



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

## LE MACROPHAGE ALVEOLAIRE DE PORC: REVUE BIBLIOGRAPHIQUE\*

B. CHARLEY

Station de Recherches de Virologie et d'Immunologie, I.N.R.A., 78850 Thiverval-Grignon, France

**Résumé**—Après une présentation des techniques de récolte des macrophages alvéolaires par lavage pulmonaire réalisé *post mortem* ou sur porc anesthésié, plusieurs aspects caractéristiques de ces cellules sont décrits: adhérence *in vitro*, colorations enzymatiques et morphologie, phagocytose. L'étude du porcelet nouveau-né montre que les macrophages alvéolaires apparaissent au cours de la première semaine de vie. Enfin sont présentés les résultats ayant trait aux aspects immunologiques de ces cellules et à leurs interactions complexes avec les agents infectieux.

*Mots-clés*: porc, macrophage alvéolaire, récolte, propriétés, aspects immunologiques.

### SWINE ALVEOLAR MACROPHAGES: A REVIEW

**Abstract**—Following a presentation of different methods used to collect alveolar macrophages by lung washing performed on killed or anaesthetized animals, several main features of these cells are described: *in vitro* adherence, enzymatic properties and morphology, phagocytosis. Studies of postnatal development show that swine alveolar macrophages appear during the first week of age. Finally, the alveolar macrophage immunological behaviour (surface receptors, cytotoxicity, co-operation with lymphocytes, activation) and the complex micro-organisms-macrophages inter-relationships are discussed.

*Key words*: swine, alveolar macrophage, harvesting, main features, immunological behaviour.

Les conditions modernes de l'élevage porcin ont créé des contraintes zootechniques et économiques génératrices de pathologies nouvelles: en particulier, la pathologie respiratoire représente une des causes majeures des pertes économiques enregistrées en production porcine [1]. Dans ce contexte, il est justifié de développer l'analyse des mécanismes susceptibles d'assurer la défense du tractus respiratoire du porc vis-à-vis des agents agresseurs inhalés, fussent-ils ou non infectieux. Ces moyens de protection sont de nature mécanique (mucus, mouvements ciliaires) et immunologiques (anticorps locaux, tissu lymphoïde, cellules immunocompétentes broncho-alvéolaires: [2]).

Le macrophage alvéolaire, qui fait partie des cellules libres dans la lumière broncho-alvéolaire, est une cellule phagocytaire mononuclée qui réside dans l'alvéole pulmonaire et représente une des barrières naturelles du poumon à l'égard des particules inhalées. Nos connaissances actuelles sur le macrophage alvéolaire proviennent de travaux effectués sur animaux de laboratoire et chez l'homme, et qui montrent que cette population cellulaire a pour origine une cellule souche médullaire [3] et qu'elle provient de la différenciation du monocyte sanguin à travers le tissu interstitiel pulmonaire [4]. Le macrophage alvéolaire de souris a, dans les conditions normales, un temps moyen de renouvellement de 4 semaines [5] et diffère par de nombreux aspects d'autres populations macrophagiques,

\*Article reçu le 22 mai 1984.

telles que les macrophages péritonéaux. Le macrophage alvéolaire participe à l'épuration du poumon [6] et est doué de propriétés antibactériennes [7] et antivirales [8].

Au cours de cette revue sur le macrophage alvéolaire de porc, nous évoquerons successivement:

- les techniques de récolte des macrophages alvéolaires de porc,
- la caractérisation de cette population cellulaire,
- le développement post natal des macrophages alvéolaires,
- l'étude immunologique de ces cellules,
- les interactions entre agents infectieux et macrophages alvéolaires chez le porc.

