

Sur l'idiotypie des anticorps. La contribution du réseau des interactions entre idiotypes et anti-idiotypes à la régulation de la production des anticorps

G. BORDENAVE

RÉSUMÉ

Il est tout d'abord proposé un aperçu historique de la genèse de la notion d'idiotypie et du pont que J. Oudin a contribué à lancer entre la pensée de ces deux géants scientifiques de l'orée du vingtième siècle que furent J. Bordet à l'Institut Pasteur et de P. Ehrlich de l'école allemande. Il est montré combien l'idiotypie a augmenté la diversité connue des anticorps à la façon, pour reprendre une image affectionnée par J. Oudin, de deux miroirs mis face à face et qui n'en finissent pas de se renvoyer leur image. Combien aussi elle a fourni le matériau de base à la théorie du réseau des interactions entre domaines variables des anticorps, théorie due à N. Jerne plus connu sans doute pour avoir introduit, avec son article de 1955 (*Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 41, 849*) sur la sélection naturelle de la formation des anticorps, le darwinisme dans ce système immunitaire où tout n'est que compétition et sélection cellulaires. Dans ce réseau le système immunitaire reconnaît, dans des conditions non pathologiques, les constituants de l'organisme qui l'abrite. Les maladies auto-immunes sont alors considérées comme reflétant des désordres de l'équilibre physiologique normal de ce réseau. En cours de route, une incursion est faite dans les voies contemporaines dont l'idiotypie a permis l'exploration en particulier ses bases structurales et génétiques, la suppression idiotypique (dans deux systèmes, chez la souris) et ses mécanismes moléculaires (dans un troisième système, toujours chez la souris) avec les répercussions observées sur une partie, au moins, de la régulation de la production des anticorps et, enfin, la manipulation du système immunitaire permise par les anticorps contre les idiotypes aboutissant à l'illustration des conséquences de telles interventions.

MOTS CLÉS : Anticorps – Idiotypie.

SUMMARY

Antibody idiotypie. The contribution of the network of interactions between idiotypes and anti-idiotypes to the regulation of antibody production. – The authors present an historical overview of the growth of the concept of idiotypy and the bridge which J. Oudin helped to build between the schools of thought of two great scientists of the outset of the twentieth century, J. Bordet at the Institut Pasteur and P. Ehrlich in Germany. Idiotypy has greatly increased the known diversity of antibodies, resembling, to use a favourite term of J. Oudin, two mirrors placed face to face, which continually reflect their own image. This work also greatly contributed to the basis for the theory of the network of interactions between variable antibody domains proposed by N. Jerne, probably better known for having introduced Darwinism into the immune system composed of competition and cell selection, with his article on the natural selection of antibody formation published in 1955 (*Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 41, 849*). In this network, under non-pathological conditions, the immune system recognizes the host body constituents. Auto-immune diseases are therefore considered to reflect disorders of the normal physiological equilibrium of this network. The authors also briefly discuss current fields in which idiotypy has allowed investigation, particularly its genetic and structural bases, idiotypic suppression (in two murine systems) and its molecular mechanisms (in a third murine system) with repercussions on at least part of the regulation of antibody production and, finally, manipulation of the immune system allowed by antibodies directed against idiotypes, resulting in an illustration of the consequences of these operations.

KEY-WORDS : Antibodies – Idiotypy.

Unité d'Immunophysiologie Moléculaire, Institut Pasteur, 25, rue du Docteur-Roux, 75724 Paris CEDEX 15.

Tirés à part : Dr G. Bordenave (même adresse).

Reçu le 16 décembre 1996. Accepté le 1^{er} janvier 1997.

BORDENAVE G. – Sur l'idiotypie des anticorps. La contribution du réseau des interactions entre idiotypes et anti-idiotypes à la régulation de la production des anticorps. *Rev. fr. Allergol.*, 1997, 37 (6), 746-756.

INTRODUCTION. HISTORIQUE

L'idiotypie, décrite et définie par J. Oudin [17-21] est la propriété manifestée par les anticorps de posséder des spécificités antigéniques, les spécificités idiotypiques, qui semblent être particulières aux anticorps contre un antigène chez un individu ou un groupe d'individus.

C'est en approfondissant l'étude de l'allotypie des immunoglobulines du lapin, en utilisant le principe des isoimmunisations au moyen de complexes antigène-anticorps, qu'Oudin observa que certains des immunosérums ainsi obtenus ne reconnaissaient que les anticorps ayant servi à leur préparation. Ils ne reconnaissaient ni l'immunosérum préalablement épuisé en ces anticorps, ni les immunoglobulines prélevées avant toute immunisation sur le donneur de ces anticorps, ni encore les anticorps que le donneur aurait pu produire contre un autre antigène sans parenté avec le premier. Toutes ces propriétés étaient très différentes de celles manifestées par les sérums anti-allotypiques, l'allotypie également décrite et définie par Oudin avec les immunoglobulines du lapin reflétant, au niveau immunogénique, l'allélisme des gènes de structure des protéines. Ainsi, les anticorps possédaient-ils des spécificités antigéniques apparemment liées à leur fonction de combinaison avec un antigène et à sa spécificité. En usant d'une image schématique et sans doute un peu réductrice, et en employant le langage des bactériologistes généticiens de l'époque, c'était un peu comme si les spécificités allotypiques reflétaient une production constitutive alors que les spécificités idiotypiques, pour être perceptibles, avaient généralement besoin d'une sorte d'induction, en l'occurrence celle provoquée par l'immunisation. L'idiotypie des anticorps a ouvert une perspective magistrale à l'immunologie moderne. Elle a fourni le matériau de base à la conception élaborée par Jerne des interactions entre idiotypes et anticorps anti-idiotypiques qui prévaut actuellement pour rendre compte d'une partie de la régulation du système immunitaire. Ici l'organisme paraît capable de diriger la capacité de reconnaissance de son système immunitaire vers certains de ses propres éléments, les idiotypes, afin d'assurer, dans des conditions non pathologiques, la régulation ou une partie de la régulation de leur expression.

Les premières manifestations relevant de l'idiotypie des anticorps ont été observées presque simultanément en 1963 par Oudin et Michel [17] avec des anticorps de lapins immunisés contre *Salmonella typhi* et par Kunkel, Mannik et Williams [11] avec des anticorps humains dirigés contre des déterminants antigéniques des globules rouges. Il était déjà connu que les protéines de

myélome possédaient des spécificités antigéniques qui étaient particulières à chacune d'elles. Ces spécificités antigéniques étaient appelées les spécificités antigéniques individuelles des protéines de myélome. Il est par la suite apparu que l'idiotypie des anticorps et les spécificités antigéniques individuelles des protéines de myélome relevaient du même phénomène. Le même terme « idiotypie » est maintenant utilisé pour les désigner.

