEN D., *et al.* (2001) IL-25 induces IL-4, IL-5, and IL-13 and Th2-associated pathologies in vivo. *Immunity* 15(6), 985-995
- FOURNIER B.M., PARKOS C.A. (2012) The role of neutrophils during intestinal inflammation. *Mucosal Immunol* 5(4), 354-366
- FRANKE A., MCGOVERN D.P.B., BARRETT J.C., *et al.* (2010) Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. *Nat Genet* 42(12), 1118-1125
- FRISBEE A.L., SALEH M.M., YOUNG M.K., *et al.* (2019) IL-33 drives group 2 innate lymphoid cell-mediated protection during *Clostridium difficile* infection. *Nat Commun* 10, 2712
- FUCHS A., VERMI W., LEE J.S., *et al.* (2013) Intraepithelial type 1 innate lymphoid cells are a unique subset of cytokine responsive interferon- γ -producing cells. *Immunity* 38(4), 769-781
- FUCHS A. (2016) ILC1s in Tissue Inflammation and Infection. *Front Immunol* 7, 104
- FURUYA D., YAGIHASHI A., KOMATSU M., *et al.* (2002) Serum interleukin-18 concentrations in patients with inflammatory bowel disease. *J Immunother* 25 Suppl 1, S65-67
- FÜTTERER A., MINK K., LUZ A., KOSCO-VILBOIS M.H., PFEFFER K. (1998) The lymphotoxin beta receptor controls organogenesis and affinity maturation in peripheral lymphoid tissues. *Immunity* 9(1), 59-70
- GAFFEN S.L. (2009) Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nat Rev Immunol* 9(8), 556-567
- GANAL S.C., SANOS S.L., KALLFASS C., *et al.* (2012) Priming of natural killer cells by nonmucosal mononuclear phagocytes requires instructive signals from commensal microbiota. *Immunity* 37(1), 171-186
- GANGULY D., CHAMILOS G., LANDE R., *et al.* (2009) Self-RNA-antimicrobial peptide complexes activate human dendritic cells through TLR7 and TLR8. *J Exp Med* 206(9), 1983-1994
- GANZ T. (2003) Defensins: antimicrobial peptides of innate immunity. *Nat Rev Immunol* 3(9), 710-720

- GAO P.-S., RAFAELS N.M., MU D., *et al.* (2010) Genetic variants in thymic stromal lymphopoietin are associated with atopic dermatitis and eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol* 125(6), 1403-1407.e4
- GAO Y., SOUZA-FONSECA-GUIMARAES F., BALD T., *et al.* (2017) Tumor immunoevasion by the conversion of effector NK cells into type 1 innate lymphoid cells. *Nat Immunol* 18(9), 1004-1015
- GARRETT W.S., LORD G.M., PUNIT S., *et al.* (2007) Communicable ulcerative colitis induced by T-bet deficiency in the innate immune system. *Cell* 131(1), 33-45
- GASTEIGER G., FAN X., DIKIY S., LEE S.Y., RUDENSKY A.Y. (2015) Tissue residency of innate lymphoid cells in lymphoid and nonlymphoid organs. *Science* 350(6263), 981-985
- GEBHARDT T., WAKIM L.M., EIDSMO L., *et al.* (2009) Memory T cells in nonlymphoid tissue that provide enhanced local immunity during infection with herpes simplex virus. *Nat Immunol* 10(5), 524-530
- GEREMIA A., ARANCIBIA-CÁRCAMO C.V., FLEMING M.P.P., *et al.* (2011) IL-23–responsive innate lymphoid cells are increased in inflammatory bowel disease. *J Exp Med* 208(6), 1127-1133
- GEREMIA A., ARANCIBIA-CÁRCAMO C.V. (2017) Innate Lymphoid Cells in Intestinal Inflammation. *Front Immunol* 8, 1296
- GERVAIS F.G., CRUZ R.P., CHATEAUNEUF A., *et al.* (2001) Selective modulation of chemokinesis, degranulation, and apoptosis in eosinophils through the PGD2 receptors CRTH2 and DP. *J Allergy Clin Immunol* 108(6), 982-988
- GIAMPIERI S., MANNING C., HOOPER S., *et al.* (2009) Localized and reversible TGFbeta signalling switches breast cancer cells from cohesive to single cell motility. *Nat Cell Biol* 11(11), 1287-1296
- GLADIATOR A., WANGLER N., TRAUTWEIN-WEIDNER K., LEIBUNDGUT-LANDMANN S. (2013) Cutting Edge: IL-17–Secreting Innate Lymphoid Cells Are Essential for Host Defense against Fungal Infection. *J Immunol* 190(2), 521-525
- GLATZER T., KILLIG M., MEISIG J., *et al.* (2013) ROR γ t+ Innate Lymphoid Cells Acquire a Proinflammatory Program upon Engagement of the Activating Receptor NKp44. *Immunity* 38(6), 1223-1235
- GOLDSZMID R.S., CASPAR P., RIVOLLIER A., *et al.* (2012) NK Cell-Derived Interferon- γ Orchestrates Cellular Dynamics and the Differentiation of Monocytes into Dendritic Cells at the Site of Infection. *Immunity* 36(6), 1047-1059
- GOLEBSKI K., ROS X.R., NAGASAWA M., *et al.* (2019) IL-1 β , IL-23, and TGF- β drive plasticity of human ILC2s towards IL-17-producing ILCs in nasal inflammation. *Nat Commun* 10(1), 2162
- GONÇALVES P., SANTO J.P.D. (2016) An Intestinal Inflammasome – The ILC3–Cytokine Tango. *Trends Mol Med* 22(4), 269-271
- GOTO Y., OBATA T., KUNISAWA J., *et al.* (2014) Innate lymphoid cells regulate intestinal epithelial cell glycosylation. *Science* 345(6202), 1254009
- GREVING C.N.A., TOWNE J.E. (2019) A Role for IL-12 in IBD after All? *Immunity* 51(2), 209-211
- GRIFFITHS C.E.M., ARMSTRONG A.W., GUDJONSSON J.E., BARKER J.N.W.N. (2021) Psoriasis. *The Lancet* 397(10281), 1301-1315
- GROS M.J., NAQUET P., GUINAMARD R.R. (2008) Cell intrinsic TGF-beta 1 regulation of B cells. *J Immunol* 180(12), 8153-8158
- GROSCHWITZ K.R., HOGAN S.P. (2009) Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 124(1), 3-20; quiz 21-22
- GROSS T.L., HALLIWELL R.E., MCDOUGAL B.J., ROSENCRANTZ W.S. (1986) Psoriasiform lichenoid dermatitis in the springer spaniel. *Vet Pathol* 23(1), 76-78

- GRUBER R., BÖRNCHEN C., ROSE K., *et al.* (2015) Diverse Regulation of Claudin-1 and Claudin-4 in Atopic Dermatitis. *Am J Pathol* 185(10), 2777-2789
- GUANÍ-GUERRA E., SANTOS-MENDOZA T., LUGO-REYES S.O., TERÁN L.M. (2010) Antimicrobial peptides: General overview and clinical implications in human health and disease. *Clin Immunol* 135(1), 1-11
- GUO L., JUNTILLA I.S., PAUL W.E. (2012) Cytokine-induced cytokine production by conventional and innate lymphoid cells. *Trends Immunol* 33(12), 598-606
- GURY-BENARI M., THAISS C.A., SERAFINI N., *et al.* (2016) The Spectrum and Regulatory Landscape of Intestinal Innate Lymphoid Cells Are Shaped by the Microbiome. *Cell* 166(5), 1231-1246.e13
- HAMID Q., NASEER T., MINSHALL E.M., *et al.* (1996) In vivo expression of IL-12 and IL-13 in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 98(1), 225-231
- HASE K., MURAKAMI T., TAKATSU H., *et al.* (2006) The Membrane-Bound Chemokine CXCL16 Expressed on Follicle-Associated Epithelium and M Cells Mediates Lympho-Epithelial Interaction in GALT. *J Immunol* 176(1), 43-51
- HASEGAWA M., YADA S., ZHEN LIU M., *et al.* (2014) Interleukin-22 Regulates the Complement System to Promote Resistance against Pathobionts after Pathogen-Induced Intestinal Damage. *Immunity* 41(4), 620-632
- HAZENBERG M.D., SPITS H. (2014) Human innate lymphoid cells. *Blood* 124(5), 700-709
- HENRY J., TOULZA E., HSU C.-Y., *et al.* (2012) Update on the epidermal differentiation complex. *Front Biosci (Landmark Ed)* 17, 1517-1532
- HEPWORTH M.R., MONTICELLI L.A., FUNG T.C., *et al.* (2013) Innate lymphoid cells regulate CD4+ T-cell responses to intestinal commensal bacteria. *Nature* 498(7452), 113-117
- HEPWORTH M.R., FUNG T.C., MASUR S.H., *et al.* (2015) Group 3 innate lymphoid cells mediate intestinal selection of commensal bacteria-specific CD4+ T cells. *Science* 348(6238), 1031-1035
- HIJNEN D., KNOL E.F., GENT Y.Y., *et al.* (2013) CD8+ T cells in the lesional skin of atopic dermatitis and psoriasis patients are an important source of IFN- γ , IL-13, IL-17 and IL-22. *J Invest Dermatol* 133(4), 10.1038/jid.2012.456
- HOFFMANN C., HILL D.A., MINKAH N., *et al.* (2009) Community-Wide Response of the Gut Microbiota to Enteropathogenic *Citrobacter rodentium* Infection Revealed by Deep Sequencing. *Infect Immun* 77(10), 4668-4678
- HÖNZKE S., WALLMEYER L., OSTROWSKI A., *et al.* (2016) Influence of Th2 Cytokines on the Cornified Envelope, Tight Junction Proteins, and β -Defensins in Filaggrin-Deficient Skin Equivalents. *J Invest Dermatol* 136(3), 631-639
- HOWITT M.R., LAVOIE S., MICHAUD M., *et al.* (2016) Tuft cells, taste-chemosensory cells, orchestrate parasite type 2 immunity in the gut. *Science* 351(6279), 1329-1333
- HSU Y.-C., LI L., FUCHS E. (2014) Transit-amplifying cells orchestrate stem cell activity and tissue regeneration. *Cell* 157(4), 935-949
- HUANG Y., GUO L., QIU J., *et al.* (2015) IL-25-responsive, lineage-negative KLRG1(hi) cells are multipotential « inflammatory » type 2 innate lymphoid cells. *Nat Immunol* 16(2), 161-169
- HUGHES T., BECKNELL B., FREUD A.G., *et al.* (2010) Interleukin-1 β selectively expands and sustains interleukin-22+ immature human natural killer cells in secondary lymphoid tissue. *Immunity* 32(6), 803-814
- HURD E.A., DOMINO S.E. (2004) Increased Susceptibility of Secretor Factor Gene Fut2-Null Mice to Experimental Vaginal Candidiasis. *Infect Immun* 72(7), 4279-4281