### I. RECOLTE DES MACROPHAGES ALVEOLAIRES CHEZ LE PORC

L'étude des macrophages alvéolaires est devenue possible par l'introduction, en 1961, des techniques de lavages pulmonaires réalisés *post mortem* à partir de poumons de lapins [9]. De la même manière, chez le porc, les macrophages alvéolaires ont, le plus souvent, été récoltés par lavage de poumons isolés après abattage: une solution physiologique tamponnée est introduite, par la trachée, dans le poumon et, après massage du tissu pulmonaire, le liquide de lavage, qui contient les cellules broncho-alvéolaires libres, est recueilli [10, 11]. Une variante de cette méthode de récolte consiste à introduire, après anesthésie et saignée, un catheter dans la trachée, afin de permettre le lavage du poumon maintenu dans la cavité thoracique [12]. Par la suite, différentes techniques ont été mises au point afin de réaliser des lavages pulmonaires *in vivo*: de telles méthodes offrent en particulier l'avantage de permettre l'obtention de plusieurs prélèvements, de façon répétée, sur chaque animal en expérimentation. Pour l'essentiel, les lavages pulmonaires *in vivo* s'effectuent après anesthésie générale et intubation endotrachéale: à travers la sonde d'intubation est introduite une sonde plus longue et plus étroite. C'est par cette sonde que le liquide de lavage est introduit puis recueilli [13-15]. Les techniques d'anesthésie diffèrent selon les auteurs: dans la technique que nous utilisons, nous réalisons une prémédication à l'atropine et l'anesthésie est obtenue par administration d'azapérone (stressnil N.D.) et de métomidate (hypnodil N.D.). Après intubation endotrachéale, une ventilation d'oxygène pur induit une apnée acapnique qui supprime tout risque d'hypoxie au cours du lavage [15]. Le liquide de lavage est recueilli sans aspiration, par simple gravité, ce qui diminue fortement le risque de contamination sanguine dans les liquides de lavage. Plus récemment a été décrite une technique de lavage pulmonaire pratiquée, sous fibroscopie, sur des porcs anesthésiés, selon une méthode utilisée en médecine humaine: le bronchoscope est introduit le plus loin possible dans une bronche et le liquide de lavage est recueilli par aspiration douce sous vide [16].

Par lavage pulmonaire réalisé *post mortem*, 60-70% du liquide introduit est recueilli [12], les globules rouges sont très peu nombreux (moins de 3% du total des cellules) et le nombre total de cellules recueillies varie de  $5 \text{ à } 8 \times 10^7$  [12, 17]. Le lavage *in vivo* permet de recueillir de 40 à 100% du liquide introduit et  $13\text{-}20 \times 10^7$  cellules [14, 15]. Plusieurs lavages effectués sur un même animal ne modifient pas la nature des cellules obtenues [14, 18] et ne provoquent pas de troubles respiratoires apparents [15]. Les cellules obtenues sont en majorité des macrophages: de 55% [14] à 92% [17] des cellules. Les autres types cellulaires sont des lymphocytes (15 à 38%) et les neutrophiles sont peu abondants (moins de 5% [14]).

## II. CARACTERISATION DU MACROPHAGE ALVEOLAIRE DE PORC

La description du macrophage alvéolaire comporte plusieurs aspects: morphologie, adhérence *in vitro*, phagocytose, propriétés enzymatiques.

### 1. Adhérence et maintien en survie *in vitro*

Les cellules de la lignée monocytaire-macrophagique adhèrent à de nombreux supports: verre, plastique, gélatine *in vitro*, parois séreuses ou alvéolaires *in vivo*. Le macrophage alvéolaire de porc présente lui aussi cette capacité d'adhérence qui s'avère très utile pour sélectionner la population de macrophages: le moyen le plus commode d'éliminer les autres cellules (lymphocytes, neutrophiles) est donc d'incuber *in vitro* les cellules broncho-alvéolaires en présence de 10–20% de sérum. Dès 20 min après le début de l'incubation, les macrophages commencent à adhérer sur le fond du flacon [12] mais en pratique il convient d'attendre 2–3 h avant d'éliminer les cellules non adhérentes [14]: la population cellulaire obtenue représente 92% des cellules de lavages pulmonaires effectués sur des porcs "SPF" [17]. Si on observe les cellules adhérentes maintenues en culture pendant plusieurs semaines on observe un décollement progressif et une perte partielle des cellules, ainsi que l'apparition de cellules étalées, avec des prolongements cytoplasmiques, donnant aux cellules un aspect fibroblastique [10]. Cependant, d'une façon générale, le macrophage alvéolaire s'étale nettement moins *in vitro* que d'autres macrophages tels que les macrophages péritonéaux. Les macrophages alvéolaires sont incapables de se multiplier *in vitro* mais restent vivants et aptes à phagocyter divers substrats, même après 3 semaines de culture [12].

### 2. Morphologie

Le macrophage alvéolaire de porc, tel qu'on le recueille par lavage, est une cellule ronde, de grande taille (10–30  $\mu\text{m}$ ), au noyau excentré et réniforme et au cytoplasme granuleux [12, 17, 19]. Si on réalise une coloration des peroxydases endogènes, moins de 15% des macrophages s'avèrent positifs [19]; de même dans l'espèce murine, les macrophages alvéolaires ne contiennent pas de peroxydases, à l'inverse des monocytes sanguins [5]. Par contre, les macrophages alvéolaires de porc contiennent, comme tout autre macrophage, des estérases: 56% des cellules de lavage pulmonaire [17] et 95% des cellules adhérentes *in vitro* [14] sont estérases-positives. Il semble donc que cette coloration des estérases soit une méthode de choix pour caractériser le macrophage alvéolaire soit à partir de la population broncho-alvéolaire totale, soit après adhérence *in vitro*.

