



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.

COMMUNICATION

De l'utilité des animaux domestiques pour la recherche en immunologie

MOTS-CLÉS : ALLERGOLOGIE ET IMMUNOLOGIE. ANIMAUX DOMESTIQUES

Why domestic animals are useful in immunology

KEY-WORDS : IMMUNOLOGY, DOMESTIC ANIMALS

Bernard CHARLEY *

RÉSUMÉ

Les recherches en immunologie des animaux domestiques fournissent des données complémentaires à celles menées chez la souris, du fait des « opportunités » qu'offrent ces espèces. Certaines d'entre elles font l'objet de cette communication : approche chirurgicale du fonctionnement in vivo des organes lymphoïdes, interventions in utero pour l'étude de l'ontogénèse du système immunitaire, pertinence de l'étude physiopathologique des infections sur espèces cibles.

SUMMARY

Domestic animals can be complementary to experimental mice for studying certain aspects of immunology. For example, they can offer surgical access to the physiology of lymphoid organs in vivo, in utero immunisation for studies of immune system ontogeny, and the pathogenesis of infections in their natural target species.

Historiquement, l'immunologie s'est construite sur la base de résultats expérimentaux obtenus à partir d'une large gamme de modèles animaux, principalement mais pas exclusivement vertébrés, parmi lesquels les animaux domestiques occupent une place de choix : citons le lapin pour la description des isotypes, allotypes et idiotypes des immunoglobulines, la poule pour la mise en évidence de l'organe lymphoïde primaire producteur des lymphocytes B (la bourse de Fabricius), le mouton pour les études de circulation des lymphocytes, le cheval pour la production d'anticorps

* Virologie et immunologie moléculaires, INRA, 78250 Jouy en Josas, e-mail : bernard.charley@jouy.inra.fr

Tirés à part : Docteur Bernard CHARLEY, même adresse
Article reçu le 3 mars 2008, accepté le 30 juin 2008

utilisés en sérothérapie. Mais c'est actuellement la souris qui, pour des raisons liées à la puissance des outils de la biologie moderne (connaissance et exploitation des génomes, génération de mutants, inactivation ou surexpression de gènes, transgénèse, etc.), s'impose comme l'espèce animale dominante, presque exclusive, en immunologie. Pour autant, les recherches sur le système immunitaire des animaux domestiques gardent toute leur pertinence et c'est l'objectif de cette communication que d'en illustrer l'importance.

L'**immunologie des animaux domestiques**, le plus souvent désignée par le terme générique d'immunologie vétérinaire [1], répond à des **objectifs à la fois appliqués et fondamentaux**. Les **applications** de l'immunologie vétérinaire ont évidemment pour premier objectif la **santé animale**, et impliquent de ce fait la mise au point de méthodes de diagnostic reposant sur la spécificité des réponses immunes (quantification des anticorps et détection des antigènes), de vaccins exploitant l'ensemble des méthodologies disponibles (vaccins classiques, recombinants, plasmidiques ; recherches sur les adjuvants de l'immunité), l'étude de la physiopathologie des maladies animales y compris de nature immunopathologique notamment chez le chien, la sélection d'animaux génétiquement résistants ou présentant une forte réponse immune. Il est intéressant de noter ici que l'utilisation dans le domaine vétérinaire des innovations en vaccinologie permet leur évaluation en « vraie grandeur » avant leur utilisation éventuelle chez l'homme. Pour l'ensemble de ce vaste domaine d'application, il convient donc de développer les outils et méthodes les plus performants d'investigation de la réponse immunitaire chez les animaux domestiques : anticorps monoclonaux dirigés contre une large gamme de molécules pertinentes (immunoglobulines, antigènes de différenciation leucocytaire, cytokines et leurs récepteurs), exploitation de la connaissance toujours plus grande du génome des animaux domestiques pour l'analyse quantitative et qualitative du transcriptome et pour la génomique fonctionnelle du système immunitaire, etc. Un autre domaine d'application qui a également donné lieu au développement d'outils nouveaux d'investigation est celui des **xénogreffes**, dont l'objectif est de pallier la pénurie d'organes humains disponibles pour des greffes réparatrices, par l'utilisation éventuelle de tissus ou organes animaux. Cette approche, qui concerne presque exclusivement l'espèce porcine, proche de l'homme sur le plan anatomique et par la taille, implique une connaissance détaillée des xéno-antigènes cibles des réactions de rejet, des différents mécanismes de rejet des xénogreffes, ainsi que la production de porcs transgéniques permettant de réduire voire d'abolir ces réactions de rejet [2].

