médecine/sciences 1997 ; 13 : 113-14

Immunologie

Rôle du ligand CD40 dans l'induction des molécules de co-activation B7

Le déficit en ligand de la molécule d'activation CD40 des lymphocytes est responsable, chez l'homme, du syndrome de déficit immunitaire lié à l'X avec augmentation des immunoglobulines M [1]. Les souris dont les deux allèles du gène codant pour ce ligand de CD40 ont été invalidés par recombinaison homologue ont, elles aussi, un syndrome de déficit immunitaire avec absence de centre germinatif dans les ganglions, sensibilité à l'infection par des leishmanies et défaut dans l'activation T lymphocytaire spécifique de l'antigène. Ces caractéristiques indiquent que le ligand de CD40 est également indispensable à la réponse immunitaire de type T. Deux équipes américaines, utilisant des modèles tout différents, viennent d'établir que la présence du ligand de CD40 à la surface des lymphocytes T auxiliaires CD4 était indispensable pour activer l'expression du signal de co-activation B7 *(m/s n°1, vol. 12, p. 119)* à la membrane des cellules présentatrices d'antigène (CPA) qui synthétisent aussi le récepteur CD40, de la famille des récepteurs du TNF. Ces cellules présentatrices d'antigène peuvent alors activer les lymphocytes T CD4 grâce à l'interaction entre B7 et CD28 [2]. Yang et Wilson, de Philadelphie (PA, USA) ont utilisé, pour parvenir à ce résultat, le modèle de la réponse immunitaire à des vecteurs adénoviraux de thérapie génique. Un transgène véhiculé par de tels vecteurs, lorsqu'il est injecté par voie intraveineuse à une souris immunocompétente, est exprimé dans la majorité des hépatocytes, puis cette expression disparaît au bout de trois semaines, parallèlement à une très importante réponse immune. Cependant, cette extinction de l'expression du transgène ne survient pas à la troisième semaine chez des souris déficientes en ligand de CD40 [3]. Chez ces souris, contrairement à des animaux normaux, l'injection de l'adénovirus n'entraîne pas d'augmentation de l'expression de la molécule de co-activation B7-2. Cependant, la stimulation du récepteur CD40 à l'aide d'un anticorps agoniste permet de restaurer la réponse immunitaire anti-adénovirale.

Grewal *et al.* (New Haven, CT, USA) ont, de leur côté, utilisé le modèle de l'induction d'une encéphalomyélite allergique expérimentale chez des souris transgéniques, dont la majorité des lymphocytes T exprime un récepteur TCR spécifique d'un peptide de la protéine basique de la myéline. Chez ces souris, la stimulation par cet antigène entraîne les symptômes de l'encéphalomyélite alors que les souris déficientes en ligand de CD40 en sont protégées.

Cependant, si ces souris déficientes reçoivent une injection de cellules présentatrices d'antigène synthétisant de manière constitutive la molécule de co-activation B7-1, la sensibilité à la stimulation antigénique est restaurée et les animaux présentent les symptômes de l'encéphalomyélite [4]. Ainsi est mis en évidence un jeu de ping-pong entre les cellules auxiliaires CD4 et les cellules présenta-

