

L'IgD : une immunoglobuline un peu oubliée revient sur le devant de la scène

**Isabelle Levan-Petit
Éric Lelièvre
Anne Barra
Jean-Claude Lecron**

Bien que de découverte ancienne, l'IgD reste une immunoglobuline dont la production et les propriétés sont encore mal connues. L'IgD existe sous deux formes : une forme membranaire, qui constitue un récepteur d'antigène sur les lymphocytes B, et une forme sécrétée, présente à faible concentration dans le sérum. Certaines particularités comme les mécanismes qui aboutissent à sa synthèse ou encore la nature de son récepteur la singularisent des autres immunoglobulines. Des données récentes sur les mécanismes moléculaires de l'ontogénie B, la production d'Ig *in vitro*, le rôle de l'IgD dans la réponse humorale et son implication possible en pathologie humaine, en particulier dans le syndrome d'hyper-IgD, suscitent un regain d'intérêt pour cette molécule.

L'immunoglobuline D (IgD) a été identifiée il y a plus de 30 ans lors de l'étude d'une protéine de myélome aux propriétés nouvelles [1]. L'intérêt soulevé par cette découverte retomba assez vite lorsqu'il s'avéra que l'IgD n'était présente qu'en très faible concentration dans le sérum humain et n'était pas décelable dans le sérum chez la souris (observation infirmée par des études ultérieures), ce qui paraissait être un obstacle à une approche expérimentale chez cette espèce. En outre, les études initiales ne mettaient pas en évidence d'activité anticorps des IgD sériques, ce qui fut bien sûr infirmé par les travaux plus récents. Quelques années après la découverte

de l'IgD sécrétée, on découvrit la présence d'IgD membranaire sur les lymphocytes B. L'identification que l'IgD comme un constituant essentiel du récepteur d'antigènes des lymphocytes B (BCR pour *B cell receptor*) suscita alors un intérêt considérable (*voir* pour revue le volume 34 d'*Immunological Reviews*, consacré à l'IgD en 1977). Celui-ci décria par la suite car, en dépit de très nombreux travaux, les fonctions des formes membranaire et sécrétée, le mécanisme et la régulation de leur production restent en partie obscurs et controversés. Toutefois, l'explosion récente des connaissances sur la structure et la physiologie du BCR, l'ontogénie B, le rôle de l'IgD dans la réponse humorale et son implication

ADRESSES

I. Levan-Petit: étudiante en thèse, allocataire MESR. E. Lelièvre: étudiant en thèse, allocataire région Poitou-Charentes, chercheur postdoctoral dans l'unité C/JF Inserm 97-08. A. Barra: maître de conférences. J.C. Lecron: maître de conférences, praticien hospitalier. Immunologie et interactions moléculaires (Cnrs ESA 6031, IFR Cnrs FR59), CHU et Faculté des sciences, avenue du Recteur-Pineau, BP 577, 86021 Poitiers Cedex, France.

en pathologie humaine ont remis cette immunoglobuline (Ig) quelque peu délaissée sur le devant de la scène.

La molécule d'IgD

Comme les autres immunoglobulines, l'IgD humaine est constituée de deux chaînes lourdes (H) et deux chaînes légères (L) organisées en domaines variables (V) et constants (C) caractéristiques des molécules appartenant à la superfamille des Ig. L'IgD existe sous deux formes, membranaire (IgDm) et sécrétée (IgDsec). Ces formes diffèrent par la partie carboxy-terminale de leur chaîne lourde δ , une queue hydrophile pour l'IgDsec et une région membranaire hydrophobe et cytoplasmique pour l'IgDm. Les chaînes légères sont le plus souvent de type κ pour la forme membranaire, et de type λ pour la forme sécrétée [2]. Chez l'homme, les chaînes lourdes des IgD sont composées de trois domaines C, d'une région charnière et d'un domaine V. La structure des domaines C δ 1 et C δ 2 est semblable à celles des domaines C des autres classes d'Ig. La région charnière de l'IgD, composée de 64 résidus, constitue la plus longue décrite pour les Ig. Elle peut se décomposer en deux sous-régions, l'une riche en résidus Ala et Thr, l'autre riche en Glu et Lys. La séquence de cette dernière expliquerait la sensibilité particulière de l'IgD aux enzymes protéolytiques. Cette région porte, comme l'IgA₁, des groupements Gal-Nac qui sont capables de fixer une lectine végétale, la jacaline [3]. La jacaline précipite spécifiquement l'IgD et l'IgA₁ chez l'homme, et s'est avérée très utile pour la purification de ces molécules. La richesse (9-14 %) en hydrates de carbone de la chaîne lourde explique aussi la masse moléculaire (175 kDa) plus élevée que celle des IgG. Le domaine C δ 3 diffère des domaines des autres isotypes par l'absence de plusieurs résidus proline, responsables de la formation de boucles et donc de la conformation globale du domaine, ainsi que par la présence de deux groupements glucidiques en position Asn-316 et Asn-347. Il a été suggéré que ces domaines pourraient être responsables de la conformation tridimen-

sionnelle de la protéine, conférant à l'IgD des propriétés biologiques spécifiques.

Chez la souris, les chaînes lourdes de l'IgD sont composées de deux domaines constants seulement et d'un domaine variable. L'analogie entre les protéines humaine et murine est faible (33 % d'identité pour C δ 1 et 55 % pour C δ 3). Cet isotype est présent aussi chez le rat, mais il n'a pu être mis en évidence chez le bœuf ou chez le mouton [4].