Mais c'est aussi dans le domaine de la **recherche fondamentale en immunologie** que le recours aux espèces animales domestiques se justifie. D'abord parce que l'étude de maladies animales, à la différence des modèles murins ou des pathologies humaines, offre l'avantage unique de pouvoir explorer de nouvelles approches préventives et thérapeutiques en conditions réelles, **directement sur l'espèce cible** naturelle (y compris jusqu'à l'évaluation de la protection vis-à-vis d'infections parfois mortelles). Il est, par exemple, plus pertinent d'appréhender le pouvoir protecteur de vaccins ADN contre la fièvre aphteuse chez une espèce cible naturelle comme le

mouton [3] plutôt que chez la souris. Certaines maladies infectieuses animales s'avèrent des **modèles physiopathologiques pertinents** d'infections homologues de l'homme, permettant ainsi des investigations *in vivo* éthiquement inenvisageables dans l'espèce cible. C'est par exemple le cas de la grippe du porc dont le tableau clinique et lésionnel est proche de celui de la grippe humaine et qui autorise ainsi des investigations poussées sur la réponse immune et inflammatoire au niveau du tractus respiratoire [4]. La leucose bovine, d'étiologie virale avérée, permet également l'étude en conditions réelles des mécanismes aboutissant à l'apparition de leucémies, et des moyens par lesquels l'hôte réagit contre ce processus cancéreux [5]. De même, l'infection du veau par le virus respiratoire syncytial représente un modèle pertinent de la bronchiolite de l'enfant causée par le virus homologue, ouvrant ainsi la voie à des études de pathogénèse [6], à des essais vaccinaux [7]. L'immunodéficience virale du chat (FIV) est aussi un très bon modèle « naturel » du Sida [2].

Certaines **particularités du système immunitaire des animaux domestiques** peuvent être judicieusement exploitées pour répondre à des questions fondamentales en immunologie. Ainsi, le fait que le jeune ruminant présente un taux élevé de lymphocytes T $\gamma\delta$ recirculants permet d'étudier leur signification *in vivo*. De même, la présence d'une proportion notable de lymphocytes T doublement positifs CD4/CD8 extrathymiques chez le porc remet-elle en question l'universalité de la dichotomie associant la molécule CD4 aux lymphocytes T auxiliaires et la molécule CD8 aux lymphocytes T cytotoxiques [8]. Alors que l'organe lymphoïde primaire producteur des lymphocytes T est connu pour être le thymus chez tous les mammifères y compris les rongeurs, le siège de la production des lymphocytes B n'a été bien caractérisé que chez les animaux domestiques : bourse de Fabricius des volailles et plaque de Peyer iléale des ruminants [2, 9]. De façon plus générale, l'étude du système immunitaire d'espèces animales domestiques autres que mammifères, notamment volailles et poissons d'élevage, s'inscrit dans la démarche plus fondamentale de **l'immunologie comparée**, génératrice de connaissances nouvelles sur des mécanismes et molécules conservées dans l'évolution et, par conséquent, susceptibles d'avoir un impact en retour pour l'immunologie des mammifères [10].