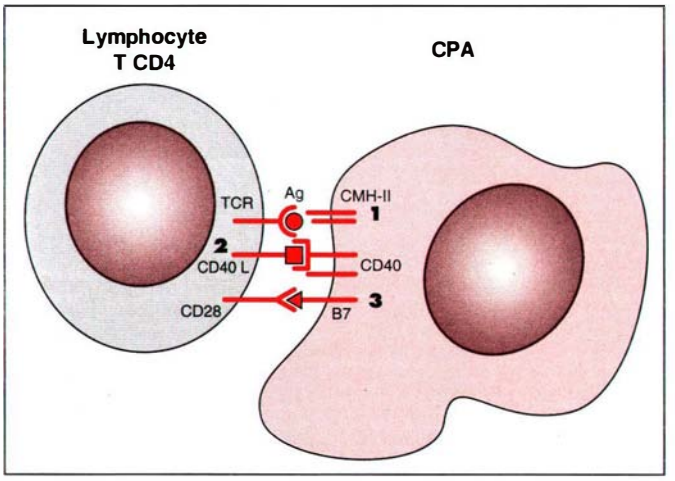

Figure 1. ***Activation séquentielle réciproque d'une cellule présentatrice d'antigène et d'un lymphocyte T CD4.*** *(1) Un lymphocyte T CD4 reconnaît un épitope antigénique (Ag) présenté par une cellule présentatrice d'antigène (CPA) dans le contexte d'une molécule du CMH de classe II (CMH-II). (2) Ainsi «préactivé», ce lymphocyte synthétise le ligand de CD40 (CD40L) qui, à la membrane, stimule le récepteur CD40 de la CPA. 3) Celle-ci, suractivée, exprime B7 qui achève d'activer le lymphocyte T en interagissant avec CD28.*

trices d'antigène *(figure 1)*. En effet, ces dernières peuvent commencer à activer des lymphocytes T CD4 qui vont ainsi synthétiser le ligand de CD40; ce dernier va alors interagir avec la molécule CD40 de la membrane de la cellule présentatrice d'antigène qui, en réaction, va synthétiser la molécule de co-activation B7, capable elle-même de terminer l'activation du lymphocyte T auxiliaire T CD4 en interagissant avec la molécule CD28 présente à sa surface. Cette dernière étape d'activation est nécessaire pour rendre les lymphocytes T CD4 «encéphalitogènes».

A.K.

1. Di Santo JP, De Saint-Basile G. Une anomalie du gène codant pour le ligand de CD40 est responsable du déficit immunitaire caractérisé par une hyper-IgM liée à l'X chez l'homme. *Med Sci* 1993; 9: 456-9.
2. Hérold C, Elhabazi A, Bensussan A, Boumsell L. Implication des molécules «CD» dans la transmission des signaux d'activation des lymphocytes T. *Med Sci* 1995; 11: 669-80.
3. Yang Y, Wilson JM. CD40 ligand-dependent T cell activation: requirement of B7-CD28 signalling through CD40. *Science* 1996; 273: 1862-4.
4. Grewal IS, Foellmer HG, Grewal KD, Xu J, Hardardottir F, Baron JL, Janeway CA, Flavell RA. Requirement for CD40 ligand in costimulation induction, T cell activation, and experimental allergic encephalomyelitis. *Science* 1996; 273: 1864-7.

Cours de sexologie

Hôpital Necker

161, rue de Sèvres, 75015 Paris, France

• *Mardi 7 janvier 1997 à 20 h 30*
Aspects juridiques et sexualité déviante

• *Mardi 4 février 1997 à 20 h 30*
Conduites sexuelles, SIDA et MST

• *Mardi 4 mars 1997 à 20 h 30*
Conduites sexuelles et grossesse

La 12e journée de l'EFS de Paris Necker aura lieu

• *Le samedi 25 janvier 1997*
sur le thème Sexuel et jeunesse

Pour tous renseignements s'adresser à:
Madame Claire Gellman-Barroux
École Française de Sexologie
3, rue Copernic
75116 Paris, France
Tél.: 01 47 27 96 67
Fax: 01 47 04 40 54

BRÈVES

Prévention d'un diabète auto-immun expérimental par l'insuline orale. Les potentialités immunosuppressive de l'ingestion d'antigènes par voie orale sont maintenant bien documentées [1]. On pense que ces mécanismes sont impliqués dans la tolérance aux antigènes alimentaires. Il faut d'ailleurs noter que ce phénomène permet de rendre un peu sceptique quant aux perspectives très larges d'une vaccination à l'aide d'aliments transgéniques synthétisant l'antigène vaccinant. Cependant, ces phénomènes sont potentiellement très intéressants et conduisent à des tentatives de traitement ou de prévention de maladies auto-immunes. Expérimentalement, des résultats ont été obtenus dans différents modèles de ces affections: l'encéphalite allergique expérimentale, qui peut être inhibée par l'ingestion de myéline [2]; l'arthrite au collagène prévenue par ingestion de collagène de type 2 [3]; le diabète de type I, prévenu par ingestion d'insuline [4]. Forts de ces expériences, plusieurs essais cliniques ont été entrepris dans la sclérose en plaque et le diabète. Le laboratoire de M.A. Oldstone *et al.* (La Jolla, CA, USA) montre maintenant que cette stratégie peut même être efficace en utilisant un antigène différent de celui qui provoque la réaction auto-immune. Ces auteurs étudient en effet un modèle de souris transgénique exprimant la nucléoprotéine du virus de la choriomeningite lymphocytaire sous le contrôle des séquences régulatrices du gène de l'insuline. Lorsque ces souris transgéniques sont infectées par le virus, la réaction immunologique dirigée contre les cellules β de Langerhans entraîne un diabète. Ce dernier peut être évité dans 50% des cas par un traitement oral par l'insuline [5]. Cela signifie que, même si la première agression immunologique des cellules endocrines du pancréas est provoquée par la réaction contre la nucléoprotéine virale, une auto-immunisation secondaire contre l'insuline pourrait jouer un rôle dans la progression des lésions du pancréas endocrine. La leçon de ce travail est que la stratégie de la tolérisation immunologique spécifique par administration orale de l'antigène ne nécessite pas obligatoirement d'utiliser la molécule responsable de l'agression immunologique déclenchant la maladie; un autre antigène, impliqué dans la cascade de phénomènes d'auto-immunisation survenant après ce premier événement immunologique, peut également être efficace.