L'IgD ancrée à la membrane par sa partie transmembranaire est associée à un hétérodimère composé d'une chaîne Ig α de 35 kDa et d'une chaîne Ig β de 39 kDa communes à l'IgM (figure 1). Ces chaînes diffèrent entre l'IgM et l'IgD par leur contenu en hydrates de carbone et donc leur masse moléculaire. Les chaînes Ig α et Ig β sont indispensables au transport intracellulaire et à l'expression membranaire des immunoglobulines de surface, ainsi qu'à la transmission du signal du BCR grâce aux motifs d'activation basés sur des résidus tyrosine situés dans leur portion intracytoplasmique. Leur phosphorylation est une étape essentielle à l'activation cellulaire induite par le BCR dont les conséquences (activation et prolifération, arrêt de croissance, apoptose) sont des éléments critiques de la physiologie des lymphocytes B [5]. Deux protéines accessoires intervenant dans la transmission du signal, BAP29 et BAP31 sont également associées à l'IgD [6]. Il existe une autre forme membranaire, plus rare, de l'IgD liée à la membrane par un groupement glycosylphosphatidylinositol (figure 1) [7].

Du gène à la molécule d'IgD : différentes voies impliquées

Le gène codant pour la chaîne lourde de l'IgD humaine est localisé, comme les gènes des autres chaînes lourdes d'Ig, sur le chromosome 14 (locus IgH en 14q32). La partie constante de l'IgD est codée par 8 exons répartis sur 10 kpb (figure 2, haut). Chaque domaine de la protéine est codé par un exon. Deux exons codent pour la région charnière. Il existe aussi un petit exon δ s séparé, ce qui est spécifique à cet isotype, codant pour la « queue » de la

forme sécrétée et deux exons δ m1 et δ m2 qui codent pour les parties transmembranaire et intracytoplasmique [8]. Contrairement aux gènes des autres Ig, il n'existe pas en 5' du gène de l'IgD de région *switch* (S) classique, responsable de la commutation de classe, mécanisme de réarrangement moléculaire qui permet aux cellules B d'orienter la production d'immunoglobulines vers un isotype défini.

Au cours de l'ontogénie des cellules B, la première immunoglobuline exprimée (à la suite d'un réarrangement des segments V_H, J_H et D_H conduisant aux exons codant pour les régions V des chaînes lourdes) est une chaîne lourde μ , non associée à une chaîne légère classique et exprimée à la surface avec des pseudo-chaînes λ (pré-BCR). Le réarrangement des gènes des régions variables des chaînes légères (V κ et J κ ou V λ et J λ) conduit au lymphocyte B immature qui exprime une IgM seule. La co-expression ultérieure de l'IgD (dont la région variable et la chaîne légère sont identiques à celles de l'IgM) définit le lymphocyte B mûr, plaque tournante de la réponse humorale (figure 3). Chez l'homme, l'IgD est présente à la surface des lymphocytes B mûrs naifs. L'étude en double marquage des lymphocytes du sang humain normal montre qu'environ 8 % d'entre eux expriment de l'IgD et 11 % de l'IgM (environ 70 % des cellules positives co-expriment l'IgD et l'IgM) [9]. Après stimulation par l'antigène, le lymphocyte perd très rapidement l'expression de l'IgD [3, 9] et se différencie en plasmocytes sécrétant de l'IgM ou en cellules mémoires susceptibles de changer de classe par commutation et d'exprimer une IgG, une IgA ou une IgE de membrane, et enfin de se différencier en plasmocyte. Alternative-ment, les lymphocytes B mûrs peuvent perdre l'expression de l'IgM et devenir des lymphocytes IgD⁺ IgM⁻, précurseurs de plasmocytes IgD (figure 3).

Le mécanisme de la synthèse de l'IgD et sa régulation sont incomplètement connus. Le principal mécanisme moléculaire expliquant la synthèse d'une chaîne d'immunoglobuline de membrane ou d'une chaîne d'immunoglobuline sécrétée repose sur l'utilisation différentielle des sites de

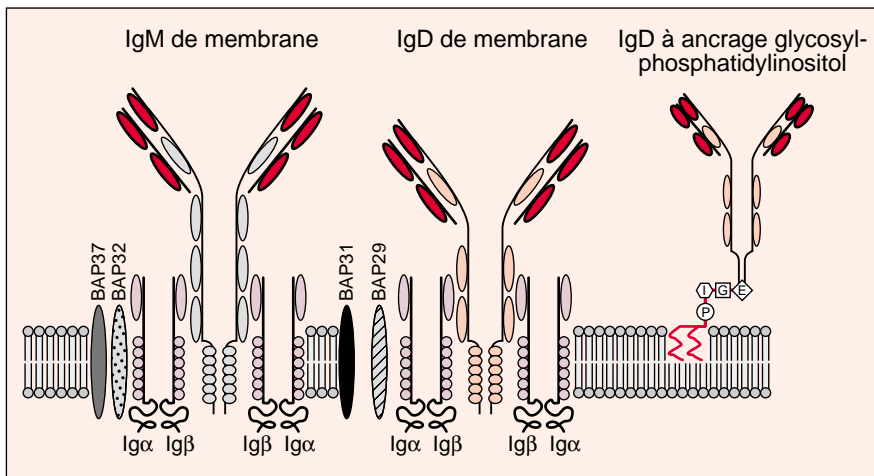


Figure 1. **Le récepteur d'antigène des lymphocytes B.** Le BCR de la plupart des cellules B mûres est composé des formes membranaires des IgM et des IgD. Il existe des parties communes pour ces deux isotypes (en rouge). Outre les immunoglobulines de surface, différentes molécules participent à l'élaboration de la réponse biologique des lymphocytes B après la liaison de l'antigène. Seules les chaînes Igα et β et les molécules BAP (29 et 31 pour l'IgD) pour BCR-associated protéines sont figurées mais pas d'autres molécules associées aux immunoglobulines de membranes, comme CD22, CD45, des tyrosine kinases et phosphatases... Il existe une autre forme membranaire de l'IgD liée à la membrane par un groupement glycosylphosphatidylinositol.