Mais c'est aussi l'anatomie et la taille de certaines espèces animales domestiques qui, en permettant une **approche chirurgicale des organes lymphatiques**, ont suscité l'intérêt des immunologistes : la pose de cathéters à demeure dans les vaisseaux sanguins et lymphatiques du mouton ou du porc, a permis d'analyser la composition des populations de cellules immuno-compétentes et de suivre la cinétique de leur circulation sur l'animal vivant, de réaliser des prélèvements sériés pendant plusieurs semaines, d'analyser la dynamique et les fonctions de ces cellules en situation physiologique ou au cours de processus pathologiques, ainsi que les mécanismes de leur migration. Dès les années 60, les travaux pionniers d'auteurs australiens sur la **canulation des canaux lymphatiques** efférents du mouton ont permis d'analyser la nature des leucocytes quittant le ganglion lymphatique à la suite d'une immunisation, de démontrer la capacité des lymphocytes à re-circuler du

territoire sanguin vers les tissus et les ganglions lymphatiques pour rejoindre par la lymphe la circulation sanguine [2, 8, 11, 12]. L'importance des études sur ces lymphocytes re-circulants tient notamment au fait qu'ils sont le siège de la mémoire immunologique. Ainsi, le sang n'héberge que 1 % du nombre total de lymphocytes disponibles, alors que 10 % d'entre eux re-circulent dans la lymphe, les 90 % restant étant résidents dans les tissus lymphoïdes [2]. Il est également possible, mais beaucoup plus délicat, de collecter les leucocytes migrant des tissus vers les ganglions drainants par canulation des vaisseaux lymphatiques dits « pseudo-afférents » : après exérèse chirurgicale du ganglion, la ré-anastomose des canaux lymphatiques afférents, d'un calibre trop réduit pour être canulés, avec le lymphatique efférent de plus grande taille, permet d'y insérer un cathéter et de collecter ainsi les cellules en migration des tissus vers le ganglion. Cette méthode a été surtout appliquée à l'étude des cellules drainant un territoire cutané (ganglion pré-scapulaire par exemple) après administration d'un antigène ou d'un pathogène par voie trans-cutanée. Cette lymphe afférente a une composition cellulaire complexe, avec une majorité de lymphocytes, mais aussi des macrophages, des cellules dendritiques présentatrices d'antigène, des granulocytes [8]. Plus récemment, la même approche chirurgicale a permis de réaliser la canulation des vaisseaux lymphatiques « pseudo-afférents » drainant les muqueuses intestinales (canulation mésentérique) ou respiratoires (canulation cervicale), respectivement chez le porc [12] et le mouton [13]. La canulation lymphatique cervicale, mise au point par une équipe de l'INRA, nécessite l'exérèse complète de l'ensemble des ganglions parotidiens, mandibulaires et rétropharyngiens du mouton [13]. Après deux mois de ré-anastomose, il devient possible d'insérer une canule dans le canal lymphatique cervical « pseudo-afférent » et de collecter ainsi, pendant plusieurs semaines, les cellules en migration drainant les muqueuses des cavités buccale et nasales, ainsi que la peau de la tête. Ces cellules sont en majorité des lymphocytes T et B, avec une minorité de cellules phagocytaires et présentatrices d'antigène [14]. Cette approche expérimentale originale permet donc maintenant de suivre, sur l'animal vivant, la prise en charge, par ces cellules migrantes, des antigènes ou des bactéries présents au niveau des muqueuses des voies respiratoires supérieures, ainsi que les modifications de composition cellulaire, de circulation et de fonctions de ces populations cellulaires lymphatiques au cours de processus infectieux respiratoires ou à la suite de vaccination par voie nasale [15]. Ce modèle expérimental a ainsi permis de montrer le rôle important et méconnu des cellules phagocytaires présentes dans la lymphe, monocytes et granulocytes, dans le transport des bactéries de la muqueuse buccale vers les ganglions drainants où se développe la réponse immune [16].