Il convient probablement ici de faire un rappel historique par un retour en arrière d'un siècle pour se situer dans l'atmosphère de ces années, à la charnière du dix-neuvième et du vingtième siècle, où l'existence du système immunitaire venait à peine d'être dévoilée et imaginer la surprise et l'émotion avec lesquelles on découvrait qu'il était possible de faire produire, par hétéro-immunisation, des anticorps contre d'autres anticorps. Cette obtention, par hétéro-immunisation, des premiers anti-anticorps donna lieu à une joute aiguë et célèbre entre Jules Bordet à l'Institut Pasteur et Paul Ehrlich de l'école allemande. Pour Ehrlich et ses associés, le site de combinaison avec l'antigène était, sur l'anticorps, la seule structure capable de susciter la formation d'anticorps, car la seule chose nouvelle apparaissant dans l'organisme à la suite d'une immunisation. Dans leur raisonnement et en s'exprimant en termes de complémentarité structurale, l'anticorps possédait, par son site de combinaison, l'image en négatif du déterminant antigénique et l'anti-anticorps, parce que dirigé contre ce site de combinaison, recelait le positif de cette image c'est-à-dire possédait une structure ressemblant à celle reconnue sur l'antigène par l'anticorps initial. Dans cette optique de complémentarité des sites de combinaison « anticorps négatif de l'antigène et anti-anticorps positif de l'antigène », Sachs, un des élèves d'Ehrlich, alla jusqu'à postuler que, dans ces conditions, l'anti-anticorps devait pouvoir être utilisé pour obtenir des anticorps contre l'antigène. Pour prévenir une sorte d'auto-intoxication, il avait alors paru nécessaire de prévoir une régulation basée sur ces interactions réciproques. Mais les temps n'étaient pas mûrs et cette belle construction intellectuelle d'Ehrlich reposait sur une mauvaise interprétation des résultats disponibles à cette époque. Bordet allait établir de façon éloquente et irréfutable que les anti-anticorps dont on disposait alors n'étaient pas dirigés contre le site de combinaison de l'anticorps utilisé pour leur production. Prenons, pour faciliter la description de la démonstration de Bordet, l'exemple d'un sérum de lapin anti-globules rouges de boeuf. Des hétéro-anticorps obtenus contre ce sérum anti-globules rouges étaient capables de neutraliser toutes les réactions « antigène-anticorps » qu'on était alors en mesure d'étudier chez le lapin et pas uniquement la réaction « globules rouges de boeuf-sérum de lapin dirigé contre ces globules rouges »,

comme on était autorisé à l'attendre si l'anti-anticorps portait le positif des déterminants antigéniques reconnus sur les globules rouges par l'anticorps correspondant. De plus, l'anti-anticorps n'était pas capable de neutraliser la réaction des globules rouges de bœuf avec des anticorps dirigés contre leurs mêmes déterminants antigéniques mais préparés chez des individus d'espèces animales différentes du lapin, propriété qu'il eût été légitime qu'il possédât si l'on épousait le point de vue d'Ehrlich. Bordet montra de plus que, pour obtenir de tels anti-anticorps, il suffisait d'injecter à un individu d'une espèce animale différente du lapin, non un sérum de lapin anti-globules rouges de bœuf, mais simplement du sérum prélevé avant toute immunisation chez le lapin et qu'il avait, pour plus de précaution et de rigueur encore, traité préalablement avec des globules rouges de bœuf afin d'éliminer toute trace d'éventuels anticorps normaux anti-globules rouges de bœuf. La conclusion de Bordet fut que ces anti-anticorps ne représentaient pas l'image positive du déterminant antigénique originel mais qu'ils étaient dirigés contre une structure spécifique de l'espèce, sur l'anticorps utilisé pour l'immunisation. Cette série de démonstrations de Bordet fut décisive et ces idées d'Ehrlich tombèrent dans la désuétude la plus complète, la dormance la plus profonde durant soixante ans alors qu'elles n'étaient autres que la semence du concept d'une régulation du système immunitaire par le biais des interactions entre idiotypes et anticorps anti-idiotypiques. Il allait revenir à Oudin, en particulier, de réconcilier la pensée de ces deux géants scientifiques puisqu'il montra qu'on pouvait distinguer, sur une même molécule d'anticorps, trois sortes de spécificités antigéniques : les spécificités isotypiques communes, pour une protéine donnée, à tous les individus d'une même espèce animale (ici nous retrouvons Bordet qui avait bien interprété les faits dont on disposait à son époque), les spécificités allotypiques qui reflètent les variations alléliques des gènes de structure qui encodent les isotypes, et les spécificités idiotypiques qui paraissent attachées à la fonction et à la spécificité anticorps (là nous rejoignons Ehrlich dont « l'inexorable logique », selon l'expression de Silverstein, finit par s'imposer, même si son explication des résultats disponibles il y a un siècle n'était pas exacte).

Les anticorps produits par des lapins pris au hasard dans une population donnée et immunisés de la même manière contre le même antigène, peuvent parfois porter des spécificités idiotypiques qui présentent quelque parenté antigénique. Il a été appelé « réaction homologue » la réaction d'un sérum anti-idiotypique avec les anticorps utilisés pour sa préparation. Il a été appelé « réaction hétérologue » la réaction qui parfois s'observe entre un sérum anti-idiotypique et des anticorps provenant de lapins autres que le donneur des anticorps

homologues. La fréquence de ces réactions hétérologues est faible chez le lapin. Elle est de l'ordre de 1 à 3 p. cent. La fréquence des réactions hétérologues est beaucoup plus élevée chez les souris de certaines lignées isogéniques. Ainsi, toutes les souris A/J immunisées contre un haptène : le phényl arsonate, produisent des anticorps dont 20 à 70 p. cent selon les individus portent des spécificités idiotypiques qui présentent une parenté antigénique. Toutes les souris BALB/c immunisées contre la phosphorylcholine produisent des anticorps qui ont tous les mêmes spécificités idiotypiques. Il arrive parfois que certains antigènes induisent, chez des souris de lignées différentes, la production d'anticorps doués de spécificités idiotypiques semblables. Il arrive beaucoup plus rarement qu'on trouve des spécificités idiotypiques apparentées sur les anticorps produits par des individus d'espèces animales différentes immunisés contre le même antigène.

Dans la définition d'Oudin, on appelle *idiotype* une espèce moléculaire définie par ses *idiotopes* et un *idiotope* la plus petite structure qui, sur un *idiotype*, est reconnue par un anticorps anti-idiotypique. Anticorps et *idiotypes* sont synonymes. Un anticorps ou un *idiotype* portent des *idiotopes*.

LOCALISATION MOLÉCULAIRE ET SUBMOLÉCULAIRE DES MOTIFS IDIOTYPIQUES

Dans la plupart des cas, l'expression des déterminants idiotypiques, ou *idiotopes*, semble nécessiter la présence des deux types de chaînes polypeptidiques : la chaîne lourde et la chaîne légère constitutives de la molécule d'anticorps. Parfois, les sérums anti-idiotypiques ne décèlent d'*idiotopes* que sur l'une ou l'autre de ces chaînes. Wells et ses collaborateurs [29] ont montré que les *idiotopes* de la protéine de myélome MOPC 315 qui a une activité anticorps anti-TNP étaient portés par le fragment Fv qu'on sait préparer par hydrolyse enzymatique ménagée des immunoglobulines. Ce fragment comprend le domaine variable des chaînes lourdes et le domaine variable des chaînes légères. La base structurale des *idiotopes* réside très vraisemblablement dans des différences de structure primaire des régions hypervariables des anticorps. La région variable des chaînes lourdes est généralement très impliquée dans l'expression des *idiotopes* et, dans cette région variable, le segment D est souvent déterminant.