### 3. Phagocytose

La propriété fondamentale des monocytes-macrophages est la phagocytose: donc l'aptitude à endocyter des particules étrangères. Cette capacité phagocytaire des macrophages alvéolaires de porc a été étudiée en utilisant des substrats très variés: des billes de latex (1–3  $\mu\text{m}$  de diamètre) sont incubées 60 min en présence de cellules de lavage pulmonaire maintenues en suspension; puis le nombre de cellules ayant ingéré au moins trois particules est compté au microscope. Dans ces conditions 70% des cellules broncho-alvéolaires s'avèrent être phagocytaires [17]. Il est également possible de réaliser ce test à partir de macrophages adhérents *in vitro* [12]. D'autres substrats ont été utilisés: si on incube des cultures de macrophages avec des particules de zymosan, plus de 95% des cellules adhérentes phagocytent ces grains de levure (Tableau 1) [19, 20]. Les macrophages

Tableau 1. Phagocytose du zymosan par les cellules bronchoalvéolaires de porc adhérentes en culture [19]

Temps d'incubation entre cellules et zymosan (min)	% Cellules ayant phagocyté du zymosan
30	34
60	62
90	71
120	96

en culture peuvent aussi phagocyter des globules rouges de poule [19], de mouton [21]; dans ce dernier exemple, l'endocytose est très accrue quand les globules rouges sont opsonisés par des IgG ou IgG + complément. Enfin, divers micro-organismes ont été utilisés pour caractériser les capacités phagocytaires du macrophage alvéolaire de porc: *Aspergillus fumigatus* [12], *Listeria monocytogenes* [19], *Staphylococcus aureus* [12].

L'analyse des diverses propriétés qui caractérisent le macrophage ne révèle donc pas de particularité propre à l'origine pulmonaire des cellules ou à l'espèce animale considérée; cependant, la mise en oeuvre de ces tests simples (adhérence, estérases, phagocytose) constitue un préalable indispensable à toute étude des macrophages alvéolaires de porc.

### III. DEVELOPPEMENT POST-NATAL DES MACROPHAGES ALVEOLAIRES CHEZ LE PORC

Le porcelet *in utero* est, en l'absence de phénomènes pathologiques, protégé de l'effet des antigènes et des immunoglobulines maternelles du fait de l'imperméabilité du placenta épithélio-chorial de la truie [22]. Par conséquent, le porcelet à la naissance est immature du point de vue de ses défenses immunologiques et il est intéressant de savoir comment apparait, dans les premiers jours de la vie, la population macrophagique du poumon du porcelet. Le nombre de ces macrophages est très réduit à la naissance: dans une étude effectuée sur des porcelets issus d'un élevage conventionnel, nous avons observé que le nombre de cellules broncho-alvéolaires recueillies par lavage s'accroît de 2 à  $7 \times 10^7$  entre le 1er et le 3ème jour après la naissance; pendant ces trois jours, le pourcentage de macrophages passe de 45 à 65%, les autres cellules étant des polynucléaires. A la fin de la première semaine de vie, le nombre et la composition des cellules broncho-alvéolaires sont semblables aux valeurs obtenues pour des porcs adultes. De plus, l'apparition de cette population macrophagique est largement dépendante des stimuli de l'environnement puisque le maintien de porcelets en conditions axéniques inhibe très nettement le développement de ces cellules (Tableau 2) [17]. Même dans ces conditions, le pourcentage définitif de macrophages est atteint en deux semaines. Il est intéressant de noter que dès le 1er jour de vie, près de la moitié des cellules broncho-alvéolaires sont phagocytaires. Ces

Tableau 2. Développement post-natal de la population macrophagique pulmonaire de porcs "SPF" et axéniques [17]

Age	Porcs S.P.F.		Porcs axéniques	
	Nombre total	% macrophages	Nombre total	% macrophages
0	$1 \times 10^6$	0	$1 \times 10^6$	0
3-4 jours	$53 \times 10^6$	50	$2 \times 10^6$	53
2 semaines	$53 \times 10^6$	94	$8 \times 10^6$	99

expériences effectuées chez le porcelet confirment les résultats obtenus sur le développement post-natal des macrophages alvéolaires de lapin [23].

Ces résultats nous montrent que la population macrophagique pulmonaire est quantitativement peu développée à la naissance du porcelet et qu'il faut attendre 1-2 semaines pour que, sous l'influence des stimulations antigéniques de l'environnement, le nombre de ces cellules atteigne son niveau définitif.

