### Rôle des cellules Th17 dans les maladies infectieuses et auto-immunes

CAMBIER L.<sup>1</sup>, DEFAWEUX V.<sup>2</sup>, BALDO A.<sup>1</sup>, MATHY A.<sup>1</sup>, TABART J.<sup>3</sup>, BAGUT E.T.<sup>4</sup>, ANTOINE N.<sup>5</sup>, MIGNON B.<sup>1</sup>

- Service de Parasitologie et de Pathologie des Maladies parasitaires, Faculté de Médecine vétérinaire, Université de Liège, Boulevard de Colonster, 20, bât. B43, 4000 Liège, Belgique
- <sup>2</sup> Service d'Histologie humaine, Département des Sciences précliniques et biomédicales, Université de Liège, Centre hospitalier universitaire (CHU), Avenue de l'Hôpital, 1, bât. B36, 4000 Liège, Belgique
- <sup>3</sup> Laboratoire Venins et Activités biologiques, Centre universitaire Jean-François Champollion, Campus d'Albi, Place Verdun, Albi, François
- Service de Parasitologie et des Maladies parasitaires, Faculté de Médecine vétérinaire, Université des Sciences agricoles et de Médecine vétérinaire de Cluj-Napoca, Rue Calea Manastur, 3-5, 400 372 Cluj-Napoca, Roumanie
- Service d'Histologie animale, Faculté de Médecine vétérinaire, Université de Liège, Boulevard de Colonster, 20, bât. B43, 4000 Liège, Belgique Cambier Ludivine et Mathy Anne sont mandataires d'une bourse du Fonds pour la formation à la Recherche dans l'Industrie et dans l'Agriculture (FRIA).

Correspondance : Dr Bernard Mignon E-mail : bmignon@ulg.ac.be

RÉSUMÉ: Pendant longtemps, l'existence des lymphocytes T helper de type 1 (Th1) et de type 2 a permis à elle seule d'expliquer la plupart des réponses immunes mises en place dans les maladies infectieuses et inflammatoires. Une troisième classe de lymphocytes T helper, les Th17, découverte récemment, a cependant donné un nouvel éclairage sur plusieurs de ces maladies. En effet, les lymphocytes Th17 ont un rôle important et parfois déterminant dans la mise en place d'une réponse immune protectrice lors d'infections bactériennes et fongiques. Au cours de certaines mycoses, ils permettent notamment de diminuer la charge fongique via la production de cytokines pro-inflammatoires et le recrutement de polymorphonucléaires neutrophiles sur le site d'infection. Ils sont également responsables des troubles immunitaires rencontrés dans certaines maladies auto-immunes qui étaient auparavant associées à une réponse de type Th1 excessive.

#### INTRODUCTION

L'activation du système immunitaire par un agent pathogène est un phénomène complexe qui met en jeu deux systèmes de défense distincts mais étroitement interconnectés : le système immunitaire inné, dépendant de mécanismes constitutifs et immédiatement mobilisables, et le système immunitaire adaptatif qui est activé par le système immunitaire inné.

Dans les maladies infectieuses, la mise en place d'une réponse immune innée fait suite à la reconnaissance de molécules conservées exprimées par l'agent pathogène (Pathogen Associated Molecular Pattern, PAMP) par des récepteurs (Pathogen Recognition Receptor, PRR) de surface ou intracellulaires, exprimés par un grand nombre de cellules telles les phagocytes, les cellules hématopoïétiques et les cellules épithéliales (Kumagai et al., 2008). La nature des PAMP et des PRR est primordiale pour l'orientation de la réponse immune et déterminante pour la résolution de l'infection. Par

exemple, les récepteurs de type Toll (Toll Like Receptor, TLR) TLR2 et TLR4 sont deux PRR impliqués dans la reconnaissance de PAMP fongiques (Mitsui et al., 2004). Le TLR4 reconnaît également le lipopolysaccharide (LPS), un composant de la paroi cellulaire des bactéries Gram négatives (Kumagai et al., 2008). D'autres PRR tels que le Dendritic Cell-Specific Intercellular adhesion molecule-3 Grabing Non-integrin (DCSIGN) et les dectines-1 et 2 qui sont tous les trois des lectines de type C interviennent également dans la reconnaissance des PAMP fongiques (Sato et al.,

Le relais entre l'immunité innée et l'immunité adaptative est assuré par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) et plus particulièrement les CPA professionnelles qui sont les seules cellules capables d'activer le système immunitaire lors d'une première rencontre avec un agent pathogène. Les CPA professionnelles, dont font partie les cellules dendritiques (Dendritic Cells, DC), sélectionnent

les lymphocytes T CD8+ ou CD4+ en leur présentant le peptide antigénique via le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe 1 ou 2 respectivement (figure 1) (Joffre et al., 2009). Les lymphocytes T CD4+ appelés lymphocytes T helper peuvent se différencier en lymphocytes Th1 ou Th2 selon le type de cytokines secrétées (Rengarajan et al., 2000). L'activation de ces voies est sous le contrôle d'un facteur de transcription qui est le T-box expressed in T-cells (T-bet) pour la voie Th1 et le GATA binding protein 3 (GATA3) pour la voie Th2 (Chakir et al., 2003).

En général, pour la plupart des agents pathogènes intracellulaires, la réponse immune protectrice est de type Th1 et fait intervenir l'interféron (IFN)γ et l'interleukine (IL)-12. Inversement, pour des organismes pathogènes extracellulaires tels que les helminthes, la production d'IL-4 par les cellules de type Th2 joue un rôle primordial dans la guérison (Korn *et al.*, 2009). Dans la plupart des infections fongiques, la réponse immune protectrice est de

type cellulaire et implique les cellules de type Th1 (Blanco et Garcia, 2008). C'est le cas lors d'une dermatophytose à Microsporum canis, une infection fongique cutanée superficielle. Lorsque des kératinocytes sont infectés in vitro avec des éléments infectieux de M. canis, ils produisent de l'IL-1\beta et de l'IL-18. Ces cytokines sont capables d'induire la maturation et l'orientation des DC vers la voie Th1 (Tabart, 2008). Les polymorphonucléaires neutrophiles (PMN) jouent également un rôle important dans la mise en place de l'immunité adaptative antifongique. Dans un modèle in vitro de candidose buccale, ils sont attirés sur le site d'infection et libèrent des cytokines telles que l'IL-1α, l'IL-1β, l'IL-8, le Tumor Necrosis Factor (TNF) et le Granulocyte Macrophage-Colony Stimulationg Factor (GM-CSF) capables d'orienter la réponse immune vers la voie Th1 (Schaller et al., 2004).