polyadénylation. Pour l'IgD, ils sont situés immédiatement en 3' de l'exon δs et en 3' de l'exon δm2 (figure 2). Lorsque le premier site de polyadénylation est utilisé, la transcription du gène est arrêtée et l'épissage du pré-messager conduit au message de la forme sécrétée. Dans le cas contraire, la transcription affecte l'ensemble du gène, ce qui conduit à un transcrite primaire plus long, contenant les transcrits des exons de membrane. Son épissage délète la « queue » de l'immunoglobuline sécrétée et conduit à l'ARN messager mûr de la forme membranaire. La synthèse simultanée d'IgDm et d'IgMm (lymphocytes B mûrs) fait appel à un mécanisme additionnel. L'ensemble du complexe μ-δ est transcrite en un très long ARN pré-messager dont l'épissage alternatif enlève les séquences codant pour la chaîne μ ou la chaîne δ et engendre respectivement les ARN messagers des chaînes δ ou μ de membrane [10]. Un mécanisme analogue d'épissage différentiel explique en partie la production alternative d'IgDm ou d'IgDsec. La synthèse exclusive d'IgM sans IgD par les lymphocytes B immatures relève de mécanismes très incomplètement connus, opérant

aux niveaux transcriptionnel, post-transcriptionnel et post-traductionnel.

La possibilité d'une commutation de classe de μ vers δ analogue à celle qui a lieu entre μ et γ, α ou ε a été longtemps exclue en raison de l'absence de région *switch* canonique en amont du gène δ. Toutefois, des études de réarrangements des gènes d'IgD réalisées dans plusieurs cas de myélome IgD humain et de plasmocytomes et hybridomes murins ont révélé une recombinaison homologue entre deux régions répétitives de 443 pb situées en amont et en aval du gène Cμ, suivie de la délétion de Cμ (figure 4). Ultérieurement, des études effectuées avec des lymphocytes B normaux issus d'amygdales ou leucémiques ont montré l'existence d'une région, dénommée σδ, située dans l'intron localisé entre des gènes Cμ et Cδ et contenant des répétitions pentamériques riches en G, capable de se recombiner avec Sμ et de fonctionner comme une véritable région S en délétant le gène μ (figure 4) [11]. Tout récemment, il a été montré que les lymphocytes B IgD⁺ IgM⁻ des centres germinatifs de l'amygdale partagent plusieurs caractéristiques avec les plasmocytomes IgD étudiés au

cours des mêmes expériences : expression préférentielle de chaînes légères de type λ, nombreuses mutations somatiques et recombinaison de classe impliquant les régions Sμ et σδ [12].

La régulation de ces phénomènes est pour l'essentiel inconnue. On a décrit chez la souris des séquences situées dans l'intron μ-δ et désignées *att* pour atténuateur. Elles répriment la transcription du gène δ et leur délétion conduit à la production des longs transcrits primaires μδ. Toutefois, la maturation de ces ARN pré-messagers n'a pas lieu dans les cellules pré-B et ne conduit à des ARN δ mûrs qu'au stade lymphocyte B [13]. L'existence de séquences réglant négativement la synthèse de l'IgD dans cette région a été récemment confirmée par l'étude de souris chez lesquelles le gène μ et les régions en 5' du gène δ ont été délétés (souris *IgM^{-/-}*). Les IgDm et les IgDsec sont fortement exprimées chez ces souris, avec des concentrations sériques sans aucune mesure avec celles de souris normales [14].

Le nombre considérable de travaux sur le contrôle de la synthèse des autres isotypes, chez l'homme et l'animal, contraste avec leur virtuelle absence pour l'IgD. Schématiquement, la synthèse d'un isotype autre qu'IgM et IgD dépend d'une activation des lymphocytes. Le signal le mieux connu et le plus important est issu d'une interaction de la molécule CD40 sur les cellules B et de son ligand, CD40L, sur les cellules T, et de la présence de cytokines (ou interleukines IL) qui induisent sélectivement la commutation vers un isotype donné (par exemple, IL-4 pour l'IgE, IL-10 + TGF-β pour l'IgA, etc.). Des lymphocytes B IgD⁺ IgM⁻ de l'amygdale sont capables, après stimulation par la voie CD40 et culture en présence d'IL-2 et d'IL-10, de se différencier en plasmocytomes IgD, mais ces lymphocytes sont déjà engagés définitivement dans la voie IgD [12] (figure 3). Notre étude de la sécrétion d'IgD par des cellules mononucléées de sang périphérique et d'amygdales de témoins normaux montre la possibilité d'induire cette production *in vitro* après stimulation par CD40 et IL-4 ou IL-10. Toutefois, l'étude d'un nombre élevé de sujets normaux montre une grande hétérogénéité, avec un groupe majoritaire de sujets