Plusieurs groupes d'auteurs ont cherché les relations qui pouvaient exister entre les *idiotopes* et le site anticorps (fig. 1). Brient et Nisonoff ont montré, en 1970, que la combinaison préalable de l'haptène phényl arsonate avec les anticorps cor-

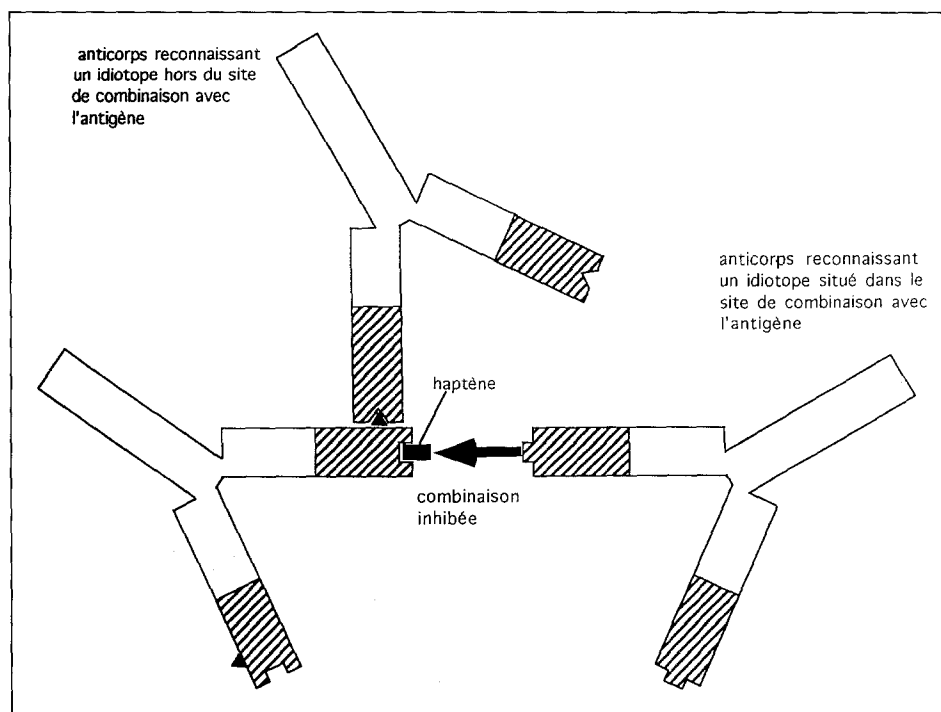


Fig. 1. – Localisation sommaire des idiotopes : dans le site de combinaison de l'anticorps ou hors de ce site.

respondants inhibait de 32 à 57 p. cent la combinaison de ces anticorps avec leurs anticorps anti-idiotypiques. Il y a donc très vraisemblablement des idiotopes qui sont dans le site anticorps ou vraiment très proches de lui pour que d'éventuelles déformations impliquées par la combinaison de l'haptène dans le site puissent influencer leur conformation, mais il en est aussi qui sont indubitablement situés hors du site anticorps.

LA SUPPRESSION IDIOTYPIQUE

Les premières tentatives d'induction d'une suppression idiotypique ont été réalisées sur la souris, en 1972, presque simultanément par Hart, Pawlak, Nisonoff [14, 15, 25] d'une part, et Cosenza, Kohler [6] d'autre part.

Expériences de Hart, Pawlak et Nisonoff chez les souris A/J

Hart et ses collaborateurs ont utilisé des souris A/J immunisées contre un haptène : le phényl arsonate (Ars). Ils ont préparé un sérum anti-idiotypique par immunisation d'un lapin contre les anticorps anti-Ars d'une seule souris A/J. Ce sérum anti-idiotypique a été rendu spécifique par des épaulements appropriés. Des tentatives de suppression idiotypique ont été possibles dans ce

système grâce au fait que toutes les souris A/J immunisées contre Ars produisent des anticorps qui ont des idiotopes qui sont reconnus par le sérum anti-idiotypique ainsi préparé. Ces anticorps ont été appelés par Nisonoff des anticorps à idiotopes publics. Chez chaque souris A/J, le pourcentage des anticorps qui portent ces idiotopes publics représente de 20 à 70 p. cent des anticorps anti-Ars. La suppression est réalisée par deux injections intra-péritonéales, à 3 jours d'intervalle, de 1 mg d'IgG préparées à partir du sérum anti-idiotypique. L'antigène, quant à lui, est injecté deux semaines après la dernière injection de sérum anti-idiotypique. Les souris soumises à la suppression peuvent être soit des souris adultes, soit des souris nouveau-nées. D'une façon générale, la suppression est effective et de longue durée car on ne décèle plus les idiotypes publics chez les souris traitées. Les souris continuent néanmoins à produire des anticorps anti-Ars à des taux qui ne sont pas différents de ceux des souris non traitées. Cependant, les anticorps anti-Ars produits après la suppression portent des idiotopes qui sont maintenant particuliers à chaque souris. On n'observe plus ces réactions hétérologues qui caractérisaient les anticorps produits avant la suppression. Ces idiotopes des anticorps anti-Ars qui sont particuliers à chaque souris A/J ont été appelés par Nisonoff des idiotopes privés. La suppression idiotypique semble être un processus actif à la fois sous la dépendance des

cellules B et des cellules T. En effet, on peut transférer chez des souris A/J normales l'aptitude à exercer une suppression sur la production des idiotypes publics par injection de cellules B ou de cellules T provenant de souris A/J soumises à la suppression puis immunisées contre Ars. Il faut bien noter que pour pouvoir transférer passivement la suppression au moyen de cellules T ou B il faut que les animaux donneurs de ces cellules aient non seulement reçu des injections d'anticorps anti-idiotypiques, mais aussi, qu'ils aient été immunisés au moins deux semaines après, contre l'antigène dont il s'agit. Seuls les anticorps anti-idiotypiques intacts sont en mesure d'induire la suppression. Leurs fragments Fab ou (Fab')₂ sont inefficaces.

L'étude de la séquence de la région VH des anticorps anti-Ars produits par les souris A/J [2] a permis de subdiviser ces anticorps en 3 grandes familles : ArsA, ArsB, ArsC en fonction de l'homologie très étroite de leur région VH. Ces 3 familles d'anticorps sont idiotypiquement distinctes.

La famille ArsA représente plus de la moitié des anticorps anti-Ars produits par les souris A/J. Ces anticorps ArsA portent les idiotypes publics majeurs décelés chez les souris A/J. Les anticorps de la famille ArsA paraissent utiliser un seul gène V kappa pour leurs chaînes légères qui sont très peu différentes (moins de 3 %) d'un anticorps à l'autre. Ils utilisent aussi probablement un seul gène J kappa. La jonction V kappa-J kappa semble assez strictement déterminée et ne paraît pas être le siège d'une diversité additionnelle. Il semblerait qu'un seul gène VH soit utilisé pour les chaînes lourdes des anticorps ArsA. Ce gène a jusqu'ici toujours été trouvé associé au même segment JH : JH₂ et à des segments D semblables. Au sein de la famille ArsA, les mutations somatiques peuvent aller jusqu'à faire perdre l'idiotope dominant public alors que la fonction anti-Ars subsiste. Ainsi, les différences dans les séquences VH sont moins grandes entre anticorps ArsA qui expriment fortement les idiotypes publics majeurs et plus grandes entre ceux-ci et les anticorps Ars qui expriment peu ou n'expriment pas ces idiotypes, ce qui suggère bien que la diversification somatique est responsable de la perte des idiotypes publics majeurs chez certains membres de la famille ArsA. Une part importante de la diversité des anticorps ArsA paraît aussi liée à la grande souplesse qui semble régir les jonctions VH-D et D-JH. Dans cette famille ArsA, les chaînes lourdes jouent un rôle prédominant dans l'expression des idiotypes publics majeurs et le segment D paraît être la base structurale principale de ces idiotypes.

La famille ArsB semble responsable de la plus grande part des idiotypes privés. Elle est pour le moment peu étudiée. Elle pourrait dériver des familles ArsA ou ArsC par mutations somatiques des gènes correspondants.

La famille ArsC représente, chez les souris A/J, des anticorps anti-Ars qui portent des idiotypes publics mineurs. Ils ne paraissent faire intervenir qu'un seul gène VK et qu'un seul gène JK ainsi qu'un seul gène VH, un seul segment D et un seul segment JH qui est le JH₃.

