

■■■■ **Des malades immunodéprimés déficients en recombinaison.** 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 recombinaisons, 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 homologe 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 recombinaisons 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-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 chez 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. Vville 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.