CHAPITRE 11

Régulation immuno-logique – interface environnement-extérieur

K. KESSAL, F. BRIGNOLE-BAUDOUIN, C. BAUDOUIN

Introduction

La préservation de la fonctionnalité physiologique cornéenne repose sur un équilibre délicat entre un vaste éventail de mécanismes immunologiques et une machinerie de régulation sophistiquée, réduisant les réponses inflammatoires potentiellement nocives tout en maintenant l'homéostasie immunitaire [1]. Dans ce chapitre seront présentés les acteurs moléculaires et cellulaires qui régissent cette veille immunitaire à travers le rôle de l'épithélium cornéen, des nerfs cornéens et des cellules immunitaires résidentes de la cornée, ainsi que l'immunorégulation médiée par les réponses immunitaires innées et adaptatives.

Épithélium cornéen

Les caractéristiques anatomiques de la cornée constituent la première ligne de défense grâce à un ensemble de barrières physiques et physiologiques qui agissent de concert pour garantir des réponses rapides assurant l'élimination des agents nocifs.

L'épithélium cornéen forme une barrière physique incluant desmosomes, hémidesmosomes et jonctions serrées, contre les micro-organismes et les agressions environnementales, et joue un rôle immunorégulateur essentiel pour la surface oculaire [1]. Les cellules épithéliales expriment de manière constitutive un ensemble de facteurs immunorégulateurs, présentés dans le tableau 11-1. Plus récemment, la cartographie moléculaire par séquençage des ARN messagers (*RNA-Seq*) a mis en lumière l'hétérogénéité moléculaire de l'épithélium limbique impliquée dans l'homéostasie et le privilège immun cornéen, ainsi que les fonctions immunorégulatrices des mélanocytes limbiques [2].

Homéostasie neuro-immune

Les descriptions mécanistiques relatives aux altérations de l'axe neuro-immun ont été consolidées ces dernières années. Lors de la progression de l'inflammation, des lésions structurelles des terminaisons nerveuses cornéennes ont été observées autant

Tableau 11-1 – Facteurs immunorégulateurs au niveau de l'épithélium cornéen.

Facteurs immunorégulateurs	Désignation complète	Famille biochimique
PD-L1	*Programmed death-ligand*	Glycoprotéine transmembranaire
FasL (CD95L)	*Fas ligand*	Protéine transmembranaire de type II (membre de la famille TNF)
PEDF	*Pigment epithelium-derived factor*	Inhibiteurs de la sérine protéase
TSP-1	*Thrombospondin-1*	Protéine de la matrice extracellulaire
PUFA	*Polyunsaturated fatty acid* *Lipoxin A4* (LXA4), *neuroprotectin D1* (NPD1), *resolvin D1* (RvD1)	Acides gras polyinsaturés

© 2025 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés, y compris ceux relatifs à la fouille de textes et de données, à l'entraînement de l'intelligence artificielle et aux technologies similaires

chez des patients que dans les modèles in vivo [3]. Les nerfs cornéens participent à la régulation de la survie des cellules épithéliales et des cellules souches limbiques à travers les facteurs épithéliaux trophiques. L'action des neuropeptides provenant des nerfs concourt aussi à la stabilisation de l'immunité et de l'angiogenèse [4]. Le tableau 11-2 présente les neuromédiateurs agissant sur l'homéostasie de la cornée.

La substance P (SP) est constitutivement sécrétée par les terminaisons nerveuses et elle est requise pour la régulation de l'homéostasie épithéliale cornéenne. Néanmoins, une surexpression de la SP suite à la section des nerfs cornéens lors d'une chirurgie perturbe le privilège immunitaire oculaire, favorisant le rejet de l'allogreffe cornéenne. D'autres neuropeptides exerçant des fonctions neuro-immunomodulatrices, comme le peptide intestinal vasoactif (VIP), sont également exprimés de façon constitutive dans la cornée.