- HVID M., VESTERGAARD C., KEMP K., *et al.* (2011) IL-25 in atopic dermatitis: a possible link between inflammation and skin barrier dysfunction? *J Invest Dermatol* 131(1), 150-157
- IGNACIO A., MORALES C.I., CÂMARA N.O.S., ALMEIDA R.R. (2016) Innate Sensing of the Gut Microbiota: Modulation of Inflammatory and Autoimmune Diseases. *Front Immunol* 7, 54
- IKONOMOVA S.P., MOGHADDAM-TAAHERI P., WANG Y., *et al.* (2020) Effects of histatin 5 modifications on antifungal activity and kinetics of proteolysis. *Protein Sci* 29(2), 480-493
- IMAI Y., YASUDA K., SAKAGUCHI Y., *et al.* (2013) Skin-specific expression of IL-33 activates group 2 innate lymphoid cells and elicits atopic dermatitis-like inflammation in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110(34), 13921-13926
- IRVINE A.D., MCLEAN W.H.I., LEUNG D.Y.M. (2011) Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med* 365(14), 1315-1327
- ISHIZAKI K., YAMADA A., YOH K., *et al.* (2007) Th1 and type 1 cytotoxic T cells dominate responses in T-bet overexpression transgenic mice that develop contact dermatitis. *J Immunol* 178(1), 605-612
- IVANOV I.I., MCKENZIE B.S., ZHOU L., *et al.* (2006) The orphan nuclear receptor ROR γ directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells. *Cell* 126(6), 1121-1133
- IWAKURA Y., ISHIGAME H., SAIJO S., NAKAE S. (2011) Functional specialization of interleukin-17 family members. *Immunity* 34(2), 149-162
- JABRI B., ABADIE V. (2015) IL-15 functions as a danger signal to regulate tissue-resident T cells and tissue destruction. *Nat Rev Immunol* 15(12), 771-783
- JACQUELOT N., SEILLET C., SOUZA-FONSECA-GUIMARAES F., *et al.* (2021) Natural Killer Cells and Type 1 Innate Lymphoid Cells in Hepatocellular Carcinoma: Current Knowledge and Future Perspectives. *Int J Mol Sci* 22(16), 9044
- JAMWAL S., KUMAR P. (2017) Animals Models of Inflammatory Bowel Diseases. In Conn M, *Animal Models for the Study of Human Disease*. 2^{ème} éd., Burlington, Academic Press, p. 467-477
- JOCHUM L., STECHER B. (2020) Label or Concept – What Is a Pathobiont? *Trends Microbiol* 28(10), 789-792
- JOHANSSON M.E.V., PHILLIPSON M., PETERSSON J., *et al.* (2008) The inner of the two Muc2 mucin-dependent mucus layers in colon is devoid of bacteria. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105(39), 15064-15069
- JOSEFOWICZ S.Z., LU L.-F., RUDENSKY A.Y. (2012) Regulatory T cells: mechanisms of differentiation and function. *Annu Rev Immunol* 30, 531-564
- JOYCE-SHAIKH B., CUA D.J., BAUCHÉ D. (2019) Induction and Analysis of Anti-CD40-induced Colitis in Mice. *Bio Protoc* 9(3), e3153
- KAMACHI F., ISSHIKI T., HARADA N., AKIBA H., MIYAKE S. (2015) ICOS promotes group 2 innate lymphoid cell activation in lungs. *Biochem Biophys Res Commun* 463(4), 739-745
- KAMADA N., HISAMATSU T., OKAMOTO S., *et al.* (2008) Unique CD14 intestinal macrophages contribute to the pathogenesis of Crohn disease via IL-23/IFN- γ axis. *J Clin Invest* 118(6), 2269-2280
- KAMRAN P., SERETI K.-I., ZHAO P., *et al.* (2013) Parabiosis in Mice: A Detailed Protocol. *J Vis Exp* n°80, 50556
- KANAMORI Y., ISHIMARU K., NANNO M., *et al.* (1996) Identification of novel lymphoid tissues in murine intestinal mucosa where clusters of c-kit+ IL-7R+ Thy1+ lympho-hemopoietic progenitors develop. *J Exp Med* 184(4), 1449-1459

- KAWAKAMI T., ANDO T., KIMURA M., WILSON B.S., KAWAKAMI Y. (2009) Mast cells in atopic dermatitis. *Curr Opin Immunol* 21(6), 666-678
- KEARLEY J., SILVER J.S., SANDEN C., *et al.* (2015) Cigarette smoke silences innate lymphoid cell function and facilitates an exacerbated type I interleukin-33-dependent response to infection. *Immunity* 42(3), 566-579
- KEIR M.E., YI T., LU T.T., GHILARDI N. (2020) The role of IL-22 in intestinal health and disease. *J Exp Med* 217(3), e20192195
- KEREN A., SHEMER A., GINZBURG A., *et al.* (2018) Innate lymphoid cells 3 induce psoriasis in xenotransplanted healthy human skin. *J Allergy Clin Immunol* 142(1), 305-308.e6
- KERNBAUER E., DING Y., CADWELL K. (2014) An enteric virus can replace the beneficial function of commensal bacteria. *Nature* 516(7529), 94-98
- KESKIN D.B., ALLAN D.S.J., RYBALOV B., *et al.* (2007) TGFbeta promotes conversion of CD16+ peripheral blood NK cells into CD16- NK cells with similarities to decidual NK cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104(9), 3378-3383
- KHOR B., GARDET A., XAVIER R.J. (2011) Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 474(7351), 307-317
- KIM B.S., SIRACUSA M.C., SAENZ S.A., *et al.* (2013) TSLP elicits IL-33-independent innate lymphoid cell responses to promote skin inflammation. *Sci Transl Med* 5(170), 170ra16
- KIM B.S., WANG K., SIRACUSA M.C., *et al.* (2014) Basophils Promote Innate Lymphoid Cell Responses in Inflamed Skin. *J Immunol* 193(7), 3717-3725
- KIM C.H., HASHIMOTO-HILL S., KIM M. (2016) Migration and Tissue Tropism of Innate Lymphoid Cells. *Trends Immunol* 37(1), 68-79
- KIM H.Y., UMETSU D.T., DEKRUYFF R.H. (2016) Innate lymphoid cells in asthma: Will they take your breath away? *Eur J Immunol* 46(4), 795-806
- KIM W.B., JEROME D., YEUNG J. (2017) Diagnosis and management of psoriasis. *Can Fam Physician* 63(4), 278-285
- KIM Y.S., HO S.B. (2010) Intestinal Goblet Cells and Mucins in Health and Disease: Recent Insights and Progress. *Curr Gastroenterol Rep* 12(5), 319-330
- KINNEBREW M.A., BUFFIE C.G., DIEHL G.E., *et al.* (2012) Interleukin 23 production by intestinal CD103(+)CD11b(+) dendritic cells in response to bacterial flagellin enhances mucosal innate immune defense. *Immunity* 36(2), 276-287
- KISS E.A., VONARBOURG C., KOPFMANN S., *et al.* (2011) Natural aryl hydrocarbon receptor ligands control organogenesis of intestinal lymphoid follicles. *Science* 334(6062), 1561-1565
- KLEIN L., KYEWSKI B., ALLEN P.M., HOGQUIST K.A. (2014) Positive and negative selection of the T cell repertoire: what thymocytes see and don't see. *Nat Rev Immunol* 14(6), 377-391
- KLEIN WOLTERINK R.G.J., KLEINJAN A., VAN NIMWEGEN M., *et al.* (2012) Pulmonary innate lymphoid cells are major producers of IL-5 and IL-13 in murine models of allergic asthma. *Eur J Immunol* 42(5), 1106-1116
- KLOSE C.S.N., KISS E.A., SCHWIERZECK V., *et al.* (2013) A T-bet gradient controls the fate and function of CCR6-RORyt+ innate lymphoid cells. *Nature* 494(7436), 261-265
- KLOSE C.S.N., FLACH M., MÖHLE L., *et al.* (2014) Differentiation of type 1 ILCs from a common progenitor to all helper-like innate lymphoid cell lineages. *Cell* 157(2), 340-356