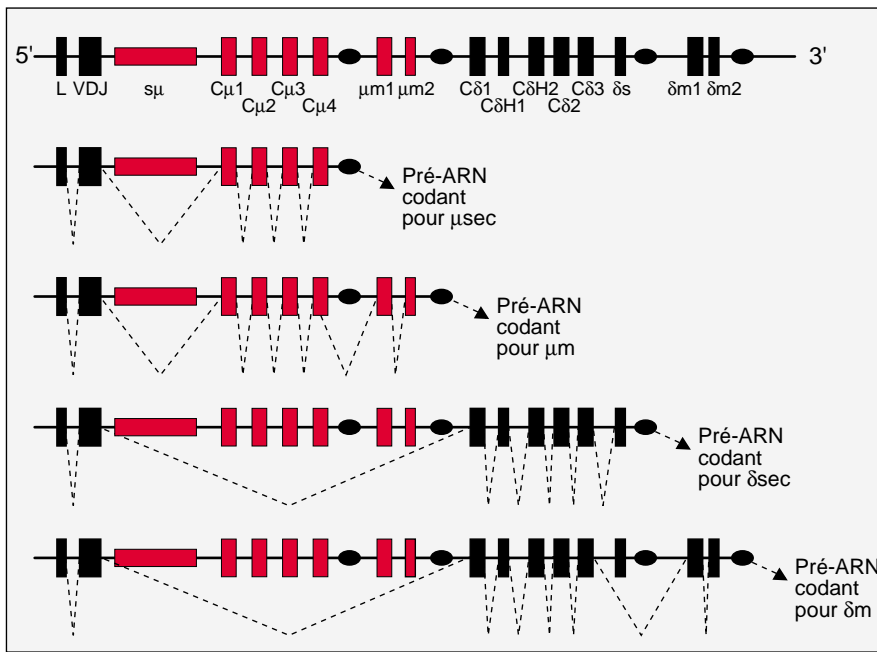


Figure 2. **Organisation génomique de l'unité de transcription μ - δ après réarrangement $V_H D_H J_H$ (en haut du schéma) et des différents ARN pré-messagers conduisant aux ARN messagers mûrs dirigeant la synthèse des formes membranaires et sécrétées de l'IgM et de l'IgD.** Le gène de la chaîne δ est localisé en 3' de celui de la chaîne μ et en 5' des gènes γ . Il est composé de 8 exons. Les cercles pleins indiquent les sites d'addition du poly-A et les lignes pointillées l'épissage des ARN pré-messagers. L: exon codant pour le peptide-signal. $C\mu$, $C\delta$: exons codant pour les domaines constants; μm , δm : exons de membrane, $C\delta H1$, $C\delta H2$: exons codant pour la région charnière de l'IgD; δs : exon de la « queue » de l'IgDsec (les régions homologues des autres isotypes sont codées par la fin du dernier exon constant). (D'après Kerr et al., 1991 [10].)

chez lesquels la sécrétion d'IgD est inductible par cette stimulation et deux groupes chez lesquels la production spontanée d'IgD est, soit très faible, soit très élevée, mais non inductible dans nos conditions de culture.

Fonctions des IgD

Les propriétés fonctionnelles des IgDm ont été l'objet de très nombreux travaux. Le fait indirect que les lymphocytes B immatures $IgM^+ IgD^-$ ne répondent pas à des concentrations d'antigène immunogènes pour des lymphocytes B mûrs, mais soient l'objet de l'induction d'une tolérance ou d'une délétion clonale, a longtemps fait penser que l'IgDm avait une fonction essentielle dans le développement de la lignée B et la réponse humorale. En fait, la liaison de l'antigène à des cellules expri-

mant exclusivement, soit de l'IgM, soit de l'IgD, a des effets analogues et les souris chez lesquelles le gène δ a été invalidé ($IgD^{-/-}$) ont un développement du système immunitaire et une réponse humorale presque normaux [15, 16]. Les anomalies observées chez ces souris $IgD^{-/-}$ sont essentiellement une réduction modérée du compartiment B splénique et ganglionnaire et un retard de la maturation d'affinité des anticorps, probablement en rapport avec les effets stimulants sur la réponse humorale des complexes antigène-IgD. Néanmoins, après une stimulation spécifique par le même antigène, la liaison à l'IgDm induit un signal plus précoce, intense et prolongé que celui induit par liaison de l'IgM [17]. Peu de groupes se sont attachés à l'étude des IgDsec. Les plasmocytes qui les produisent sont rares dans la moelle, beaucoup plus nombreux

dans la muqueuse nasale, les végétations adénoïdes, les glandes salivaires et lacrymales et l'amygdale [18]. Des travaux récents ont montré que les centres germinatifs des amygdales contiennent une population de lymphocytes B $IgD^+ IgM^- CD38^+$ caractérisées par une fréquence remarquablement élevée de mutations somatiques des gènes variables [12, 19]. Ces cellules seraient les précurseurs des plasmocytes IgD. Dans la moelle, et surtout la rate et l'amygdale, la majorité des plasmocytes IgD ont des chaînes λ . Le rapport κ/λ des IgD sériques est aussi en faveur de λ . Les concentrations normales d'IgD sériques varient en fonction de l'âge. Elles augmentent pendant l'enfance et l'adolescence, parallèlement à celles des IgA , IgG_2 et IgG_4 [20]. Au contraire des autres isotypes, elles diminuent au cours du vieillissement. On observe une très grande variation individuelle, qui pourrait être expliquée par le rôle de facteurs génétiques, avec une influence de l'haplo-type des allotypes Gm des IgG et des antigènes HLA de classe II, des concentrations d'IgD élevées étant associées à HLA DR1. Des variations ont également été observées selon les ethnies et l'environnement. On considère souvent que la moyenne normale adulte est d'environ $40 \mu g/ml$, mais certaines études indiquent des valeurs nettement plus basses, différences qui pourraient être liées à des facteurs d'ordre technique. En fait, la dispersion des valeurs normales individuelles est très importante et non gaussienne, par exemple de $0,15$ à $300 \mu g/ml$ dans l'étude de Dunnette *et al.* [21], avec des limites supérieures des valeurs normales déterminées à 100 ou $150 \mu g/ml$. Cette distribution a été rapportée comme trimodale ou bimodale et une population de sujets normaux ayant génétiquement (transmission autosomique récessive et liaison avec les allotypes Gm) des concentrations très basses d'IgD a été identifiée [22]. L'IgD ne passe pas le placenta et n'est décelable dans le sang de cordon que par des techniques sensibles. La production spontanée d'IgD *in vitro* a été étudiée avec des cellules mononucléées du sang et de l'amygdale et corrélée aux concentrations sériques [23]. Nous avons également observé, après stimulation par anti-