#### IV. PROPRIETES IMMUNOLOGIQUES DES MACROPHAGES ALVEOLAIRES DE PORC

Les macrophages alvéolaires exercent de nombreuses fonctions immunologiques qui ont été particulièrement bien étudiées chez le lapin et les rongeurs de laboratoire [5, 24]. Dans l'espèce porcine, plusieurs aspects ont été abordés: expression de récepteurs membranaires, réactions cytotoxiques, coopération avec les lymphocytes, activation macrophagique.

##### 1. Expression de récepteurs membranaires

Deux récepteurs membranaires sont particulièrement intéressants à considérer: il s'agit du récepteur pour le fragment Fc des immunoglobulines et du récepteur pour le complément. En effet, ils interviennent dans les réactions d'opsonisation [21] et de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendant des anticorps (ou ADCC). La mise en évidence de ces récepteurs est rendue possible soit par l'addition d'immunoglobulines agrégées et fluorescentes qui se combinent au récepteur Fc soit par l'utilisation du test des "rosettes": la mise en présence des macrophages avec des complexes érythrocytes + anticorps (EA), érythrocytes + anticorps + complément (EAC) ou zymosan + complément (ZC) se traduit par la fixation de ces complexes sur les cellules, l'ensemble formant ainsi une "rosette". Les résultats obtenus diffèrent d'un auteur à l'autre, probablement du fait de différences entre les réactifs utilisés (Tableau 3) mais ils montrent qu'une majorité de macrophages expriment à leur surface des récepteurs Fc et Complément.

##### 2. Réactions de cytotoxicité

Les macrophages, du fait de la présence de récepteurs Fc, sont potentiellement aptes à exercer une cytotoxicité dépendant des anticorps (ADCC). Cette activité est recherchée au moyen d'un test très classique au cours duquel les cellules cytotoxiques sont mises en

Tableau 3. Expression des récepteurs Fc et complément à la surface du macrophage alvéolaire de porc

Nature du récepteur	Test utilisé	Réactif employé	% Cellules positives	Références
Fc	rosettes	● érythrocytes de mouton + Ac (IgG) de lapin	90	(21)
		● érythrocytes de bovin + Ac de porc	41	(18)
	immunofluorescence	Ig de porc agrégées et fluorescentes	87	(17)
Complément	rosettes	zymosan + complément de porc	73	(18)
		érythrocytes de mouton + Ac (IgM) de lapin + complément de souris	23	(21)

présence de globules rouges hétérologues recouverts d'anticorps. Dans ces conditions, les monocytes sanguins et les neutrophiles s'avèrent cytotoxiques [25, 26] alors que les macrophages alvéolaires sont très peu actifs [19, 26]. Il est intéressant de noter que l'activité ADCC des cellules broncho-alvéolaires du porcelet apparaît après la naissance, est maximale après 48 h de vie puis décroît: cette période d'activité maximale correspond en fait à la présence d'une forte concentration de neutrophiles dans les cellules recueillies par lavage [26]. D'autres auteurs ont, à l'inverse, montré une forte activité ADCC des macrophages alvéolaires de porc en utilisant le même modèle expérimental [27]. Une telle divergence est étonnante et ne peut probablement s'expliquer que par des différences entre quantité, affinité ou nature des anticorps recouvrant les globules rouges: de fait, les protocoles d'immunisation pour l'obtention de sérum de porc anti-globules rouges de poule, ainsi que la dilution à laquelle cet antisérum est utilisé diffèrent dans les deux cas [25, 27]. Les macrophages alvéolaires de porc sont, de plus, capables de lyser, en l'absence d'anticorps mais en présence de lectines, des globules rouges hétérologues mais pas des globules rouges autologues [27]. Les globules rouges de porc ne sont lysés que si les macrophages alvéolaires sont incubés en présence de complexes immuns immobilisés [28]. Il semble donc que ces cellules exercent plusieurs types d'activité cytotoxique, différant par la nature des cellules cibles (hétérologues ou autologues), par la nature des intermédiaires nécessaires à la réaction (anticorps ou lectines) et par la nature des mécanismes mis en oeuvre [29].

### 3. *Coopération avec les lymphocytes*

Les macrophages alvéolaires exercent, vis-à-vis des lymphocytes, une activité stimulante ou inhibitrice, selon les espèces animales considérées: c'est ainsi que les macrophages alvéolaires de lapin inhibent la transformation lymphoblastique et la synthèse d'anticorps [30, 31], alors que les mêmes cellules, prélevées chez la souris, stimulent la prolifération des lymphocytes [30].

Dans l'espèce porcine, les macrophages alvéolaires ne semblent pas inhiber la prolifération de lymphocytes autologues cultivés en présence de PHA [19]. Bien plus, ces cellules secrètent un facteur qui agit sur les lymphocytes pour induire leur multiplication: l'interleukine 1 ou facteur d'activation lymphocytaire [32].