- KLOSE C.S.N., MAHLAKÖIV T., MOELLER J.B., *et al.* (2017) The neuropeptide neuromedin U stimulates innate lymphoid cells and type 2 inflammation. *Nature* 549(7671), 282-286
- KLOSE C.S.N., ARTIS D. (2016) Innate lymphoid cells as regulators of immunity, inflammation and tissue homeostasis. *Nat Immunol* 17(7), 765-774
- KOBAYASHI T., VOISIN B., KIM D.Y., *et al.* (2019) Homeostatic Control of Sebaceous Glands by Innate Lymphoid Cells Regulates Commensal Bacteria Equilibrium. *Cell* 176(5), 982-997.e16
- KOBAYASHI T., RICARDO-GONZALEZ R.R., MORO K. (2020) Skin-Resident Innate Lymphoid Cells – Cutaneous Innate Guardians and Regulators. *Trends Immunol* 41(2), 100-112
- KOBORI A., YAGI Y., IMAEDA H., *et al.* (2010) Interleukin-33 expression is specifically enhanced in inflamed mucosa of ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 45(10), 999-1007
- KÖKTEN T., HANSMANNEL F., MELHEM H., PEYRIN-BIROULET L. (2016) Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). *Hegel* 2(2), 119-129
- KÖNIG J., WELLS J., CANI P.D., *et al.* (2016) Human Intestinal Barrier Function in Health and Disease. *Clin Transl Gastroenterol* 7(10), e196
- KOŚCIUCZUK E.M., LISOWSKI P., JARCZAK J., *et al.* (2012) Cathelicidins: family of antimicrobial peptides. A review. *Mol Biol Rep* 39(12), 10957-10970
- KRABBENDAM L., BAL S.M., SPITS H., GOLEBSKI K. (2018) New insights into the function, development, and plasticity of type 2 innate lymphoid cells. *Immunol Rev* 286(1), 74-85
- KRÄMER B., GOESER F., LUTZ P., *et al.* (2017) Compartment-specific distribution of human intestinal innate lymphoid cells is altered in HIV patients under effective therapy. *PLoS Pathog* 13(5), e1006373
- KRISHNAMOORTHY N., BURKETT P.R., DALLI J., *et al.* (2015) Cutting edge: maresin-1 engages regulatory T cells to limit type 2 innate lymphoid cell activation and promote resolution of lung inflammation. *J Immunol* 194(3), 863-867
- KRÖNKE J., UDESHI N.D., NARLA A., *et al.* (2014) Lenalidomide causes selective degradation of IKZF1 and IKZF3 in multiple myeloma cells. *Science* 343(6168), 301-305
- KRUGLOV A.A., GRIVENNIKOV S.I., KUPRASH D.V., *et al.* (2013) Nonredundant Function of Soluble LT α 3 Produced by Innate Lymphoid Cells in Intestinal Homeostasis. *Science* 342(6163), 1243-1246
- KUGATHASAN S., BALDASSANO R.N., BRADFIELD J.P., *et al.* (2008) Loci on 20q13 and 21q22 are associated with pediatric-onset inflammatory bowel disease. *Nat Genet* 40(10), 1211-1215
- KULAYLAT A.S., BUONOMO E.L., SCULLY K.W., *et al.* (2018) Peripheral Eosinopenia upon Admission Associates Independently with Mortality and Outcomes with Clostridium difficile Infection. *JAMA Surg* , 10.1001/jamasurg.2018.3174
- LANDE R., GREGORIO J., FACCHINETTI V., *et al.* (2007) Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature* 449(7162), 564-569
- LEGARDA-ADDISON D., HASE H., O'DONNELL M.A., TING A.T. (2009) NEMO/IKK γ regulates an early NF- κ B-independent cell-death checkpoint during TNF signaling. *Cell Death Differ* 16(9), 1279-1288
- LEONARD W.J. (2002) TSLP: finally in the limelight. *Nat Immunol* 3(7), 605-607
- LEYVA-CASTILLO J.M., GALAND C., MASHIKO S., *et al.* (2020) ILC2 activation by keratinocyte-derived IL-25 drives IL-13 production at sites of allergic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 145(6), 1606-1614.e4

- LI M., HENER P., ZHANG Z., *et al.* (2009) Induction of Thymic Stromal Lymphopoietin Expression in Keratinocytes Is Necessary for Generating an Atopic Dermatitis upon Application of the Active Vitamin D3 Analogue MC903 on Mouse Skin. *J Invest Dermatol* 129(2), 498-502
- LIANG S.C., TAN X.-Y., LUXENBERG D.P., *et al.* (2006) Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides. *J Exp Med* 203(10), 2271-2279
- LIANG Y., SARKAR M.K., TSOI L.C., GUDJONSSON J.E. (2017) Psoriasis: a mixed autoimmune and autoinflammatory disease. *Curr Opin Immunol* 49, 1-8
- LIEW F.Y., GIRARD J.-P., TURNQUIST H.R. (2016) Interleukin-33 in health and disease. *Nat Rev Immunol* 16(11), 676-689
- LIM A.I., MENEGATTI S., BUSTAMANTE J., *et al.* (2016) IL-12 drives functional plasticity of human group 2 innate lymphoid cells. *J Exp Med* 213(4), 569-583
- LIMOLI D.H., YANG J., KHANSAHEB M.K., *et al.* (2016) Staphylococcus aureus and Pseudomonas aeruginosa co-infection is associated with cystic fibrosis-related diabetes and poor clinical outcomes. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 35(6), 947-953
- LIN Y.-D., ARORA J., DIEHL K., BORA S.A., CANTORNA M.T. (2019) Vitamin D Is Required for ILC3 Derived IL-22 and Protection From Citrobacter rodentium Infection. *Front Immunol* 10, 1
- LINDEMANS C.A., CALAFIORE M., MERTELSMANN A.M., *et al.* (2015) Interleukin-22 Promotes Intestinal Stem Cell-Mediated Epithelial Regeneration. *Nature* 528(7583), 560-564
- LIU X., WANG Q., CHEN W., WANG C. (2013) Dynamic regulation of innate immunity by ubiquitin and ubiquitin-like proteins. *Cytokine & Growth Factor Rev* 24(6), 559-570
- LODOLCE J.P., BOONE D.L., CHAI S., *et al.* (1998) IL-15 receptor maintains lymphoid homeostasis by supporting lymphocyte homing and proliferation. *Immunity* 9(5), 669-676
- LONGMAN R.S., DIEHL G.E., VICTORIO D.A., *et al.* (2014) CX₃CR1⁺ mononuclear phagocytes support colitis-associated innate lymphoid cell production of IL-22. *J Exp Med* 211(8), 1571-1583
- LUKACS N.W., BERLIN A.A., FRANZ-BACON K., *et al.* (2008) CRTH2 antagonism significantly ameliorates airway hyperreactivity and downregulates inflammation-induced genes in a mouse model of airway inflammation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 295(5), L767-L779
- MAAZI H., PATEL N., SANKARANARAYANAN I., *et al.* (2015) ICOS:ICOS-ligand interaction is required for type 2 innate lymphoid cell function, homeostasis, and induction of airway hyperreactivity. *Immunity* 42(3), 538-551
- MACKLEY E.C., HOUSTON S., MARRIOTT C.L., *et al.* (2015) CCR7-dependent trafficking of RORγ⁺ ILCs creates a unique microenvironment within mucosal draining lymph nodes. *Nat Commun* 6, 5862
- MACPHEE P.J., SCHMIDT E.E., GROOM A.C. (1995) Intermittence of blood flow in liver sinusoids, studied by high-resolution in vivo microscopy. *Am J Physiol* 269(5 Pt 1), G692-698
- MACPHERSON A.J., UHR T. (2004) Induction of Protective IgA by Intestinal Dendritic Cells Carrying Commensal Bacteria. *Science* 303(5664), 1662-1665
- MAGRI G., MIYAJIMA M., BASCONES S., *et al.* (2014) Innate lymphoid cells integrate stromal and immunological signals to enhance antibody production by splenic marginal zone B cells. *Nat Immunol* 15(4), 354-364
- MALHOTRA N., LEYVA-CASTILLO J.M., JADHAV U., *et al.* (2018) RORα-expressing T regulatory cells restrain allergic skin inflammation. *Sci Immunol* 3(21), eaao6923
- MALOY K.J., UHLIG H.H. (2013) ILC1 Populations Join the Border Patrol. *Immunity* 38(4), 630-632

MANTA C., HEUPEL E., RADULOVIC K., *et al.* (2013) CX3CR1+ macrophages support IL-22 production by innate lymphoid cells during infection with *Citrobacter rodentium*. *Mucosal Immunol* 6(1), 177

MATSUMOTO A., KANAI T., MIKAMI Y., *et al.* (2013) IL-22-producing ROR γ t-dependent innate lymphoid cells play a novel protective role in murine acute hepatitis. *PLoS One* 8(4), e62853

MAZZURANA L., FORKEL M., RAO A., *et al.* (2019) Suppression of Aiolos and Ikaros expression by lenalidomide reduces human ILC3-ILC1/NK cell transdifferentiation. *Eur J Immunol* 49(9), 1344-1355

