

Le réseau idiotypique et la sélection isotypique

Incidence sur la mise au point d'un protocole vaccinal

Claude Auriault
Florence Velge-Roussel
Christine Mazingue
André Capron

L'importance de la réponse anticorps d'isotype IgE dans l'immunité protectrice contre *Schistosoma mansoni*, parasite responsable de la bilharziose ou schistosomiase, est clairement démontrée. Dès lors, une stratégie vaccinale contre la bilharziose doit s'appuyer, au moins en partie, sur l'établissement d'une réponse IgE spécifique durable. Des études expérimentales réalisées chez le rat ont permis de montrer que le réseau idiotypique concourt à la production d'anticorps anti-idiotypes d'isotype IgE, ayant les mêmes propriétés fonctionnelles et le même pouvoir protecteur que les anticorps IgE spécifiques d'antigènes de schistosome, et que les cellules T anti-idiotypes jouent un rôle crucial dans l'induction de cette réponse. Le réseau idiotypique peut ainsi perpétuer une réponse immunitaire impliquée dans les mécanismes de protection vis-à-vis de l'infection parasitaire.

ADRESSES

C. Auriault : docteur ès sciences, directeur de recherche au Cnrs, responsable du groupe « Induction cellulaire et régulation de la réponse immunitaire ».

C. Mazingue : docteur ès sciences, chargée de recherche à l'Inserm.

A. Capron : docteur en médecine, professeur d'immunologie à l'université de Lille II, directeur de l'unité mixte Inserm U. 167 - Cnrs 624. Inserm U. 167 - Cnrs 624, Institut Pasteur, 1, rue du Pr-A.-Calmette, 59019 Lille Cedex, France.

F. Velge-Roussel : docteur de l'université de Lille-I. Inra, centre de recherche de Tours, 37380 Nouzilly, France.

Les travaux initiaux de Oudin *et al.* [1] et Kunkel *et al.* [2] ont démontré que les immunoglobulines possèdent des déterminants antigéniques localisés dans leurs domaines variables. L'ensemble de ces déterminants antigéniques individuels (idiotopes) constitue l'idiotype de l'anticorps. Ces déterminants idiotypiques peuvent susciter la production d'anticorps anti-idiotypes, ce qui soulève de nombreuses questions concernant le rôle de ce système dans la modulation de la réponse immuni-

taire. Ainsi chaque molécule d'anticorps Ac1 porte des déterminants idiotypiques qui lui sont propres, capables d'induire la production d'anticorps Ac2 qui le reconnaissent spécifiquement. Ces anticorps Ac2 portent eux-mêmes leurs propres déterminants idiotypiques qui, à leur tour, pourront conduire à la production d'anticorps Ac3 qui par la suite seront reconnus par des anticorps Ac4, etc. (*m/s*, suppl. au n° 1, vol. 5, p. 13).

Certains de ces anticorps, dénommés Ac2 β , peuvent mimer et jouer le rôle

RÉFÉRENCES

1. Oudin J, Michel M. Une nouvelle forme d'allotypie des globulines du sérum de lapin apparemment liée à la fonction et à la spécificité d'anticorps. *CR Acad Sci* 1963 ; 257 : 805-8.
2. Kuntel HG, Mannick M, Williams RC. Individual antigenic specificities of isolated antibodies. *Science* 1963 ; 140 : 1218-9.
3. Jerne NK. Toward a network theory of the immune system. *Ann Immunol* 1974 ; 125C : 373-89.
4. Rees ADM, Scoging A, Dobson N, et al. T-cell activation by anti-idiotypic antibody : mechanism of interaction with antigen reactive T cells. *Eur J Immunol* 1987 ; 17 : 197-201.
5. Mozes E, Zinger H. Characterization and biologic activities of an anti-idiotypic specific T-cell line and its derived clones. *J Immunol* 1988 ; 139 : 3564-9.
6. Lima MS, Gazzinelli G, Nascimento E, Carvalhopana J, Montesano MA, Colley DG. Immune responses during human schistosomiasis mansoni. Evidence for anti-idiotypic T lymphocyte responsiveness. *J Clin Invest* 1986 ; 78 : 983-8.
7. Gazzinelli RT, Morato MJ, Nunes RMB, Cancado JR, Brener Z, Gazzinelli G. Idiotype stimulation of T lymphocytes from Trypanosoma cruzi-infected patients. *J Immunol* 1988 ; 140 : 3167-72.
8. Janeway CA, Rojo JJ, Dunn E, Bottomly K. Idiotypic interactions between B- and T-lymphocyte receptors. In : Osterhaus A, Uytendaele F, eds. *Idiotype Networks in Biology and Medicine*. Amsterdam : Excerpta Medica, 1989 : 125-32.
9. Sher A, Hiény S, James SL, Asofsky R. Mechanisms of protective immunity against *Schistosoma mansoni* infection in mice vaccinated with irradiated cercariae. *J Immunol* 1982 ; 28 : 1880-6.
10. Capron A, Dessaint JP, Capron M, Bazin H. Specific IgE antibodies in immune adherence of normal macrophages to *Schistosoma mansoni* schistosomules. *Nature* 1975 ; 253 : 474-5.
11. Capron M, Capron A, Torpier G, Bazin H, Bout D, Joseph M. Eosinophil-dependent cytotoxicity in rat schistosomiasis. Involvement of IgG2a antibody and role of mast cells. *Eur J Immunol* 1978 ; 8 : 127-33.
12. Joseph M, Auriault C, Capron A, Vornig H, Viens P. A new function for platelet IgE-dependent killing of schistosomes. *Nature* 1983 ; 303 : 810-2.