Par ailleurs, les macrophages alvéolaires de porc sont capables d'inactiver un des médiateurs de l'allergie et pourraient ainsi réduire l'importance des réactions anaphylactiques au niveau pulmonaire [33].

### 4. *Activation macrophagique*

Du fait des nombreuses fonctions immunologiques et anti-infectieuses des macrophages alvéolaires, il est intéressant de chercher à activer ces cellules chez le porc: les substances activatrices employées correspondent aux activateurs macrophagiques "classiques" pour d'autres espèces animales: thioglycolate, mycobactéries et leurs produits, endotoxines bactériennes. *In vivo* tout d'abord, il est possible d'accroître le nombre total de macrophages alvéolaires: l'administration intranasale de 20 ml de thioglycolate chez le porc double le nombre de macrophages recueillis et ce en l'absence de lésions pulmonaires [12]. L'injection intraveineuse de mycobactéries vivantes en solution aqueuse [34] ou tuées en émulsion huileuse (adjuvant complet de Freund) [21, 34, 35] provoque, chez le porc, un afflux accru de macrophages alvéolaires mais qui s'accompagne de l'apparition de lésions pulmonaires granulomateuses [34, 35]. Cependant, même dans ces conditions, les fonctions

macrophagiques (phagocytose, activité antitumorale, récepteurs membranaires) ne sont pas stimulées [34], exception faite d'une augmentation du pourcentage de cellules à récepteur complément [21]. *In vitro*, l'utilisation d'endotoxine bactérienne ou de dérivés mycobactériens ne modifie pas les fonctions phagocytaires et cytotostatiques des macrophages alvéolaires de porc mais accroît leur production d'interleukine 1 [32].

Les fonctions immunologiques du macrophage alvéolaire de porc sont donc multiples. Les essais d'activation de ces cellules n'ont, pour l'instant, pas été suivis de résultats très positifs. Il est possible que ces échecs partiels soient dus au fait que les macrophages alvéolaires, tels qu'on les prélève sur des porc adultes conventionnels, sont déjà sous un état très activé, de sorte qu'il serait intéressant de savoir quels seraient les effets de ces protocoles d'activation sur des macrophages de porcelets très jeunes ou maintenus en axénie.

## V. INTERACTIONS ENTRE AGENTS INFECTIEUX ET MACROPHAGE ALVEOLAIRE DE PORC

### 1. *Interactions avec les bactéries*

Les macrophages alvéolaires sont capables, on l'a vu, de phagocyter des bactéries *in vitro*, d'exercer à leur égard une activité bactéricide et d'être activés par des endotoxines bactériennes [12, 19, 32]. Il est également important de connaître le rôle que ces cellules peuvent jouer *in vivo* dans la défense antibactérienne du poumon: plusieurs résultats illustrent ce point chez le porc. Tout d'abord, au cours d'une pneumonie enzootique expérimentale (*Mycoplasma hyorhinis*) une forte réaction macrophagique s'observe et se traduit par une infiltration des parois interalvéolaires [36]. A la suite d'une infection intranasale par *Salmonella cholerae-suis*, la plupart des bactéries sont phagocytées par les macrophages et les neutrophiles du poumon. L'étude ultrastructurale de cette infection montre que, bien que de nombreuses bactéries soient détruites, certaines survivent dans les macrophages et s'y multiplient. Les macrophages entraînent alors ces bactéries dans la circulation lymphatique, provoquant ainsi la généralisation de l'infection. Enfin, 5-7 jours après infection, les bactéries induisent la nécrose des macrophages, et sont libérées en grand nombre dans les tissus avoisinants [37, 38]. Cette très belle étude ultrastructurale illustre toute la complexité des interactions entre macrophages et bactéries puisque dans un premier temps les macrophages détruisent la plupart des bactéries mais dans un second temps ces cellules sont le siège de la multiplication et de la dissémination bactérienne. Par contre, en cas d'atélectasie pulmonaire, ce sont les mécanismes d'épuration mucociliaire qui sont surtout déficients [39]. Les bactéries peuvent exercer également un rôle nocif direct sur les macrophages alvéolaires: *Haemophilus pleuropneumoniae* produit une toxine qui détruit sélectivement les macrophages alvéolaires. Cette toxicité est neutralisée par le sérum de porcs immuns [16].