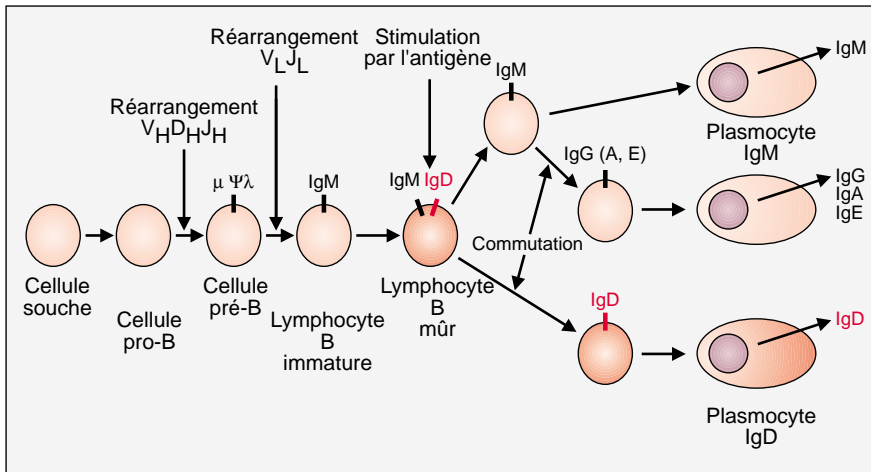


Figure 3. **Schéma (simplifié) de la maturation de la lignée B.** L'ontogénie, de la cellule souche hématopoïétique au lymphocyte B mûr, s'effectue en l'absence de contact avec l'antigène. La maturation terminale, du lymphocyte B au plasmocyte producteur d'immunoglobulines sécrétées, nécessite une stimulation par l'antigène et en général une coopération avec des lymphocytes T.

corps anti-CD40 et IL-10, une association entre une production élevée d'IgD et basse d'IgM, et inversement, ce qui rappelle l'observation d'une corrélation inverse entre des concentrations sériques élevées d'IgD et basses d'IgM [23].

La durée de vie de l'IgD dans le sérum est très courte (demi-vie de 2,8 jours) en raison de sa susceptibilité particulière à la protéolyse. L'IgD n'active pas la voie classique du complément, mais active la voie alterne. De nombreuses activités anticorps des IgDsec ont maintenant été démontrées, chez l'homme et la souris. Les spécificités sont variées, antigènes de virus, tels que les virus de la rubéole, ou de la rougeole, le cytomégalovirus, le VIH, les virus de la chorioméningite et de la stomatite vésiculaire de la souris, des antigènes bactériens (*E. coli*, anatoxine tétanique), des haptènes, des protéines du lait, du soja et du blé (dans la maladie coeliaque), des allergènes et des auto-antigènes comme l'insuline, les IgG, les polynucléaires ou les noyaux (il existe fréquemment des anticorps antinucléaires de classe IgD dans diverses maladies auto-immunes, lupus, polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Raynaud, sclérodermie). De plus, l'observation que l'IgD lie diverses bactéries indépendamment de son activité anticorps n'est probablement pas dépourvue

d'intérêt. La capacité de l'IgD d'assurer des fonctions variées est bien démontrée par l'étude des souris *IgM^{-/-}* déjà mentionnée, chez lesquelles l'IgD remplace l'IgM dans ses fonctions (développement de la lignée B, commutation de classe, représentation parmi les immunoglobulines sériques et anticorps anti-agents infectieux [14]).

Une des fonctions des plus intéressantes de l'IgDsec est son effet amplificateur sur la réponse humorale. L'observation paradoxale d'une augmentation des réponses anticorps thymodépendantes chez les souris porteuses de plasmocytomes IgD et chez les souris recevant des injections répétées d'IgD a stimulé de nombreuses études. Des injections répétées d'IgD à des souris normales adultes entraînent une augmentation des follicules secondaires dans les organes lymphoïdes, des cellules productrices des différents isotopes d'Ig, sauf l'IgD elle-même, des concentrations sériques de ces immunoglobulines et des réponses anticorps primaires et surtout secondaires [23]. Ces expériences n'ont bien sûr pas pu être répétées chez l'homme, mais on sait que la culture de cellules mononucléées normales en présence d'IgD induit une forte sécrétion de certaines cytokines.

Par ailleurs, toujours chez la souris, l'injection d'anticorps anti-IgD a un effet spectaculaire sur la production

des Ig. Ces anticorps induisent une importante activation du système immunitaire avec une stimulation de la synthèse de tous les isotopes, y compris l'IgD et l'IgE, avec une hypergammablobulinémie considérable et une augmentation des réponses anticorps. Le couplage d'un antigène à l'anticorps anti-IgD induit une très forte production d'anticorps spécifiques de cet antigène. Les anticorps anti-IgD stimulent une forte production de multiples cytokines principalement par des cellules T CD4 [24]. Le mécanisme d'action des anticorps anti-IgD est complexe et inclut une action directe sur les cellules B par leur IgDm, notamment pour la production d'IgG₁, l'activation de cellules exprimant des récepteurs de forte affinité pour les IgG et liant l'anticorps et l'activation de cellules T impliquant probablement des phénomènes de coopération entre plusieurs sous-populations de lymphocytes T. Ce dernier mécanisme et l'activation par l'IgD impliquent des cellules T qui expriment des récepteurs de l'IgD.

Des récepteurs de membrane pour les IgD

Il existe en effet des récepteurs capables de lier les IgD aussi bien sécrétées que membranaires, dimériques ou polymériques ou complexées (ce qui inclut les IgD liées à leurs antigènes spécifiques ou à des anticorps anti-IgD) [25]. Ce récepteur, mis en évidence chez l'homme et la souris, est inducible par l'IgD oligomérique (et réglé négativement par l'IgD monomérique), des cytokines (IL-2, IL-4 et interféron- γ), ou des mitogènes ou activateurs des cellules T et, *in vivo*, par les immunisations. Le récepteur est exprimé par des cellules T, parfois désignées T δ , qui sont CD4⁺ ou CD8⁺ chez l'homme et exclusivement CD4⁺ chez la souris. Le récepteur existe également sous forme soluble, relarguée notamment après interaction des cellules avec l'IL-2, l'IL-4 et l'IgD elle-même. Le gène codant pour le récepteur n'a pas été cloné et la caractérisation moléculaire complète de la molécule reste imprécise. Sa spécificité fine paraît aussi différer entre les deux espèces. Chez la sou-