fonctionnel de l'antigène initial. Ils sont appelés anticorps anti-image interne de l'antigène, et peuvent susciter différents effets modulateurs. C'est à partir de ces observations que Jerne a proposé la théorie des réseaux idiotypiques et émis l'hypothèse que ces anticorps jouent un rôle dans le maintien de l'homéostasie du système immunitaire [3].

En l'absence d'antigènes, les anticorps anti-idiotypiques Ac2 β pourraient être des ligands spécifiques, susceptibles d'activer ou de réactiver les lymphocytes B. Des travaux plus récents ont montré que les lymphocytes T participent au réseau idiotypique au même titre que les anticorps [4, 5]. Ainsi, des lymphocytes T anti-idiotypes ont été mis en évidence dans différents modèles et, en particulier, dans les parasitoses [6, 7].

On peut émettre l'hypothèse que des anticorps et des lymphocytes T anti-idiotypes sont présents dans le sérum et les tissus pendant de longues périodes, puisque chaque génération d'anticorps et de lymphocytes T donne naissance à une génération complémentaire et ainsi de suite. On devrait ainsi observer, en alternance, des anticorps de la génération des anti-idiotypes inducteurs (Ac2, Ac4, Ac6, etc.), et des anticorps anti-idiotypes effecteurs (Ac3, Ac5, Ac7, etc.) partageant les mêmes propriétés que la première génération d'anticorps (Ac1) produite après l'induction antigénique. Cela, bien sûr, jusqu'à ce que le réseau idiotypique dégénère (figure 1). En outre, à chaque génération d'anticorps devraient être associés des lymphocytes T de spécificité correspondante. L'implication du réseau idiotypique dans des mécanismes de suppression ou de stimulation de la réponse immunitaire a été clairement établie dans plusieurs modèles expérimentaux [5, 8]. Lors d'infections bactériennes, virales ou parasitaires et au cours des processus immunopathologiques impliquant la réponse humorale de façon prépondérante, la phase effectrice fait souvent intervenir des anticorps d'isotypes particuliers. Se posait donc la question du maintien de la sélection des isotypes effecteurs au cours de la cascade idiotypique. Les éléments de réponse apportés par l'étude de la schistosomiasis expérimentale du rat

seront décrits dans la suite de cet article.

Production d'IgE et mécanismes protecteurs vis-à-vis de *Schistosoma mansoni*

Les différents travaux effectués dans le but de développer un vaccin contre la schistosomiasis nous ont amenés à étudier les mécanismes immunitaires mis en œuvre au cours de cette importante maladie parasitaire qui atteint 200 millions de patients à travers le monde. Bien que, globalement, l'ensemble des équipes travaillant dans le domaine de l'immunologie de la schistosomiasis s'accordent à dire que l'immunité protectrice est contrôlée par des sous-populations lymphocytaires T CD4⁺, deux types de réponses protectrices peuvent être mis en évidence selon le modèle expérimental utilisé. L'un, caractérisé chez la souris (qui est un hôte permissif), souligne le rôle important joué par des phagocytes activés par l'interféron γ produit par des lymphocytes T activés au cours de l'infection [9]. Dans la schistosomiasis expérimentale du rat (hôte semi-permissif, c'est-à-dire qui peut être infecté mais qui rejette ultérieurement les parasites), nous avons montré qu'après ré-infection l'immunité anti-schistosome dépend de mécanismes larvicides à médiation cellulaire (ADCC, *antibody-dependent cytotoxicity*), impliquant des populations de cellules inflammatoires (macrophages [10], éosinophiles [11] et plaquettes [12]) et des anticorps anaphylactiques, en particulier de type IgE. Des études récentes réalisées, chez l'homme, en Gambie [13] et au Brésil [14] ont également démontré l'importance du rôle joué par les IgE dans l'immunité protectrice. Ainsi, l'état de résistance à la ré-infection par schistosome, après traitement chimiothérapeutique, est directement corrélié à l'âge des patients et à la présence d'IgE sériques spécifiques. L'immunité dépendante des IgE, mise en évidence initialement chez le rat, est ainsi confirmée chez l'homme, ce qui suggère, d'une part, que le rat est un modèle pertinent pour étudier l'induction et la