MCDONALD K.G., MCDONOUGH J.S., DIECKGRAEFE B.K., NEWBERRY R.D. (2010) Dendritic cells produce CXCL13 and participate in the development of murine small intestine lymphoid tissues. *Am J Pathol* 176(5), 2367-2377

MCNAB F., MAYER-BARBER K., SHER A., WACK A., O'GARRA A. (2015) Type I interferons in infectious disease. *Nat Rev Immunol* 15(2), 87-103

MEBIUS R.E. (2003) Organogenesis of lymphoid tissues. *Nat Rev Immunol* 3(4), 292-303

MEIER D., BORNMANN C., CHAPPAZ S., *et al.* (2007) Ectopic lymphoid-organ development occurs through interleukin 7-mediated enhanced survival of lymphoid-tissue-inducer cells. *Immunity* 26(5), 643-654

MELO-GONZALEZ F., KAMMOUN H., EVREN E., *et al.* (2019) Antigen-presenting ILC3 regulate T cell-dependent IgA responses to colonic mucosal bacteria. *J Exp Med* 216(4), 728-742

MERCADO-LUBO R., MCCORMICK B.A. (2010) A unique subset of Peyer's patches express lysozyme. *Gastroenterology* 138(1), 36-39

MESTECKY J., RUSSELL M.W. (2009) Specific antibody activity, glycan heterogeneity and polyreactivity contribute to the protective activity of S-IgA at mucosal surfaces. *Immunol Lett* 124(2), 57-62

MEYLAN F., HAWLEY E.T., BARRON L., *et al.* (2014) The TNF-family cytokine TL1A promotes allergic immunopathology through group 2 innate lymphoid cells. *Mucosal Immunol* 7(4), 958-968

MIELKE L.A., JONES S.A., RAVERDEAU M., *et al.* (2013) Retinoic acid expression associates with enhanced IL-22 production by $\gamma\delta$ T cells and innate lymphoid cells and attenuation of intestinal inflammation. *J Exp Med* 210(6), 1117-1124

MIHARA M., HASHIZUME M., YOSHIDA H., SUZUKI M., SHIINA M. (2011) IL-6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions. *Clin Sci* 122(4), 143-159

MIKAMI Y., SCARNO G., ZITTI B., *et al.* (2018) NCR+ ILC3 maintain larger STAT4 reservoir via T-BET to regulate type 1 features upon IL-23 stimulation in mice. *Eur J Immunol* 48(7), 1174-1180

MILLER A.M. (2011) Role of IL-33 in inflammation and disease. *J Inflamm (Lond)* 8(1), 22

MIRCHANDANI A.S., BESNARD A.-G., YIP E., *et al.* (2014) Type 2 innate lymphoid cells drive CD4+ Th2 cell responses. *J Immunol* 192(5), 2442-2448

MITSUYAMA K., MATSUMOTO S., ROSE-JOHN S., *et al.* (2006) STAT3 activation via interleukin 6 trans-signalling contributes to ileitis in SAMP1/Yit mice. *Gut* 55(9), 1263-1269

MJÖSBERG J., BERNINK J., GOLEBSKI K., *et al.* (2012) The transcription factor GATA3 is essential for the function of human type 2 innate lymphoid cells. *Immunity* 37(4), 649-659

MOHAPATRA A., VAN DYKEN S.J., SCHNEIDER C., *et al.* (2016) Group 2 innate lymphoid cells utilize the IRF4-IL-9 module to coordinate epithelial cell maintenance of lung homeostasis. *Mucosal Immunol* 9(1), 275-286

- MOLOFSKY A.B., VAN GOOL F., LIANG H.-E., *et al.* (2015) Interleukin-33 and Interferon- γ Counter-Regulate Group 2 Innate Lymphoid Cell Activation during Immune Perturbation. *Immunity* 43(1), 161-174
- MONTALDO E., TEIXEIRA-ALVES L.G., GLATZER T., *et al.* (2014) Human ROR γ t(+)CD34(+) cells are lineage-specified progenitors of group 3 ROR γ t(+) innate lymphoid cells. *Immunity* 41(6), 988-1000
- MONTELEONE G., TRAPASSO F., PARRELLO T., *et al.* (1999) Bioactive IL-18 expression is up-regulated in Crohn's disease. *J Immunol* 163(1), 143-147
- MONTICELLI L.A., OSBORNE L.C., NOTI M., *et al.* (2015) IL-33 promotes an innate immune pathway of intestinal tissue protection dependent on amphiregulin-EGFR interactions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 112(34), 10762-10767
- MORITA H., ARAE K., UNNO H., *et al.* (2015) An Interleukin-33-Mast Cell-Interleukin-2 Axis Suppresses Papain-Induced Allergic Inflammation by Promoting Regulatory T Cell Numbers. *Immunity* 43(1), 175-186
- MORIYAMA S., BRESTOFF J.R., FLAMAR A.-L., *et al.* (2018) β 2-adrenergic receptor-mediated negative regulation of group 2 innate lymphoid cell responses. *Science* 359(6379), 1056-1061
- MORO K., YAMADA T., TANABE M., *et al.* (2010) Innate production of T(H)2 cytokines by adipose tissue-associated c-Kit(+)Sca-1(+) lymphoid cells. *Nature* 463(7280), 540-544
- MORO K., KABATA H., TANABE M., *et al.* (2016) Interferon and IL-27 antagonize the function of group 2 innate lymphoid cells and type 2 innate immune responses. *Nat Immunol* 17(1), 76-86
- MORTHA A., CHUDNOVSKIY A., HASHIMOTO D., *et al.* (2014) Microbiota-Dependent Crosstalk Between Macrophages and ILC3 Promotes Intestinal Homeostasis. *Science* 343(6178), 1249288
- MOTOMURA Y., MORITA H., MORO K., *et al.* (2014) Basophil-derived interleukin-4 controls the function of natural helper cells, a member of ILC2s, in lung inflammation. *Immunity* 40(5), 758-771
- MUÑOZ M., EIDENSCHENK C., OTA N., *et al.* (2015) Interleukin-22 Induces Interleukin-18 Expression from Epithelial Cells during Intestinal Infection. *Immunity* 42(2), 321-331
- NABEKURA T., SHIBUYA A. (2021) Type 1 innate lymphoid cells: Soldiers at the front line of immunity. *Biomed J* 44(2), 115-122
- NAGAO K., KOBAYASHI T., MORO K., *et al.* (2012) Stress-induced production of chemokines by hair follicles regulates the trafficking of dendritic cells in skin. *Nat Immunol* 13(8), 744-752
- NAKAJIMA K. (2012) Critical role of the interleukin-23/T-helper 17 cell axis in the pathogenesis of psoriasis. *J Dermatol* 39(3), 219-224
- NAKAJIMA A., VOGELZANG A., MARUYA M., *et al.* (2018) IgA regulates the composition and metabolic function of gut microbiota by promoting symbiosis between bacteria. *J Exp Med* 215(8), 2019-2034
- NEILL D.R., WONG S.H., BELLOSI A., *et al.* (2010) Nuocytes represent a new innate effector leukocyte that mediates type-2 immunity. *Nature* 464(7293), 1367-1370
- NENCI A., BECKER C., WULLAERT A., *et al.* (2007) Epithelial NEMO links innate immunity to chronic intestinal inflammation. *Nature* 446(7135), 557-561
- NESTLE F.O., CONRAD C., TUN-KYI A., *et al.* (2005) Plasmacytoid predendritic cells initiate psoriasis through interferon-alpha production. *J Exp Med* 202(1), 135-143
- NEURATH M.F. (2014) Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 14(5), 329-342
- NGUYEN C.Q., HU M.H., LI Y., STEWART C., PECK A.B. (2008) Salivary Gland Tissue Expression of Interleukin-23 and Interleukin-17 in Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheum* 58(3), 734-743
- NI X., LAI Y. (2020) Keratinocyte: A trigger or an executor of psoriasis? *J Leukoc Biol* 108(2), 485-491