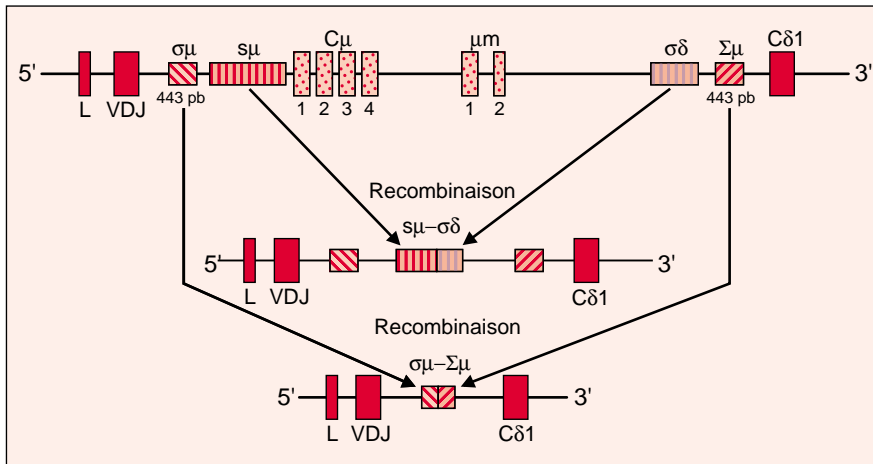


Figure 4. **Commutation de classe aboutissant à la production d'IgD sécrétées.** Plusieurs régions susceptibles de participer à la commutation vers la chaîne δ ont été identifiées. Deux régions de 443 bp dénommées $\sigma\mu$ et $\Sigma\mu$, capables de se réarranger, ont été décrites dans des proliférations plasmocytaires murines et humaines. Une région dénommée $\sigma\delta$ en amont de l'exon $C\delta 1$ et capable de se réarranger avec $S\mu$ a ensuite été identifiée dans des lymphocytes B de leucémie à tricholeucocytes ou d'amygdales de donneurs sains et des plasmocytes IgD normaux. Ces deux commutations aboutissent à une délétion du gène codant pour la chaîne μ . (D'après Arpin et al., 1998 [12].)

ris, il lie à la fois les régions Fd et Fc de la chaîne lourde (contrairement aux récepteurs des autres immunoglobulines qui sont spécifiques du Fc) au niveau des domaines C $\delta 1$ et C $\delta 3$ et il reconnaît à ce niveau des sucres N-liés en présence de Ca^{2+} . Chez l'homme, la liaison ferait intervenir des hydrates de carbone O-liés de la région charnière de l'IgA₁ et de l'IgD [26]. Chez la souris, la potentialisation de la réponse humorale par l'IgD est liée aux cellules T δ , comme le montrent des expériences de transfert de cellules. La liaison du récepteur induit une forte augmentation des réponses anticorps, surtout secondaires, probablement en favorisant les interactions T-B. La liaison de l'IgDm des lymphocytes B complexée avec son antigène au récepteur IgD des cellules T paraît jouer un rôle important par l'intermédiaire de cytokines produites par ces derniers. Par ailleurs, on observe que les capacités de liaison du récepteur humain sont analogues à celles de la lectine jacaline, et les oligosides inhibiteurs des liaisons récepteur-IgD et jacaline-IgD sont les mêmes. Bien que se fixant à toutes les cellules mononucléées du sang, la jacaline n'est mitogénique que pour les lymphocytes T CD4⁺ [27].

L'IgD en pathologie humaine

Assez logiquement, c'est d'abord dans les syndromes immunoprolifératifs et les déficits immunitaires qu'ont été conduites les études de l'IgD en pathologie. Nous commenterons peu les résultats des études des IgDm car ils reflètent essentiellement la prolifération ou le déficit de cellules correspondant à un stade de maturation auquel l'IgD est exprimée à la membrane. On note, par exemple, la présence d'IgD monoclonale de membrane sur les lymphocytes B mûrs de la leucémie lymphoïde chronique ou de la maladie de Waldenström, l'absence de lymphocytes IgD dans des syndromes de déficits immunitaires caractérisés par un arrêt de maturation précoce comme l'agammaglobulinémie infantile liée au sexe, etc. Ces données ont eu un intérêt certain pour la nosologie et la physiopathogénie de ces affections, mais aussi pour la compréhension de certains aspects fondamentaux. On peut noter toutefois l'observation relativement fréquente dans les déficits immunitaires d'un net excès de lymphocytes IgD⁺ par rapport aux lymphocytes IgM⁺. Cette situation, qui rappelle certains modèles expéri-

mentaux précédemment mentionnés, a été décrite dans des déficits immunitaires combinés graves, des déficits immunitaires communs variables, les syndromes de Di George et de Wiskott-Aldrich et le déficit sélectif en IgM [9].

De nombreuses études ont aussi été consacrées à l'IgDsec. Dans le cadre des maladies immunoprolifératives, c'est bien sûr le myélome IgD qui est le plus souvent en cause. Cette forme de myélome est rare (1% à 2% des cas) et cliniquement grave (survie courte) avec une fréquence particulière d'atteintes extramédullaires (foie, rate, ganglions), d'amylose et d'atteintes rénales. L'IgD monoclonale est souvent présente en concentration faible dans le sérum, et la chaîne légère de type λ prédomine (60% à 90% des cas selon les études) [28]. Plusieurs cas de gammopathies à IgD sans maladie immunoproliférative avérée ont également été rapportés.

