

Un modèle animal d'étude *in vivo* d'une réponse immune innée à un coronavirus : la production d'interféron alpha en réponse au virus de la gastro-entérite transmissible (GET) du porc

In vivo animal model of an innate immune response to a coronavirus: the production of interferon alpha induced by porcine transmissible gastroenteritis virus (TGEV)

Par Bernard CHARLEY⁽¹⁾
(communication présentée le 26 juin 2003)

RÉSUMÉ

Les interférons constituent une famille de molécules naturelles dont la fabrication par les cellules est déclenchée par une agression virale. L'auteur traite ici de l'interféron α ; après un rappel de ses propriétés biologiques (antiviral, mais aussi immunomodulateur, antitumoral et responsable de certains effets secondaires comme la fièvre), il décrit les mécanismes d'induction et les cellules productrices. Un modèle d'infection expérimentale du porcelet par le coronavirus de la gastro-entérite transmissible (GET) ou « transmissible gastroenteritis virus » (TGEV) lui a permis de décrire la genèse de cette production chez le porcelet, la nature exacte des cellules productrices qui ne sont ni des lymphocytes T ni des lymphocytes B, mais qui expriment le complexe majeur d'histocompatibilité.

Des cellules ayant les mêmes propriétés existent dans l'appareil respiratoire de l'homme et dans sa muqueuse nasale. Compte tenu du fait que les coronavirus sont connus pour induire une très forte sécrétion d'interféron, l'auteur en tire quelques conclusions sur l'intérêt de l'exploration du niveau sanguin d'interféron comme aide au diagnostic du SRAS, sur la possibilité de sa participation à l'intensité des signes cliniques, sur son emploi pour une éventuelle vaccination et sur son rôle possible dans les différences individuelles de sensibilité au virus.

Mots-clés : interféron, coronavirus, TGEV, SRAS, porc, vaccination, cellules NIP.

SUMMARY

Interferons are a family of molecules produced in response to a viral aggression. The author focuses here on alpha interferon, describing its biological properties (antiviral, immunomodulator, antitumoral and responsible for side effects such as fever), as well as its induction and production mechanisms. He used an experimental infection model in piglets with the transmissible gastroenteritis virus (TGEV) to describe the mechanism of alpha interferon production, the exact nature of the producing cells, which are neither T lymphocytes nor B lymphocytes, but which express the major histocompatibility complex.

Cells with the same properties are found in man's respiratory tract and nasal mucosa. As coronaviruses are known to trigger a very strong secretion of interferon, the author suggests the following applications: monitoring interferon blood levels as a diagnostic aid in SARS, using interferon to create a vaccine, and using its possible connection with the intensity of clinical signs, and with individual sensitivity to the virus.

Key words: interferon, coronavirus, TGEV, SARS, pig, vaccination, NIP cells.

(1) Unité de virologie et d'immunologie moléculaires INRA, 78350 Jouy en Josas

Je tiens d'abord à remercier l'Académie Vétérinaire qui m'offre l'occasion de présenter ces quelques résultats sur la production d'interféron par le coronavirus.

Cette intervention est dans la suite immédiate de celle d'Hubert Laude et d'ailleurs, la plupart de ces résultats sont le fruit d'une longue, fructueuse et amicale collaboration de deux décennies.

• LES RÉPONSES IMMUNITAIRES

Lorsqu'un animal est confronté à une infection virale, il est d'usage de distinguer deux types de réaction de défense :

- des réactions qu'on appelle innées, ou non spécifiques de l'antigène, qui sont caractérisées par leur précocité mais aussi par leur caractère fugace : ce sont entre autres la fièvre, l'activation de cellules tueuses naturelles (cellules « Natural Killer » ou NK) et la production de cytokines, au premier rang desquelles les interférons sur lesquels je centrerai cet exposé
- les réponses immunes dites adaptatives, ou spécifiques de l'antigène, qui requièrent du temps et qui sont donc plus tardives d'apparition mais plus durables du fait de la génération d'une mémoire immunitaire : il s'agit des anticorps, des lymphocytes T cytotoxiques etc.