Le paradigme Th1/Th2 permet d'expliquer un grand nombre de phénomènes de l'immunité adaptative, mais pas la totalité. C'est pourquoi, la découverte récente d'un troisième type de cellules T *helper*; les cellules Th17, et de

leur rôle indépendant des cellules Th1 et Th2 est d'une importance majeure dans la compréhension de la pathogenèse de certaines maladies encore mal connues. Leur implication potentielle dans certaines maladies auto-immunes et infectieuses autrefois considérées comme dépendantes de la voie Th1 est de plus en plus reconnue et continue de susciter un vif engouement chez les chercheurs. L'implication des lymphocytes Th17 dans l'immunité antifongique a été récemment démontrée pour la candidose et l'aspergillose (Bozza et al., 2008; Romani, 2008; Zelante et al., 2008; Gaffen et al., 2009; Saijo et al., 2010).

### LES CELLULES TH17 : UNE TROISIÈME CLASSE DE CELLULES T HELPER

La différenciation du lymphocyte Th naïf en lymphocyte Th17 peut être schématisée en trois phases : une phase d'induction, une phase d'amplification et une phase de stabilisation.

Les mécanismes d'activation de la voie Th17 sont complexes et tous les

auteurs ne sont pas d'accord à propos des cytokines impliquées dans la voie Th17 chez l'homme. Pour certains auteurs, l'activation de la voie Th17 est induite par l'IL-1\beta et l'IL-23 (Wilson et al., 2007); pour d'autres, le TGF-β, l'IL-23, l'IL-6 et l'IL-1β sont indispensables à la différenciation des cellules Th17 (Volpe et al., 2008). Chez la souris, la voie Th17 est induite par l'IL-6 et le Transforming Growth Factor (TGF)-β (Bettelli et al., 2006). La voie Th17 est amplifiée par l'IL-21 et stabilisée par l'IL-23 chez la souris comme chez l'homme (Romagnani et al., 2009) (tableau I) (figure 1).

D'une manière simplifiée, l'IL-6 et l'IL-21, en se fixant à leur récepteur, activent le signal STAT3 (Signal Transducer and Activator of Transcription 3). Celui-ci augmente l'expression des facteurs de transcription RORγt (Retinoid-related Orphan Receptor gamma t) et RORα. L'activation de ces facteurs favorise l'expression de l'IL-17A, l'IL-17F, l'IL-21 et l'IL-22. L'IL-23, quant à elle, stabilise la voie Th17. Cette cytokine est un hétérodimère constitué d'une chaîne p19 et d'une chaîne p40.

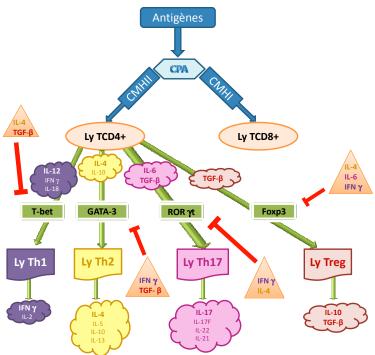
Tableau I: principales cytokines impliquées dans la voie Th17

Cytokine	Rôles	Cellules productrices	Références
TGF-β	Induction de la voie Th17 (souris)	Leucocytes, cellules stromales	Korn et al., 2009; Romagnani et al., 2009
IL-1β	Induction de la voie Th17 (homme)	Cellules de l'immunité innée <sup>1</sup>	Romagnani et al., 2009
IL-6	Induction de la voie Th17 (souris et homme)	Cellules de l'immunité innée <sup>1</sup>	Romagnani et al., 2009
IL-9	Induction et maintien de certaines maladies auto-immunes telles que la sclérose en plaques	Cellules Th17	Nowak et al., 2009
IL-17A (IL-17)	<ul> <li>Induction et maintien de certaines maladies auto- immunes telles que la sclérose en plaques, l'arthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn</li> </ul>	Cellules Th17, CPA, cellules épithéliales	Iwakura et al., 2008
	<ul> <li>Défense de l'hôte contre certaines infections bactériennes et fongiques</li> </ul>		
	<ul> <li>Stimulation et recrutement de PMN, production de peptides antimicrobiens et de cytokines pro- inflammatoires par les PMN</li> </ul>		
	- Augmentation de la production d'anticorps		
IL-17F	Production de peptides antimicrobiens et de cytokines pro inflammatoires	Cellules Th17, CPA, cellules épithéliales	Iwakura et al., 2008

IL-21	Amplification de la voie Th17	Cellules Th17,lymphocytes NK	Romagnani et al., 2009
IL-22	Immunité de la peau, production de peptides antimicrobiens par les kératinocytes	Cellules Th17, kératinocytes, cellules épithéliales des muqueuses digestives et respiratoires	Wolk et al., 2004
IL-23	Induction (homme) et stabilisation (homme et souris) de la voie Th17	Cellules de l'immunité innée <sup>1</sup>	Romagnani et al., 2009
IL-26	Peu connu (IL-26 n'est pas exprimée chez les rongeurs)	Cellules Th17, cellules épithéliales	Liu et al., 2009

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Les cellules de l'immunité innée sont les premières cellules activées au cours d'un processus inflammatoire. Elles comprennent, entre autres, les monocytes, les macrophages, les polymorphonucléaires neutrophiles (PMN), les kératinocytes, les fibroblastes, les cellules épithéliales, les lymphocytes Natural Killer (NK) et les cellules dendritiques.