Expériences de Cosenza et Kohler chez les souris BALB/c

Dans ce système, on tire profit du fait que toutes les souris BALB/c immunisées contre la phosphorylcholine produisent des anticorps qui ont les mêmes idiotypes qu'une IgA myélomateuse : TEPC 15 (T15) qui a une activité anti-phosphorylcholine et qui est produite par un myélome artificiellement induit chez BALB/c. Les sérums anti-idiotypiques sont préparés, chez BALB/c, au moyen de cette IgA myélomateuse T15. La diversité des éléments géniques pour la production d'anticorps anti-phosphorylcholine est très restreinte chez les souris BALB/c [22]. Ce répertoire germinale paraît composé de : un segment VH, trois segments D, un segment JH (JH₁), trois segments V kappa et un segment J kappa (J kappa 5). A partir de ce nombre restreint d'éléments géniques, un grand répertoire somatique d'anticorps anti-phosphorylcholine est créé, comme dans les autres systèmes d'antigènes, au travers d'une série d'événements qui servent à amplifier l'information germinale. Des effets très importants sur la production d'anticorps anti-phosphorylcholine sont observés lorsque des souris BALB/c ont été traitées durant leur vie néonatale au moyen d'anticorps anti-idiotypiques anti-T15. Ces souris sont quasi incapables de produire des anticorps anti-phosphorylcholine. Cette incapacité peut durer plusieurs mois. Lorsque les souris BALB/c récupèrent leur aptitude à produire des anticorps anti-phosphorylcholine on constate qu'ils sont T15⁻ pour ce qui est de leur idiotypie [4, 6].

A quel niveau opèrent les mécanismes de la suppression ?

Un modèle de suppression de l'expression d'immunoglobulines a été développé par l'équipe de Lynch. Dans ce système expérimental, des lymphocytes T suppresseurs, ou leurs facteurs, agissent directement, sans faire intervenir de cytotoxicité, sur les cellules B de la souche néoplasique MOPC-315 obtenue chez la lignée de souris BALB/c. Ces cellules produisent une IgA (λ2) appelée M-315, qui reconnaît le trinitrophényl (TNP).

On peut classer en 3 groupes les observations qui ont été faites. 1) L'inhibition de la prolifération des cellules MOPC-315 chez la souris BALB/c immunisée contre M-315 : ce premier phénomène observé est un processus cytostatique nécessitant

un contact cellule-cellule. En effet, il est possible de faire croître, chez les souris immunisées contre M-315, les cellules MOPC-315 à condition que celles-ci soient enfermées dans des chambres de diffusion. On sait que cette inhibition de prolifération fait intervenir des lymphocytes T dont le mode d'action reste à élucider. 2) La production d'anticorps anti-idiotypiques, dirigés contre un idiotope de conformation ($V_H + V_L$), peut moduler de manière réversible l'expression de l'IgA M-315 de surface (sIgA) mais n'a aucune influence sur la synthèse et la sécrétion de cette IgA ni sur la prolifération des cellules MOPC-315. 3) Les souris immunisées contre M-315 développent également des lymphocytes T CD8⁺ à fonction suppressive qui inhibent la sécrétion de M-315 sans aucune influence sur la prolifération et la différenciation cytotogique des cellules MOPC-315. Ces lymphocytes T sont spécifiques d'un idiotope localisé sur la partie variable de la chaîne lourde (V_H) car ils peuvent être également suscités après l'immunisation des souris BALB/c par le V_H^{315} mais non par le V_L^{315} . Ils semblent médier leur effet par un facteur soluble (qui n'a pas été biochimiquement caractérisé). La suppression est due à une inhibition hautement sélective de la biosynthèse de l'IgA dont il s'agit. Ainsi les mécanismes impliqués empêchent l'expression de la chaîne légère $\lambda 2$ (inhibition de la transcription ou dégradation de l'ARNm $\lambda 2$ ou les deux) sans affecter l'expression de l'ARNm de la chaîne lourde α . Ce dernier, bien qu'il demeure potentiellement fonctionnel, reste non-traduit. La rapidité avec laquelle la suppression s'effectue *in vitro* (dès 6 heures après le début des co-cultures des cellules cibles et des cellules effectrices) suggère que les lymphocytes T en question agissent sur des cellules plasmocytoïdes en cours de production de l'IgA et non sur des cellules lymphocytoïdes précurseurs des cellules productrices.

Un aspect intéressant mais inexpliqué dans ce système de suppression idiotypique est la persistance de l'expression de sIgA par les cellules MOPC-315 chez lesquelles la transcription de l'ARNm de la chaîne légère est totalement inhibée. Le maintien de l'expression de sIgA pourrait être dû à une demi-vie inhabituellement longue de ces Ig de surface ou à l'existence d'une réserve importante de M-315 intracellulaire sous sa forme membranaire. La voie de l'expression de sIgA et celle de l'IgA sécrétée paraîtraient de ce fait indépendamment régulées.

Ce qui dans un premier temps paraît paradoxal dans ce modèle est que, bien que les lymphocytes T suppresseurs intervenant soient spécifiques d'un idiotope localisé sur la chaîne lourde, l'altération de l'expression des ARNm s'effectue au niveau de la chaîne légère. Dans le modèle de Lynch, la présence de la chaîne légère paraît être *a priori* déterminante pour l'expression de la chaîne lourde.

LA SUPPRESSION IDIOTYPIC PEUT-ELLE SERVIR DE MODÈLE POUR LA RÉGULATION DE LA SYNTHÈSE DES ANTICORPS ?

Après les résultats obtenus au cours des expériences de suppression idiotypique, on s'est demandé si les anticorps anti-idiotypiques ou les cellules possédant des récepteurs avec une activité anti-idiotypique ne pouvaient pas agir comme régulateurs de la réponse immunitaire.

Production provoquée d'auto-anticorps anti-idiotypiques

Rodkey [23] a hyperimmunisé des lapins (durant 6 mois) contre un haptène; puis les lapins ont subi un repos de 14 mois environ. Les lapins ont ensuite été immunisés avec les fragments (Fab')₂ préparés à partir de leurs propres anticorps anti-haptène. Chacun des lapins ainsi traités a produit des anticorps anti-idiotypiques qui réagissaient seulement avec leurs propres anticorps anti-haptène.

On peut encore classer, dans cette catégorie des auto-anticorps anti-idiotypiques provoqués, les anticorps anti-idiotypiques contre les protéines de myélome qui sont obtenus par immunisation d'individus appartenant à la même lignée isogénique que le donneur de la protéine de myélome.

Production spontanée d'auto-anticorps anti-idiotypiques

On se bornera ici à la description d'expériences dans un seul système antigénique bien que des résultats convergents aient été obtenus dans un certain nombre de systèmes différents.

Cosenza [5] puis Lee et Kohler [12] ont montré que les souris BALB/c hyperimmunisées contre la phosphorylcholine produisaient des anticorps anti-phosphorylcholine (révélés par la technique des plages de lyse au moyen de globules rouges sensibilisés avec la phosphorylcholine) mais aussi, et ce de façon spontanée, des anticorps anti-idiotypiques (révélés par la technique des plages de lyse au moyen de globules rouges sensibilisés avec l'IgA myélomateuse TEPC 15). Les choses semblent se passer comme s'il y avait une régulation de la synthèse des anticorps anti-phosphorylcholine par les anticorps anti-idiotypiques correspondants. Un peu plus tard, il a été montré que, en plus des cellules B qui produisaient des auto-anticorps anti-idiotypiques il y avait des cellules T dont les récepteurs possédaient une activité auto-anti-idiotypique.

Il apparaît de plus en plus probable qu'une partie de la régulation de la réponse immunitaire puisse s'effectuer par le biais d'interactions « idio-types-anticorps anti-idiotypiques »

ACTION DES ANTICORPS ANTI-ANTI-IDIOTYPIQUES

Chez le lapin, les anticorps produits par des individus différents contre des antigènes exogènes portent des idiotopes privés. En 1969, Oudin [19, 20] avait postulé que les choses semblaient se passer comme si les idiotopes, pour les anticorps contre un antigène donné, étaient tirés au hasard au sein d'une réserve qui serait commune à tous les individus de la même espèce animale ou tout au moins aux individus qui auraient le même génotype pour l'allotypie de leurs immunoglobulines. La très grande diversité des idiotopes, au sein de cette réserve, ferait que la probabilité pour que deux individus tirent le même par hasard serait très faible d'où leur apparence privée.