Cellules immunitaires résidentes de la cornée

La cornée est l'un des rares organes de l'organisme qui bénéficie du statut de privilège immunitaire, où la réponse immune est atténuée. Les cellules immunitaires résidentes y jouent un rôle important dans la réponse de la cornée aux agressions externes et internes [5]. La cornée abrite plusieurs types de cellules immunitaires impliquées dans la réponse innée, telles que les cellules de Langerhans (CL), les mastocytes (MC), les macrophages, les lymphocytes T gamma-delta (LT-γδ) et les cellules lymphoïdes innées [5]. Le tableau 11-3 présente les différents types de cellules résidentes ainsi que leurs fonctions au niveau de la cornée.

CELLULES DE LANGERHANS (CL)

Les CL sont largement présentes dans le limbe cornéen et dans l'épithélium conjonctival. Elles appartiennent au groupe des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) qui expriment les antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH II). Elles partagent une ontogenèse commune avec les macrophages, mais fonctionnent comme des cellules dendritiques [6]. Pour maintenir leur réseau, les CL, comme les macrophages, sont reconstituées par une prolifération soutenue de faibles niveaux (environ 5 % de la population).

Ces cellules ont une plasticité fonctionnelle importante et leur réponse est dépendante du contexte immunologique. De plus, elles présentent une répartition différentielle dans la cornée avec une densité plus conséquente en périphérie [7] (fig. 11-1). Par ailleurs, l'établissement et la préservation du réseau des CL dépendent de plusieurs facteurs tels que le *transforming growth factor beta 1* (TGF-β1), ou encore l'interleukine 34 (IL-34) via le récepteur du *colony-stimulating factor 1* (CSF-1), et de facteurs de transcription, tels que Runx3, ID2, PU.1 et P14.

MASTOCYTES (MC)

Les MC sont principalement distribués dans les tissus conjonctifs, dans les régions barrières avec l'environnement extérieur, ainsi qu'autour des vaisseaux sanguins, des nerfs et des vaisseaux lymphatiques [8]. Leurs fonctions vont au-delà des problématiques allergiques auxquelles ils ont été rapidement associés après leur découverte. Lors d'une lésion cornéenne, les MC sont activés, relarguent leurs granules et participent à la réaction inflammatoire. Cette réaction est synchronisée avec le recrutement de neutrophiles dans la cornée lésée.

Par ailleurs, il a été démontré que les MC contribuent au développement de la cornée murine dans laquelle ils sont détectés au 12e jour chez l'embryon [9]. Néanmoins, 13 jours après la naissance, au moment de l'ouverture des paupières, les MC situés dans le stroma central de la cornée disparaissent complètement en 24 heures par un mécanisme inconnu. Les MC pourraient également participer à la croissance des nerfs cornéens en produisant des facteurs de croissance tels que la neurotrophine.

MACROPHAGES

Les macrophages tissulaires adultes sont distribués dans tout l'organisme et contribuent à la fois à l'homéostasie et à la

Tableau 11-2 – Les neuropeptides et leurs récepteurs.

Neuropeptides	Récepteurs
Substance P (SP)	NK1R
Vasoactive intestinal peptide (VIP)	VPAC2R
Calcitonin gene-related peptide (CGRP)	CLR/RAMP2
α-melanocyte-stimulating hormone (α-MSH)	MC3R
Adrenomedullin	CLR/RAMP3
PACAP	VPAC1R
NPY	Y1/Y2/Y5
SST	SST2 -3 -5
Galanin	GAL2R
μ-opioid growth factor (OGF)/*Met-enkephalin*	μ-OGFR
Neurotensin	NTS1R-2R

Tableau 11-3 – Les cellules immunitaires résidentes de la cornée.

Type cellulaire	Fonctions
Cellules de Langerhans (CL)	Maturation au niveau de la cornée et migration vers les ganglions lymphatiques drainant pour déclencher la tolérance des lymphocytes T naïfs
Mastocytes (MC)	– Élimination des agents pathogènes par la sécrétion des peptides antimicrobiens – Participation à la réponse immunitaire innée et à la cicatrisation tissulaire – Régulation négative de la réponse immunitaire via la production d'IL-10
Macrophages (MC)	Élimination des cellules mortes et sénescentes, des micro-organismes agissant comme des phagocytes
Lymphocytes T gamma-delta (LT-γδ)	– Les LT-γδ sont les premiers LT à se développer – Prolifération rapide en réponse à une infection
Cellules lymphoïdes innées (ILC)	Actions précoces dans la réponse immunitaire en réagissant rapidement aux signaux inflammatoires