Figure 1 : Schéma simplifié des principales voies d'activation lors de la mise en place d'une réponse immune de type cellulaire chez la souris



Lorsqu'un antigène est reconnu par une cellule présentatrice d'antigènes (CPA), celui-ci va être transformé en peptide antigénique puis présenté aux lymphocytes T via le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) présent sur les CPA. Selon le CMH présenté, les lymphocytes vont se différencier en lymphocytes CD4+ (CMH II) ou CD8+ (CMH I). Les lymphocytes T CD4+ peuvent emprunter quatre voies de différenciation différentes : la voie Th1, Th2, Th17 ou Treg selon les cytokines produites. L'interleukine (IL)-12 est la principale cytokine associée à la voie Th1 tandis que l'IL-4 correspond à la voie Th2. Le Transforming Growth Factor (TGF)-β, seul, permet l'induction de la voie Treg tandis que s'il est associé à l'IL-6, il orientera le lymphocyte T vers la voie Th17. L'activation des différentes voies est permise par l'activation d'un facteur de transcription propre à chaque voie. Il s'agit du T-box expressed in T-cells (T-bet) pour la voie Th1, du GATA binding protein 3 (GATA-3) pour la voie Th2, du Retinoid-related Orphan Receptor gamma (RORy)t pour la voie Th17 et du Forkhead box Protein 3 (Foxp3) pour les cellules Treg. Les cellules différenciées en lymphocyte Th1, Th2 ou Th17 produisent principalement et respectivement de l'interféron (IFN)y, de l'IL-4 et de l'IL-17. Les lymphocytes Treg quant à eux, produisent de l'IL-10 et du TGF-β. Il est important de signaler que l'engagement dans une voie mène à l'inhibition de la différenciation dans une autre. Ainsi, l'IFNy inhibe l'activation de GATA-3, Foxp3 et de RORyt; l'IL-4 inhibe T-bet, Foxp3 et RORyt; le TGF-β inhibe l'activation de T-bet et de GATA-3 et enfin, l'IL-6 inhibe l'activation de Foxp3.

Cette dernière est commune à l'IL-23 et l'IL-12 ce qui permet d'expliquer pourquoi certaines réactions immunitaires attribuées antérieurement à une réponse Th1 excessive résultent en fait d'une réponse de type Th17 (Iwakura et al., 2008; Korn et al., 2009).

Les principales cytokines impliquées dans l'activation de la voie Th17 sont reprises dans le tableau I. Parmi elles, l'IL-17A, appelée plus communément IL-17 et exprimée à la surface des cellules Th17, a été la première cytokine reliée à ce type cellulaire et est utilisée comme marqueur de caractérisation des cellules Th17 chez l'homme (Brucklacher-Waldert et al., 2009). L'IL-22, une cytokine produite par les kératinocytes et les cellules épithéliales des muqueuses digestives et respiratoires (Wolk et al., 2004), est également produite par les cellules Th17 et intervient donc dans la mise en place d'une réponse immune orientée vers la voie Th17 (Stockinger et Veldhoen, 2007). L'IL-9, une cytokine dont le rôle était jusqu'à présent mal connu, est impliquée dans l'induction et le maintien de certaines maladies auto-immunes associées à la voie Th17 (Nowak et al., 2009).

### LES CELLULES TH17 ET LES MALADIES AUTO-IMMUNES

Les maladies auto-immunes ont longtemps été associées à une réponse de type Th1 excessive et non contrôlée par le système immunitaire. Aujourd'hui, plusieurs études ont démontré que certaines maladies telles que le psoriasis, l'arthrite rhumatoïde, la sclérose en plaques, la maladie de Crohn et l'asthme non atopique sont en fait le résultat d'une activation de la voie Th17 (Stockinger et Veldhoen, 2007; Iwakura et al., 2008; Korn et al., 2009; Sakuraba et al., 2009). C'est aussi le cas pour l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE), une affection induite chez la souris et servant de modèle pour l'étude de la sclérose en plaques chez l'homme. Pour étudier le rôle des cellules Th17 dans cette maladie, des souris invalidées, tant pour le gène de l'IL-17A que pour ceux de l'IL-23, l'IL-6, l'IL-12p40 et l'IL-1, ont été utilisées. Les résultats ont montré que ces souris ne développaient pas l'EAE (Iwakura et al., 2008). D'autres auteurs ont démontré que l'IL-9 intervient également dans la pathogénie de cette maladie auto-immune (Nowak et al., 2009). En effet, la neutralisation de l'IL-9 à l'aide d'anticorps monoclonaux chez des souris atteintes d'EAE atténue les signes de la maladie chez ces souris. Le rôle de la voie Th17 dans l'EAE a donc clairement été démontré. De plus, il a été prouvé que l'axe cytokinique IL-23/IL-17, plutôt que l'IL-12/ IFNγ, est crucial dans la pathogenèse de la maladie. En effet, des souris déficientes pour l'IL-23p19 ou pour l'IL-12p40 sont résistantes à l'EAE ainsi qu'à l'arthrite induite par le collagène (Collagen-Induced Arthritis, CIA), une autre maladie auto-immune, alors que des souris déficientes en IL-12p35 y sont sensibles (Murphy et al., 2003).

Les cellules Th17 peuvent donc être décrites comme des cellules proinflammatoires, impliquées dans de nombreuses maladies auto-immunes. Elles peuvent aussi avoir un rôle dans la résolution de maladies infectieuses comme développé ci-dessous.

#### RELATION ENTRE LES CELLULES TH17 ET LES CELLULES TREG

Les cellules Th17 et les cellules Treg dont le développement est interconnecté ont un rôle totalement opposé. Suite à la stimulation de son récepteur, une cellule T naïve peut activer le facteur de transcription *Forkhead box Protein 3* (Foxp3) et devenir une cellule Treg en présence de la cytokine TGF-β (figure 1). Cependant, lorsque le TGF-β est associé à l'IL-6 ou l'IL-21, le développement des cellules Treg est inhibé et les cellules T naïves se différencient en cellules Th17 suite à l'activation du facteur

de transcription (RORγ)t (Bettelli *et al.*, 2007; Stockinger et Veldhoen, 2007). Le TGF-β peut donc induire la différenciation des cellules T *helper* en Th17 ou Treg respectivement en présence ou non de cytokines proinflammatoires.

Plus précisément, à basse concentration, le TGF-β, en synergie avec l'IL-6 et l'IL-21, induit l'expression d'IL-23R, favorisant ainsi le développement des cellules Th17. Par contre, à forte concentration, le TGF-β réprime l'expression de l'IL-23R et favorise le développement des cellules Treg (Zhou *et al.*, 2008).