La réalité de cette réserve a été étayée par la démonstration, faite indépendamment en 1977 par Cazenave [1] et Urbain [27], que le choix des idiotopes, pour les anticorps contre un antigène donné, pouvait être orienté expérimentalement soit chez l'adulte, soit durant la vie néo-natale. Cette démonstration a été assise au cours de la préparation d'anticorps anti-anti-idiotypiques et de l'étude de leurs propriétés. Considérons un antigène x avec lequel on immunise des lapins. Chaque lapin produit des anticorps anti-x doués d'idiotopes privés. Ces anticorps anti-x sont appelés Ab_1 . Avec les anticorps anti-x d'un lapin on prépare un sérum anti-idiotypique chez un autre lapin ayant le même phénotype que le premier pour ce qui est de l'allotypie des immunoglobulines. Les anticorps anti-idiotypiques sont appelés Ab_2 . Avec ces Ab_2 on prépare chez un autre lapin, et en prenant les mêmes précautions que pour le premier, un sérum anti-anti-idiotypique. Les anticorps anti-anti-idiotypiques sont appelés Ab_3 . Si après une période de repos d'environ 3 mois le lapin qui a produit les Ab_3 est immunisé, pour la première fois, contre l'antigène x, il produit des anticorps anti-x dont les idiotopes sont semblables ou très apparentés à ceux des Ab_1 qui ont initié la cascade d'immunisations. Les anticorps anti-x produits dans ces conditions sont appelés Ab'_1 . Il semblerait que les Ab_3 , en exerçant chez le lapin qui les produit une suppression sur les Ab_2 correspondants, libéreraient préférentiellement l'expression des Ab_1 corrélatifs. Cela implique, bien entendu, que les Ab_2 contre les mêmes Ab_1 soient doués d'idiotopes publics chez des individus différents.

Cette démonstration a été réalisée, chez le lapin, dans plusieurs systèmes « antigène-anticorps » différents, notamment le système des anticorps anti-ribonucléase, le système des anticorps anti-*Micrococcus lysodeikticus*, le système des anticorps anti-virus de la mosaïque du tabac, et chez la souris, notamment chez les souris BALB/c pour les anticorps anti-DNP et, toujours chez les souris BALB/c pour les anticorps anti-phényl arso-

nate (Ars). Considérons tout d'abord les anticorps anti-DNP des souris BALB/c. Ces anticorps portent les idiotopes de l'immunoglobuline myéломateuse MOPC 460 alors que, chez les souris DBA/2 ils portent des idiotopes différents. Si les souris DBA/2 produisent des Ab_3 contre des Ab_2 dirigés contre MOPC 460, et si on les immunise alors contre le DNP, elles produisent des Ab'_1 anti-DNP dont les idiotopes ressemblent à ceux de MOPC 460. Regardons maintenant les anticorps anti-Ars des souris BALB/c. Chez les souris A/J ces anticorps anti-Ars se subdivisent en trois familles qui se distinguent par des idiotopes différents : Ars A, Ars B, Ars C. Jusqu'à très récemment, on estimait que les souris BALB/c, au cours d'une immunisation anti-phénylarsonate, n'exprimaient pas la famille Ars A qui porte les idiotopes publics majeurs chez les souris A/J. Il a d'ailleurs été montré que les souris BALB/c ne possédaient pas, dans leur patrimoine héréditaire, le segment génique VH utilisé par les souris A/J pour produire leurs anticorps Ars A. Cependant, si les souris BALB/c ont été immunisées d'abord au moyen d' Ab_2 (pour la production d' Ab_3) préparés avec des Ab_1 Ars A de A/J, puis contre le phénylarsonate, elles produisent des anticorps Ab'_1 Ars A. Une analyse détaillée de la réponse des souris BALB/c simplement immunisées contre le phénylarsonate a d'ailleurs fait apparaître que, dans de telles conditions, les souris BALB/c pouvaient en fait déjà produire, très occasionnellement, des anticorps Ars A. Deux hybridomes ont été obtenus à partir de plasmocytes de BALB/c qui produisaient des Ab'_1 Ars A. L'étude de la séquence de la région variable des chaînes lourdes de ces Ab'_1 Ars A de BALB/c a montré que leurs segments VH étaient remarquablement identiques entre eux mais qu'ils différaient par au moins 40 positions de celui des Ars A de souris A/J. Alors que les souris A/J utilisent le segment JH₂ pour leurs anticorps Ars A, on a trouvé JH₁ pour l'un des monoclonaux Ars A produit par BALB/c et JH₄ pour l'autre. A l'opposé, le segment D est remarquablement homologue entre les Ars A d'origine A/J ou d'origine BALB/c comme l'est aussi la séquence du côté NH₂ terminal de leurs chaînes légères. Les souris BALB/c élaborent donc des anticorps Ars A qui semblent avoir en commun avec ceux des souris A/J à la fois les chaînes légères et le segment D des chaînes lourdes et qui en diffèrent par leurs segments VH et JH. Ceci montre que des anticorps, sur lesquels des idiotopes pour le moins très apparentés sont décelés par la sérologie, peuvent avoir des structures primaires très différentes.

La manipulation du système immunitaire, par l'intermédiaire des Ab_3 , peut s'exercer durant la vie foetale; ainsi, les petits nés d'une lapine qui aura produit des Ab_3 durant la gestation, fabriqueront-ils, lorsqu'ils seront immunisés contre l'antigène, vers l'âge de 3 mois, des Ab_1 qui auront

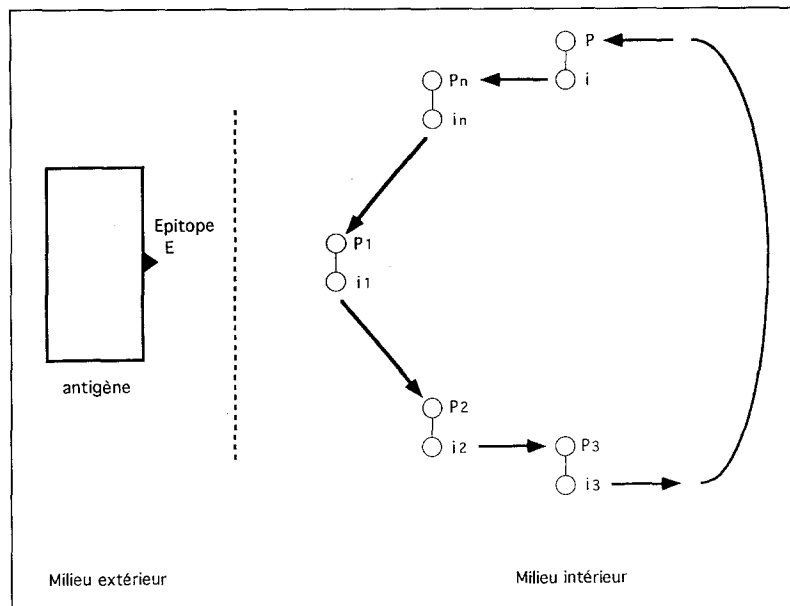


Fig. 2. – Schématisation du réseau des interactions entre domaines variables des anticorps ; figuration de l'image interne à l'organisme (i_n) de l'épitope extérieur. Cette reconnaissance, décrite ici au niveau moléculaire, est aussi applicable au niveau cellulaire.

des idiotopes apparentés à ceux des Ab_1 qui ont initié la cascade Ab_2 , Ab_3 chez leur mère.

