

## ACQUISITIONS RECENTES EN IMMUNOLOGIE DE LA LÈPRE

**Ph. Lagrange\***

De nombreuses revues récentes ont fait le point des connaissances actuelles sur la complexité des réponses du système immunitaire qui se développent après l'infection par des mycobactéries. Ces connaissances sont issues dans leur grande majorité, de résultats obtenus avec des modèles expérimentaux animaux infectés par des mycobactéries cultivables pathogènes (*Mycobacterium tuberculosis*) ou opportunistes (*M. avium*), et de quelques études réalisées *ex vivo* à partir de patients atteints d'infections à mycobactéries (*M. tuberculosis*, *M. leprae*). Deux grands aspects de la réponse immunitaire antimycobactérienne ont été abordés. Le premier est relatif aux mécanismes potentiellement protecteurs, le second a trait aux variabilités des réponses immunologiques rencontrées chez les individus infectés exprimant des formes cliniques de la lèpre (formes lépromateuses et formes tuberculoïdes).

### Protection immune :

En ce qui concerne les mécanismes de la protection immune vis-à-vis des mycobactéries en général, et en partie vis-à-vis de *M. leprae*, les données récentes ont montré le rôle majeur joué par l'immunité à médiation cellulaire, sous tendue par les lymphocytes thymodépendants (appelés lymphocytes T). Parmi ces derniers, on a l'habitude de les classer en fonction de leurs marqueurs de surface (CD4+ et CD8+) et de leurs fonctions (démontrés *in vitro* et *in vivo*). Les lymphocytes T impliqués dans la protection acquise comprennent à la fois des lymphocytes CD4+ et des lymphocytes CD8+, chacune de ces sous-populations pouvant présenter à la fois des fonctions pro-inflammatoires induisant des granulomes et aussi des activités cytotoxiques. La voie classique d'induction des réponses cellulaires des lymphocytes T (CD4+ et CD8+) est liée à la reconnaissance des molécules étrangères d'origine protéique. Ces lymphocytes reconnaissent les antigènes peptidiques présentés obligatoirement par des cellules spécialisées appelées présentatrices d'antigènes (macrophages, cellules dendritiques). Cette reconnaissance se fait par l'intermédiaire des glycoprotéines membranaires, du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH), dites de classe II pour les lymphocytes T CD4+ et de classe I pour les lymphocytes T CD8+. Cette reconnaissance s'associe à d'autres molécules d'adhésion cellulaire pour entraîner l'activation des lymphocytes T et la production de cytokines. Les effecteurs cellulaires, ayant reconnu les antigènes bactériens, ont soit une activité indirecte par la production de cytokines (Interféron  $\gamma$ , TNF a...) qui induisent l'activité bactéricide des macrophages ou soit une activité directe par la libération de molécules cytolytiques (Perforine, Granzyme B). Les premiers médiateurs moléculaires sont aussi capables d'induire la formation de granulomes accumulant des cellules monocytaires à forte capacité bactéricide ou bactériostatique ce qui entraîne la stérilisation des foyers infectieux. Les seconds médiateurs cytolytiques sont délivrés dans les espaces de liaison entre les lymphocytes T et les macrophages infectés, ils entraînent la lyse de ces cellules. Les mycobactéries vivantes sont libérées, elles seront ensuite phagocytées et tuées par les monocytes activés recrutés localement.

Une autre voie d'activation des lymphocytes T a été récemment décrite. Elle concerne la reconnaissance par certaines sous-populations lymphocytaires, d'antigènes lipidiques (ac. mycoliques, Lipoarabinomannane) reconnus par l'intermédiaire de molécules appelés CD1, exprimés par les macrophages et les cellules dendritiques situées dans les zones paracorticales des ganglions lymphatiques drainants. Ces lymphocytes activés (CD8+, ou CD4-CD8-) ont des capacités cytolytiques, mis en évidence *in vitro*. Cette cytolyse est associée à la réduction de la viabilité des mycobactéries infectantes au sein même des macrophages par un peptide bactéricide : la granulysine. Cette deuxième voie pourrait avoir un rôle important, car il a été montré qu'il existait une diminution significative d'expression des molécules CD1 dans les lésions périphériques des patients lépromateux par rapport à celles des patients tuberculoïdes.

### Variabilités des réponses immunitaires :

La lèpre est une maladie infectieuse chronique présentant un spectre immuno-clinique caractéristique. L'analyse des réponses immunologiques humorales et cellulaires a montré que le spectre immunologique pouvait en première approximation correspondre aux formes cliniques avec deux pôles opposés liés entre eux par des formes instables de polarité évolutive vers l'un ou l'autre pôle. Le pôle lépromateux associe les formes disséminées avec une grande prolifération bacillaire, une absence de réponse cellulaire T granulomateuse, et une grande fréquence de production d'anticorps (IgG et IgM) spécifiques de glycolipides (PGL). A l'opposé, le pôle tuberculoïde est caractérisé par une absence de prolifération bacillaire, un granulome lymphocytaire T pathologique et une faible production d'anticorps. Ces deux pôles pourraient correspondre, comme l'a montré récemment l'équipe de Modlin, à une dichotomie des fonctions des lymphocytes T CD4 et CD8, classés en réponses de type 1 ou de type 2, suivant la polarité des réponses en médiateurs pro-inflammatoires ou anti-inflammatoire (type 1 : Interféron  $\gamma$ , TNF a ; type 2 : IL4, IL10). Les lymphocytes T retrouvés au niveau des

lésions lépromateuses sont en grande majorité de type 2, ceux des lésions tuberculoïdes de type 1, aucune dichotomie par contre n'était retrouvée pour les cellules sanguines circulantes. Cette séparation polaire des lymphocytes T présents au niveau des lésions spectrales confirme l'importance du rôle des cytokines de type 1 (INF  $\gamma$  et TNF $\alpha$ ) dans les mécanismes immunopathologiques des formes tuberculoïdes, leur absence étant associée à la prédominance des cytokines de type 2 sans que l'on sache réellement si elles sont la cause ou la conséquence de la non-réponse protectrice des formes lépromateuses. L'analyse in situ des lésions au cours des thérapeutiques antimycobactériennes semble indiquer une diminution de la prédominance des cytokines de Type 2 avec dans certains cas (réactions reverses) une restauration de la production des cytokines de type 1. Ceci tendrait à montrer le rôle important de la réplication bactérienne, sur la régulation des réponses Th1-Th2. Néanmoins, il est possible que d'autres mécanismes de régulation des réponses dichotomiques des formes polaires lépromateuses et tuberculoïdes existent, si l'on considère séparément les réponses des sujets présentant une réponse polaire de celles des sujets présentant une lèpre borderline instable. En effet, nous avons montré récemment que la vaccination par le BCG reconnue pour être inductrice de lymphocytes de type 1 semblait n'être efficace que vis à vis des formes borderline de la lèpre, et non vis à vis des formes polaires lépromateuses. Ceci pourrait indiquer d'autres mécanismes de la régulation négative pour expliquer l'absence de réponse immune dans les formes polaires. Il est possible que cela puisse avoir une influence sur l'efficacité plus ou moins grande à long terme de la chimiothérapie, comme cela avait été évoqué dans la tuberculose expérimentale.

\*Service de Microbiologie  
Hôpital Saint-Louis- PARIS