Le rôle des cellules Treg est de contrôler une réaction inflammatoire trop importante tandis que celui des cellules Th17 est d'induire une forte réaction inflammatoire en réponse à un processus infectieux. L'activation de ces deux types cellulaires doit être minutieusement régulée pour que l'organisme puisse se défendre contre l'agent pathogène tout en évitant une réaction inflammatoire excessive qui serait nocive pour l'hôte. L'activation de la voie Th17 induit une production d'IL-8 qui attire les PMN sur le site d'infection (Peck et Mellins, 2010). Ces derniers peuvent phagocyter l'agent pathogène et le détruire via la production d'ions superoxides et l'action des lyzozymes. Ils produisent également des peptides antimicrobiens et les libèrent sur le site d'infection (Chakravarti et al., 2007). De plus, les PMN produisent des cytokines impliquées dans la différenciation des cellules Th17 et renforcent donc l'activation de la voie Th17.

### RÔLE DES CELLULES TH17 DANS LES MALADIES INFECTIEUSES

D'une manière générale, la réponse immune protectrice est de type Th1 lors d'une infection provoquée par des agents pathogènes intracellulaires et de type Th2 quand il s'agit d'organismes extracellulaires. Cependant, les cellules Th17 participent également à la réponse immune protectrice lors de maladies infectieuses et plus particulièrement lors d'infections bactériennes et fongiques (Peck et Mellins, 2010).

### Rôle des cellules Th17 dans les maladies bactériennes

Les cellules Th17 interviennent dans certaines maladies provoquées par des

bactéries extracellulaires, particulièrement celles qui colonisent la peau, les muqueuses de l'intestin et des voies aériennes. Par exemple, chez la souris, une protection efficace contre Bordetella pertussis nécessite une synergie entre les cellules de type Th1 et celles de type Th17 (Peck et Mellins, 2010). La neutralisation de l'IL-17 lors d'une telle infection entraîne une augmentation de la charge bactérienne en début d'infection. Cependant, elle ne retarde pas et n'empêche pas la résolution de l'infection, ce qui démontre que l'activation de la voie Th1 est déterminante pour l'élimination de l'agent pathogène dans une infection à B. pertussis. La voie Th17 a également un rôle maieur dans la résolution des infections à Klebsiella pneumoniae, Citrobacter rodentium et Salmonella typhimurium (Iwakura et al., 2008; Liu et al., 2009). Par exemple, des souris déficientes pour l'IL-17 (IL-17-/-) et infectées par K. pneumoniae développent une infection systémique entraînant leur mort (Ye et al., 2001). La voie Th17 intervient également dans la gastrite chronique provoquée par Helicobacter pylori. L'IL-17A exerce une action anti-inflammatoire en inhibant la production de cytokines de type Th1 chez la souris infectée expérimentalement, ce qui a pour effet de diminuer la pathogénicité (Otani et al., 2009). La voie Th17 peut donc aussi avoir un rôle anti-inflammatoire qui est bénéfique dans la résolution de certaines maladies.

L'activation de la voie Th17 peut aussi être nécessaire, voire indispensable, dans l'établissement d'une réponse immune efficace contre des bactéries intracellulaires. La voie Th17 peut notamment favoriser l'induction d'une réponse immune de type Th1 en modulant la fonction des DC comme cela a été démontré dans un modèle d'infection à Chlamydia muridarum, une bactérie pathogène intracellulaire obligatoire (Bai et al., 2009). Brièvement, des souris ayant reçu des DC isolées de souris déficientes pour l'IL-17 ne sont pas protégées contre une épreuve d'infection par C. muridarum. Le rôle des cellules Th17 dans cette maladie infectieuse a aussi été démontré par Zhang et collaborateurs (2009). Ces auteurs ont infecté des souris avec C. muridarum par voie intranasale et démontré que les souris ayant reçu préalablement un anticorps anti-IL-17 avaient un taux de survie moindre, une croissance bactérienne dans les poumons supérieure et une dissémination bactérienne aux autres organes. Ces exemples ne sont pas exhaustifs et le rôle de la voie Th17 dans l'établissement d'une réponse immune protectrice a aussi été mis en évidence pour d'autres agents infectieux tels que *Salmonella enterica* (Schulz *et al.*, 2008) et *Lysteria monocytogenes* (Hamada *et al.*, 2008), deux bactéries pathogènes intracellulaires facultatives.

La voie Th17 serait également nécessaire pour protéger l'individu des infections secondaires, principalement bactériennes et fongiques, développées suite au syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA). Lors d'une infection par le virus de l'immunodéficience simienne, comparable au virus de l'immunodéficience humaine, les deux populations cellulaires Th1 et Th17 diminuent dans le sang et dans les ganglions lymphatiques, tandis qu'au niveau des muqueuses, seules les cellules Th17 diminuent (Cecchinato et al., 2008). Les individus atteints du SIDA développent très fréquemment des infections secondaires à Mycobacterium tuberculosis et à Candida albicans, responsables respectivement de tuberculose et de candidoses buccale, digestive et vaginale. Ces deux agents pathogènes activent habituellement la voie Th17 qui permet la mise en place d'une réponse immune efficace. Cependant, lorsque celle-ci est inhibée, comme c'est le cas chez les individus atteints du SIDA, les agents pathogènes ne sont pas éliminés et l'infection peut se généraliser, voire entraîner la mort.

### Rôle des cellules Th17 dans les maladies fongiques

Le rôle des cellules Th17 dans les maladies fongiques est controversé. Pour certains auteurs, l'activation de la voie Th17 serait néfaste à la résolution de l'infection, tandis que pour d'autres elle serait bénéfique. Cependant, leur intervention dans le processus infectieux lors des mycoses est clairement démontrée.

 Les mécanismes d'activation de la voie Th17 dans les maladies fongiques

La reconnaissance entre un PAMP et un PRR constitue le point de départ de la réponse immune antifongique. L'activation de la voie Th1, Th2 ou Th17 dépend des éléments moléculaires du champignon qui sont reconnus par des récepteurs se trouvant sur des cellules de l'immunité innée telles que les macrophages, les PMN, les monocytes ainsi que les DC. Différents PAMP ont été identifiés au niveau de la paroi fongique. Celle-ci est constituée de polysaccharides et de protéines dont près de la moitié sont des mannoprotéines. Les trois polysaccharides principaux sont le β-glucan, la chitine et les mannanes (Netea et al., 2008). Le  $\beta$ -1,3 glucan forme des liaisons covalentes avec le β-1,6 glucan et la chitine représente la composante structurelle de base du champignon. Les mannoprotéines se trouvent sur la partie la plus externe de la paroi et sont composées de polymères de mannose (mannanes) associés à des protéines par des liaisons covalentes. Ces mannanes sont reconnus, notamment, par le récepteur au mannose (CD206) et le DCSIGN (CD209) (Levitz, 2009). Le β-glucan est reconnu par de nombreux récepteurs dont l'importance relative dans l'établissement d'une immunité antifongique n'a pas clairement été établie. Néanmoins, parmi ces récepteurs, la dectine-1, la dectine-2, le TLR2 et le TLR4 auraient un rôle prédominant dans la reconnaissance fongique (Bettelli et al., 2007; Robinson et al., 2009).