Des anticorps anti-idiotypiques de Ab_3 ont été préparés. Ils ont été appelés Ab_4 . Ces Ab_4 ont permis de montrer, dans certains systèmes tout au moins, que la diversité des idiotopes n'était pas quelque chose d'infini comme l'image que deux miroirs mis face à face se renverraient mutuellement. Les anticorps Ab_4 qui reconnaissent Ab_3 reconnaissent aussi Ab_1 . On se trouve donc en présence de deux types d'anticorps doués de sites de combinaison différents : Ab_1 est anti-x, Ab_3 est anti- Ab_2 , qui portent pourtant des idiotopes apparentés. Si l'on prépare des anticorps anti-idiotypiques contre Ab_4 , on les appelle Ab_5 . On montre, avec ces Ab_5 que Ab_4 et Ab_2 ont des idiotopes apparentés, dans certains systèmes tout au moins ; mais on verra qu'on peut aussi donner une autre explication à ces ressemblances.

HYPOTHÈSE DU RÉSEAU DE DOMAINES VARIABLES D'ANTICORPS ET DE L'ÉQUILIBRE DYNAMIQUE DU SYSTÈME IMMUNITAIRE (Jerne, 1974-1975)

La théorie du réseau

Selon la terminologie de Jerne [10], un site anticorps est appelé un paratope, un déterminant antigénique est appelé un épitope et un déterminant

idiotypique un idiotope. L'épitope E d'un antigène trouve dans l'organisme où cet antigène pénètre un paratope p_1 capable de se combiner spécifiquement avec lui. Ce paratope p_1 est doué d'un idiotope i_1 qui sera reconnu par un paratope p_2 lui-même doué d'un idiotope i_2 qui sera reconnu par un paratope p_3 , etc. (fig. 2). Dans cet ensemble, les idiotopes exercent un effet stimulant, les paratopes un effet inhibiteur. Pour boucler le réseau, il arrive qu'un idiotope i_n accompagnant un paratope p_n soit reconnu par le paratope p_1 . L'idiotope i_n est appelé l'image interne de l'épitope E. L'ensemble est en équilibre dynamique.

La notion d'image interne à l'organisme, des déterminants antigéniques reconnus par les anticorps

Les molécules $p_n i_n$ qui portent l'image interne de l'épitope E ont un effet stimulant sur l'ensemble $p_1 i_1$ tandis que les éléments $p_2 i_2$ ont un effet inhibiteur sur $p_1 i_1$.

Ce schéma est valable aussi bien au niveau humoral pour les anticorps qu'au niveau cellulaire pour les récepteurs des lymphocytes [28].

On rend compte de la réponse immunitaire de la façon suivante : l'élimination de l'ensemble $p_1 i_1$ par l'antigène supprime son effet inhibiteur sur l'image interne $p_n i_n$ en même temps que son effet stimulant sur l'ensemble anti-idiotypique $p_2 i_2$. Ceci fait que les cellules $p_1 i_1$ échappent à la sup-

pression et expriment leur potentialité. La régulation de la réponse immunitaire s'opère quasi automatiquement car l'ensemble p_1i_1 nouvellement produit stimule l'ensemble p_2i_2 qui exerce un effet suppresseur sur lui. Ceci rend compte de l'effet de suppression induit par les anticorps anti-idiotypiques. En l'absence de stimulation par l'épitope E, les anticorps anti-idiotypiques p_2i_2 artificiellement injectés dans le système peuvent jouer un autre rôle. Ils se combinent aux molécules de l'ensemble p_1i_1 qu'ils contribuent à éliminer ce qui libère l'effet inhibiteur exercé sur l'image interne p_ni_n qui stimule alors l'ensemble p_1i_1 comme le ferait l'épitope lui-même.

L'existence de l'ensemble p_2i_2 qui représente les auto-anticorps anti-idiotypiques spontanés a été démontrée expérimentalement. Il en est de même, dans un certain nombre de systèmes de l'image interne p_ni_n . Ainsi, dès 1978, Sege et ses collaborateurs ont montré que des anticorps anti-idiotypiques (Ab_2) d'anticorps anti-insuline (Ab_1) pouvaient se combiner avec les récepteurs de l'insuline et par conséquent mimer l'effet de l'insuline. Dans ce cas, la ressemblance de l'image interne avec certaines structures de l'hormone est suffisamment prononcée pour que cette image interne soit douée des propriétés physiologiques de l'hormone. Des situations de ce type ont aussi été observées dans d'autres systèmes. Ainsi, des Ab_2 suscités contre des Ab_1 anti-acétylcholine ou anti-homologue de l'acétylcholine sont-ils capables de se combiner avec le récepteur cellulaire de l'acétylcholine. De plus, Cleveland et coll. ont décrit en 1983, au cours d'une immunisation de souris contre un homologue de l'acétylcholine, l'émergence de lymphocytes produisant des Ab_1 , mais aussi celle de lymphocytes produisant de façon spontanée des auto- Ab_2 dont certains étaient capables de se combiner avec le récepteur cellulaire de l'acétylcholine. Ces auto- Ab_2 portaient donc, en guise d'idiotopes, l'image interne de structures de l'acétylcholine responsables de sa fixation sur ce récepteur cellulaire. Ces auteurs ont même obtenu ces auto- Ab_2 spontanés sous forme monoclonale par l'intermédiaire d'hybridomes.

Fougereau et son équipe [8, 16] ont travaillé avec des anticorps anti-GAT (un polymère synthétique contenant sans ordre déterminé $Glu^{60}Ala^{30}Tyr^{10}$)_n. Ils ont rapporté, en 1985, la préparation de huit Ab_2 monoclonaux contre des Ab_1 anti-GAT et analysé la séquence de la région variable de leurs chaînes lourdes et légères. Trois de ces Ab_2 monoclonaux qui étaient dirigés contre des idiotopes privés utilisaient des combinaisons très variées de segments V_H-D-J_H et V_K-J_K . Au contraire les cinq Ab_2 monoclonaux restants, qui reconnaissaient des idiotopes publics, usaient d'un répertoire très restreint touchant tous ces

segments géniques. D'une façon très frappante les régions D comportaient des séquences Glu-Glu-Tyr ou Tyr-Tyr-Glu qui n'étaient pas sans rappeler l'antigène GAT originel. Cette observation suggère fortement que ceci pourrait représenter une image interne linéaire de l'antigène GAT.

Dans un autre ordre d'idées, aux environs de 1987, Kennedy et ses collaborateurs [3] ont travaillé avec le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) dont on sait qu'il se combine avec le constituant CD4 des lymphocytes T humains. Ils ont préparé un Ab_2 monoclonal avec un Ab_1 anti-CD4 humain susceptible de reconnaître la région qui, sur le CD4, est complémentaire d'une partie de la gp120 du VIH. Cet Ab_2 se combinait avec la gp120 du VIH et, en cytofluorométrie, il reconnaissait les lymphocytes T humains infectés par le VIH mais ne reconnaissait pas les lymphocytes T humains sains. Enfin, il neutralisait partiellement *in vitro* l'infection des lymphocytes T humains par le VIH. Cet Ab_2 paraissait donc porter, en guise d'idiotopes, l'image de la structure qui, sur le CD4, est capable de fixer le VIH. Ces chercheurs ont aussi travaillé avec des Ab_1 anti-VIH et ont préparé des Ab_2 contre ces Ab_1 . Certains de ces Ab_2 qui ne reconnaissaient ni le VIH ni sa gp120 révélaient, en cytofluorométrie, les lymphocytes T CD4 d'humains sains. Ces Ab_2 inhibaient aussi, *in vitro*, l'infection des lymphocytes T humains par le VIH. Ici ces Ab_2 portaient donc, en guise d'idiotopes, une structure comparable à celle qui, sur la gp120 du VIH, se combine avec le constituant CD4.