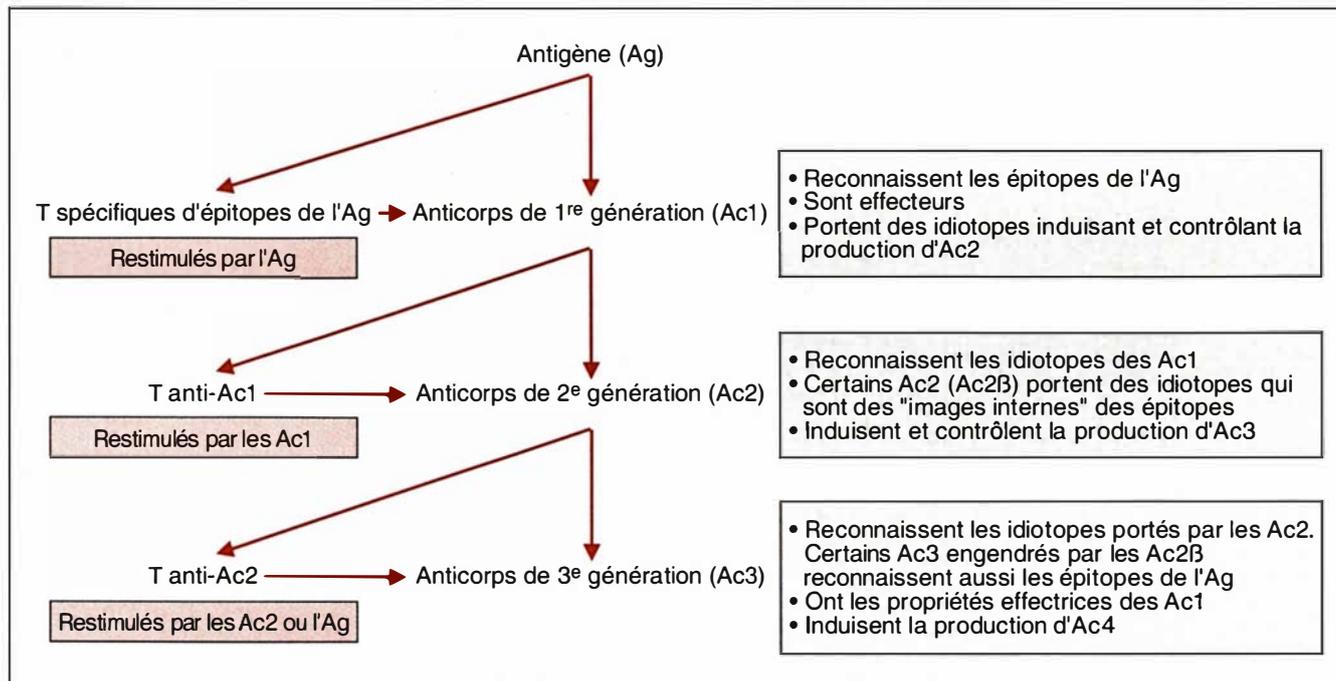


Figure 1. **Les anticorps et lymphocytes T du réseau idiotypique.** Les Ac2 sont les anticorps anti-idiotypes, par conséquent des images de l'antigène de 26/56 kDa.

régulation de la production d'IgE protectrices, et, d'autre part, qu'une stratégie vaccinale contre la schistosomiase doit s'appuyer, au moins en partie, sur l'établissement d'une réponse IgE durable.

On peut admettre, comme hypothèse de travail, que le maintien et/ou la mémoire à long terme d'une réponse IgE spécifique nécessite une restimulation constante des lymphocytes B (Be) producteurs, même après le catabolisme de l'antigène par lequel ils ont été stimulés. De plus, des sous-populations lymphocytaires T, directement ou indirectement impliquées dans la croissance et la différenciation des cellules B doivent, elles aussi, pouvoir être activées de manière permanente pour synthétiser et sécréter des lymphokines comme l'IL-4 par exemple, dont le rôle a été décrit dans l'induction de la réponse IgE [15]. Des anticorps anti-idiotypes Ac2β (et Ac4β, Ac6β...) pourraient être des ligands spécifiques susceptibles de jouer ce rôle et de permettre la production d'anticorps effecteurs Ac3 (Ac5,

Ac7...) parmi lesquels se trouveraient des IgE capables de détruire les larves de schistosomes.