La dectine-1 est un PRR présent à la surface des monocytes et des DC capable de reconnaître le β-1,3 et le β-1,6 glucan. La reconnaissance de la dectine-1 avec le β-glucan induit une réponse immune protectrice contre les agents infectieux fongiques tels que C. albicans. Le blocage de la dectine-1 sur des DC immatures a montré que celles-ci étaient moins aptes à phagocyter et à tuer C. albicans (Skrzypek et al., 2009). Cette étude a également prouvé que la dectine-1 intervient dans la maturation des DC et dans l'activation des lymphocytes. De plus, il a été démontré que la dectine-1 et le TLR2 sont nécessaires pour le déclenchement d'une réponse Th17 efficace lors d'une infection à C. albicans (Van de Veerdonk et al., 2009). En effet, qu'elles soient déficientes pour la dectine-1 ou le TLR2, les cellules mononucléaires dérivées du sang, produisent moins d'IL-17 lorsqu'elles sont stimulées par la forme levure de C. albicans. La dectine-2 a également un rôle important dans la reconnaissance des PAMP fongiques (Robinson et al., 2009). Dans un modèle d'infection à C. albicans, le blocage de la dectine-2 n'affecte pas l'immunité innée mais inhibe la production d'IL-17 par les cellules T spécifiques. Une autre expérience, utilisant des souris déficientes pour la dectine-2, montre que ce PRR est déterminant dans la mise en place d'une réponse Th17 protectrice (Saijo et al., 2010). La participation du TLR2, du TLR4 et de la dectine-1 dans la reconnaissance de PAMP fongiques a également été démontrée pour un autre champignon endémique en Amérique latine et responsable de mycoses systémiques : Paracoccidioides brasiliensis (Bonfim et al., 2009).

Différents PRR, tels la dectin1, le TLR2 et la dectine-2, impliqués dans la reconnaissance des PAMP fongiques tels les β-glucans et les mannanes sont donc identifiés tout comme leur rôle dans l'activation de la voie Th17. De plus, certains antigènes fongiques sont impliqués dans les mécanismes d'immuno-évasion. En effet, le glucuronoxylomannane (GXM), l'antigène capsulaire de Cryptococcus neoformans, un champignon pathogène opportuniste responsable d'infections secondaires chez les individus immunodéprimés, inhibe la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- $\alpha$ , l'IL-1 $\beta$  et l'IL-6 et induit la production de cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL-10 (Monari et al., 2009). Le GXM inhibe donc la mise en place d'une réponse immune de type Th17 et est responsable de l'infection chronique chez les sujets immunodéprimés.

## - La réponse de type Th17 lors d'infections fongiques : un bien ou un mal?

La déficience en IL-23 ou en IL-17, deux cytokines importantes dans le maintien de la voie Th17 ou leur neutralisation durant une candidose buccale ou une aspergillose pulmonaire, induit un recrutement inadéquat de PMN, une diminution de la synthèse des peptides antimicrobiens et des cytokines pro-inflammatoires et une augmentation de la charge fongique, ce qui a pour effet d'aggraver les symptômes de la maladie (Peck et Mellins, 2010). Cependant, d'autres études indiquent que l'activation de la voie Th17 lors d'infections fongiques peut être néfaste pour la résolution de l'infection. En effet, la neutralisation de l'IL-17A chez des souris atteintes de maladie granulomateuse chronique et infectées expérimentalement par *Aspergillus fumigatus* favorise la résolution de l'infection. L'activation de la voie Th17 dans ce cas précis induit une réponse inflammatoire excessive qui peut être fatale (D'Angelo *et al.*, 2009).

Le rôle néfaste de l'IL-23 et de l'IL-17 a également été mis en évidence dans un modèle d'infection chronique à C. albicans appelée candidose cutanéo-muqueuse chronique (Romani et al., 2008). Ces deux cytokines diminuent le catabolisme du tryptophane qui, avec l'enzyme indoleamine 2,3 dioxygénase et les cellules Treg, contribue au maintien d'une homéostasie entre le contrôle de l'infection et une réaction inflammatoire trop importante. Les kynurénines, produits du catabolisme du tryptophane, et les cellules Treg sont inhibées suite à l'activation de la voie Th17.

Les conséquences, parfois nuisibles sur l'organisme, de l'activation de la voie Th17 se remarquent surtout lors d'infections fongiques chroniques et généralisées. Ce n'est pas le cas lors d'infections superficielles localisées telles que la candidose bucco-pharyngée. Au cours d'une telle infection, des souris déficientes pour l'IL-23p19 et l'IL-17RA sont plus sensibles que des souris déficientes pour l'IL-12p35, cytokine principale de la voie Th1 (Gaffen et al., 2009). Le recrutement de PMN sur le site d'infection est fortement diminué chez les souris déficientes pour l'IL-23p19 et l'IL-17RA, tandis qu'il est normal chez les souris déficientes pour l'IL-12p35. Cet exemple démontre que l'immunité conférée par les cellules Th17 joue un rôle dominant dans la réponse immune protectrice contre la candidose buccopharyngée. Par contre, le rôle de la voie Th1 serait mineur.

La réponse immune protectrice antidermatophytes est considérée comme résultant d'une activation de la voie Th1 et de la production d'IFNγ (Calderon et Hay, 1984; Mignon et al., 2008). Cependant, au cours d'une dermatophytose à Arthroderma benhamiae, un dermatophyte zoophile dont l'hôte naturel est le cobaye, la voie Th17 interviendrait dans la réponse immune (Shiraki et al., 2006). En effet, l'étude du profil cytokinique de kératinocytes humains infectés in vitro par A. benhamiae a révélé une production importante d'IL-8, d'IL-1β, d'IL-6 et d'IL-17 et dans une moindre mesure une production d'IFNy et

d'IL-12. Cette étude n'a pas fait de lien direct avec la voie Th17, mais au vu du profil cytokinique généré, la voie Th17, plus que la voie Th1, pourrait avoir un rôle prépondérant dans la mise en place d'une réponse immune protectrice anti-dermatophytes.