La taille de ces espèces animales domestiques, la durée de leur gestation, la possibilité chirurgicale d'introduire des antigènes au contact du fœtus sans compromettre la poursuite de la gestation, sont autant d'arguments qui ont amené les immunologistes à privilégier l'utilisation du porc et du mouton pour l'étude de l'**ontogénèse du système immunitaire**. Dès les années 60, l'école de Prague en particulier a décrit très précisément les cinétiques d'apparition des cellules immunocompétentes et des

organes lymphoïdes au cours du développement embryonnaire du porc, ainsi que celles de la capacité à développer une réponse immune, spécifique ou innée, en fonction de l'antigène utilisé (production d'interféron dès le premier tiers de la gestation, synthèse d'anticorps et réponses cellulaires T à mi-gestation), démontrant l'immunocompétence de l'embryon bien avant sa naissance [2, 17].

Les maladies infectieuses des animaux domestiques offrent un cadre privilégié d'analyse des interactions complexes entre agents pathogènes et réponses de l'hôte. La possibilité d'étudier une infection chez l'espèce animale cible s'avère beaucoup plus pertinente que chez l'animal de laboratoire. C'est ainsi que l'étude détaillée de l'infection virale du porcelet par le coronavirus de la gastroentérite transmissible (GET) par les chercheurs de l'INRA a fourni un modèle original d'étude des **mécanismes de production d'interféron en réponse à une infection virale**. Les interférons (IFN), découverts il y a cinquante ans, constituent une famille de protéines sécrétées capables d'induire un état de résistance antivirale non spécifique. C'est le cas des IFN de type I (notamment IFN- α/β) produits au tout début d'une infection virale. Dans les heures qui suivent le début d'une infection GET expérimentale du porcelet, parfois même avant l'apparition des premiers signes cliniques (vomissements, diarrhée), des quantités importantes d'IFN de type I sont produites et circulent dans l'ensemble de l'organisme malade. On le retrouve dans le sérum, l'urine, les sécrétions intestinales et pulmonaires [18]. Leur étude moléculaire détaillée a permis de décrire la nature exacte des IFN dans l'espèce porcine par la caractérisation des familles multigéniques d'IFN- α (12 loci) et ω (7 loci), ainsi que des gènes codant pour les IFN- β , $-\gamma$ et $-\tau$ [19]. C'est à partir de l'identification des gènes correspondants qu'il est devenu possible de produire plusieurs IFN porcins recombinants, dont l'IFN- $\alpha 1$, qui à leur tour ont permis l'obtention d'une importante collection d'anticorps monoclonaux spécifiques de ces IFN. Cette collection a permis la mise au point de plusieurs tests de mesure immunoenzymatique des IFN porcins : test ELISA pour le titrage spécifique des IFN- α et mise au point d'un ELISPOT permettant la détection et le dénombrement des cellules porcines productrices d'IFN- α [19]. Le coronavirus GET possède une enveloppe lipidique dont la composition protéique est relativement simple (seulement trois protéines d'enveloppe : S de 220kD, M de 29kD et E de 10kD) et grâce aux recherches approfondies sur sa biologie moléculaire [20], ce modèle a pu être exploité pour déterminer, à l'acide aminé près, le **domaine moléculaire viral impliqué dans l'induction d'IFN**. Une collection très complète d'anticorps monoclonaux dirigés contre ces trois protéines de l'enveloppe externe du virus a d'abord permis de montrer que seuls deux anticorps monoclonaux dirigés contre la glycoprotéine M avaient la capacité d'inhiber *in vitro* l'induction d'IFN après contact entre des leucocytes sanguins de porc et le virus GET inactivé. Ce premier résultat permettait de faire l'hypothèse que cette glycoprotéine d'enveloppe pouvait à elle seule induire, au niveau des leucocytes producteurs, la synthèse d'IFN. Afin de préciser ce mécanisme, une collection de plus de cent virus mutés dans le gène de la glycoprotéine M a été produite et chaque mutant analysé pour sa capacité à induire l'IFN *in vitro*. Seuls deux mutants ont