Caractérisation des antigènes cibles des IgE et confection d'un anticorps monoclonal d'isotype IgE

L'étude des antigènes excrétés/sécrétés (SRP*) par les larves de schistosomes (schistosomules) a révélé que des antigènes cibles majeures des IgE sont libérés par le parasite. De plus, l'injection de SRP à des rats, à raison de 1 à 2 µg de protéines, en absence de tout adjuvant entraîne néanmoins une importante production d'IgE (Ac1). Les IgE produites sont cytotoxiques *in vitro* vis-à-vis des schistosomules en présence des différentes cellules effectrices [16] et peuvent conférer une protection significative *in vivo* lorsqu'elles sont injectées à des rats infectés [17]. La réponse IgE anti-SRP est restreinte en fait à trois protéines de 22, 26 et

56 kDa alors que beaucoup d'autres antigènes sont présents dans cette préparation.

Un anticorps monoclonal IgE de rat (B48/14), spécifique d'un épitope partagé par les antigènes 26 et 56 kDa, capable de reproduire les propriétés protectrices *in vitro* et *in vivo* d'un sérum anti-SRP, a pu être obtenu [18]. L'anticorps B48/14 est donc un outil idéal pour analyser la réponse anti-idiotypique chez le rat LOU et évaluer le rôle du réseau idiotypique sur la production d'anticorps effecteurs d'isotype IgE.

Production d'anticorps IgE protecteurs de 3^e génération (Ac3)

L'injection de l'hybridome B48/14 (Ac1) réalisée chez des rats LOU entraîne la production d'anticorps de type Ac2 dans un premier temps, suivie de la production d'Ac3, 50 à 70 jours après l'injection initiale [19]. Ces Ac3 sont caractérisés par le fait qu'ils se lient à un extrait antigénique brut de schistosome alors que les animaux n'ont, bien sûr, jamais été

* SRP : schistosomula released products.

RÉFÉRENCES

13. Hagan P, Blumenthal UJ, Dunn D, Simpson AJG, Wilkins HA. Human IgE, IgG4 and resistance to reinfection with *Schistosoma haematobium*. *Nature* 1991 ; 349 : 243-5.
14. Dessein A, Rihet P, Demeure C, et al. Facteurs génétiques et immunologiques déterminant la résistance à la bilharziose en région d'endémie. *médecine/sciences* 1992 ; 8 : 108-18.
15. Snapper CM, Finkelman FD, Paul WE. Differential regulation of IgG1 and IgE synthesis by interleukin 4. *J Exp Med* 1988 ; 167 : 183-91.
16. Auriault C, Damonville M, Verwaerde C, et al. Rat IgE directed against schistosomula released products is cytotoxic for *Schistosoma mansoni* schistosomula *in vitro*. *Eur J Immunol* 1984 ; 14 : 132-8.
17. Damonville M, Auriault C, Verwaerde C, Delanoye A, Pierce RJ, Capron A. Protection against experimental *Schistosoma mansoni* schistosomiasis achieved by immunization with schistosomula released products antigens (SRP-A) : role of IgE antibodies. *Clin Exp Immunol* 1986 ; 65 : 244-52.
18. Verwaerde C, Joseph M, Capron M, et al. Functional properties of a rat monoclonal IgE antibody specific for *Schistosoma mansoni*. *J Immunol* 1987 ; 138 : 4441-6.
19. Velge-Roussel F, Verwaerde C, Grzych JM, Auriault C, Capron A. Protective effects of anti-idiotypic IgE antibodies obtained from an IgE monoclonal antibody specific for a 26-kD *Schistosoma mansoni* antigen. *J Immunol* 1989 ; 142 : 2527-32.
20. Velge-Roussel F, Auriault C, Mazingue C, Capron A. Functional analysis of a T-cell line specific for anti-idiotypic antibodies to a *Schistosoma mansoni* protective epitope 1. Role in the anti-S-mansoni antibody response. *J Immunol* 1991 ; 147 : 3960-6.
21. Damonville M, Velge F, Verwaerde C, Pestel J, Auriault C, Capron A. Generation and functional analysis of T-cell lines and clones specific for schistosomula released products (SRP-A). *Clin Exp Immunol* 1987 ; 69 : 299-307.
22. Velge-Roussel F, Auriault C, Damonville M, Capron A. Functional analysis of a T-cell line specific for anti-idiotypic antibodies to a *Schistosoma mansoni* protective epitope. 2. Induction of protective immunity in experimental rat schistosomiasis. *J Immunol* 1991 ; 147 : 3967-72.
23. Grzych JM, Capron M, Lambert PH, Dissous C, Torres S, Capron A. An idiotype vaccine against experimental schistosomiasis. *Nature* 1986 ; 316 : 74-6.

préalablement en contact avec le parasite et qu'ils ne produisent pas ces anticorps avant injection de l'IgE monoclonale. L'analyse qualitative de la réponse Ac3 permet de mettre en évidence deux vagues successives d'anticorps Ac3, la première constituée par des IgG, la seconde par des IgE (figure 2, p. 544) ; les deux isotypes reconnaissent exclusivement les molécules de 26 et 56 kDa d'après l'analyse des immuno-empreintes réalisées à partir d'un homogénat total de schistosomes. Les IgE produites sont cytotoxiques vis-à-vis des schistosomules lorsque des plaquettes sanguines sont les cellules effectrices, alors que les IgG tuent les larves en présence d'éosinophiles. Le transfert passif, à des rats, des fractions sériques Ac3 enrichies en IgG ou en IgE, les protège partiellement d'une infection expérimentale.