Dans les déficits immunitaires, l'IgD sérique n'est pas mesurable dans de nombreux cas de déficit humoral. Sa concentration est élevée dans le syndrome d'hyperIgM dans sa forme liée au sexe ou, inconstamment, dans sa forme autosomique, le syndrome d'hyperIgE et le mongolisme. Dans les déficits en IgA, des cas avec ou sans déficit associé en IgD ont été rapportés. Enfin, les concentrations d'IgD sériques sont normales dans les déficits sélectifs en IgM. Au cours de l'infection VIH, l'augmentation de la concentration de l'IgD sérique est précoce et s'accroît fortement ensuite, pour être maximum au stade ARC (*AIDS-related complex*), et décroît tout en persistant au stade SIDA. L'IgD sérique augmente au cours d'autres infections, mononucléose infectieuse, hépatites aiguës (sauf chez l'enfant), salmonelloses, diverses parasitoses et aspergillose pulmonaire allergique, la maladie de Hodgkin ainsi que chez des enfants en rémission complète de diverses tumeurs, après l'arrêt de la chimiothérapie. L'augmentation transitoire de l'IgD sérique a été observée dans les suites immédiates de greffes de moelle allogénique pour leucémie aiguë, aplasie médullaire ou déficit immunitaire. Il est aussi classique d'admettre que l'IgD sérique est élevée chez les sujets allergiques, sans

corrélation avec les concentrations d'IgE, alors que les taux d'anticorps anti-allergènes de classes IgD et IgE sont corrélés. Des résultats contradictoires ont été rapportés dans la polyarthrite rhumatoïde et l'arthrite juvénile. L'observation d'auto-anticorps anti-IgD surtout d'isotypes IgA et IgG présents à titre élevé dans le sérum dans la polyarthrite (55 % des cas), le lupus (45 %) et la connectivite mixte (67 %) est probablement plus intéressante compte tenu de l'effet de tels anticorps dans des situations expérimentales.

La variété des situations cliniques comportant une hyper-IgD sérique et la grande dispersion des concentrations normales n'ont pas facilité la caractérisation du syndrome d'hyper-IgD (SHID), qui suscite actuellement un grand intérêt. Initialement décrit par un groupe hollandais, ce syndrome comporte parfois une composante familiale [29]. Le syndrome d'hyper-IgD débute généralement dans la petite enfance et semble durer toute la vie. Il est caractérisé par des crises survenant en général toutes les 4-8 semaines, durant 3 à 7 jours et comportant une fièvre élevée avec frissons, des adénopathies, des signes digestifs, des céphalées, des signes articulaires et une vasculite [29]. L'hyper-IgD (> 140 µg/ml) comporte une élévation du rapport κ/λ des chaînes légères et n'est pas isolée puisque l'IgA et l'IgG₃ sont aussi en général augmentées. Elle peut manquer au début de l'évolution et persiste en dehors des poussées, ce qui jette un doute sur son rôle pathogène direct. De plus, dans une étude dans laquelle les malades étaient sélectionnés sur la base de concentrations sériques d'IgD très élevées, moins de la moitié avaient un syndrome d'hyper-IgD. Il existe un syndrome inflammatoire pendant les crises, avec une augmentation sérique de la protéine C réactive, de l'IL-6, de l'IL-1ra et des formes solubles des récepteurs de TNF, une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles [29]. *In vitro*, des cellules mononucléées prélevées en dehors des poussées sécrètent spontanément, et plus encore après stimulation, de l'IL-1, de l'IL-6 et du TNF-α. L'incubation pendant 24 heures de cellules mononucléées normales en présence d'IgD induit la sécrétion

de cytokines (IL-1, TNF-α, IL1ra) [30]. L'IgD pourrait donc jouer un rôle dans la maladie même s'il n'est à l'évidence pas exclusif, d'autres éléments étant probablement en cause dans le déclenchement des crises, pour lequel on peut noter le rôle de vaccinations.

Conclusions

Au vu de ces quelques données, il est clair que le rôle physiologique de l'IgD, tant au niveau de la membrane des lymphocytes B, des interactions cellulaires T-B et des anticorps sécrétés, est beaucoup plus important qu'on le pensait il y a quelques années. Il en est de même en pathologie, avec la description d'un nouveau syndrome associé à une hyper-IgD et de nombreuses données dans des pathologies très variées, ce qui devrait conduire à étendre les indications de l'étude de l'IgD en clinique. De nombreuses questions restent ouvertes, aussi bien en physiologie qu'en pathologie, mais l'intérêt que soulève maintenant l'IgD stimule de nouvelles études qui devraient mieux éclairer son rôle ■