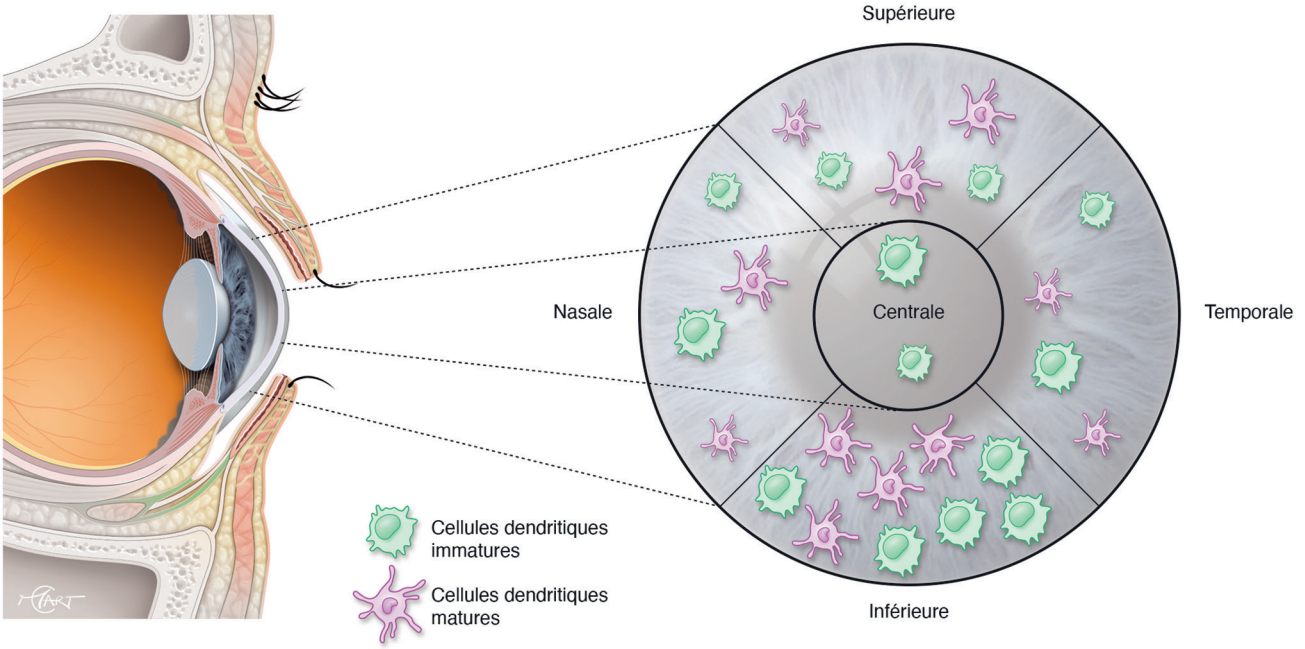


Fig. 11-1 ***Schéma illustrant la répartition des cellules dendritiques dans une cornée saine.***
La densité des cellules dendritiques est plus élevée dans les zones périphériques de la cornée que dans la partie centrale, avec une densité différentielle périphérique plus élevée dans les zones supérieure et inférieure, et plus faible dans les zones temporale et nasale.
Source : dessin de Cyrille Martinet, d'après Akhlaq et al., 2022 [7].

maladie. En outre, des données seraient en faveur d'une provenance embryonnaire et non des monocytes en circulation [10]. L'identification des macrophages dans la cornée normale de souris a montré que les macrophages CD11b positifs sont les principales cellules immunitaires résidentes de la cornée, représentant 50 % des cellules immunitaires [5]. Des sous-ensembles de macrophages tels que $CD64^+CCR2^-$ et $CD64^+CCR2^+$ ont été identifiés dans la cornée. Les cellules $CD64^+CCR2^-$ étaient essentiellement maintenues par prolifération locale et étaient rarement remplacées par des monocytes sanguins de donneurs [11]. Néanmoins, les $CD64^+CCR2^+$ avaient une capacité d'accroissement plus faible et étaient largement remplacées par des monocytes circulants.