Le rôle de la voie Th17 dans les maladies fongiques a été essentiellement étudié chez la souris et chez l'homme. Chez les autres espèces animales, y compris chez les animaux de compagnie, très peu d'études ont été consacrées au rôle potentiel de la voie Th17 dans la résolution des maladies fongiques. Néanmoins, la voie Th17 interviendrait dans l'immunopathogenèse de l'aspergillose rhinosinusale canine (Day, 2009). Bien que les cellules Th17 ne soient pas encore complètement caractérisées chez le chien, la présence d'IL-23 dans les lésions des muqueuses infectées par A. fumigatus suggère l'activation de ce sous-groupe cellulaire. Ces cellules Th17 pourraient être en partie responsables du recrutement des PMN dans les muqueuses enflammées mais pourraient également inhiber les fonctions protectrices anti-fongiques de ces PMN et donc avoir un rôle négatif dans la résolution de l'infection.

#### **CONCLUSIONS**

La reconnaissance entre un PAMP et un PRR constitue la première étape de la mise en place d'une réponse immune innée qui active ensuite les cellules de l'immunité adaptative (Kumagai et al., 2008). Tant les antigènes présents à la surface de l'agent pathogène que les cellules immunitaires de l'hôte qui les reconnaissent sont d'une importance primordiale dans la mise en place d'une immunité protectrice et donc dans l'activation d'une réponse immune de type Th1, Th2 ou Th17.

La réponse immune de type Th17 a été étudiée essentiellement chez la souris et chez l'homme. Cependant, certaines maladies fongiques chez les animaux de compagnie telles que l'aspergillose rhino-sinusale, sont réétudiées pour évaluer le rôle exact des cellules Th17 dans la résolution de l'infection (Day, 2009). Bien que le rôle protecteur des cellules Th17 ait été démontré dans plusieurs maladies bactériennes, les principales maladies qui ont été étudiées sont d'origine fongique, en particulier la candidose et l'aspergillose, deux mycoses opportunistes impor-

tantes chez l'homme. Dans les dermatophytoses, qui sont les mycoses cutanées superficielles les plus fréquentes tant chez l'homme que chez l'animal, la réponse immune anti-dermatophyte est encore très peu connue (Almeida, 2008).

En conclusion, la voie Th17 est responsable de certaines maladies autoimmunes qui avaient été associées à tort à la voie Th1 (Stockinger et Veldhoen, 2007; Iwakura et al., 2008; Korn et al., 2009; Sakuraba et al., 2009), mais elle est également impliquée dans la plupart des réponses immunes antimicrobiennes (Peck et Mellins, 2010).

### **Summary:**

# Role of Th17 cells in infectious and autoimmune diseases

In the recent past, T helper 1 (Th1) and Th2 lymphocytes appeared sufficient to explain most immune responses induced during inflammatory and infectious diseases. However a third type of Th lymphocytes was recently discovered and has focused attention on several of these diseases. Indeed, Th17 lymphocytes are significant and sometimes even decisive in the establishment of a protective immune response during bacterial and fungal infections. They especially can reduce fungal burden by producing pro-inflammatory cytokines and recruiting neutrophils on the site of infection in some mycosis. Th17 cells are also potent inducers of some autoimmune diseases which were previously associated with a Th1 response.

- ALMEIDA S.R. Immunology of dermatophytosis. *Mycopathologia*, 2008, **166**, 277-283.
- BAI H., CHENG J.J., GAO X.L., JOYEE A.G., FAN Y.J., WANG S.H., JIAO L., YAO Z. YANG X. IL-17/Th-17 promotes type-I T cell immunity against pulmonary intracellular bacterial infection through modulating DC function. *Cytokine*, 2009, **48**, 97-98.
- Bettelli E., Carrier Y., Gao W., Korn T., Strom T.B., Oukka M., Weiner
- H.L., KUCHROO V.K. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector Th17 and regulatory T cells. *Nature*, 2006, **44**, 235-238.
- BETTELLI E., KORN T., KUCHROO V.K. Th17: the third member of the effector T cell trilogy. *Curr. Opin. Immunol.*, 2007, **19**, 652-657.
- BLANCOJ.L., GARCIAM.E. Immune response to fungal infections. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 2008, **125**, 47-70.
- BONFIM C.V., MAMONI R.L., BLOTTA M.H.S.L. TLR2, TLR4 and dectin-1 expression in human monocytes and neutrophils stimulated by *Paracoccidioides brasiliensis*. *Med. Mycol.*, 2009, 47, 722-733.
- BOZZA S., ZELANTE T., MORETTI S., BONIFAZI P., DELUCA A., D'ANGELO C., GIOVANNINI G., GARLANDA C., BOON L., BISTONI F., PUCCETTI P., MANTOVANI A., ROMANI L. Lack of Toll IL-1R8 exacerbates Th17 cell responses in fungal infection. *J. Immunol.*, 2008, **180**, 4022-4031.
- BRUCKLACHER-WALDERT V., STEINBACH K., LIOZNOV M., KOLSTER M., HOLSCHER C., TOLOSA E. Phenotypical Characterization of Human Th17 Cells Unambiguously Identified by Surface IL-17A Expression. *J. Immunol.*, 2009, **183**, 5494-5501.
- CALDERON R.A., HAY R.J. Cellmediated immunity in experimental murine dermatophytosis. II. Adoptive transfer of immunity to dermatophyte infection by lymphoid cells from donors