### 2. *Interactions avec les virus*

Les macrophages alvéolaires sont impliqués dans les infections virales porcines à plus d'un titre: en tant que cellules cibles des virus, en tant que cellules productrices d'interféron et en tant que supports des défenses pulmonaires. Ce dernier aspect est illustré par une étude ultrastructurale qui montre que les macrophages alvéolaires contribuent aux processus de réparation du tissu pulmonaire en assurant l'élimination des débris cellulaires et de la fibrine accumulés dans le poumon à la suite d'une inoculation



intranasale de virus d'Aujeszky [40]. Il est clair également que les fonctions macrophagiques peuvent être nettement altérées du fait de l'infection virale: c'est ainsi que l'inoculation intramusculaire d'une souche atténuée du virus de la peste porcine classique (PPC) entraîne une diminution des capacités phagocytaires et bactéricides des macrophages alvéolaires [41]. De même, le virus grippal porcine exerce-t-il *in vitro*, un effet toxique direct sur le macrophage alvéolaire. Cet effet est inhibé par les anticorps antiviral et les macrophages infectés ne produisent ni virus ni interféron [42]. Ces effets directs des virus sur les macrophages peuvent en partie expliquer la prédisposition particulière des porcs infectés par les virus grippaux ou suïpestiques, aux infections bactériennes secondaires.

Par ailleurs, les macrophages sont également le siège de la réplication et de la production de divers virus: l'utilisation de cultures de macrophages alvéolaires de porc a permis l'isolement, la production et l'étude ultrastructurale du cytomégalo virus porcine, agent de la rhinite de Done [10, 43, 44]. De plus, les macrophages de porcs immuns s'avèrent moins sensibles à l'infection par ce virus [10]. Les macrophages alvéolaires de porc sont insensibles au virus hémagglutinant encéphalomyélique (Coronavirus, HEV, du porc) [45] mais sont le siège de la réplication des virus d'Aujeszky, PPC, gastroentérite transmissible (GET) [45] et peste porcine africaine (PPA) [46, 47, 20]. Les virus d'Aujeszky, PPC et PPA n'induisent pas de production d'interféron par les macrophages alvéolaires infectés [45, 46] à l'inverse du virus GET qui s'avère être bon inducteur dans ce système cellulaire [45]. Le cas du virus PPA est particulièrement intéressant à considérer: en effet, une méthode possible de titrage de ce virus consiste à utiliser des macrophages alvéolaires de porc, conservés dans l'azote puis décongelés avant la mise en culture. Dans ces conditions, les cellules obtenues à partir d'un seul porc permettent d'effectuer 3000 titrages par hémadsorption [20]. Les souches atténuées de virus PPA sont plus toxiques pour les macrophages alvéolaires *in vitro* que les souches virulentes [46]. Les macrophages alvéolaires infectés expriment peu d'antigènes viraux à leur surface et sont, de ce fait, insensibles aux réactions d'ADCC [47]. A l'inverse, les macrophages alvéolaires de porc, à la différence des macrophages médullaires, sont incapables de lyser, par ADCC, des cellules infectées [47]. Les études sur le virus GET illustrent également l'importance des relations virus-macrophages: ce virus, qui provoque une entérite aiguë du porcelet, est présent en grande quantité et pendant une longue période dans le tractus respiratoire des animaux infectés. Or, il est frappant de constater que, semblablement aux observations faites *in vivo* dans la sphère pulmonaire, l'infection *in vitro* de macrophages alvéolaires se traduit par une production durable (8 jours) de virus et d'interféron [45]. La présence d'anticorps inhibe la réplication virale dans les macrophages [45]. Ces résultats nous indiquent par conséquent que les macrophages alvéolaires du porc sont, paradoxalement, le siège de la réplication d'un virus entérique, qu'ils produisent une quantité notable d'interféron et interviennent donc directement dans la pathogénie de cette infection.

Les interactions entre macrophages alvéolaires de porc et agents infectieux sont complexes dans la mesure où ces cellules peuvent être à la fois le lieu de la multiplication et la cible de ces agents et par ailleurs assurer la défense du poumon vis-à-vis de ces infections.