Les doubles positifs seraient des macrophages de type M1 favorisant le processus d'inflammation en sécrétant des cytokines pro-inflammatoires IL-1β et *tumor necrosis factor alpha* (TNF-α) alors que les $CD64^+CCR2^-$ seraient de type M2 avec une action inhibitrice de l'inflammation. Ces sous-ensembles de macrophages se distinguent également par l'expression de récepteurs nerveux autonomes, où les $CD64^+CCR2^-$ expriment préférentiellement le récepteur nicotinique de l'acétylcholine α-7, et les $CD64^+CCR2^+$, le récepteur adrénergique β-2.

LYMPHOCYTES T DELTA GAMMA (LT-γδ)

Les LT-γδ constituent une sous-population unique de lymphocytes T essentiellement présents dans les tissus périphériques. Ils présentent à la fois des spécificités de cellules de l'immunité innée et de l'immunité adaptative [12]. Ils sont caractérisés par : 1) l'entretien à long terme et l'autorenouvellement ; 2) une forte abondance dans les tissus barrières ; 3) une capacité à détecter les produits microbiens, les cytokines, les alarmines ; et 4) l'approvisionnement rapide de facteurs antimicrobiens et de protection des tissus.

Ils sont également retrouvés au niveau de l'épithélium cornéen où ils jouent des rôles importants dans les processus de réparation des plaies cornéennes et le maintien de la stabilité de l'homéostasie de la surface oculaire [13, 14]. Par conséquent, lorsqu'ils sont activés, ils sécrètent de l'IL-22, stimulant ainsi directement la division des cellules épithéliales cornéennes porteuses du récepteur à l'IL-22, et génèrent des substances, telles que des peptides antimicrobiens, pour conserver l'intégrité de la surface oculaire. Ces cellules seraient en partie responsables de la pathogenèse des réponses inflammatoires allergiques, de transplantation cornéenne et de kératite fongique.

CELLULES LYMPHOÏDES INNÉES

Les cellules lymphoïdes innées (*innate lymphoid cells* [ILC]) sont des lymphocytes qui n'expriment pas les récepteurs antigéniques types des lymphocytes B, et correspondent à des cellules profondément intégrées dans le tissu [15]. Elles peuvent être subdivisées en deux grands groupes comprenant les NK (*natural killers*) cytotoxiques et les ILC non cytotoxiques (tableau 11-4). Ces dernières sont par ailleurs fractionnées en trois sous-groupes, ILC1, ILC2, ILC3, selon le facteur de transcription dont elles dépendent (t-bet, GATA-3, RORγt respectivement), et constituent une première ligne de défense contre les infections causées par des virus, bactéries, ou parasites. Elles sont aussi impliquées dans la cicatrisation tissulaire. Les sous-groupes de NK et ILC2 ont été identifiés au niveau du limbe cornéen [5]. Les ILC2 ont un rôle dans la restauration de l'intégrité épithéliale cornéenne après une lésion aiguë et seraient dépendantes de l'induction locale de l'IL-25, de l'IL-33 et de la lymphopoïétine stromale thymique. Néanmoins, la fonction et la répartition des autres sous-types d'ILC dans la cornée demeurent mal élucidées [15].

Tableau 11-4 – Les cellules lymphoïdes innées.

Type cellulaire	Facteur de transcription	Cytokines stimulantes	Cytokines inhibitrices	Facteurs solubles et cytokines produites	Type d'immunité reflétée	Fonctions
Cellules *natural killers*	EOMES			Perforine, granzyme, IFN-γ, TNF, CCL3, CCL5	CD8 cytotoxique	Antivirale, antitumorale
ILC1	t-Bet	IL-12, IL-15, IL-18		IFN-γ, TNF	Immunité adaptative Th1	Antivirale, antibactéries intracellulaires et parasites L'IFN-γ stimule l'expression de chimiokines Th1 CXCL9, -10, -11 dans l'épithélium cornéen et conjonctival en réponse à une dessiccation
ILC2	GATA-3	IL-33, TSLP, IL-25 via NF-κβ et MAPK	IFN type 1, IFN-γ, IL-27, inhibent leur activation via STAT1	IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, amphiréguline (AREG), membre de la famille des EGF	Immunité adaptative Th2	Réparation tissulaire, inflammation allergique, antiparasitaire, homéostasie métabolique
ILC3	RORγt	IL-1β, IL-23		IL-17A, IL-22	Immunité adaptative Th17 et Th22	Antibactéries extracellulaires, réparation tissulaire, développement du tissu lymphatique