Les deux réactions ne sont absolument pas indépendantes, chacune influençant l'autre de façon notable.

• LES INTERFÉRONS

Les interférons furent identifiés il y a déjà longtemps : en 1957, l'interféron était décrit comme un « facteur » sécrété par des cellules de poulet infectées par le virus grippal et qui protégeait d'autres cellules contre l'infection par d'autres virus ; on sait maintenant qu'il est de nature protéique et qu'il s'agit d'une famille multigénique comptant beaucoup de représentants capables d'induire dans des cellules sensibles cet état de résistance à un large spectre de virus, ce qui constitue vraiment leur caractéristique et même leur définition.

On distingue deux grandes catégories d'interférons, de type 1 et de type 2, en fonction notamment de leurs récepteurs. Les interférons de type 2 sont représentés par l'interféron γ ; on connaît une variété de gènes (α , β , ω , δ , κ , τ) qui codent les interférons correspondants de type 1. On en sait maintenant beaucoup plus sur cette famille de molécules : sur les protéines elles-mêmes (séquences et pour certaines d'entre elles, structure dans l'espace), sur leurs récepteurs, sur les signaux de transduction induits à l'intérieur de la cellule à la suite de l'interaction ligand-récepteur et enfin sur les nombreux effets qui en résultent, illustrés par quelques exemples. De ces effets biologiques découlent des utilisations thérapeutiques avérées. Certains interférons sont effectivement utilisés en tant que médicaments dans quelques indications très précises chez l'homme.

Les interférons α et β sont les plus importants et eux seuls nous intéressent aujourd'hui.

Les interférons dans les infections virales

Comment les interférons interviennent-ils dans les infections virales ? Comme l'a dit précédemment Hubert Laude, les globules blancs en produisent de grandes quantités au tout début de l'infection par les coronavirus, en majorité des interférons α , et pour une moindre part, les cellules épithéliales cibles de l'infection virale produisent des interférons β : s'il s'agit par exemple d'une infection respiratoire, les cellules épithéliales de l'appareil respiratoire infectées par un virus vont produire de l'interféron β , en quantité moindre que l'interféron α d'origine leucocytaire. La production survient dans les quelques heures qui suivent le début d'une infection virale et de ce point de vue, l'interféron constitue un marqueur, une signature biologique très précoce de l'infection virale. On verra plus loin qu'en quelques heures après la contamination par le virus de la gastro-entérite transmissible du porcelet, on détecte une production très importante d'interféron à tous les niveaux de l'organisme. Celle-ci peut donc avoir une valeur diagnostique très précoce et permettre d'établir une suspicion d'infection virale avant même de connaître l'agent causal.

Effets biologiques des interférons

Les interférons ont des effets biologiques extrêmement nombreux au premier rang desquels, et par définition, les effets anti-viraux démontrés aussi bien *in vitro* en culture cellulaire qu'*in vivo* chez l'animal, sur lequel ont été menées deux générations successives d'études :

- dans les années 1970, le groupe de Gresser de Villejuif a utilisé chez la souris des anticorps qui, neutralisant les interférons, en bloque les effets ;
- puis dans une génération plus récente d'expériences chez des souris, le gène du récepteur aux interférons de type 1 a été inactivé, invalidé, ce qui les rend insensibles à l'interféron qu'elles produisent.

Dans ces deux conditions expérimentales, l'inhibition de l'effet des interférons entraîne une grande sensibilité des animaux à un certain nombre d'infections virales, par exemple au coronavirus de l'hépatite murine (MHV3 pour Murine Hepatitis Virus 3).

Des preuves indirectes du rôle important que jouent ces interférons pour contrôler les infections virales sont à trouver dans les stratégies mises en place par les virus pour échapper à ces effets antiviraux. On connaît par exemple, surtout pour les gros virus à ADN, un mécanisme d'échappement aux interférons ; le virus produit des récepteurs solubles, véritables leurres, qui vont capter et inactiver l'interféron produit chez l'animal ; le fait que de tels mécanismes sophistiqués d'échappement aient été sélectionnés montre l'importance de ces défenses antivirales.