[1. Weiner HL, *et al. Annu Rev Immunol* 1994; 12: 809-37.]
[2. Withacre CC, *et al. J Immunol* 1991; 147: 2155-63.]
[3. Trentham D, *et al. Science* 1993; 261: 1727-36.]
[4. Bowman MA, *et al. Immunol Today* 1994; 15: 115-20.]
[5. Van Herrath MG, *et al. J Clin Invest* 1996; 98: 1324-31.]

COMMUNIQUÉ

Les douleurs et leurs traitements
Le chemin parcouru, une œuvre à poursuivre

du samedi 25 janvier 1997 (15 h) au dimanche 26 janvier (17 h)

Une meilleure connaissance de la douleur et de l'extrême complexité de ses manifestations permet de renouveler aujourd'hui le projet thérapeutique de son soulagement. Peut-on parler de la naissance d'une spécialité nouvelle? Si oui, quels en sont les enjeux pour demain?

Isabelle Baszanger, *Sociologue au Cnrs.*
Dr Jean-François Doubrère, *Centre d'évaluation et de traitement de la douleur. Hôpital Saint-Antoine, Paris.*
Dr François Larue, *Service de Consultation et traitement de la douleur. Hôpital International de Paris.*
Bernard Matray, *Département d'Éthique Biomédicale. Centre Sèvres, Paris.*
Dr Régis Patte, *Médecin coordinateur de l'Hospitalisation à domicile de l'Assistance Publique de Paris.*

Pour tous renseignements: Les Fontaines
BP 219 – 60631 Chantilly Cedex, France – Tél.: 03 44 67 12 60 – Fax: 03 44 67 12 61

Des malades immunodéprimés déficients en recombinase. La recombinaison des segments géniques codant pour les immunoglobulines et pour les récepteurs de l'antigène des lymphocytes T (TCR) nécessite la présence de deux recombinases, RAG-1 et RAG-2 *(m/s n°8, vol. 6, p. 820)*. Chez la souris, l'inactivation des gènes *Rag-1* ou *Rag-2* par recombinaison homologue conduit à un déficit immunitaire combiné sévère [1]. Chez l'homme, il existe plusieurs formes génétiques de syndromes de déficience immunitaire combinée sévère, les uns avec présence de lymphocytes B et les autres dépourvus de ces lymphocytes. Le premier groupe, le plus fréquent (70 % des cas), peut être dû au déficit en chaîne γ des récepteurs des interleukines 2, 4, 7, 9 et 15; à un déficit en adénosine désaminase ou en nucléoside phosphorylase; à une anomalie de la présentation des molécules de classe II du CMH; à un défaut de production de l'interleukine 2; et, enfin, à une anomalie du complexe TCR/CD3 ou de la voie de transmission du signal issu de ce complexe. Cependant, chez 30 % des malades souffrant de ce déficit immunitaire combiné sévère, les lymphocytes B sont totalement absents et la symptomatologie est particulièrement dramatique. Sur 14 malades de ce type, Schwarz *et al.*, associant des chercheurs allemands, américains et suisses, ont détecté 4 mutations du gène *RAG-1* et 3 mutations du gène *RAG-2*, deux de ces derniers malades, de la même famille, ayant la même mutation [2]. Par conséquent, environ la moitié de ces déficits immunitaires avec absence de lymphocytes B pourrait être liée à des mutations des gènes *RAG* codant pour les recombinases indispensables aux réarrangements des gènes d'immunoglobuline et de TCR. L'absence de ces réarrangements bloque totalement la différenciation en lymphocytes T aussi bien que B, expliquant ainsi aisément la gravité du déficit immunitaire.