Coordination des réponses immunitaires innée et adaptative

L'intégrité et la fonction de la cornée sont assurées grâce à une machinerie de régulation sophistiquée, réduisant les réponses inflammatoires tout en maintenant l'homéostasie immunitaire. L'équilibre délicat entre les réactions pro-inflammatoires et la régulation anti-inflammatoire de la réponse immunitaire protège la cornée des conditions inflammatoires. Néanmoins, toute rupture de cet équilibre, où la réponse immunitaire est soit excessive, soit insuffisante, peut conduire à des modifications moléculaires et cellulaires entraînant des dommages tissulaires et un état pathologique. Le développement de ce système immunitaire local est assuré par un processus organisé de réactions cellulaires et moléculaires consécutives aux réponses immunitaires innée et adaptative [1].

■ RÉPONSE IMMUNITAIRE INNÉE

La première ligne de défense et la coordination de la réponse immunitaire locale sont assurées par une variété d'effecteurs moléculaires et cellulaires comprenant les cellules dendritiques, les macrophages, les neutrophiles et la cascade du complément (fig. 11-2). La succession de réponses instantanées et simples est régie par un environnement anatomique et moléculaire complexe [16]. La maturation des cellules dendritiques résidentes et la sécrétion des cytokines et chimiokines assurent l'attraction des neutrophiles et des macrophages ainsi que l'activation de la cascade du complément.

Par ailleurs, une activation excessive du complément peut entraîner des effets inflammatoires destructeurs. La protéine régulatrice du complément (CRP) a pour fonction d'atténuer ces dommages. Les neutrophiles jouent un rôle important dans la protection de l'épithélium cornéen. Lors d'une inflammation cornéenne, ces cellules quittent les vaisseaux limbiques périphériques par extravasation et migrent vers le site lésionnel. Cette inflammation initiale crée des conditions adaptées pour activer l'immunité adaptative. Les cellules dendritiques activées acquièrent des propriétés présentatrices d'antigène, et assurent par conséquent un rôle central dans la régulation de la tolérance immunitaire et l'activation de l'immunité adaptative lymphocytaire via l'expansion des lymphocytes T au sein des organes lymphoïdes drainants.

Le développement de réponses immunitaires cornéennes innées et adaptatives dans la cornée est assuré par un processus organisé où les chimiokines jouent un rôle essentiel dans l'orchestration de ces processus [16].

■ RÉPONSE IMMUNITAIRE ADAPTATIVE

Afin d'assurer la régulation d'une inflammation excessive, pouvant entraîner des dommages importants, l'immunité adaptative fonctionne de concert avec l'immunité innée grâce aux lymphocytes T et à la palette des immunomodulateurs sécrétés par les cellules engagées [16]. Le nombre de cellules dendritiques exprimant le CMH-II augmente dans la cornée centrale ; celles-ci jouent également un rôle de sentinelle et sont considérées comme cruciales pour la régulation de la réponse immunitaire adaptative [17]. Les cellules T auxiliaires $CD4^+$ présentes dans les ganglions lymphatiques drainant la surface oculaire sont ainsi différenciées en cellules effectrices Th1, Th2, Th17 en fonction du micro-environnement cytokinique (voir fig. 11-2). Les cytokines libérées par Th1 et Th2, telles que l'interféron gamma (IFN-γ) et l'IL-4, fonctionnent via une boucle de rétroaction négative inhibant et contrôlant la sécrétion ultérieure des cytokines. Par ailleurs, l'IL-17 sécrétée par les cellules Th17 promeut la lymphogenèse cornéenne et favorise l'expression de facteurs de croissances tels que le *vascular endothelial growth factor* C et D (VEGF-C et VEGF-D), et de leurs récepteurs VEGFR-2 et VEGFR-3.