L'interféron gamma qu'on n'évoquera pas aujourd'hui est aussi important dans le contrôle de certaines maladies bactériennes et parasitaires.

En plus de leurs effets antiviraux, les interférons exercent de nombreux autres effets biologiques et notamment des effets immunomodulateurs sur lesquels je reviendrai dans la conclusion, puisque ces interférons agissent sur les lymphocytes T et B et que cela a des conséquences par exemple en terme de vaccination antivirale du fait de leur effet adjuvant. En thérapeutique, les interférons sont utilisés chez l'homme pour leurs effets antitumoraux.

Mécanismes de l'induction des interférons α

Les interférons α (IFN- α) sont induits très rapidement par un virus, et ce par plusieurs mécanismes : le plus classique implique un acide nucléique double brin présent dans la cellule infectée par un virus ; cette induction peut être mimée par diverses molécules synthétiques comme les analogues de synthèse poly I-poly C ou de courtes séquences de quelques nucléotides (séquences "CpG"). Hubert Laude a expliqué précédemment comment des glycoprotéines virales et notamment la glycoprotéine M du coronavirus GET pouvait aussi avoir un rôle majeur dans l'induction d'IFN- α (BAUDOUX *et al.*, 1998). Pierre Lebon de l'hôpital St-Vincent-de-Paul à Paris a montré que des complexes immuns et notamment l'association poliovirus + immunoglobulines avaient le même effet (PALMER *et al.*, 2000).

Les cellules productrices d'interféron α

La nature des cellules qui produisent l'IFN- α diffère selon le mécanisme d'induction et on peut schématiquement distinguer deux grandes catégories de cellules selon que le virus est présent sous une forme infectieuse ou non :

- quand le virus se multiplie dans la cellule en provoquant la production d'IFN- α , on retrouve deux grandes catégories de globules blancs qui produisent à ce moment-là cet interféron : d'une part l'ensemble de la population monocytes/macrophages, puis des cellules qu'on appelle cellules NIP (pour Natural Interferon Producing cells) ;
- à l'inverse, dans le cas d'une structure virale non infectieuse telle que les pseudo-particules évoquées par Hubert Laude, les virus inactivés ou les complexes immuns, l'interféron est produit par les seules cellules « NIP » (figure 1), très mal connues jusqu'à récemment, comme nous l'avons par exemple montré dans l'espèce porcine avec le TGEV.

Cellule NIP = cellule dendritique plasmacytoïde (PDC)

- une sous-population leucocytaire rare (0.1%), qui exprime les molécules du CMH de classe II
- Par analyse en cytométrie: cellule dendritique (DC) immature (Sandberg *et al.*, 1990, 1991; Svensson *et al.*, 1996)
- 1999: cellule dendritique plasmacytoïde (Siegal *et al.*, Cella *et al.*)

Phénotype: ni T, ni B, MHC classe II+, CD4+, CD123+, BDCA-2,4+

Cellule dendritique = cellule présentatrice d'antigènes, qui capte les antigènes, migre vers les organes lymphoïdes et présente les antigènes aux lymphocytes T

Figure 1 : Caractéristiques des cellules NIP

Il faut essentiellement retenir que ces cellules NIP ont les caractéristiques des cellules dendritiques plasmacytoïdes (Plasmacytoid Dendritic Cells ou PDC). Sans entrer dans le détail, cette population leucocytaire rare (0,1 %) fait partie de l'ensemble des cellules qui présentent les antigènes aux lymphocytes T, son rôle se situe donc au cœur de la réponse immunitaire (figure 1). On retiendra que cette population cellulaire capte les antigènes à la périphérie, la peau, les muqueuses, puis migre vers les organes lymphoïdes comme les ganglions où elles rencontrent les lymphocytes T.