- NOGUCHI M., NAKAMURA Y., RUSSELL S.M., *et al.* (1993) Interleukin-2 Receptor γ Chain: a Functional Component of the Interleukin-7 Receptor. *Science* 262(5141), 1877-1880
- NORIS M., REMUZZI G. (2013) Overview of Complement Activation and Regulation. *Semin Nephrol* 33(6), 479-492
- NOWARSKI R., JACKSON R., GAGLIANI N., *et al.* (2015) Epithelial IL-18 Equilibrium Controls Barrier Function in Colitis. *Cell* 163(6), 1444-1456
- NUSSBAUM J.C., VAN DYKEN S.J., VON MOLTKE J., *et al.* (2013) Type 2 innate lymphoid cells control eosinophil homeostasis. *Nature* 502(7470), 245-248
- OHNE Y., SILVER J.S., THOMPSON-SNIPES L., *et al.* (2016) IL-1 is a critical regulator of group 2 innate lymphoid cell function and plasticity. *Nat Immunol* 17(6), 646-655
- OKUNISHI K., PETERS-GOLDEN M. (2011) Leukotrienes and airway inflammation. *Biochim Biophys Acta* 1810(11), 1096-1102
- OLIPHANT C.J., HWANG Y.Y., WALKER J.A., *et al.* (2014) MHCII-Mediated Dialog between Group 2 Innate Lymphoid Cells and CD4⁺ T Cells Potentiates Type 2 Immunity and Promotes Parasitic Helminth Expulsion. *Immunity* 41(2), 283-295
- ORSI N. (2004) The antimicrobial activity of lactoferrin: Current status and perspectives. *Biometals* 17(3), 189-196
- OSTANIN D.V., BAO J., KOBOZIEV I., *et al.* (2009) T cell transfer model of chronic colitis: concepts, considerations, and tricks of the trade. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 296(2), G135-G146
- OUYANG W., RUTZ S., CRELLIN N.K., VALDEZ P.A., HYMOWITZ S.G. (2011) Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease. *Annu Rev Immunol* 29, 71-109
- PACLIK D., STEHLE C., LAHMANN A., HUTLOFF A., ROMAGNANI C. (2015) ICOS regulates the pool of group 2 innate lymphoid cells under homeostatic and inflammatory conditions in mice. *Eur J Immunol* 45(10), 2766-2772
- PALMER C.N.A., IRVINE A.D., TERRON-KWIATKOWSKI A., *et al.* (2006) Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 38(4), 441-446
- PALMER C.N.A., ISMAIL T., LEE S.P., *et al.* (2007) Filaggrin null mutations are associated with increased asthma severity in children and young adults. *J Allergy Clin Immunol* 120(1), 64-68
- PANTELYUSHIN S., HAAK S., INGOLD B., *et al.* (2012) Ror γ ⁺ innate lymphocytes and $\gamma\delta$ T cells initiate psoriasiform plaque formation in mice. *J Clin Invest* 122(6), 2252-2256
- PAUST S., GILL H.S., WANG B.-Z., *et al.* (2010) Critical role for the chemokine receptor CXCR6 in NK cell-mediated antigen-specific memory of haptens and viruses. *Nat Immunol* 11(12), 1127-1135
- PENG H., JIANG X., CHEN Y., *et al.* (2013) Liver-resident NK cells confer adaptive immunity in skin-contact inflammation. *J Clin Invest* 123(4), 1444-1456
- PENNY H.A., HODGE S.H., HEPWORTH M.R. (2018) Orchestration of intestinal homeostasis and tolerance by group 3 innate lymphoid cells. *Semin Immunopathol* 40(4), 357-370
- PETERS C.P., MJÖSBERG J.M., BERNINK J.H., SPITS H. (2016) Innate lymphoid cells in inflammatory bowel diseases. *Immunol Lett* 172, 124-131
- PICKARD J.M., MAURICE C.F., KINNEBREW M.A., *et al.* (2014) Rapid fucosylation of intestinal epithelium sustains host-commensal symbiosis in sickness. *Nature* 514(7524), 638-641

- PISKIN G., SYLVA-STEENLAND R.M.R., BOS J.D., TEUNISSEN M.B.M. (2006) In Vitro and In Situ Expression of IL-23 by Keratinocytes in Healthy Skin and Psoriasis Lesions: Enhanced Expression in Psoriatic Skin. *J Immunol* 176(3), 1908-1915
- PIZARRO T.T., PASTORELLI L., BAMIAS G., *et al.* (2011) SAMP1/YitFc mouse strain: a spontaneous model of Crohn's disease-like ileitis. *Inflamm Bowel Dis* 17(12), 2566-2584
- PODOLSKY D.K., LYNCH-DEVANEY K., STOW J.L., *et al.* (1993) Identification of human intestinal trefoil factor. Goblet cell-specific expression of a peptide targeted for apical secretion. *J Biol Chem* 268(9), 6694-6702
- POGGI A., BENELLI R., VENÈ R., *et al.* (2019) Human Gut-Associated Natural Killer Cells in Health and Disease. *Front Immunol* 10, 961
- POKROVSKII M., HALL J.A., OCHAYON D.E., *et al.* (2019) Characterization of Transcriptional Regulatory Networks that Promote and Restrict Identities and Functions of Intestinal Innate Lymphoid Cells. *Immunity* 51(1), 185-197.e6
- POLESE B., ZHANG H., THURAIRAJAH B., KING I.L. (2020) Innate Lymphocytes in Psoriasis. *Front Immunol* 11, 242
- POPE S.M., BRANDT E.B., MISHRA A., *et al.* (2001) IL-13 induces eosinophil recruitment into the lung by an IL-5- and eotaxin-dependent mechanism. *J Allergy Clin Immunol* 108(4), 594-601
- POWELL N., WALKER A.W., STOLARCZYK E., *et al.* (2012) The Transcription Factor T-bet Regulates Intestinal Inflammation Mediated by Interleukin-7 Receptor+ Innate Lymphoid Cells. *Immunity* 37(4), 674-684
- POWELL N., LO J.W., BIANCHERI P., *et al.* (2015) Interleukin 6 Increases Production of Cytokines by Colonic Innate Lymphoid Cells in Mice and Patients With Chronic Intestinal Inflammation. *Gastroenterology* 149(2), 456-467.e15
- PUNT J., STRANFORD S.A., JONES P.P., OWEN J.A. (2019) Innate Immunity. In *Kuby immunology*. 8^{ème} éd., New York, Macmillan Learning, p. 259-356
- PUNT J., STRANFORD S.A., JONES P.P., OWEN J.A. (2019) T-Cell Activation, Helper Subset, Differentiation, and Memory. In *Kuby immunology*. 8^{ème} éd., New York, Macmillan Learning, p. 357-433
- PURWAR R., WERFEL T., WITTMANN M. (2006) IL-13-stimulated human keratinocytes preferentially attract CD4+CCR4+ T cells: possible role in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 126(5), 1043-1051
- QI C., WANG Y., LI P., ZHAO J. (2021) Gamma Delta T Cells and Their Pathogenic Role in Psoriasis. *Front Immunol* 12, 186
- QIU J., HELLER J.J., GUO X., *et al.* (2012) The Aryl Hydrocarbon Receptor Regulates Gut Immunity through Modulation of Innate Lymphoid Cells. *Immunity* 36(1), 92-104
- RANDALL T.D., CARRAGHER D.M., RANGEL-MORENO J. (2008) Development of secondary lymphoid organs. *Annu Rev Immunol* 26, 627-650
- RANKIN L., GROOM J.R., CHOPIN M., *et al.* (2013) T-bet is essential for NKp46+ innate lymphocyte development through the Notch pathway. *Nat Immunol* 14(4), 389-395
- RANSON T., VOSSHENRICH C.A.J., CORCUFF E., *et al.* (2003) IL-15 availability conditions homeostasis of peripheral natural killer T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100(5), 2663-2668
- RAULET D.H., VANCE R.E., MCMAHON C.W. (2001) Regulation of the natural killer cell receptor repertoire. *Annu Rev Immunol* 19, 291-330
- RAY S.J., FRANKI S.N., PIERCE R.H., *et al.* (2004) The collagen binding alpha1beta1 integrin VLA-1 regulates CD8 T cell-mediated immune protection against heterologous influenza infection. *Immunity* 20(2), 167-179

REBOLDI A., ARNON T.I., RODDA L.B., *et al.* (2016) IgA production requires B cell interaction with subepithelial dendritic cells in Peyer's patches. *Science* 352(6287), aaf4822

REINECKER H.C., STEFFEN M., WITTHOEFT T., *et al.* (1993) Enhanced secretion of tumour necrosis factor-alpha, IL-6, and IL-1 beta by isolated lamina propria mononuclear cells from patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Clin Exp Immunol* 94(1), 174-181

RENDON A., SCHÄKEL K. (2019) Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci* 20(6), 1475

RENNERT P.D., JAMES D., MACKAY F., BROWNING J.L., HOCHMAN P.S. (1998) Lymph node genesis is induced by signaling through the lymphotoxin beta receptor. *Immunity* 9(1), 71-79

REYNDERS A., YESSAAD N., VU MANH T.-P., *et al.* (2011) Identity, regulation and in vivo function of gut NKp46+RORyt+ and NKp46+RORyt- lymphoid cells. *EMBO J* 30(14), 2934-2947

RICARDO-GONZALEZ R.R., VAN DYKEN S.J., SCHNEIDER C., *et al.* (2018) Tissue signals imprint ILC2 identity with anticipatory function. *Nat Immunol* 19(10), 1093-1099

RIGAS D., LEWIS G., ARON J.L., *et al.* (2017) Type 2 innate lymphoid cell suppression by regulatory T cells attenuates airway hyperreactivity and requires inducible T-cell costimulator-inducible T-cell costimulator ligand interaction. *J Allergy Clin Immunol* 139(5), 1468-1477.e2

ROEDIGER B., KYLE R., YIP K.H., *et al.* (2013) Cutaneous immuno-surveillance and regulation of inflammation by group 2 innate lymphoid cells. *Nat Immunol* 14(6), 564-573

ROEDIGER B., KYLE R., TAY S.S., *et al.* (2015) IL-2 is a critical regulator of group 2 innate lymphoid cell function during pulmonary inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 136(6), 1653-1663.e7

ROOKS M.G., GARRETT W.S. (2016) Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol* 16(6), 341-352

ROSEN T., NOLAN E.M. (2020) Metal Sequestration and Antimicrobial Activity of Human Calprotectin are pH-Dependent. *Biochemistry* 59(26), 2468-2478