Ainsi, l'anticorps monoclonal IgE B48/14 est à l'origine, *via* le réseau idiotypique, de la production d'anticorps IgG et surtout IgE de même spécificité que la sienne, fonctionnels *in vitro* et *in vivo*, et pouvant être impliqués dans les mécanismes de protection.

Les questions qui se posaient à ce stade étaient de savoir, d'une part, si la production de ces anticorps de troisième génération était sous le contrôle de lymphocytes T spécifiques des Ac2, et, d'autre part, si ces lym-

phocytes T pouvaient jouer un rôle dans la sélection des isotypes produits ?

Production de lymphocytes T anti-Ac2 fonctionnels

Des anticorps Ac2, produits par immunisation avec l'anticorps IgE B48/14, ont été injectés à des rats LOU et les lymphocytes T ganglionnaires des animaux immunisés ont été mis en culture. Il apparaît que les lymphocytes T anti-Ac2 ainsi obtenus présentent, en tout cas *in vitro*, sur la base de paramètres immunologiques simples, toutes les caractéristiques de cellules de type auxiliaire classique [20]. Après plusieurs semaines de culture, 99 % des cellules expriment les marqueurs W3/13 (Pan T chez le rat) et OX22 (CD45), 95 % le marqueur W3/25 (CD4), 17 % le marqueur OX8 (CD8). En revanche, ni IL-2 ni interféron γ n'ont pu être mis en évidence dans le surnageant de culture de ces cellules.

Les lymphocytes T anti-Ac2 peuvent proliférer non seulement en présence d'Ac2, mais également d'un extrait antigénique de larves de schistosomes contenant les antigènes de 26 et 56 kDa. Dans les deux cas, la présence de cellules présentatrices d'antigènes, partageant le même haplotype du complexe majeur d'histocompati-

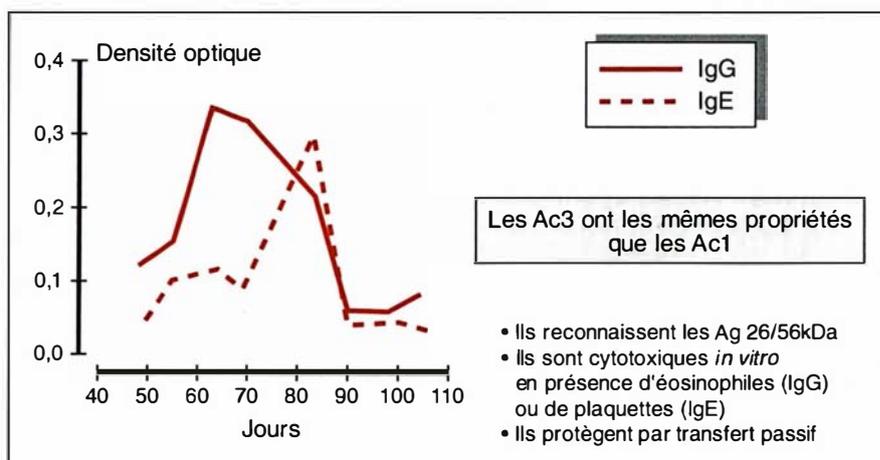


Figure 2. **Cinétique de production des Ac3 (IgG et IgE) après immunisation par l'Ac1.** Des rats LOU sont immunisés avec des cellules du clone B48-14 producteur d'anticorps monoclonaux IgE anti-26 kDa. Les sérums sont analysés à différents temps après l'immunisation, par immuno-empreinte vis-à-vis d'un extrait antigénique de schistosomules.

bilité, est nécessaire. Inversement, une lignée cellulaire T obtenue après injection de l'antigène purifié de 26 kDa à des rats LOU, et maintenue en culture à long terme avec un extrait antigénique de larves de schistosome, peut être stimulée *in vitro* par des anticorps Ac2 présentés par des cellules présentatrices d'antigènes histocompatibles. La protéolyse des Ac2 est nécessaire puisque la stimulation lymphocytaire T n'est plus possible en présence de chloroquine. Cela montre bien que les Ac2 peuvent :