[1. Sigaux F. *Med Sci* 1994; 10: 995-1005.]
[2. Schwarz K, *et al. Science* 1996; 274: 97-9.]

La chaîne invariante contrôle la différenciation des lymphocytes B. La chaîne invariante est une protéine chaperon qui s'associe aux protéines du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH-II) dans le réticulum endoplasmique et les dirige dans la voie d'endocytose [1]. Sa dégradation rapide dans les vésicules d'endocytose libère le CMH-II qui peut alors capter des peptides, les transporter jusqu'à la surface cellulaire et les présenter aux lymphocytes T CD4. En jouant le rôle de chaperon moléculaire, la chaîne invariante favorise la présentation au système immunitaire des peptides provenant de la dégradation des protéines internalisées. Un rôle nouveau de la chaîne invariante (Ii) dans le développement et la fonction des lymphocytes B vient d'être démontré à partir de souris $Ii^{-/-}$ obtenues par recombinaison homologue [2]. Les lymphocytes B des souris $Ii^{-/-}$ ne répondent ni à un antigène dépendant des lymphocytes T ni à un antigène indépendant, alors que les lymphocytes B des souris $CMH\text{-}II^{-/-}$ qui synthétisent la chaîne invariante et qui ont le même nombre de lymphocytes T CD4 que les souris $Ii^{-/-}$ répondent bien au même antigène indépendant des lymphocytes T. L'augmentation du nombre de lymphocytes B dans les ganglions habituellement obtenue après immunisation n'est plus observée ches les souris $Ii^{-/-}$. Il existe donc un défaut, à la fois dans la production d'anticorps et dans la capacité de prolifération des lymphocytes B des souris $Ii^{-/-}$. En fait, les lymphocytes B des souris $Ii^{-/-}$ ont un phénotype de cellules B immatures. Le blocage dans la différenciation des lymphocytes B est une caractéristique intrinsèque des lymphocytes B qui est corrélée à la quantité de chaîne invariante synthétisée. Ce travail montre qu'une étape dans la différenciation des lymphocytes B est contrôlée par la chaîne invariante mais le mécanisme de ce contrôle reste à élucider.

[1. Viville S, Rabourdin-Combe C. *Med Sci* 1994; 10: 163-70.]
[2. Shachan I, Flavell RA. *Science* 1996; 274: 106-8.]

LE COMITÉ CONSULTATIF NATIONAL D'ÉTHIQUE POUR LES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ

a été créé en 1983 par le président de la République et est désormais inscrit dans la loi. Il rassemble une quarantaine de membres venant d'horizons très variés, qui réfléchissent aux dangers que les avancées de la science peuvent susciter. Organisme purement consultatif, sa mission est de « donner des avis sur les problèmes éthiques soulevés par les progrès de la connaissance dans les domaines de la biologie, de la médecine et de la santé et de publier des recommandations sur ces sujets ».

- Le Comité souhaitant participer à l'information du public et de toutes les professions intéressées publie, chaque trimestre, **« Les Cahiers du Comité consultatif national d'éthique »**.
- Chaque numéro des **« Cahiers du Comité »** est centré sur un thème ayant fait l'objet d'un avis récent du Comité. Il diffuse le texte intégral de l'avis accompagné de son rapport. Il présente une bibliographie, une étude de la situation à l'étranger et de libres propos d'intervenants extérieurs au Comité. Cette présentation des travaux du Comité faisant place à des données internationales, à de libres opinions permet d'avoir une appréciation plus globale des problèmes abordés.

L'abonnement aux « Cahiers du Comité consultatif national d'éthique » (4 numéros par an) est de 185 F.

Pour tout renseignement, s'adresser à madame Anne Bernard au Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé, 71, rue Saint-Dominique, 75007 Paris. Tél. : 01 44 42 48 52/53 - Fax : 01 44 42 48 48.