RUBTSOV Y.P., RASMUSSEN J.P., CHI E.Y., *et al.* (2008) Regulatory T Cell-Derived Interleukin-10 Limits Inflammation at Environmental Interfaces. *Immunity* 28(4), 546-558

RUTZ S., EIDENSCHENK C., OUYANG W. (2013) IL-22, not simply a Th17 cytokine. *Immunol Rev* 252(1), 116-132

SABAT R., OUYANG W., WOLK K. (2014) Therapeutic opportunities of the IL-22-IL-22R1 system. *Nat Rev Drug Discov* 13(1), 21-38

SAEZ A., GOMEZ-BRIS R., HERRERO-FERNANDEZ B., *et al.* (2021) Innate Lymphoid Cells in Intestinal Homeostasis and Inflammatory Bowel Disease. *Int J Mol Sci* 22(14), 7618

SAEZ DE GUINOVA J., JIMENO R., FARHADI N., *et al.* (2017) CD1d-mediated activation of group 3 innate lymphoid cells drives IL-22 production. *EMBO Rep* 18(1), 39-47

SALIMI M., BARLOW J.L., SAUNDERS S.P., *et al.* (2013) A role for IL-25 and IL-33-driven type-2 innate lymphoid cells in atopic dermatitis. *J Exp Med* 210(13), 2939-2950

SALIMI M., STÖGER L., LIU W., *et al.* (2017) Cysteinyl leukotriene E4 activates human group 2 innate lymphoid cells and enhances the effect of prostaglandin D2 and epithelial cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 140(4), 1090-1100.e11

SALIMI M., OGG G. (2014) Innate lymphoid cells and the skin. *BMC dermatology* 14, 18

SANOS S.L., VONARBOURG C., MORTHA A., DIEFENBACH A. (2011) Control of epithelial cell function by interleukin-22-producing RORyt+ innate lymphoid cells. *Immunology* 132(4), 453-465

SATO-DEGUCHI E., IMAFUKU S., CHOU B., *et al.* (2012) Topical vitamin D3 analogues induce thymic stromal lymphopoietin and cathelicidin in psoriatic skin lesions. *Br J Dermatol* 167(1), 77-84

- SATOH-TAKAYAMA N., VOSSHENRICH C.A.J., LESJEAN-POTTIER S., *et al.* (2008) Microbial flora drives interleukin 22 production in intestinal NKp46+ cells that provide innate mucosal immune defense. *Immunity* 29(6), 958-970
- SATOH-TAKAYAMA N., LESJEAN-POTTIER S., VIEIRA P., *et al.* (2010) IL-7 and IL-15 independently program the differentiation of intestinal CD3-NKp46+ cell subsets from Id2-dependent precursors. *J Exp Med* 207(2), 273-280
- SATOH-TAKAYAMA N., SERAFINI N., VERRIER T., *et al.* (2014) The Chemokine Receptor CXCR6 Controls the Functional Topography of Interleukin-22 Producing Intestinal Innate Lymphoid Cells. *Immunity* 41(5), 776-788
- SAUNDERS S.P., MORAN T., FLOUDAS A., *et al.* (2016) Spontaneous atopic dermatitis is mediated by innate immunity, with the secondary lung inflammation of the atopic march requiring adaptive immunity. *J Allergy Clin Immunol* 137(2), 482-491
- SAWA S., LOCHNER M., SATOH-TAKAYAMA N., *et al.* (2011) ROR γ t+ innate lymphoid cells regulate intestinal homeostasis by integrating negative signals from the symbiotic microbiota. *Nat Immunol* 12(4), 320-326
- SCHAUER D.B., ZABEL B.A., PEDRAZA I.F., *et al.* (1995) Genetic and biochemical characterization of *Citrobacter rodentium* sp. nov. *J Clin Microbiol* 33(8), 2064-2068
- SCHJERVEN H., MCLAUGHLIN J., ARENZANA T.L., *et al.* (2013) Selective regulation of lymphopoiesis and leukemogenesis by individual zinc fingers of Ikaros. *Nat Immunol* 14(10), 1073-1083
- SCHOENBORN J.R., WILSON C.B. (2007) Regulation of interferon-gamma during innate and adaptive immune responses. *Adv Immunol* 96, 41-101
- SCHWARTZ C., KHAN A.R., FLOUDAS A., *et al.* (2017) ILC2s regulate adaptive Th2 cell functions via PD-L1 checkpoint control. *J Exp Med* 214(9), 2507-2521
- SCHWARTZ C., MORAN T., SAUNDERS S.P., *et al.* (2019) Spontaneous atopic dermatitis in mice with a defective skin barrier is independent of ILC2 and mediated by IL-1 β . *Allergy* 74(10), 1920-1933
- SEIDENARI S., GIUSTI G. (1995) Objective assessment of the skin of children affected by atopic dermatitis: a study of pH, capacitance and TEWL in eczematous and clinically uninvolved skin. *Acta Derm Venereol* 75(6), 429-433
- SEILLET C., HUNTINGTON N.D., GANGATIRKAR P., *et al.* (2014) Differential Requirement for Nfil3 during NK Cell Development. *J Immunol* 192(6), 2667-2676
- SEO G.-Y., GILES D.A., KRONENBERG M. (2020) The role of innate lymphoid cells in the response to microbes at mucosal surfaces. *Mucosal Immunol* 13(3), 399-412
- SEPAHI A., LIU Q., FRIESEN L., KIM C.H. (2021) Dietary Fiber Metabolites Regulate Innate Lymphoid Cell Responses. *Mucosal Immunol* 14(2), 317-330
- SETHI S., MURPHY T.F. (2008) Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 359(22), 2355-2365
- SHUI J.-W., LARANGE A., KIM G., *et al.* (2012) HVEM signalling at mucosal barriers provides host defence against pathogenic bacteria. *Nature* 488(7410), 222-225
- SILVER J.S., KEARLEY J., COPENHAVER A.M., *et al.* (2016) Inflammatory triggers associated with exacerbations of COPD orchestrate plasticity of group 2 innate lymphoid cells in the lungs. *Nat Immunol* 17(6), 626-635
- SIMON H.U., YOUSEFI S., SCHRANZ C., *et al.* (1997) Direct demonstration of delayed eosinophil apoptosis as a mechanism causing tissue eosinophilia. *J Immunol* 158(8), 3902-3908

- SMITH K.R., THIBOUTOT D.M. (2008) Thematic review series: Skin Lipids. Sebaceous gland lipids: friend or foe? *J Lipid Res* 49(2), 271-281
- SOJKA D.K., PLOUGASTEL-DOUGLAS B., YANG L., *et al.* (2014) Tissue-resident natural killer (NK) cells are cell lineages distinct from thymic and conventional splenic NK cells. *ELife* 3 : e01659. doi: 10.7554/eLife.01659
- SOLT L.A., KUMAR N., NUHANT P., *et al.* (2011) Suppression of TH17 differentiation and autoimmunity by a synthetic ROR ligand. *Nature* 472(7344), 491-494
- SONG C., LEE J.S., GILFILLAN S., *et al.* (2015) Unique and redundant functions of NKp46+ ILC3s in models of intestinal inflammation. *J Exp Med* 212(11), 1869-1882
- SONNENBERG G.F., MONTICELLI L.A., ELLOSO M.M., FOUSSER L.A., ARTIS D. (2011) CD4+ lymphoid tissue inducer cells promote innate immunity in the gut. *Immunity* 34(1), 122-134
- SONNENBERG G.F., MONTICELLI L.A., ALENGHAT T., *et al.* (2012) Innate lymphoid cells promote anatomical containment of lymphoid-resident commensal bacteria. *Science* 336(6086), 1321-1325
- SONNENBERG G.F. (2014) Regulation of intestinal health and disease by innate lymphoid cells. *Int Immunol* 26(9), 501-507
- SOROOSH P., INE S., SUGAMURA K., ISHII N. (2006) OX40-OX40 ligand interaction through T cell-T cell contact contributes to CD4 T cell longevity. *J Immunol* 176(10), 5975-5987
- SOUMELIS V., RECHE P.A., KANZLER H., *et al.* (2002) Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat Immunol* 3(7), 673-680
- SPERGEL J.M. (2010a) From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol* 105(2), 99-106
- SPERGEL J.M. (2010b) Epidemiology of atopic dermatitis and atopic march in children. *Immunol Allergy Clin North Am* 30(3), 269-280
- SPERGEL J.M., PALLER A.S. (2003) Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 112(6 Suppl), S118-127
- SPITS H., ARTIS D., COLONNA M., *et al.* (2013) Innate lymphoid cells — a proposal for uniform nomenclature. *Nat Rev Immunol* 13(2), 145-149
- SPOONER C.J., LESCH J., YAN D., *et al.* (2013) Specification of type 2 innate lymphocytes by the transcriptional determinant Gfi1. *Nat Immunol* 14(12), 1229-1236
- STEINBACH E.C., GIPSON G.R., SHEIKH S.Z. (2015) Induction of Murine Intestinal Inflammation by Adoptive Transfer of Effector CD4+CD45RBhigh T Cells into Immunodeficient Mice. *J Vis Exp* n°98, 52533
- STOCKINGER B., WILHELM C. (2011) Innate Lymphoid Cells and Type 2 (Th2) Mediated Immune Responses – Pathogenic or Beneficial? *Front Immunol* 2, 68
- STROBER W., FUSS I.J. (2011) Proinflammatory cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 140(6), 1756-1767
- SUGIMOTO K., OGAWA A., MIZOGUCHI E., *et al.* (2008) IL-22 ameliorates intestinal inflammation in a mouse model of ulcerative colitis. *J Clin Invest* 118(2), 534-544
- SUZUKI Y., SAITO H., KASANUKI J., *et al.* (1990) Significant increase of interleukin 6 production in blood mononuclear leukocytes obtained from patients with active inflammatory bowel disease. *Life Sci* 47(24), 2193-2197
- TAKATORI H., KANNO Y., WATFORD W.T., *et al.* (2009) Lymphoid tissue inducer-like cells are an innate source of IL-17 and IL-22. *J Exp Med* 206(1), 35-41