En conclusion, la présentation des études effectuées sur le macrophage alvéolaire de porc nous montre qu'une connaissance plus approfondie de ces cellules permet de mieux cerner leur importance dans la pathogénie des infections du porc, qu'elles soient ou non localisées à la sphère pulmonaire. De plus divers travaux sur l'atelectasie, les pneumonies expérimentales et l'immunologie fondamentale évoqués au cours de cette revue illustrent l'intérêt de ce modèle en termes d'immunologie et de pathologie comparées.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Kobish M. et Tillon J. P. Maladies de l'appareil respiratoire. In *Le Porc et ses Maladies*. (Edité par Mornet P., Tournut J. and Toma B.), p. 215. Maloine, Paris (1982).
2. Charley B. Réactions immunitaires au niveau pulmonaire. Notions générales et aspects relatifs au porc. *Rec. Med. Vet.* **154**, 673-680 (1978).
3. Thomas E. D., Ramberg R. E., Sale G. E., Sparkes R. S. et Golde D. W. Direct evidence for a bone marrow origin of the alveolar macrophage in man. *Science* **192**, 1016-1017 (1976).
4. Bowden D. H. et Adamson I. Y. R. Role of monocytes and interstitial cells in the generation of alveolar macrophages. *Lab. Invest.* **42**, 511-517 (1980).
5. Blusse van oud Ablas A. et Van Furth R. Origin, kinetics and characteristics of pulmonary macrophages in the normal steady state. *J. Exp. Med.* **149**, 1504-1518 (1979).
6. Green G. M. et Kass E. H. The role of alveolar macrophage in the clearance of bacteria from the lung. *J. Exp. Med.* **119**, 167-174 (1964).
7. Demoulin A. D., Demoulin-Bramy L. et Dekegel D. Le macrophage alvéolaire et sa fonction anti-infectieuse. *Path. Biol.* **28**, 117-125 (1980).
8. Stott E. J., Probert M. et Thomas L. H. Cytotoxicity of alveolar macrophages for virus infected cells. *Nature* **255**, 710-712 (1975).
9. Myrvik Q. N., Leake E. S. et Fariss B. Studies on pulmonary alveolar macrophages from the normal rabbit: a technique to procure them in a high state of purity. *J. Immunol.* **86**, 128-132 (1961).
10. Watt R. G., Plowright W., Sabo A. et Edington N. A sensitive cell culture system for the virus of porcine inclusion body rhinitis (cytomegalic inclusion disease). *Res. Vet. Sci.* **14**, 119-121 (1973).
11. Smid B., Valicek L. et Mensik J. Obtaining pig pulmonary macrophages for the cultivation of pig cytomegalovirus. *Vet. Med. (Praha)* **21**, 589-595 (1976).
12. Williams P. P. Collection and cultivation of and phagocytosis by pulmonary macrophages obtained from hysterectomy-derived pigs. *Am. J. Vet. Res.* **39**, 485-489 (1978).
13. Charley B. Local immunity in the pig respiratory tract. *Ann. Microbiol. Inst. Pasteur* **128B**, 95-107 (1977).
14. Harmsen A. G., Birmingham J. R., Engen R. L. et Jeska E. L. A method for obtaining swine alveolar macrophages by segmental pulmonary lavage. *J. Immunol. Meth.* **27**, 199-202 (1979).
15. Charley B., Frenove B. et Villiers P. Description et efficacité d'une méthode modifiée de lavage pulmonaire chez le porc anesthésié. *Ann. Rech. Vet.*, **11**, 209-213 (1980).
16. Bendixen P. H., Shewen P. E., Rosendal S. et Wilkie B. N. Toxicity of *Haemophilus pleuropneumoniae* for porcine lung macrophages peripheral blood monocytes and testicular cells. *Infect. Immun.* **33**, 673-676 (1981).
17. Rothlein R., Galilly R. et Kim Y. B. Development of alveolar macrophages in specific pathogen-free and germ-free Minnesota miniature swine. *J. Reticuloendoth. Soc.* **30**, 483-495 (1981).
18. Charley B. et Frenove B. Fc and C<sub>3</sub> receptors of swine alveolar macrophages. *Res. Vet. Sci.* **28**, 380-381 (1980).
19. Charley B. Le macrophage alvéolaire chez le porc: description et étude fonctionnelle. *Ann. Rech. Vet.* **13**, 1-9 (1982).
20. Carrascosa A. L., Santaren J. F. et Vinuela E. Production and titration of African swine fever virus in porcine alveolar macrophages. *J. Virol. Meth.* **3**, 303-310 (1982).
21. Harmsen A. G. et Jeska E. L. Surface receptors on porcine alveolar macrophages and their role in phagocytosis. *J. Reticuloendoth. Soc.* **27**, 631-637 (1980).
22. Metzger J. J., Salmon J. et Milon A. Immunologie. In *Le Porc et ses Maladies* (Edité par Mornet P., Tournut J. et Toma B.) p. 130. Maloine, Paris, (1982).
23. Zeligs B. J., Nerurkar L. S. et Bellanti J. A. Maturation of the rabbit alveolar macrophage during animal development. *Pediatr. Res.*, **11**, 197 (1977).
24. Hocking W. G. et Golde D. W. The pulmonary alveolar macrophage. *New England J. Med.* **301**, 639-645 (1979).
25. Charley B. et Salmon H. Lysis of antibody coated chicken erythrocytes by a non-lymphocyte pig blood leukocyte. *Ann. Rech. Vet.* **11**, 13-20 (1980).
26. Zarkower A., Eskew M. L., Scheuchen Zuber W. J., Ferguson F. G. et Confer F. Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in pigs. *Am. J. Vet. Res.* **43**, 1590-1593 (1982).
27. Rothlein R. et Kim Y. B. Porcine alveolar macrophages discriminate between self and nonself in lectin-mediated cellular cytotoxicity. *Cell. Immunol.* **68**, 368-376 (1982).
28. Rothlein R. et Kim Y. B. Role of Fc receptor modulation by immobilized immune complexes in generation of non specific (bystander) cytotoxicity for autologous and xenogeneic targets by porcine alveolar macrophages. *J. Immunol.* **129**, 1859-1864 (1982).
29. Rothlein R. et Kim Y. B. Two distinct mechanisms of cytotoxicity by porcine alveolar macrophages in antibody-dependent and immobilized immune complex-dependent cellular cytotoxicity. *J. Immunol.* **131**, 1438-1442 (1983).
30. Holt P. G. Alveolar macrophages. IV. Interspecies differences in activity in proliferating lymphocyte cultures. *Cell. Immunol.* **50**, 210-215 (1980).