Il faut s'accoutumer au fait que l'anticorps qui reconnaît par son site de combinaison peut également être reconnu par l'intermédiaire des spécificités antigéniques dont il est doué et en particulier par ses idiotopes. Ainsi, lorsqu'on injecte un Ab_1 pour la préparation d' Ab_2 a-t-on la possibilité de stimuler deux populations de lymphocytes : les lymphocytes qui ont des récepteurs capables de reconnaître les idiotopes de l' Ab_1 et les lymphocytes dont les récepteurs peuvent être reconnus par le paratope de l' Ab_1 (fig. 3). Par conséquent, il faut distinguer deux types d' Ab_2 : les Ab_2 induits par les idiotopes de l' Ab_1 qu'on appelle maintenant Ab_2 alpha, ils sont les « vrais » anticorps anti-idiotypiques et les Ab_2 induits par le paratope de l' Ab_1 qu'on appelle Ab_2 bêta et qui, puisqu'ils sont reconnus par l' Ab_1 , comme l'est l'épitope, portent l'image interne à l'organisme de cet épitope. Une très élégante démonstration en est le travail rapporté en 1984 par Urbain dans le système des anticorps contre le virus de la mosaïque du tabac (VMT) [9]. Des Ab_1 anti-VMT puis des Ab_2 contre ces Ab_1 doués d'idiotopes privés ont été préparés chez le lapin. Lorsque ces Ab_2 étaient injectés à des souris naïves, ils provoquaient la production d' Ab_1 anti-VMT. Ces Ab_1 anti-VMT de souris

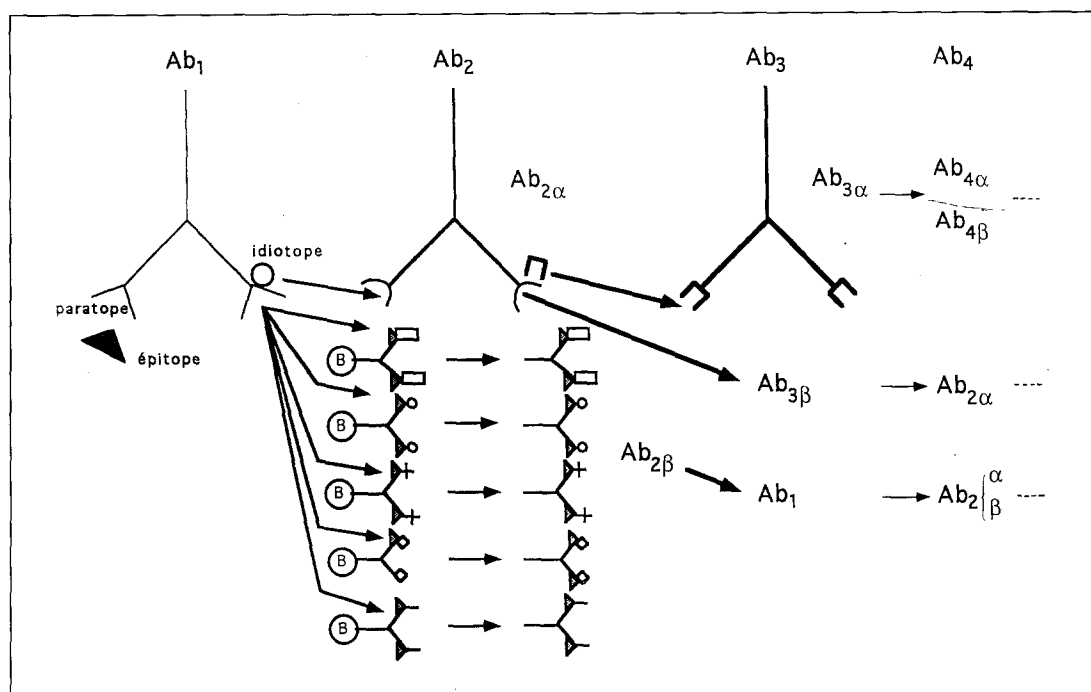


Fig. 3. – La seule intrusion de l'antigène est capable de susciter une stimulation polyclonale lorsqu'on considère que les anticorps qui peuvent « être reconnus » par leurs spécificités antigéniques sont également en mesure de « reconnaître » par leurs paratopes.

étaient doués d'idiotopes apparentés à ceux des Ab₁ anti-VMT de lapin qui avaient initié la cascade d'immunisations. Des Ab₁ anti-VMT monoclonaux ont été obtenus à partir de telles souris et des Ab₂ syngéniques ou xénogéniques élaborés grâce à eux reconnaissaient spécifiquement les Ab₁ anti-VMT de lapin initiaux. Ceci évoque donc la présence dans ces Ab₂ de lapin, d'Ab₂ bêta portant des structures ressemblant à des épitopes du VMT. Et les exemples pourraient être multipliés [26] de la réalité expérimentale de ce qui ne fut initialement qu'une fort attrayante conception intellectuelle, mais maintenant la base de ce qui est appelé la vaccination au moyen d'idiotypes [7].

On voit, figure 3, que les Ab₂ bêta possèdent des fonctions anticorps les plus diverses puisque les Ab₁ peuvent stimuler tous les récepteurs des lymphocytes qui portent l'image interne de l'épitope, quelle que soit la spécificité du paratope de ces récepteurs. Lorsque des Ab₂ semblent reconnaître des idiotes publics sur des Ab₁, plusieurs critères permettent de distinguer entre la reconnaissance d'idiotes publics vrais (qui existent) et la présence de l'image interne de l'épitope sur ces Ab₂. Des Ab₂ bêta doivent être en effet reconnus par tous les Ab₁ de même spécificité quelle que soit l'espèce animale dont ils proviennent ; une immunisation réalisée avec des Ab₂ bêta doit conduire à la production d'Ab₁. Les Ab₂ bêta sont de très bons candidats pour assurer une immuni-

sation contre l'épitope dont ils miment l'image. Les chances de trouver l'image interne de l'épitope sur l'Ab₂ devraient être d'autant plus grandes que les idiotes de l'Ab₁ seraient le reflet exact de son paratope. Si des Ab₂ totaux sont utilisés pour la préparation d'Ab₃, on voit (fig. 3) que les Ab₂ alpha conduiront à la production d'Ab₃ alpha et Ab₂ bêta tandis que les Ab₂ bêta aboutiront à la production d'Ab₁. Si l'on se sert d'Ab₃ totaux pour préparer des Ab₄, les Ab₃ alpha provoqueront des Ab₄ alpha et des Ab₄ bêta, les Ab₃ bêta des Ab₂ alpha et les Ab₁ des Ab₂ alpha et bêta et ainsi de suite (fig. 3). La seule injection de l'antigène peut donc conduire à une sorte de stimulation polyclonale du système ce qui est une des pierres d'achoppement du postulat. On constate aussi sur ce schéma que les Ab₄ qui sont anti-Ab₃ peuvent contenir des Ab₂ alpha ce qui éclaire d'un jour nouveau la reconnaissance des Ab₁ par les Ab₄. De la même façon des Ab₅ qui sont anti-Ab₄ puisqu'ils peuvent renfermer des Ab₃ alpha pourront aussi reconnaître de ce seul fait les Ab₂ (fig. 3).