(1) activer ou réactiver des lymphocytes T ; (2) que les lymphocytes T réactivés peuvent avoir été éduqués, soit par l'antigène, soit par des anticorps anti-idiotypes. Il restait à déterminer s'ils pouvaient intervenir dans la régulation de la production de l'isotype effecteur synthétisé en première génération, dans le cas présent, sur la production d'IgE. Le transfert passif de cellules de la lignée lymphocytaire T anti-Ac2 à des rats LOU immunisés par l'antigène purifié de 26 kDa ou infectés par *Schisto-*

soma mansoni a permis de montrer que tel est bien le cas. En effet, les cellules T anti-Ac2 exercent un effet auxiliaire sur les réponses IgG et IgE spécifiques induites par immunisation ou infection (figure 3). Deux détails, néanmoins, sont à noter. Tout d'abord, l'effet auxiliaire sur la production d'IgG est transitoire (une vingtaine de jours après l'immunisation), alors que l'augmentation de la production d'IgE est maintenue sur une bien plus longue période (60 à 80 jours après l'immunisation). De plus, chez les animaux infectés ayant reçu des lymphocytes T anti-Ac2, l'effet auxiliaire est restreint à la production des anticorps spécifiques des seuls antigènes 26/56 kDa. Cela, bien sûr, nécessitera d'être mieux documenté dans l'avenir, mais ce résultat laisse supposer qu'à côté des lymphokines habituellement décrites dans la régulation isotypique (IL-4, IFN- γ , etc.), un facteur spécifique d'antigène est produit par ces cellules après leur stimulation par l'antigène nominal.

Rôle des lymphocytes T anti-Ac2 dans la protection vis-à-vis de l'infection

Les lymphocytes T spécifiques des Ac2 peuvent-ils intervenir, comme des cellules auxiliaires conventionnelles spécifiques de l'antigène de 26 kDa, dans la réduction de la charge parasitaire de rats ayant reçu ces cellules avant infection par des cercaires* de *Schistosoma mansoni* ? [21]. Les résultats obtenus montrent que, lorsqu'ils sont injectés la veille de l'infection, les lymphocytes T spécifiques des Ac2 n'entraînent aucune modification de la charge parasitaire, alors que la protection conférée dans les mêmes conditions expérimentales par des lymphocytes T spécifiques de l'antigène 26 kDa se situe, selon les expériences, entre 50 et 60 %. En revanche, lorsque les animaux ont été infectés 90 jours après le transfert passif des lymphocytes T anti-Ac2, ils sont protégés (57 %) [22]. Ainsi, la protection conférée par ces cellules ne s'opère qu'après un délai de « matu-