31. Pennline K. J., Conrad R. E., Gerber H. R. et Herscowitz H. B. Suppressive effect of alveolar macrophages on the *in vitro* immune response of rabbit lymphocytes. *J. Reticuloendoth. Soc.* **25**, 495–512 (1979).
32. Charley B., Leclerc C., Petit E. et Chedid L. *In vitro* effects of lipopolysaccharides and mycobacterial cell wall component on swine alveolar macrophages. *Res. Vet. Sci.* **34**, 212–217 (1983).
33. Paterson N. A. M. et Craig I. D. Inactivation by alveolar macrophages of slow-reacting substance of anaphylaxis released from pig lung cells. *J. Allergy Clin. Immunol.* **67**, 435–443 (1981).
34. Charley B., Petit E. et Leclerc C. Effects of intravenous injection of BCG or Freund's complete adjuvant on swine alveolar macrophages. *Vet Immunol. Immunopathol.* **4**, 459–467 (1983).
35. Edwards J. F. et Slauson D. O. Complete Freund's adjuvant-induced pneumonia in swine: a model of interstitial lung disease. *J. Comp. Path.* **93**, 353–361 (1983).
36. Baskerville A. et Wright C. L. Ultrastructural changes in experimental enzootic pneumonia of pigs. *Res. Vet. Sci.* **14**, 155–160 (1973).
37. Baskerville A., Dow C., Curran W. L. et Hanna J. Ultrastructure of phagocytosis of *Salmonella cholerae-suis* by pulmonary macrophages *in vivo*. *Br. J. Exp. Path.* **53**, 641–647 (1972).
38. Baskerville A., Dow C., Curran W. L. et Hanna J. Further studies on experimental bacterial pneumonia: ultrastructural changes produced in the lungs by *Salmonella cholerae-suis*. *Br. J. Exp. Med.* **54**, 90–98 (1973).
39. Drinkwater D. C., Wittnich C., Mulder D. S., Richards G. K. et Chiv R. C. J. Mechanical and cellular bacterial clearance in lung atelectasis. *Annals Thorac. Surg.* **32**, 235–242 (1981).
40. Baskerville A. Ultrastructural changes in the pulmonary airways of pigs infected with a strain of Aujeszky's disease virus. *Res. Vet. Sci.*, **13**, 127–132 (1972).
41. Pijoan C., Campos M. et Ochoa G. Effect of hog cholera vaccine strain on the bactericidal activity of porcine alveolar macrophages. *Rev. Lat. Amer. Microbiol.* **2**, 69–71 (1980).
42. Charley B. Interaction of influenza virus with swine alveolar macrophages: influence of antiviral antibodies and cytochalasin B. *Ann. Virol. Inst. Pasteur* **134E**, 51–59 (1983).
43. Valicek L., Smid B. et Mensik J. Isolation and experimental infection with porcine cytomegalovirus. *Zbl. Vet. Med. B.* **24**, 265–273 (1977).
44. Valicek L. et Smid B. Electron microscopy of porcine cytomegalovirus in pig lung macrophage cultures. *Zbl. Vet. Med. B.* **26**, 371–381 (1979).
45. Laude H., Charley B. et Gelfi J. Replication of transmissible gastroenteritis coronavirus (TGEV) in swine alveolar macrophages. *J. Gen. Virol.* **65**, 327–332 (1984).
46. Wardley R. C., Hamilton F. et Wilkinson P. J. The replication of virulent and attenuated strains of African swine fever virus in porcine macrophages. *Arch. Virol.* **61**, 217–225 (1979).
47. Forman A. J., Wardley R. C. et Norley S. G. Interactions of porcine alveolar macrophages and bone marrow cells with African swine fever virus and virus-infected cells. *Vet. Microbiol.* 163–177 (1983).