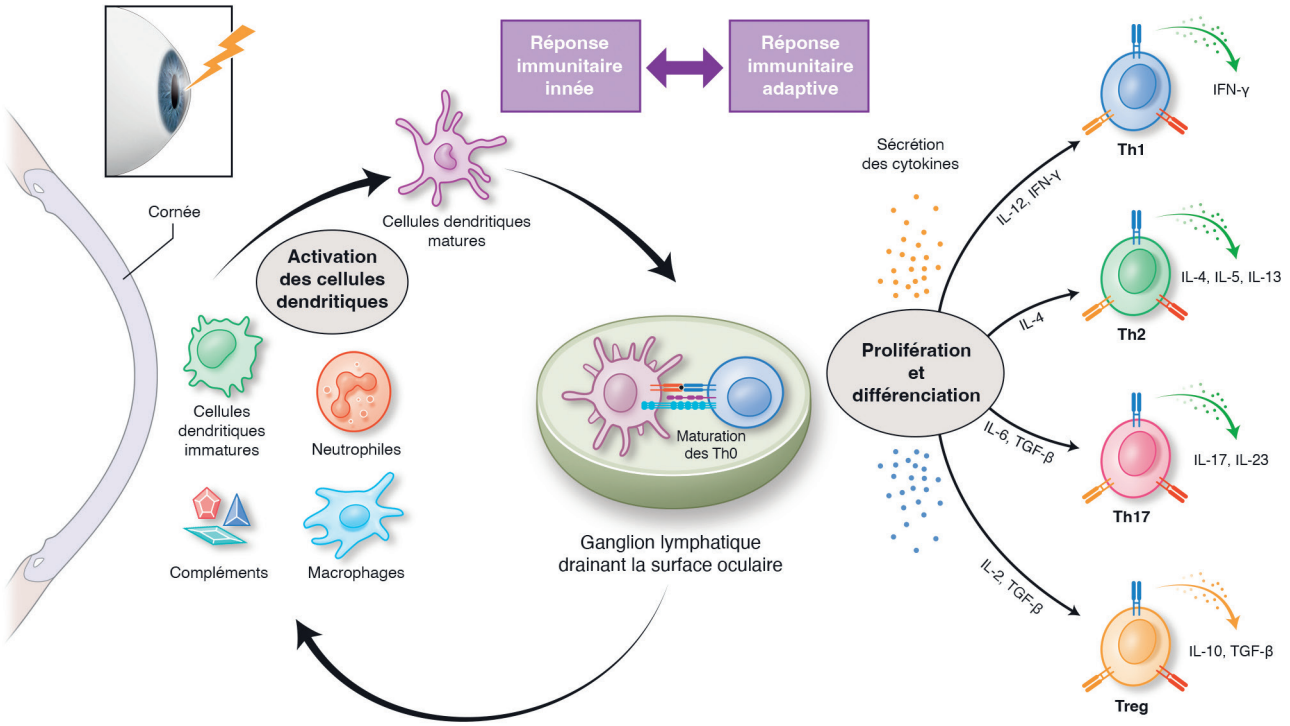


Fig. 11-2 ***Coordination entre réponse immunitaire innée et adaptative au niveau de la cornée.***
L'immunité innée est mise en jeu en première ligne avec l'implication des cellules immunitaires innées (neutrophiles, macrophages, cellules dendritiques) ainsi que de la cascade du complément pour induire une réaction inflammatoire aiguë. Les cellules dendritiques, présentatrices d'antigènes maturent et rejoignent les ganglions lymphatiques drainant la surface oculaire où elles activent les lymphocytes T naïfs. La réponse immunitaire adaptative est ensuite orchestrée et orientée en fonction des cytokines libérées vers des phénotypes Th1, Th2, Th17 ou Treg.
Source : dessin de Cyrille Martinet.

L'expansion progressive des vaisseaux lymphatiques va contribuer à perpétuer la migration des CPA cornéennes vers les compartiments lymphoïdes, favorisant l'entretien de la réponse immunitaire. Néanmoins, l'inflammation chronique est médiée à long terme principalement par les cellules effectrices Th17 à grande durée de vie. Ces cellules Th17 « mémoires » proviendraient d'une population effectrice stimulée par un environnement cytokinique continuel d'IL-23 combiné avec la diminution de l'IL-2, et sont maintenues par l'IL-7 et l'IL-15 environnementales.