- with acute or chronic infections. *Immunology*, 1984, **53**, 465-472.
- CECCHINATO V., TRINDADE C.J., LAURENCE A., HERAUD J.M., BRENCHLEY J.M., FERRARI M.G., ZAFFIRI L., TRYNISZEWSKA E., TSAI W.P., VACCARI M., PARKS R.W., VENZON D., DOUEK D.C., O'SHEA J.J., FRANCHINI G. Altered balance between Th17 and Th1 cells at mucosal sites predicts AIDS progression in simian immunodeficiency virus-infected macaques. *Mucosal Immunol.*, 2008, 1, 279-288.
- CHAKIR H., WANG H., LEFEBVRE D.E., WEBB J., SCOOT F.W. T-bet/GATA-3 ratio as a measure of the Th1/Th2 cytokine profile in mixed cell populations: predominant role of GATA-3. *J. Immunol. Methods.*, 2003, **278**, 157-169.
- CHAKRAVARTI A., ALLAEYS I., POUBELLE P.E. Neutrophils and immunity: is it innate or acquired? *Med. Sci. (Paris)*, 2007, **23**, 862-867.
- D'ANGELO C., DE LUCA A., ZELANTE T., BONIFAZI P., MORETTI S., GIOVANNINI G., IANNITTI R.G., ZAGARELLA S., BOZZA S., CAMPO S., SALVATORI G., ROMANI L. Exogenous Pentraxin 3 restores antifungal resistance and restrains inflammation in murine chronic granulomatous disease. *J. Immunol.*, 2009, **183**, 4609-4618.
- DAY M.J. Canine sino-nasal aspergillosis: parallels with human disease. *Med. Mycol.*, 2009, 47, S315-S323.
- GAFFEN S.L., CONTI H.R., SHEN F., NAYYAR N., STOCUM E., SUN J.N., LINDEMANN M.J., HO A., HAI J.H., MASSOWELCH P., EDGERTON M. Th17/IL-17 receptor signaling and not Th1 cells are essential for mucosal host defense against oral candidiasis. *Cytokine*, 2009, 48, 43-43.
- HAMADA S., UMEMURA M., SHIONO T., TANAKA K., YAHAGI A., BEGUM M.D., OSHIRO K., OKAMOTO Y., WATANABE H., KAWAKAMI K., ROARK C., BORN W.K.,

- O'BRIEN R., IKUTA K., ISHIKAWA H., NAKAE S., IWAKURA Y., OHTA T., MATSUZAKI G. IL-17A produced by gamma delta T cells plays a critical role in innate immunity against *Listeria monocytogenes* infection in the liver. *J. Immunol.*, 2008, **181**, 3456-3463.
- IWAKURA Y., NAKAE S., SAIJO S., ISHIGAME H. The roles of IL-17A in inflammatory immune responses and host defense against pathogens. *Immunol. Rev.*, 2008, **226**, 57-79.
- JOFFRE O., NOLTE M.A., SPÖRRI R., SOUSA C.R. Inflammatory signals in dendritic cell activation and the induction of adaptive immunity. *Immunol. Rev.*, 2009, 227, 234-247.
- KORN T., BETTELLI E., OUKKA M., KUCHROO V.K. IL-17 and Th17 cells. *Annu. Rev. Immunol.*, 2009, **27**, 485-517.
- KUMAGAI Y., TAKEUCHI O., AKIRA S. Pathogen recognition by innate receptors. *J. Infect. Chemother.*, 2008, **14**, 86-92.
- LEVITZ S.M. Th17 cells bounce off the fungal wall. *Cell Host Microbe*, 2009, **5**, 311-313.
- LIU J.Z., PEZESHKI M., RAFFATELLU M. Th17 cytokines and host-pathogen interactions at the mucosa: Dichotomies of help and harm. *Cytokine*, 2009, 48, 156-160.
- MIGNON B., TABART J., BALDO A., MATHY A., LOSSON B., VERMOUT S. Immunization and dermatophytes. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2008, **21**, 134-140.
- MITSUI H., WATANABE T., SAEKI H., MORI K., FUJITA H., TADA Y., ASAHINA A., NAKAMURA K., TAMAKI K. Differential expression and function of Toll-like receptors in Langerhans cells: comparison with splenic dendritic cells. *J. Invest. Dermatol.*, 2004, 122, 95-102.
- MONARI C., BEVILACQUA S., PICCIONI M., PERICOLINI E., PERITO S., CALVITTI M., BISTONI F., KOZEL T.R., VECCHIARELLI A. A microbial polysaccharide reduces the

- severity of rheumatoid arthritis by influencing Th17 differentiation and proinflammatory cytokines production. *J. Immunol.*, 2009, **183**, 191-200.
- MURPHY C.A., LANGRISH C.L., CHEN Y., BLUMENSCHEIN W., McCLANAHAN T., KASTELEIN R.A., SEDGWICK J.D., CUA D.J. Divergent proand anti-inflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation. *J. Exp. Med.* 2003, **198**, 1951-1957.
- NETEA M.G., BROWN G.D., KULLBERG B.J., GOW N.A. An integrated model of the recognition of *Candida albicans* by the innate immune system. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2008, **6**, 67-78.
- NOWAK E.C., WEAVER C.T., TURNER H., BEGUM-HAQUE S., BECHER B., SCHREINER B., COYLE A.J., KASPER L.H., NOELLE R.J. IL-9 as a mediator of Th17-driven inflammatory disease. *J. Exp. Med.*, 2009, **206**, 1653-1660.
- OTANI K., WATANABE T., TANIGAWA T., OKAZAKI H., YARNAGAMI H., WATANABE K., TOMINAGA K., FUJIWARA Y., OSHITANI N., ARAKAWA T. Anti-inflammatory effects of IL-17A on Helicobacter pylori-induced gastritis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2009, 382, 252-258.
- PECK A., MELLINS E.D. Precarious balance: Th17 cells in host defense. *Infect. Immun.*, 2010, **78**, 32-38.
- RENGARAJAN J, SZABO SJ, GLIMCHER LH. Transcriptional regulation of Th1/Th2 polarization. *Immunol. Today* 2000, **21**, 479-483.
- ROBINSON M.J., OSORIO F., ROSAS M., FREITAS R.P., SCHWEIGHOFFER E., GROSS O., SJEFVERBEEK J., RULAND J., TYBULEWICZ V., BROWN G.D., MOITA L.F., TAYLOR P.R., SOUSA C.R.E. Dectin-2 is a Syk-coupled pattern recognition receptor crucial for Th17 responses to fungal infection. *J. Exp. Med.*, 2009, **206**, 2037-2051.
- ROMAGNANI S., MAGGI E., LIOTTA F., COSMI L., ANNUNZIATO F. Properties and origin of human Th17 cells. *Mol. Immunol.*, 2009, 47, 3-7.