montré une perte très significative de leur pouvoir inducteur d'IFN et le séquençage des gènes M correspondants a révélé deux mutations, en position 17 et 19 du domaine externe N-terminal de la protéine M, se traduisant par une anomalie de glycosylation, ce qui démontrait le rôle majeur de ce court domaine glycosylé de la protéine M de l'enveloppe virale pour déclencher la production d'IFN. De fait, des pseudoparticules virales dépourvues du génome viral et de la glycoprotéine majeure S, mais possédant une enveloppe comprenant la glycoprotéine M, ont le même pouvoir inducteur d'IFN que le virus complet [21]. Enfin, si on injecte au porcelet un virus muté dans la partie terminale de la glycoprotéine virale M, l'IFN n'est plus produit, ce qui montre bien, y compris *in vivo*, le rôle essentiel de cette glycoprotéine dans le déclenchement d'une puissante production d'IFN en réponse rapide à l'infection par le virus GET [22].

Ce modèle d'infection expérimentale a aussi permis de caractériser **l'origine cellulaire de l'IFN- α produit** *in vivo* : dans les douze premières heures de l'infection gastro-intestinale, les cellules productrices d'IFN- α sont détectées, par immunohistochimie à l'aide d'anticorps dirigés contre l'IFN- α porcine, dans la muqueuse intestinale, entre les cellules épithéliales et dans le chorion, ainsi que dans les ganglions mésentériques [23]. La caractérisation phénotypique partielle par double marquage immunohistochimique des cellules productrices d'IFN- α dans les tissus lymphoïdes du porc, notamment dans la rate après injection de virus GET inactivé, a montré que ces cellules, présentes en faible nombre (2 cellules productrices pour 10^6 splénocytes) n'étaient ni des lymphocytes T (CD3^{neg}), ni des lymphocytes B (sIg^{neg}), mais exprimaient les marqueurs de surface SLA-DR (CMH de classe II) et SWC3 (membre de la famille SIRP) [22]. Sur la base de ce phénotypage, ce résultat original nous permettait, au milieu des années 90, de faire l'hypothèse que ces cellules pouvaient être apparentées à des cellules dendritiques [22]. Ce n'est qu'en 1999 par des études chez la souris et l'homme qu'il a été montré que ces cellules productrices d'IFN- α sont des **cellules dendritiques plasmacytoïdes** [24]. Nous avons poursuivi l'analyse de la biologie de ces cellules en cherchant toujours à exploiter au mieux les avantages des modèles animaux d'élevage. Grâce aux approches de canulation lymphatique décrites plus haut nous venons de démontrer, pour la première fois, la capacité des cellules dendritiques plasmacytoïdes productrices d'IFN- α , à migrer par voie lymphatique, des tissus vers les ganglions drainants : ainsi des cellules B^{neg}, CD11c^{neg}, CD45RB^{pos}, productrices d'IFN- α et exprimant les transcrits TLR-7, TLR-9 et IRF7, qui présentent donc toutes les propriétés de cellules dendritiques plasmacytoïdes, sont décrites dans la lymphe « pseudo-afférente » drainant un territoire cutané, chez le mouton. De même, une population cellulaire équivalente, SIRP^{pos}, CD4^{pos} et productrice d'IFN- α , est détectée en petite quantité (1 % des cellules de lymphe enrichies en cellules de faible densité) dans la lymphe afférente de porc, démontrant ainsi leur aptitude à migrer par voie lymphatique du site d'activation vers le ganglion drainant [25].