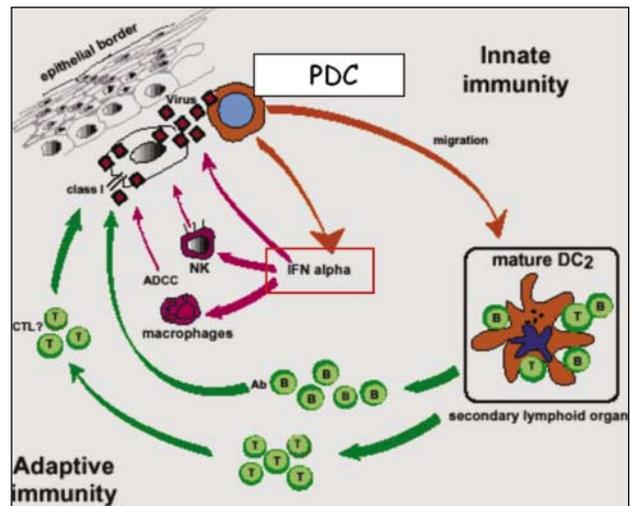


Figure 2 : Activation par un virus des cellules dendritiques plasmacytoïdes (PDC) et induction d'IFN- α (d'après BANCHEREAU *et al.*, 2000).

(Innate immunity : immunité innée ; Adaptative immunity : immunité adaptative ; ADCC : cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps ; CTL : lymphocyte T cytotoxique ; DC2 : cellule dendritique de type 2 ; T : lymphocyte T ; B : lymphocyte B)

La figure 2 illustre ce genre de mécanisme : supposons que le virus pénètre par une bordure épithéliale, il rencontre sous la bordure épithéliale la population de cellules dendritiques plasmacytoïdes (PDC) ; celles-ci se mettent immédiatement à produire l'interféron qui va agir sur d'autres composants du système immunitaire (ADCC, NK, macrophages), tout en migrant vers le ganglion lymphatique drainant où elles vont influencer la présentation des antigènes aux lymphocytes T.

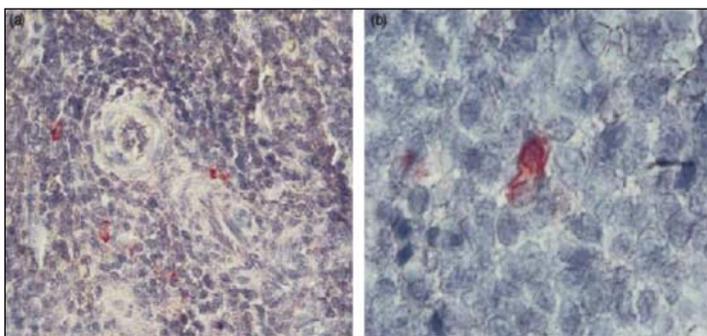
• LA GASTRO-ENTÉRITE TRANSMISSIBLE DU PORCELET COMME MODÈLE D'ÉTUDE

Notre modèle d'étude animal est la gastro-entérite transmissible du porcelet due au TGEV ; cette infection est caractérisée par une forte production d'interféron alpha dans l'organisme des porcelets infectés : on le retrouve dans le sérum, l'intestin, le poumon, l'urine etc., dans les quelques heures qui suivent le début de l'infection ; cette production accompagne et parfois même précède l'apparition des signes cliniques, ce qui permet de dire qu'elle est la signature biologique précoce de l'infection virale. Elle est fugace, disparaît au bout de quelques jours et est en majorité d'origine leucocytaire (LA BONNARDIERE et LAUDE, 1981).

Localisation

Les cellules sécrétrices d'interféron α , bien qu'elles aient été surtout étudiées *in vitro* à partir de leucocytes sanguins, sont en fait toujours localisées *in vivo* dans les tissus, en particulier les tissus lymphoïdes. On les trouve par exemple dans la rate sept heures après l'injection de virus ou dans la muqueuse intestinale et dans les tissus lymphoïdes associés au tube digestif dans les quelques heures (6 à 18 h) qui suivent une reproduction expérimentale de la maladie chez le porcelet nouveau-né. En utilisant une technique ELISPOT de dénombrement des cellules productrices d'IFN- α à partir de plusieurs organes prélevés sept heures après l'injection de virus chez les porcelets, on trouve exclusivement ces cellules dans la rate, en très faible fréquence (2 cellules productrices pour 100 000 cellules analysées), alors qu'on ne les trouve pas dans la circulation (RIFFAULT *et al.*, 1997).