- ROMANI L. Cell mediated immunity to fungi: a reassessment. *Med. Mycol.*, 2008, **46**, 515-529.
- ROMANI L., ZELANTE T., LUCA A.D., FALLARINO F., PUCCETTI P. IL-17 and therapeutic kynurenines in pathogenic inflammation to fungi. *J. Immunol.*, 2008, **180**, 5157-5162.
- SAIJO S., YAMABE K., KAKUTA S., ISHIGAME H., AKITSU A., FUJIKADO N., KUBO S., CHUNG SH., KOMATSU R., MIURA N., ADACHI Y., OHNO N., SHIBUYA K., YAMAMOTO N., KAWAKAMI K., YAMASAKI S., SAITO T., AKIRA S., IWAKURA Y. Dectin-2 recognition of alpha-mannans and induction of Th17 cell differentiation is essential for host defense against *Candida albicans*. *Immunity*, 2010, 32, 681-691.
- SAKURABAA., SATO T., KAMADA N., KITAZUME M., SUGITA A., HIBI T. Th1/Th17 immune response is induced by mesenteric lymph node dendritic cells in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2009, **137**, 1736-1745.
- SATO K., YANG X-L., YUDATE T., CHUNG J-S., WU J., LUBY-PHELPS K.,
- KIMBERLY R., UNDERHILL D., CRUZ P D., ARIIZUMI K. Dectin-2 is a pattern recognition receptor for fungi that couples with the Fc receptor γ chain to induce innate immune responses. *J. Biol. Chem.*, 2006, **281**, 38854-38886.
- SCHALLER M., BOELD U., OBERBAUER S., HAMM G., HUBE B., KORTING H.C. Polymorphonuclear leukocytes (PMNs) induce protective Th1-type cytokine epithelial responses in an in vitro model of oral candidosis. *Microbiology*, 2004, **150**, 2807-2813.
- SCHULZ S.M., KOHLER G., HOLSCHER C., IWAKURA Y., ALBER G. IL-17A is produced by Th17, gammadelta T cells and other CD4- lymphocytes during infection with Salmonella enterica serovar Enteritidis and has a mild effect in bacterial clearance. *Int. Immunol.*, 2008, **20**, 1129-1138.
- SHIRAKI Y., ISHIBASHI Y., HIRUMA M., NISHIKAWA A., IKEDA S. Cytokine secretion pro-

- files of human keratinocytes during *Trichophyton tonsurans* and *Arthroderma benhamiae* infections. *J. Med. Microbiol.*, 2006, **55**, 1175-1185.
- SKRZYPEK F., CENCI E., PIETRELLA D., RACHINI A., BISTONI F., VECCHIARELLI A. Dectin-1 is required for human dendritic cells to initiate immune response to *Candida albicans* through Syk activation. *Microbes Infect.*, 2009, **11**, 661-670.
- STOCKINGER B., VELDHOEN M. Differentiation and function of Th17 T cells. *Curr. Opin. Immunol.*, 2007, **19**, 281-286.
- TABART J. Contribution à l'étude du rôle des cellules épidermiques dans la mise en place de la réponse immune anti-*Microsporum canis*. (PhD Thesis). Faculté de Médecine vétérinaire : Liège, 2008, 172 p.
- VAN DE VEERDONK F.L., MARIJNISSEN R.J., KULLBERG B.J., KOENEN H., CHENG S.C., JOOSTEN I., VAN DEN BERG W.B., WILLIAMS D.L., VAN DER MEER J.W.M., JOOSTEN L.A.B., NETEA M.G. The macrophage mannose receptor induces IL-17 in response to Candida albicans. Cell Host Microbe, 2009, 5, 329-340.
- VOLPE E, SERVANT N., ZOLLINGER R., BOGIATZI S.I., HUPE P., BARILLOT E., SOUMELIS V. A critical function for transforming growth factor-β, interleukin 23 and proinflammatory cytokines in driving and modulating human Th17 reponses. *Nat. Immunol.*, 2008, 9, 650-657.
- WILSON N.J., BONIFACE K., CHAN J.R., MCKENZIE B.S., BLUMENSCHEIN W.M., MATTSON J.D., BASHAM B., SMITH K., CHEN T., MOREL F., LECRONJ.C., KATSELEINR.A., CUA D.J., MCCLANATHAN T.K., BOWMAN E.P., DE WAAL MALEFYT R. Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. *Nat. Immunol.*, 2007, **8**, 950-957.
- WOLK K., KUNZ S., WITTE E., FRIEDRICH M., ASADULLAH K., SABAT R. IL-22 increases the innate immunity of tissues. *Immunity*, 2004, **21**, 241-254.

- YE P., RODRIGUEZ F.H., KANALY S., STOCKING K.L., SCHURR J., SCHWARZENBERGER P., OLIVER P., HUANG W., ZHANG P., ZHANG J., SHELLITO J.E., BAGBY G.J., NELSON S., CHARRIER K., PESCHON J.J., KOLLS J.K. Requirement of interleukin 17 receptor signaling for lung CXC chemokine and granulocyte colony-stimulating factor expression, neutrophil recruitment, and host defense. *J. Exp. Med.*, 2001, **194**, 519-527.
- ZELANTE T., BOZZA S., LUCA A.D., D'ANGELO C., BONIFAZI P., MORETTI S., GIOVANNINI G., BISTONI F., ROMANI L. Th17 cells in the setting of Aspergillus infection and pathology. In: Proceedings of the 3<sup>rd</sup> Advances against Aspergillosis Congress, Miami, Florida, USA, 16-19 January 2008, S162-S169.
- ZHANG X.Y., GAO L.F., LEI L., ZHONGY.M., DUBEP., BERTON M.T., ARULANANDAM B., ZHANG J.S., ZHONG G.M. A MyD88-Dependent early IL-17 production protects mice against airway infection with the obligate intracellular pathogen *Chlamydia muridarum*. *J. Immunol.*, 2009, 183, 1291-1300.
- ZHOU L., LOPES J.E., CHONG M.M., IVANOV, II, MIN R., VICTORA G.D., SHEN Y., DU J., RUBTSOV Y.P., RUDENSKY A.Y., ZIEGLER S.F., LITTMAN D.R. TGF-beta-induced Foxp3 inhibits T(H)17 cell differentiation by antagonizing RORgammat function. *Nature*, 2008, **453**, 236-240.