- TAKEDA K., CRETNEY E., HAYAKAWA Y., *et al.* (2005) TRAIL identifies immature natural killer cells in newborn mice and adult mouse liver. *Blood* 105(5), 2082-2089
- TALBOT S., ABDULNOUR R.-E.E., BURKETT P.R., *et al.* (2015) Silencing Nociceptor Neurons Reduces Allergic Airway Inflammation. *Neuron* 87(2), 341-354
- TAMBOLI C.P., NEUT C., DESREUMAUX P., COLOMBEL J.F. (2004) Dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Gut* 53(1), 1-4
- TANG L., PENG H., ZHOU J., *et al.* (2016) Differential phenotypic and functional properties of liver-resident NK cells and mucosal ILC1s. *J Autoimmun* 67, 29-35
- TAUBE C., TERTILT C., GYÜLVESZI G., *et al.* (2011) IL-22 is produced by innate lymphoid cells and limits inflammation in allergic airway disease. *PLoS One* 6(7), e21799
- TAYLOR S., HUANG Y., MALLETT G., *et al.* (2017) PD-1 regulates KLRG1+ group 2 innate lymphoid cells. *J Exp Med* 214(6), 1663-1678
- TERME M., ULLRICH E., AYMERIC L., *et al.* (2012) Cancer-induced immunosuppression: IL-18-elicited immunoablative NK cells. *Cancer Res* 72(11), 2757-2767
- TESSMER M.S., REILLY E.C., BROSSAY L. (2011) Salivary gland NK cells are phenotypically and functionally unique. *PLoS Pathog* 7(1), e1001254
- TEUNISSEN M.B.M., MUNNEKE J.M., BERNINK J.H., *et al.* (2014) Composition of Innate Lymphoid Cell Subsets in the Human Skin: Enrichment of NCR+ ILC3 in Lesional Skin and Blood of Psoriasis Patients. *J Invest Dermatol* 134(9), 2351-2360
- THIBOUTOT D., GILLILAND K., CONG Z., *et al.* (2003) Human Skin is a Steroidogenic Tissue: Steroidogenic Enzymes and Cofactors Are Expressed in Epidermis, Normal Sebocytes, and an Immortalized Sebocyte Cell Line (SEB-1). *J Invest Dermatol* 120(6), 905-914
- TOWNSEND M.J., WEINMANN A.S., MATSUDA J.L., *et al.* (2004) T-bet regulates the terminal maturation and homeostasis of NK and Valpha14i NKT cells. *Immunity* 20(4), 477-494
- TRAVIS M.A., SHEPPARD D. (2014) TGF- β Activation and Function in Immunity. *Annu Rev Immunol* 32, 51-82
- TAI P.-Y., ZHANG B., HE W.-Q., *et al.* (2017) IL-22 Upregulates Epithelial Claudin-2 to Drive Diarrhea and Enteric Pathogen Clearance. *Cell Host & Microbe* 21(6), 671-681.e4
- TURNER J.-E., MORRISON P.J., WILHELM C., *et al.* (2013a) IL-9-mediated survival of type 2 innate lymphoid cells promotes damage control in helminth-induced lung inflammation. *J Exp Med* 210(13), 2951-2965
- TURNER J.-E., STOCKINGER B., HELMBY H. (2013b) IL-22 mediates goblet cell hyperplasia and worm expulsion in intestinal helminth infection. *PLoS Pathog* 9(10), e1003698
- ULLER L., MATHIESEN J.M., ALENMYR L., *et al.* (2007) Antagonism of the prostaglandin D2 receptor CRTH2 attenuates asthma pathology in mouse eosinophilic airway inflammation. *Respir Res* 8(1), 16
- VACCA P., MONTALDO E., CROXATTO D., *et al.* (2015) Identification of diverse innate lymphoid cells in human decidua. *Mucosal Immunol* 8(2), 254-264
- VAISHNAVA S., YAMAMOTO M., SEVERSON K.M., *et al.* (2011) The antibacterial lectin RegIII γ promotes the spatial segregation of microbiota and host in the intestine. *Science* 334(6053), 255-258
- VAN DE PAVERT S.A., FERREIRA M., DOMINGUES R.G., *et al.* (2014) Maternal retinoids control type 3 innate lymphoid cells and set the offspring immunity. *Nature* 508(7494), 123-127
- VAN DE PAVERT S.A., MEBIUS R.E. (2010) New insights into the development of lymphoid tissues. *Nat Rev Immunol* 10(9), 664-674

- VAN DER FITS L., MOURITS S., VOERMAN J.S.A., *et al.* (2009) Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis. *J Immunol* 182(9), 5836-5845
- VAN KAER L. (2007) NKT cells: T lymphocytes with innate effector functions. *Curr Opin Immunol* 19(3), 354-364
- VARGAS C.L., POURSIANE-LAURENT J., YANG L., YOKOYAMA W.M. (2011) Development of thymic NK cells from double negative 1 thymocyte precursors. *Blood* 118(13), 3570-3578
- VILLANOVA F., FLUTTER B., TOSI I., *et al.* (2014) Characterization of innate lymphoid cells (ILC) in human skin and blood demonstrates increase of NKp44+ ILC3 in psoriasis. *J Invest Dermatol* 134(4), 984-991
- VIVIER E., ARTIS D., COLONNA M., *et al.* (2018) Innate Lymphoid Cells: 10 Years On. *Cell* 174(5), 1054-1066
- VONARBOURG C., MORTHA A., BUI V.L., *et al.* (2010) Progressive loss of ROR γ t expression confers distinct functional fates to natural killer cell receptor-expressing ROR γ t+ innate lymphocytes. *Immunity* 33(5), 736-751
- VON BURG N., CHAPPAZ S., BAERENWALDT A., *et al.* (2014) Activated group 3 innate lymphoid cells promote T-cell-mediated immune responses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 111(35), 12835-12840
- VON MOLTKE J., JI M., LIANG H.-E., LOCKSLEY R.M. (2016) Tuft-cell-derived IL-25 regulates an intestinal ILC2–epithelial response circuit. *Nature* 529(7585), 221-225
- VON MOLTKE J., O'LEARY C.E., BARRETT N.A., *et al.* (2017) Leukotrienes provide an NFAT-dependent signal that synergizes with IL-33 to activate ILC2s. *J Exp Med* 214(1), 27-37
- VOSKOBOINIK I., WHISSTOCK J.C., TRAPANI J.A. (2015) Perforin and granzymes: function, dysfunction and human pathology. *Nat Rev Immunol* 15(6), 388-400
- VOSSHENRICH C.A.J., GARCÍA-OJEDA M.E., SAMSON-VILLÉGER S.I., *et al.* (2006) A thymic pathway of mouse natural killer cell development characterized by expression of GATA-3 and CD127. *Nat Immunol* 7(11), 1217-1224
- WAGNER N., LÖHLER J., TEDDER T.F., *et al.* (1998) L-selectin and beta7 integrin synergistically mediate lymphocyte migration to mesenteric lymph nodes. *Eur J Immunol* 28(11), 3832-3839
- WALKER J.A., OLIPHANT C.J., ENGLEZAKIS A., *et al.* (2015) Bcl11b is essential for group 2 innate lymphoid cell development. *J Exp Med* 212(6), 875-882
- WALLRAPP A., RIESENFELD S.J., BURKETT P.R., *et al.* (2017) The neuropeptide NMU amplifies ILC2-driven allergic lung inflammation. *Nature* 549(7672), 351-356
- WALLRAPP A., RIESENFELD S.J., BURKETT P.R., KUCHROO V.K. (2018) Type 2 innate lymphoid cells in the induction and resolution of tissue inflammation. *Immunol Rev* 286(1), 53-73
- WANG Yaya, MUMM J.B., HERBST R., KOLBECK R., WANG Yue (2017) IL-22 Increases Permeability of Intestinal Epithelial Tight Junctions by Enhancing Claudin-2 Expression. *J Immunol* 199(9), 3316-3325
- WANG S., EL-DEIRY W.S. (2003) TRAIL and apoptosis induction by TNF-family death receptors. *Oncogene* 22(53), 8628-8633
- WEIZMAN O.-E., ADAMS N.M., SCHUSTER I.S., *et al.* (2017) ILC1 Confer Early Host Protection at Initial Sites of Viral Infection. *Cell* 171(4), 795-808.e12
- WENSVEEN F.M., JELENČIĆ V., POLIĆ B. (2018) NKG2D: A Master Regulator of Immune Cell Responsiveness. *Front Immunol* 9, 441