Localisation par immunohistochimie



- en faible nombre
- dans le manchon lymphatique péri artériolaire

Figure 3 : Localisation par immunohistochimie des cellules sécrétrices d'IFN- α (en rose) dans la rate (RIFFAULT *et al.*, 1997).

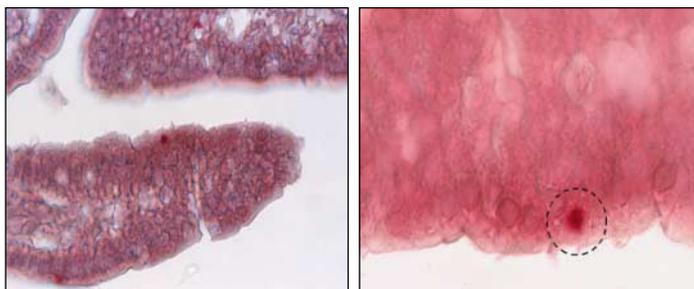
La coloration immunohistochimique montre quelques rares cellules localisées dans le manchon lymphatique périartériolaire de la rate (figure 3), zone particulièrement importante puisque s'y réalisent les contacts entre les antigènes, les lymphocytes, les cellules présentatrices d'antigène. Ces cellules sont donc situées dans un endroit critique pour la mise en place de la réponse immunitaire.

Dans un modèle de reproduction expérimentale de la gastro-entérite transmissible chez des porcelets nouveau-nés, nous observons l'apparition très précoce d'IFN- α dans le sang et les sécrétions intestinales (en 6 à 12 heures), concomitante de la présence de cellules sécrétrices d'IFN- α dans la muqueuse intestinale et dans les ganglions mésentériques (figure 4).

Le virus se multiplie dans la bordure épithéliale et on y trouve quelques cellules, certes peu nombreuses, qui y produisent l'IFN-alpha. On les trouve ensuite dans le chorion de la lamina propria et en plus grande quantité dans les ganglions mésentériques (RIFFAULT *et al.*, 2001).

La production d'IFN- α chez l'animal infecté par le virus GET est donc due à des cellules qui ne circulent pas mais qui sont localisées dans les tissus lymphoïdes et dans les muqueuses.

Dans la muqueuse intestinale, entre les cellules épithéliales...



...dans les villosités...

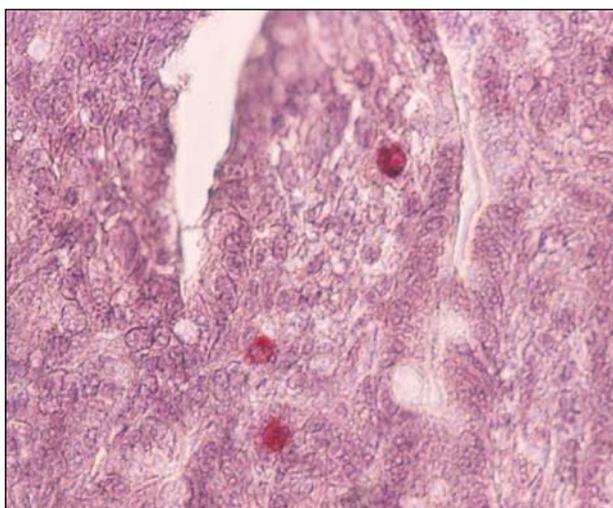
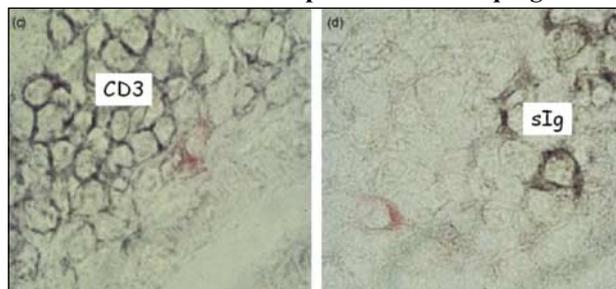


Figure 4 : Présence des cellules productrices d'IFN- α dans les villosités (bordure épithéliale et chorion) de l'intestin grêle de porcelets infectés par le virus GET (RIFFAULT *et al.*, 2001).