En 1984 Legrain et ses associés [13] ont utilisé l'immunoglobuline myélomateuse ABPC 48. Cet Ab₁ possède l'aptitude à reconnaître le bêta (2 → 6) lévane. Des Ab₂ monoclonaux ont été obtenus à partir de cet Ab₁ et des immunisations de souris entreprises, respectivement, avec ces Ab₂ monoclonaux. L'analyse de la séquence de la région variable des chaînes lourdes et des chaînes

légères des Ab₃ ainsi suscités a montré que ces anticorps étaient apparentés à ABPC 48, qu'ils partageaient le même segment V_H et, à une exception près, le même segment V_L, mais montraient une grande diversité dans leur segment D. La plupart d'entre eux ne se liaient pas au bêta (2 → 6) lévane. Par contre, en 1985, Theze et ses collaborateurs [24] ont trouvé, sérologiquement, six Ab₁ monoclonaux capables de reconnaître le GAT (polymère synthétique contenant au hasard (Glu⁶⁰ Ala³⁰ Tyr¹⁰) n), parmi huit provenant de souris BALB/c simplement immunisées au moyen d'un Ab₂ lui-même préparé au moyen d'un Ab₁ anti-GAT. De plus, ces Ab₁ anti-GAT étaient idiotypiquement apparentés à l'Ab₁ anti-GAT initiateur de la cascade d'immunisations. Ces résultats suggèrent que, dans ce modèle expérimental, un répertoire tout à fait comparable est suscité par une immu-

nisation au moyen d'Ab₂ ou par une immunisation au moyen de l'antigène.

Dans bien des maladies auto-immunes on constate une présence manifeste d'Ab₂ qui sont susceptibles de porter l'image interne d'un épitope d'un constituant du soi contre lequel on s'immuniserait. La maladie auto-immune pourrait alors avoir été amorcée par un dérèglement de l'image interne d'épitopes relevant de l'organe atteint. Il est une autre façon récente de concevoir les maladies auto-immunes. Elle fait intervenir des anticorps auto-réactifs physiologiques et le réseau d'interactions réciproques (de type idiotypique) qu'ils forment entre eux. La tolérance devient alors plutôt un problème de reconnaissance adéquate que d'ignorance du soi et les maladies auto-immunes le résultat d'un déséquilibre dans l'état normal de connexité du réseau.

RÉFÉRENCES

1. Cazenave P.A. – Idiotype-anti-idiotypic regulation of antibody synthesis in rabbits. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1977, 74, 5122-5125.
2. Capra J.D., Slaughter C., Milner E.C.B., Estess P., Tucker P.W. – The cross-reactive idiotype of A-strain mice – Serological and structural analyses. *Immunol. Today*, 1982, 3, 332-339.
3. Chanh T.C., Dreesman G.R., Kennedy R.C. – Monoclonal anti-idiotypic antibody mimics the CD4 receptor and binds human immunodeficiency virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1987, 84, 3891-3895.
4. Cosenza H., Köhler H. – Specific suppression of the antibody response by antibodies to receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1972, 69, 2701-2705.
5. Cosenza H. – Detection of anti-idiotypic reactive cells in the response to phosphorylcholine. *Eur. J. Immunol.*, 1976, 6, 114-116.
6. Cosenza H., Julius M.H., Augustin A.A. – Idiotypes as variable region markers: analogies between receptors on phosphorylcholine-specific T and B lymphocytes. *Immunol. Rev.*, 1977, 34, 3-33.
7. Eichmann K., Emmrich F., Kaufmann S.H.E. – Idiotype vaccinations: consideration towards a practical application. *Crit. Rev. Immunol.*, 1987, 7, 193-227.
8. Fougereau M., Schiff C. – Breaking the first circle. *Immunol. Rev.*, 1988, 105, 69-84.
9. Francotte M., Urbain J. – Induction of anti-tobacco mosaic virus antibodies in mice by rabbit antiidiotypic antibodies. *J. Exp. Med.*, 1984, 160, 1485-1494.
10. Jerne N.K. – Towards a network theory of the immune system. *Ann. Immunol. Paris*, 1974, 125C, 373-389.
11. Kunkel H.G., Mannik M., Williams R.C. – Individual antigenic specificity of isolated antibodies. *Science*, 1963, 140, 1218-1219.
12. Lee W., Köhler H. – Decline and spontaneous recovery of the monoclonal response to phosphorylcholine during repeated immunization. *J. Immunol.*, 1974, 113, 1644-1647.
13. Legrain P., Rocca-Serra J., Moulin A., Fougereau M., Buttin G. – A single V_H-gene associated with a variety of D- and J-segments encodes for a large family of ABPC48-related antibodies induced by antiidiotypic immunization. *Mol. Immunol.*, 1985, 22, 437-443.
14. Nisonoff A., Shyr-Te J. – Relation of a cross-reactive idiotype to genetic control of the immune response. *Federation Proc.*, 1977, 36, 207-213.
15. Nisonoff A., Bangasser S.A. – Immunological suppression of idiotype specificities. *Transplant. Rev.*, 1975, 27, 100-134.
16. Ollier P., Rocca-Serra J., Sommé G., Thèze J., Fougereau M. – The idiotype network and the internal image: possible regulation of a germ-line network by paucigene encoded Ab₂ (anti-idiotypic) antibodies in the GAT system. *EMBO J.*, 1985, 4, 3681-3688.
17. Oudin J., Michel M. – A new form of allotype of rabbit γ-globulins apparently correlated with antibody function and specificity. *C.R.Acad.Sc.Paris*, 1963, 257, 805-808.
18. Oudin J. – Genetic regulation of immunoglobulin synthesis. *J. Cell. Physiol.*, 1966, 67, 77-108.
19. Oudin J., Michel M. – Idiotype of rabbit antibodies. I. Comparison of idiotype of antibodies against *Salmonella typhi* with that of antibodies against other bacteria in the same rabbits, or of antibodies against *Salmonella typhi* in various rabbits. *J. Exp. Med.*, 1969, 130, 595-617.
20. Oudin J., Michel M. – Idiotype of rabbit antibodies. II. Comparison of idiotype of various kinds of antibodies formed in the same rabbits against *Salmonella typhi*. *J. Exp. Med.*, 1969, 130, 619-642.
21. Oudin J. – Idiotype of antibodies. In: the Antigens, M. Sela ed. Vol. II, Academic Press Inc., New York, San Francisco, London, 1974, pp. 277-364.
22. Perlmuter R.M., Crews S.T., Douglas R., Sorensen G., Johnson N., Nivera N., Gearhart P.J., Hood L. – The generation of diversity in phosphorylcholine-binding antibodies. *Adv. Immunol.*, 1984, 35, 1-37.
23. Rodkey L.S. – Studies of idiotype antibodies - Production and characterization of autoantiidiotypic antisera. *J. Exp. Med.*, 1974, 139, 712-720.
24. Roth C., Sommé G., Schiff C., Thèze J. – Immune response against poly (Glu⁶⁰, Ala³⁰, Tyr¹⁰) GAT: immunization with monoclonal anti-idiotypic antibodies leads to the predominant stimulation of idiotypically similar immunoglobulins with anti-GAT activity. *Eur. J. Immunol.*, 1985, 15, 576-580.
25. Shyr-Te J., Gray A., Nisonoff A. – Frequency of occurrence of idiotypes associated with anti-p-azophenylarsonate antibodies arising in mice immunologically suppressed with respect to a cross-reactive idiotype. *J. Exp. Med.*, 1977, 145, 540-556.
26. Trenkner E., Riblet R. – Induction of antiphosphorylcholine antibody formation by anti-idiotypic antibodies. *J. Exp. Med.*, 1975, 142, 1121-1132.
27. Urbain J., Wikler M., Franssen J.D., Collignon C. – Idiotype regulation of the immune system by the induction of antibodies against anti-idiotypic antibodies. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1977, 74, 5126-5130.
28. Urbain J. – Le réseau immunitaire. *La Recherche*, 1981, 12, 1056-1066.
29. Wells J.V., Fudenberg H.H., Givol D. – Localization of idiotype antigenic determinants in the Fv region of murine myeloma protein MOPC-315. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1973, 70, 1585-1587.