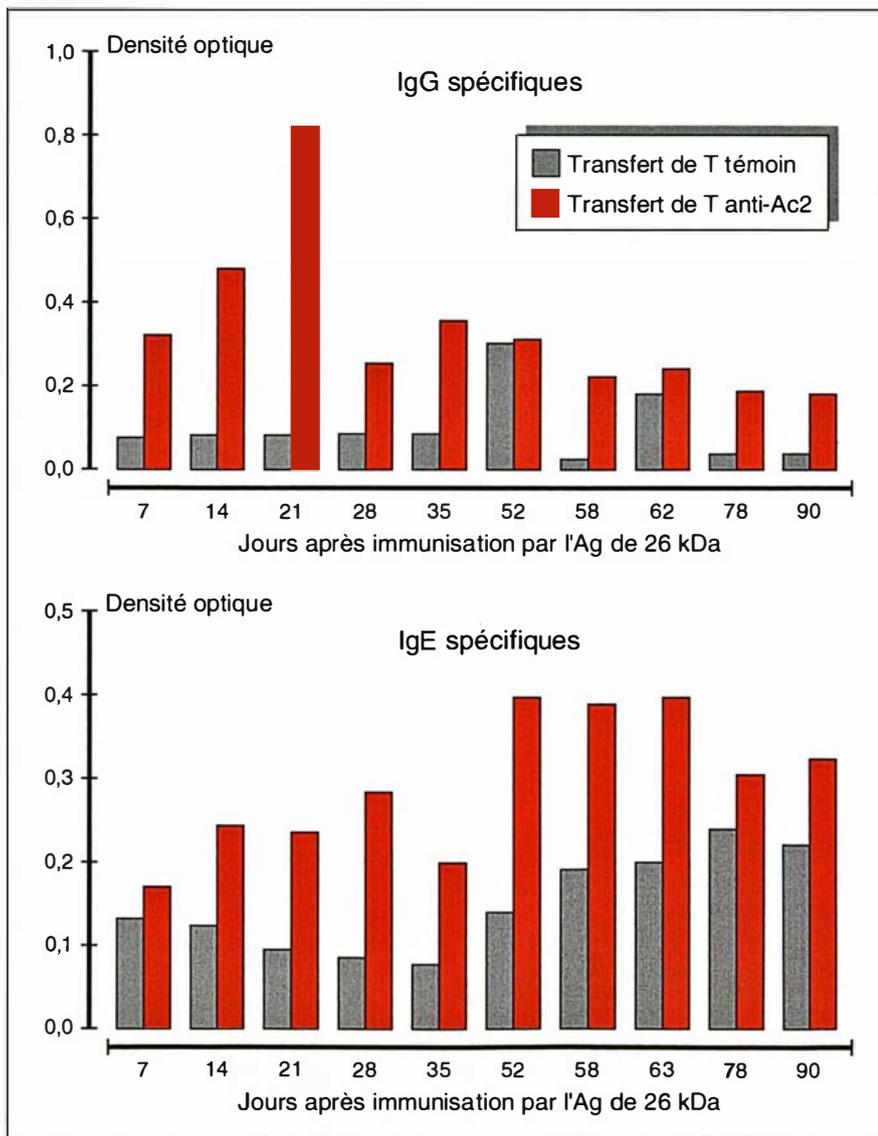


Figure 3. Réponse humorale de rats LOU ayant reçu des cellules de la lignée T anti-Ac2 et immunisés avec l'Ag de 26 kDa. Les cellules T anti-Ac2 (préparées à partir de l'Ac1 B48-14) et des cellules T témoins (préparées à partir d'une IgE contrôle B42-170) sont transférées à des rats naïfs qui sont ensuite immunisés avec l'Ag de 26 kDa. Les réponses IgE et IgG spécifiques sont suivies à différents temps après l'immunisation.

* Stade larvaire du schistosome infectant les mammifères sensibles, dont l'homme.

ration » *in vivo*, ce qui indique que, bien qu'elles expriment *in vitro* et *in vivo* les caractéristiques de lymphocytes T auxiliaires conventionnels, elles ne se comportent pas comme des lymphocytes T de première génération (qui peuvent être dirigés contre différents épitopes), du moins en termes de protection vis-à-vis de l'infection parasitaire. On peut se poser la question de savoir si elles ne se comportent pas comme un type particulier de cellules T mémoires. En effet, bien que ces cellules expriment le marqueur OX-22 et soient restimulées par l'antigène natif, un autre stimulus apparaît indispensable pour les rendre opérationnelles au cours de l'infection. Cet autre stimulus pourrait être représenté par des anticorps anti-clonotypes reconnaissant la région variable du récepteur pour l'antigène des lymphocytes T anti-Ac2, ce qui serait logique dans la mesure où ces cellules ont été éduquées par un idiotope.

Cette hypothèse serait plausible puisque le simple transfert de lymphocytes T anti-Ac2 à des animaux naïfs conduit à la production d'anticorps capables de fixer l'antigène de 26 kDa [22]. De manière intéres-

sante, les anticorps produits sont des IgG et des IgE et sont cytotoxiques *in vitro* pour les schistosomules ; ils protègent *in vivo* des animaux vis-à-vis d'une infection d'épreuve. Ainsi, les lymphocytes T anti-Ac2 peuvent concourir à la production d'anticorps capables de reconnaître l'antigène parasitaire, mais sont aussi susceptibles de jouer un rôle protecteur au cours de l'infection.

Cela suggère que l'injection de cellules T anti-Ac2 déclenche la production d'anticorps anti-clonotypes reconnaissant des structures des régions hypervariables du récepteur pour l'Ag des cellules T anti-Ac2 et que certains Ac anti-clonotypes portant des idiotopes représentant l'image interne de l'épitope de l'antigène de 26 kDa seraient à l'origine des Ac3 effecteurs produits.

Conclusions et perspectives

Pris dans leur ensemble, ces travaux ont permis de démontrer qu'un idiotope protecteur majeur porté par un anticorps d'isotype IgE peut perpétuer, *via* le réseau idiotypique, la production d'anticorps de même spécificité, isotype et fonction effectrice. Cet

idiotope peut être également à l'origine de la production de lymphocytes T auxiliaires pouvant intervenir dans la sélection d'anticorps anti-idiotypes, de même spécificité et de même isotype que l'Ac1 (figure 4). Le choix du rat comme modèle d'étude fut à l'origine conditionné par le fait que, dans ce modèle, la production d'IgE au cours de la schistosomiase est importante et directement corrélée à l'immunité à la ré-infection. Ces travaux ont clairement démontré que les anticorps anti-idiotypes peuvent participer aux mécanismes de protection vis-à-vis d'une infection parasitaire aussi complexe que la schistosomiase et que cet aspect doit être pris en compte dans la mise en place d'une stratégie vaccinale. De plus, il apparaît que le réseau idiotypique permet le maintien à long terme de la production d'anticorps d'isotype IgE protecteurs et de lymphocytes T auxiliaires capables de contrôler leur production. La définition plus précise du rôle de ces lymphocytes T anti-idiotypes au cours des infections du rat et de l'homme est actuellement en cours. Plus particulièrement, il est important d'analyser la production des lymphokines par des lignées ou clones anti-Ac2 lorsque des Ac2 ou l'antigène natif sont présentés par différentes catégories de cellules présentatrices de l'antigène.