RÉFÉRENCES

- Rowe DS, Fahey JL. A new class of human immunoglobulins. *J Exp Med* 1965; 121: 171-99.
- Spiegelberg HL. The structure and biology of human IgD. *Immunol Rev* 1977; 37: 3-24.
- Aucouturier P, Mihaesco E, Mihaesco C, Preud'homme JL. Characterization of jacalin, the human IgA and IgD binding lectin from jackfruit. *Mol Immunol* 1987; 24: 503-11.
- Naessens J. Surface Ig on B lymphocytes from cattle and sheep. *Int Immunol* 1997; 9: 349-54.
- Reth M, Wienands J. Initiation and processing of signals from the B cell antigen receptor. *Annu Rev Immunol* 1997; 15: 453-79.
- Adachi T, Schamel WW, Kim KM, Watanabe T, Becker B, Nielsen PJ, Reth M. The specificity of association of the IgD molecule with the accessory proteins BAP31/BAP29 lies in the IgD transmembrane sequence. *EMBO J* 1996; 15: 1534-41.
- Wienands J, Reth M. Glycosyl-phosphatidylinositol linkage as a mechanism for cell-surface expression of immunoglobulin D. *Nature* 1992; 356: 246-8.
- White MB, Shen AL, Word CJ, Tucker PW, Blattner FR. Human immunoglobulin D: genomic sequence of the delta heavy chain. *Science* 1985; 228: 733-7.
- Preud'homme JL, Brouet JC, Seligmann M. Membrane-bound IgD on human lymphoid cells, with special reference to immunodeficiency and immunoproliferative diseases. *Immunol Rev* 1977; 34: 127-51.
- Kerr WG, Hendershot LM, Burrows PD. Regulation of IgM and IgD expression in human B-lineage cells. *J Immunol* 1991; 146: 3314-21.
- Kluin PM, Kayano H, Zani VJ, Kluin-Nelemans HC, Tucker PW, Satterwhite E, Dyer MJ. IgD class switching: identification of a novel recombination site in neoplastic and normal B cells. *Eur J Immunol* 1995; 25: 3504-8.
- Arpin C, de Bouteiller O, Razanajaona D, Fugier-Vivier I, Briere F, Banchereau J, Lebecque S, Liu YJ. The normal counterpart of IgD myeloma cells in germinal center displays extensively mutated IgVH gene, Cmu-CDelta switch, and lambda light chain expression. *J Exp Med* 1998; 187: 1169-78.
- Yuan D, Witte PL, Tan J, Hawley J, Dang T. Regulation of IgM and IgD heavy chain gene expression: effect of abrogation of intergenic transcriptional termination. *J Immunol* 1996; 157: 2073-81.
- Lutz C, Ledermann B, Kosco-Vilbois MH, Ochsenbein AF, Zinkernagel RM, Kohler G, Brombacher F. IgD can largely substitute for loss of IgM function in B cells. *Nature* 1998; 393: 797-801.
- Roes J, Rajewsky K. Immunoglobulin D (IgD)-deficient mice reveal an auxiliary receptor function for IgD in antigen-mediated recruitment of B cells. *J Exp Med* 1993; 177: 45-55.
- Nitschke L, Kosco MH, Kohler G, Lamers MC. Immunoglobulin D-deficient mice can mount normal immune responses to thymus-independent and -dependent antigens. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 1887-91.
- Kim KM, Reth M. The B cell antigen receptor of class IgD induces a stronger and more prolonged protein tyrosine phosphorylation than that of class IgM. *J Exp Med* 1995; 181: 1005-14.
- Brandtzaeg P. Overview of the mucosal immune system. *Curr Top Microbiol Immunol* 1989; 146: 13-25.
- Liu YJ, de Bouteiller O, Arpin C, Briere F, Galibert L, Ho S, Martinez-Valdez H, Banchereau J, Lebecque S. Normal human IgD⁺ IgM⁻ germinal center B cells can express up to 80 mutations in the variable region of their IgD transcripts. *Immunity* 1996; 4: 603-13.
- Zegers BJ, Stoop JW, Reerink-Brongers EE, Sander PC, Aalberse RC, Ballieux RE. Serum immunoglobulins in healthy children and adults. Levels of the five classes, expressed in international units per millilitre. *Clin Chim Acta* 1975; 65: 319-29.

RÉFÉRENCES

21. Dunnette SL, Gleich GJ, Weinshilboum RM. Inheritance of low serum immunoglobulin D. *J Clin Invest* 1978; 62: 248-55.
22. Litwin SD, Zehr BD. *In vitro* studies on human IgD. III. Immunologic features of individuals with high sera IgD and spontaneous IgD biosynthesis. *Clin Immunol Immunopathol* 1988; 47: 75-83.
23. Swenson CD, Rizinashvili E, Amin AR, Thorbecke GJ. Oligomeric IgD augments and monomeric IgD inhibits the generation of IgG memory antibody responses in normal, but not in IgD-deficient, mice. *J Immunol* 1995; 154: 653-63.
24. Morawetz RA, Gabriele L, Rizzo LV, Noben-Trauth N, Kuhn R, Rajewsky K, Muller W, Doherty TM, Finkelman F, Coffman RL, Morse HC. Interleukin (IL)-4-independent immunoglobulin class switch to immunoglobulin (Ig)E in the mouse. *J Exp Med* 1996; 184: 1651-61.
25. Coico RF, Siskind GW, Thorbecke GJ. Role of IgD and T delta cells in the regulation of the humoral immune response. *Immunol Rev* 1988; 105: 45-67.
26. Swenson CD, Patel T, Parekh RB, Lakshmi Tamma SM, Coico RF, Thorbecke GJ, Amin AR. Human T cell IgD receptor react with O-glycans on both human IgD and IgA₁. *Eur J Immunol* 1998; 28: 2366-72.
27. Blasco E, Barra A, Nicolas M, Lecron JC, Wijdenes J, Preud'homme JL. Proliferative response of human CD4⁺ T lymphocytes stimulated by the lectin jacalin. *Eur J Immunol* 1995; 25: 2010-8.
28. Blade J, Lust JA, Kyle RA. Immunoglobulin D multiple myeloma: presenting features, response to therapy, and survival in a series of 53 cases. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2398-404.
29. Drenth JP, Haagsma CJ, van der Meer JW. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. The clinical spectrum in a series of 50 patients. International hyper-IgD study group. *Medicine* 1994; 73: 133-44.
30. Drenth JP, van Deuren M, van der Ven-Jongekrijg J, Schalkwijk CG, van der Meer JW. Cytokine activation during attacks of the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Blood* 1995; 85: 3586-93.

TIRÉS À PART

J.C. Lecron.

Summary

IgD: the comeback of a forgotten immunoglobulin

IgD was discovered more than 30 years ago in the serum obtained from a myeloma patient. Subsequently, the finding that it also exists as a membrane-bound immunoglobulin stimulated a large number of studies during the seventies. Then, the interest in IgD shrank, largely because of the lack of known function of secretory IgD. In the recent years, major development in the knowledge of the physiology of the B cell receptor, of which IgD is the major component, was followed by very significant advances on the role of secretory IgD in normal and diseased individuals. This paper, which is focused on human IgD but integrates mouse data when needed, reviews the present data on the structure, synthesis and functions of both membrane and secretory IgD, IgD receptors and the involvement of IgD in various diseases, especially the hyperIgD syndrome.