- WERNER A.H. (2003) Psoriasiform-lichenoid-like dermatosis in three dogs treated with microemulsified cyclosporine A. *J Am Vet Med Assoc* 223(7), 1013-1016, 986
- WILHELM C., HIROTA K., STIEGLITZ B., *et al.* (2011) An IL-9 fate reporter demonstrates the induction of an innate IL-9 response in lung inflammation. *Nat Immunol* 12(11), 1071-1077
- WITHERS D.R., GASPAL F.M., MACKLEY E.C., *et al.* (2012) Cutting edge: lymphoid tissue inducer cells maintain memory CD4 T cells within secondary lymphoid tissue. *J Immunol* 189(5), 2094-2098
- WLODARSKA M., WILLING B., KEENEY K.M., *et al.* (2011) Antibiotic Treatment Alters the Colonic Mucus Layer and Predisposes the Host to Exacerbated *Citrobacter rodentium*-Induced Colitis. *Infect Immun* 79(4), 1536-1545
- WOJNO E.D.T., MONTICELLI L.A., TRAN S.V., *et al.* (2015) The prostaglandin D₂ receptor CRTH2 regulates accumulation of group 2 innate lymphoid cells in the inflamed lung. *Mucosal Immunol* 8(6), 1313-1323
- WOLK K., KUNZ S., WITTE E., *et al.* (2004) IL-22 Increases the Innate Immunity of Tissues. *Immunity* 21(2), 241-254
- XUE L., SALIMI M., PANSE I., *et al.* (2014) Prostaglandin D₂ activates group 2 innate lymphoid cells through chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on TH2 cells. *J Allergy Clin Immunol* 133(4), 1184-1194.e7
- YANG J., CORNELISSEN F., PAPAIZIAN N., *et al.* (2018) IL-7–dependent maintenance of ILC3s is required for normal entry of lymphocytes into lymph nodes. *J Exp Med* 215(4), 1069-1077
- YOSHIDA H., NAITO A., INOUE J.-I., *et al.* (2002) Different cytokines induce surface lymphotoxin- α on IL-7 receptor- α cells that differentially engender lymph nodes and Peyer's patches. *Immunity* 17(6), 823-833
- YU X., PAPPU R., RAMIREZ-CARROZZI V., *et al.* (2014) TNF superfamily member TL1A elicits type 2 innate lymphoid cells at mucosal barriers. *Mucosal Immunol* 7(3), 730-740
- YU Y., WANG C., CLARE S., *et al.* (2015) The transcription factor Bcl11b is specifically expressed in group 2 innate lymphoid cells and is essential for their development. *J Exp Med* 212(6), 865-874
- YU Y., TSANG J.C.H., WANG C., *et al.* (2016) Single-cell RNA-seq identifies a PD-1hi ILC progenitor and defines its development pathway. *Nature* 539(7627), 102-106
- ZENG B., SHI S., ASHWORTH G., *et al.* (2019) ILC3 function as a double-edged sword in inflammatory bowel diseases. *Cell Death Dis* 10(4), 315
- ZHANG K., XU X., PASHA M.A., *et al.* (2017) Cutting Edge: Notch Signaling Promotes the Plasticity of Group-2 Innate Lymphoid Cells. *J Immunol* 198(5), 1798-1803
- ZHANG N., BEVAN M.J. (2013) Transforming growth factor- β signaling controls the formation and maintenance of gut-resident memory T cells by regulating migration and retention. *Immunity* 39(4), 687-696
- ZHENG Y., DANILENKO D.M., VALDEZ P., *et al.* (2007) Interleukin-22, a T(H)17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature* 445(7128), 648-651
- ZHENG Y., VALDEZ P.A., DANILENKO D.M., *et al.* (2008) Interleukin-22 mediates early host defense against attaching and effacing bacterial pathogens. *Nat Med* 14(3), 282-289
- ZHENG T., OH M.H., OH S.Y., *et al.* (2009) Transgenic expression of interleukin-13 in the skin induces a pruritic dermatitis and skin remodeling. *J Invest Dermatol* 129(3), 742-751
- ZHENG T., YU J., OH M.H., ZHU Z. (2011) The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 3(2), 67-73

- ZHENG M., MAO K., FANG D., *et al.* (2021) B cell residency but not T cell-independent IgA switching in the gut requires innate lymphoid cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 118(27), e2106754118
- ZHONG C., CUI K., WILHELM C., *et al.* (2016) Group 3 innate lymphoid cells continuously require the transcription factor GATA3 after commitment. *Nat Immunol* 17(2), 169-178
- ZHONG C., ZHENG M., ZHU J. (2018) Lymphoid tissue inducer — a divergent member of the ILC family. *Cytokine Growth Factor Rev* 42, 5-12
- ZHOU L., CHU C., TENG F., *et al.* (2019) Innate lymphoid cells support regulatory T cells in the intestine through interleukin-2. *Nature* 568(7752), 405-409
- ZHOU S., LI Q., WU H., LU Q. (2020) The pathogenic role of innate lymphoid cells in autoimmune-related and inflammatory skin diseases. *Cell Mol Immunol* 17(4), 335-346
- ZHU P., ZHU X., WU J., *et al.* (2019) IL-13 secreted by ILC2s promotes the self-renewal of intestinal stem cells through circular RNA circPan3. *Nat Immunol* 20(2), 183-194
- ZIEGLER S.F., ARTIS D. (2010) Sensing the outside world: TSLP regulates barrier immunity. *Nat Immunol* 11(4), 289-293

LES CELLULES LYMPHOÏDES INNÉES (ILC) IMPLICATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES D'UNE DÉCOUVERTE RÉCENTE

AUTEUR : Orianne CORBEAU

RÉSUMÉ :

Depuis leur découverte relativement récente, les ILC ont été décrites comme des cellules lymphoïdes résidentes des tissus, pendant inné des lymphocyte T auxiliaire, ou « helper », de l'immunité adaptative. Ces cellules sont divisées en 3 groupes principaux sur la base des cytokines produites, de leur phénotype, de leurs fonctions et de leurs voies de développement : les ILC1, les ILC2 et les ILC3. Ce sont des médiateurs clés de l'homéostasie tissulaire, de la régénération tissulaire et des défenses vis-à-vis des pathogènes. Ces cellules sont dépourvues de récepteur à l'antigène issu de réarrangements géniques mais sont néanmoins capables de détecter les changements dans leur environnement via l'expression à leur surface d'un large panel de récepteurs. Les ILC répondent ainsi rapidement aux stimuli environnementaux en modifiant leur phénotype et fonctions mais également en influençant le comportement des autres cellules présentes dans leur environnement. Cependant, des dérégulations de ces cellules contribuent à un large spectre de maladies touchant de nombreux organes à la fois chez l'homme mais également chez certaines espèces animales domestiques. Chez l'homme et la souris, leurs rôles ont particulièrement bien été décrits dans le développement de maladies inflammatoires impliquant le tractus digestif, respiratoire ainsi que la peau. En effet, les ILC sont associées au développement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, de la dermatite atopique, ou encore du psoriasis. Ces cellules représentent donc une cible thérapeutique d'intérêt et plusieurs traitements ont déjà été initiés avec succès à la fois chez l'homme et la souris. La compréhension croissante de leur physiologie permettra certainement d'améliorer ces thérapeutiques et de les étendre à d'autres espèces mais aussi à d'autres pathologies telles que le cancer dans lesquelles les ILC sont également impliquées.

MOTS CLÉS :

ILC, IMMUNITE INNEE, IMMUNITE ADAPTATIVE, PLASTICITE, PHYSIOPATHOLOGIE, MICI, DERMATITE ATOPIQUE, PSORIASIS

JURY :

Président : Pr Sylvain BELLIER

Directrice de thèse : Dr Delphine LE ROUX

Examinateur : Dr Pierre DESHUIILLERS

INNATE LYMPHOID CELLS (ILC) : PATHOPHYSIOLOGICAL IMPLICATIONS OF A RECENT DISCOVERY

AUTHOR: Orianne CORBEAU

SUMMARY:

Since their relatively recent discovery, ILCs have been described as tissue-resident lymphoid cells that are the innate counterpart of the T helper cells of adaptive immunity. These cells are divided into 3 main groups on the basis of cytokine production, phenotype, function and developmental pathways: ILC1, ILC2 and ILC3. They are key mediators of tissue homeostasis, tissue regeneration and pathogen defense. These cells lack adaptive antigen receptors generated by the recombination of genetic elements but are nevertheless able to detect changes in their environment via the expression on their surface of a large panel of receptors. ILCs thus respond rapidly to environmental stimuli by modifying their phenotype and functions but also by influencing the behavior of other cells present in their environment. However, deregulations of these cells contribute to a wide spectrum of diseases affecting many organs in both humans and domesticated animals. In humans and mice, their roles have been particularly well described in the development of inflammatory diseases involving the digestive and respiratory tracts as well as the skin. Indeed, ILCs are associated with the development of chronic inflammatory bowel diseases, atopic dermatitis, or psoriasis. These cells therefore represent a therapeutic target of interest and several treatments have already been successfully initiated in both humans and mice. The growing understanding of their physiology will certainly allow to improve these therapies and to extend them to other species but also to other pathologies such as cancer in which ILCs are also involved.

KEYWORDS:

ILC, ADAPTIVE IMMUNITY, INNATE IMMUNITY, PLASTICITY, PATHOPHYSIOLOGY, IBD, ATOPIC DERMATITIS, PSORIASIS,

JURY:

Chairperson: Pr Sylvain BELLIER
Thesis Director: Dr Delphine LE ROUX
Reviewer: Dr Pierre DESHUIILLERS