Une série de travaux antérieurs a clairement démontré que l'immunisation active de rats par un anticorps monoclonal IgG anti-idiotype portant l'image interne d'un épitope glycanique d'un antigène de *Schistosoma mansoni* protège partiellement les rats d'une infection expérimentale [23]. Cela apportait la preuve que des anticorps anti-idiotypes peuvent être des immunogènes protecteurs vis-à-vis d'une infection par schistosome. Toutefois, il est probable que, au moins pour des raisons éthiques, une vaccination de l'espèce humaine par l'injection d'anticorps anti-idiotypes produits par une autre espèce soit difficilement envisageable. Il est néanmoins important de mieux connaître le rôle exact du réseau idiotypique dans l'établissement d'une réponse immunitaire mémoire vis-à-vis de différentes maladies infectieuses et parasitaires ou dans la genèse des processus immunopathologiques comme,

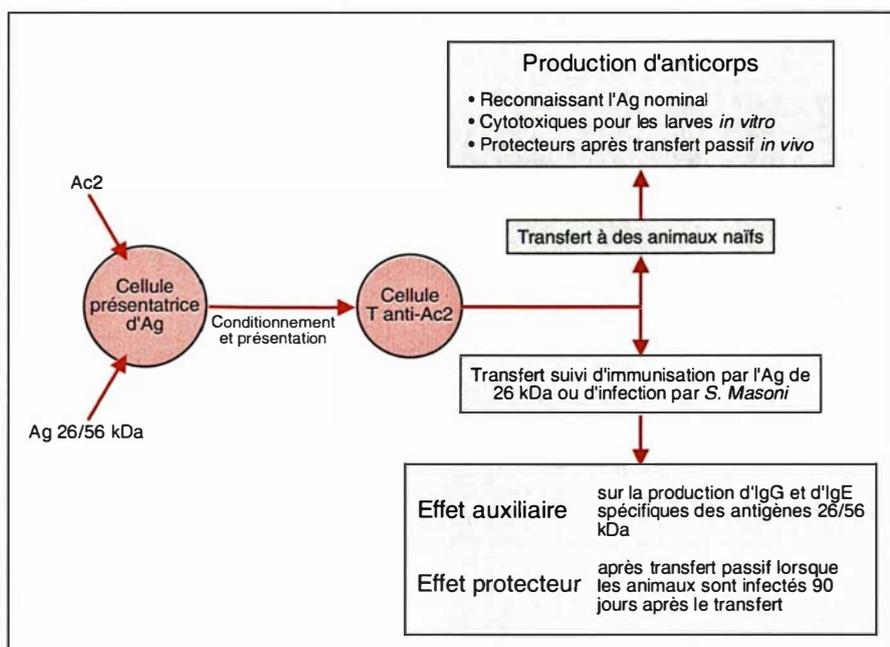


Figure 4. Rôle des cellules T anti-Ac2 dans la régulation de la réponse humorale.

par exemple, les manifestations allergiques.

De plus, un autre argument de poids en faveur de l'étude du réseau idiotypique dans la mise en place d'une stratégie vaccinale repose sur le fait que des épitopes majeurs, cibles des mécanismes effecteurs sont des glycanes, donc impossibles à produire par ingénierie génétique classique ou difficilement synthétisables. Il est actuellement possible de définir et de séquencer les régions variables des immunoglobulines et des récepteurs pour l'antigène des cellules T. L'application de ces techniques aux anticorps et récepteurs des lymphocytes T anti-idiotypes, associée à la synthèse de peptides immunogènes reproduisant la séquence des idiotopes des anti-idiotypes permettrait de produire des vaccins synthétiques protéiques modélisant de manière naturelle des épitopes non protéiques. ■

Summary

Idiotypic network and isotypic selection in vaccine strategy

IgE antibody response is one of the major components of protective immunity against schistosomiasis and therefore the induction of a long-term IgE response is a priority in vaccine strategy against this disease. Cellular interactions and antibodies generated by the idiotypic network are known to be involved in the immune response memory. Studies in rat experimental schistosomiasis clearly demonstrated that among the cascade of antibodies produced by the idiotypic network, IgE antibodies were generated that have the same specificity and the same functional and protective properties as IgE specific

for schistosome antigens. Anti-idiotypic T cells play a crucial role in the induction of this response. Thus, by generating antibodies of the same specificity and isotype than antibodies of the first generation the idiotypic network can perpetuate a protective immune response against the parasite. This has to be taken into account in the establishment of a vaccine strategy towards this parasite.

TIRÉS A PART

C. Auriault.