S'il est incontestable que le modèle animal fourni par la souris restera le moteur de l'innovation en immunologie, les exemples rapportés ici ont eu pour but de montrer

qu'il était important de préserver une complémentarité entre les différents modèles animaux, en exploitant au mieux les « opportunités » offertes par certaines espèces animales domestiques.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] CHARLEY B. — The immunology of domestic animals : its present and future. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 1996, 54, 3-6.
- [2] PASTORET P.P., GRIEBEL P., BAZIN H., GOVAERTS A. — Handbook of vertebrate immunology. *Academic Press*, 1998.
- [3] NIBORSKI V. *et al.* — Efficacy of particle-based DNA delivery for sheep vaccination against FMDV. *Vaccine*, 2006, 24, 7204-7213.
- [4] CHARLEY B., RIFFAULT S., VAN REETH K. — Porcine innate and adaptative immune responses to influenza and coronavirus infections. *Annals New York Acad. Sci.*, 2006, 1081, 130-136.
- [5] FLORINS A. *et al.* — Cell dynamics and immune response to BLV infection : a unifying model. *Frontiers in Bioscience*, 2007, 12, 1520-1531.
- [6] RIFFAULT S., DUBUQUOY C., CASTAGNÉ N., BARANOWSKI E., CHARLEY B., ELÉOUËT J.F. — Replication of bovine respiratory syncytial virus in murine cells depends on type I interferon-receptor functionality. *J. Gen. Virol.*, 2006, 87, 2145-2148.
- [7] ELEOUËT J.F., RIFFAULT S. — Preparation of soluble N-protein/truncated P-protein complexes or N-proteins soluble in a virus of the Paramyxoviridae family and use thereof in vaccines, 2006, Brevet WO/2006/117456.
- [8] HEIN W.R., GRIEBEL P.J. — A road less travelled : large animal models in immunological research. *Nat. Rev. Immunol.*, 2003, 3, 79-84.
- [9] YASUDA M., JENNE C.N., KENNEDY L.J., REYNOLDS J. — The sheep and cattle Peyer's patch as a site of B-cell development. *Vet. Res.*, 2006, 37, 401-415.
- [10] BERNARD D., HANSEN J.D., DU PASQUIER L., LEFRANC M.P., BENMANSOUR A., BOUDINOT P. — Costimulatory receptors in jawed vertebrates : conserved CD28, odd CTLA4 and multiple BTLAs. *Dev. Comp. Immunol.*, 2007, 31, 255-271.
- [11] HALL J.G., MORRIS B. — The output of cells in lymph from the popliteal node of sheep. *Q. J. Exp. Physiol. Cogn. Med. Sci.*, 1962, 47, 360-369.
- [12] BIMCZOK D., ROTHKÖTTER H.J. — Lymphocyte migration studies. *Vet. Res.*, 2006, 37, 325-338.
- [13] SCHWARTZ-CORNIL I., EPARDAUD M., BONNEAU M. — Cervical duct cannulation in sheep for collection of afferent dendritic cells from head tissues. *Nature Protocols*, 2006, 1, 874-879.
- [14] SCHWARTZ-CORNIL I., EPARDAUD M., ALBERT J.P., BOURGEOIS C., GÉRARD F., RAOULT I., BONNEAU M. — Probing leukocyte traffic in lymph from oro-nasal mucosae by cervical catheterization in a sheep model. *J. Immunol. Methods.*, 2005, 305, 152-161.
- [15] EPARDAUD M., BONNEAU M., PAYOT F., CORDIER C., MÉGRET J., HOWARD C., SCHWARTZ-CORNIL I. — Enrichment for a CD26hi SIRP- subset in lymph dendritic cells from the upper aero-digestive tract. *J. Leukoc. Biol.*, 2004, 76, 553-561.
- [16] BONNEAU M., EPARDAUD M., PAYOT F., NIBORSKI V., THOULOUBE M.I., BERNEX F., CHARLEY B., RIFFAULT S., GUILLOTEAU L.A., SCHWARTZ-CORNIL I. — Migratory monocytes and granulocytes are major lymphatic carriers of Salmonella from tissue to draining lymph node. *J. Leukoc. Biol.*, 2006, 79, 268-276.