Enfin, les lymphocytes T régulateurs (*T-regs*) ($CD4^+CD25^+Foxp3^+$) représentent un autre sous-ensemble de cellules T auxiliaires qui modulent la réponse immunitaire via la sécrétion des cytokines anti-inflammatoires telles que TGF-β et IL-10. Ils ont des rôles dans le maintien de l'homéostasie immunitaire, dans l'atténuation de l'inflammation excessive et la prévention de l'auto-immunité [18].

Points forts

- La cornée bénéficie d'un environnement anatomique, cellulaire et moléculaire complexe qui garantit son privilège immun.
- La régulation immunologique de la cornée est fondamentale dans les échanges avec l'environnement extérieur pour préserver la transparence cornéenne.
- Un ensemble de facteurs immuns régulateurs sont exprimés de manière constitutive par l'épithélium cornéen pour contrôler les cellules inflammatoires et inhiber l'angiogenèse, en préservant à la fois réactivité et tolérance.

Bibliographie

[1] Chen Y, Wang S, Alemi H, et al. Immune regulation of the ocular surface. Exp Eye Res 2022;218:109007.
[2] Singh RB, Blanco T, Mittal SK, et al. Pigment epithelium-derived factor secreted by corneal epithelial cells regulates dendritic cell maturation in dry eye disease. Ocul Surf 2020;18(3):460–9.
[3] Wu M, Hill LJ, Downie LE, et al. Neuroimmune crosstalk in the cornea : the role of immune cells in corneal nerve maintenance during homeostasis and inflammation. Prog Retin Eye Res 2022;91:101105.
[4] Puri S, Kenyon BM, Hamrah P. Immunomodulatory role of neuropeptides in the cornea. Biomedicines 2022;10(8):1985.
[5] Liu J, Li Z. Resident innate immune cells in the cornea. Front Immunol 2021;12:620284.
[6] Doebel T, Voisin B, Nagao K. Langerhans cells - The macrophage in dendritic cell clothing. Trends Immunol 2017;38(11):817–28.
[7] Akhlaq A, Colon C, Cavalcanti BM, et al. Density and distribution of dendritiform cells in the peripheral cornea of healthy subjects using in vivo confocal microscopy. Ocul Surf 2022;26:157–65.
[8] Li M, Mittal SK, Foulsham W, et al. Mast cells contribute to the induction of ocular mucosal alloimmunity. Am J Transplant 2019;19(3):662–73.
[9] Liu J, Fu T, Song F, et al. Mast cells participate in corneal development in mice. Sci Rep 2015;5:17569.
[10] Epelman S, Lavine KJ, Randolph GJ. Origin and functions of tissue macrophages. Immunity 2014;41(1):21–35.
[11] Liu J, Xue Y, Dong D, et al. CCR2(-) and CCR2(+) corneal macrophages exhibit distinct characteristics and balance inflammatory responses after epithelial abrasion. Mucosal Immunol 2017;10(5):1145–59.
[12] Sun H, Sun C, Xiao W, et al. Tissue-resident lymphocytes : from adaptive to innate immunity. Cell Mol Immunol 2019;16(3):205–15.
[13] Li Z, Burns AR, Miller SB, et al. CCL20, gammadelta T cells, and IL-22 in corneal epithelial healing. FASEB J 2011;25(8):2659–68.

[14] Li Z, Burns AR, Rumbaut RE, et al. Gamma delta T cells are necessary for platelet and neutrophil accumulation in limbal vessels and efficient epithelial repair after corneal abrasion. Am J Pathol 2007;171(3):838–45.
[15] Colonna M. Innate lymphoid cells : diversity, plasticity, and unique functions in immunity. Immunity 2018;48(6):1104–17.
[16] Mousa HM, Saban DR, Perez VL. The cornea IV immunology, infection, neovascularization, and surgery chapter 1 : Corneal immunology. Exp Eye Res 2021;205, 108502.
[17] Palomar APD, Montolio A, Cegonino J, et al. The innate immune cell profile of the cornea predicts the onset of ocular surface inflammatory disorders. J Clin Med 2019;8(12):2110.
[18] Foulsham W, Coco G, Amouzegar A, et al. When clarity is crucial : regulating ocular surface immunity. Trends Immunol 2018;39(4):288–301.