- [17] TREBICHAŤSKÝ, TLASKALOVÁ H., CUKROWSKA B., SPLÍCHAL I., SINKORA J., OEHÁKOVÁ Z., SINKORA M., POSPISIL R., KOVÁRÚ F., CHARLEY B., BINNS R., WHITE A. — Early ontogeny of immune cells and their functions in the fetal pig. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 1996, 54, 75-81.
- [18] LA BONNARDIÈRE C., LAUDE H. — High interferon titer in newborn pig intestine during experimentally induced viral enteritis. *Infect. Immun.*, 1981, 32, 28-31.
- [19] LA BONNARDIÈRE C., LEFÈVRE F., CHARLEY B. — Interferon response in pigs : molecular and biological aspects. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 1994, 43, 29-36.
- [20] LAUDE H., RASSCHAERT D., DELMAS B., GODET M., GELFI J., CHARLEY B. — Molecular biology of transmissible gastroenteritis virus. *Vet. Microbiol.*, 1990, 23, 147-54.
- [21] BAUDOUX P., CARRAT C., BESNARDEAU L., CHARLEY B., LAUDE H. — Coronavirus pseudoparticles formed with recombinant M and E proteins induce alpha interferon synthesis by leukocytes. *J. Virol.*, 1998, 72, 8636-8643.
- [22] RIFFAULT S., CARRAT C., BESNARDEAU L., LA BONNARDIÈRE C., CHARLEY B. — In vivo induction of interferon- α in pig by non-infectious coronavirus : tissue localization and *in situ* phenotypic characterization of interferon- α producing cells. *J. gen. Virol.*, 1997, 78, 2483-2487.
- [23] RIFFAULT S., CARRAT C., VAN REETH K., PENSART M., CHARLEY B. — Interferon-alpha producing cells are localized in gut-associated lymphoid tissues in transmissible gastroenteritis virus (TGEV) infected piglets. *Vet. Res.*, 2001, 32, 71-79.
- [24] COLONNA M., TRINCHIERI G., LIU Y.J. — Plasmacytoid dendritic cells in immunity. *Nat. Immunol.*, 2004, 5, 1219-1226.
- [25] PASCALE F., CONTRERAS V., BONNEAU M., COURBET A., CHILMONCZYK S., BEVILACQUA C., EPARDAUD M., NIBORSKI V., RIFFAULT S., BALAZUC A.M., FOULON E., GUZYLACK-PIRIOU L., RITEAU B., HOPE J., BERTHO N., CHARLEY B., SCHWARTZ-CORNIL I. — Plasmacytoid Dendritic Cells Migrate in Afferent Skin Lymph. *J. Immunol.*, 2008, 180, 5963-5972.

DISCUSSION

M. André-Laurent PARODI

Les exemples de recours aux espèces animales domestiques dans la recherche en immunologie que vous avez exposés illustrent certaines découvertes originales, voire contradictoires par rapport aux données acquises chez la souris généralement. Comment ces travaux et leurs résultats sont-ils recueillis par la communauté scientifique chez les immunologistes " classiques " ? Avez-vous rencontré des difficultés ou même des réticences dans la publication de vos travaux par les grandes revues scientifiques ?

En effet, il n'est pas facile de faire accepter des résultats sur animaux domestiques dans les journaux de référence en immunologie ... surtout quand ils contredisent des résultats obtenus chez la souris, comme ce fut le cas pour nos travaux sur la migration lymphatique des cellules dendritiques plasmacytoïdes ovines et porcines publiés dans « The Journal of Immunology ». Pour y parvenir, il faut fournir beaucoup plus d'arguments expérimentaux et de contrôles. C'est difficile, mais parce que nous croyons à l'intérêt de ces modèles animaux, nous employons les moyens et déployons l'énergie pour y parvenir.