Caractérisation

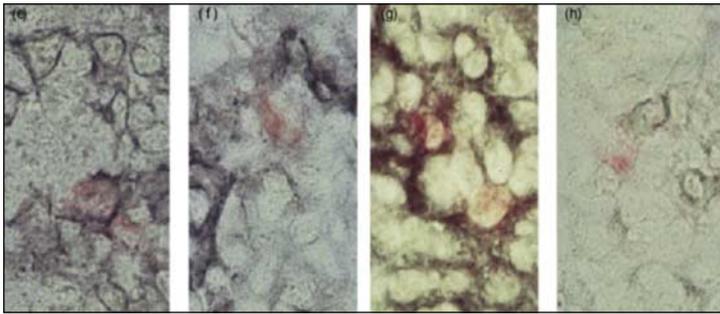
Le double marquage avec des anticorps dirigés contre les lymphocytes du porc et contre les cellules sécrétrices d'IFN- α montre que ces cellules (ici en rose) ne sont pas marquées par des anticorps dirigés contre les lymphocytes T ou les lymphocytes B (figure 5). Les cellules sécrétrices d'IFN- α ne sont donc pas des lymphocytes T ni des lymphocytes B. Cependant elles sont en contact étroit avec les lymphocytes T dans la rate (figure 5).

Caractérisation par double marquage



Cellules CD3⁻ (non T), sIg⁻ (non B) Au contact des lymphocytes T

Figure 5 : Le double marquage montre que les cellules sécrétrices d'IFN- α ne sont pas des lymphocytes T (CD3) ni des lymphocytes B (sIg) (RIFFAULT *et al.*, 1997).



(e, f) : CMH classe II

(h, g) : SWC 3a

Figure 6 : Doubles marquages montrant que les cellules sécrétrices d'IFN- α dans la rate expriment des molécules du CMH de classe II et le marqueur SWC3a des macrophages et des cellules dendritiques (RIFFAULT et al., 1997).

D'autres marquages montrent que les cellules sécrétrices d'IFN- α dans la rate expriment des molécules du CMH de classe II ainsi que le marqueur SWC3a, spécifique des macrophages et des cellules dendritiques de porc (figure 6).

Caractérisation des cellules sécrétrices d'IFN- α de la rate

leucocytes	marqueur	double marquage
cellules T	CD3	-
	CD4	+
	CD8	-
cellules B	sIg	-
Macro./DC	SWC3a	+
CMH cl II		+

• Cellules ni T, ni B, CD4⁺, CMH classe II⁺, SWC3A⁺ = **cellules dendritiques?**
 • Au contact direct des lymphocytes T => **modulation des réponses immunes?**
 (Riffault et al, 1997)

Figure 7 : Récapitulation des propriétés des cellules de la rate sécrétrices d'IFN- α .

À la différence de ce qui a pu être montré chez l'homme, on se situe ici *in vivo*, c'est donc tout l'intérêt du modèle animal. On peut donc affirmer qu'*in vivo* cette population cellulaire n'est pas apparentée aux lymphocytes mais plutôt à des cellules dendritiques exprimant la molécule CD 4 (figure 7).

• INTERFÉRON ET SRAS

Les cellules que nous décrivons chez le porc ont les mêmes caractéristiques que celles décrites *in vitro*, chez l'homme : les cellules dendritiques plasmacytoïdes. Par référence au tropisme respiratoire du SRAS, il peut être utile de signaler que deux articles au moins rapportent l'existence de telles cellules dans l'épithélium respiratoire et dans la muqueuse nasale chez l'homme. Un travail en cours, en collaboration avec nos collègues de Gand en Belgique, montre également la présence de cellules productrices d'IFN- α dans le poumon de porcs infectés par le virus grippal.

Il est important de souligner que ces cellules étant au contact des lymphocytes, tout indique que l'IFN- α qu'elles produisent en grande quantité va avoir un rôle immédiat sur la qualité de l'initiation des réponses immunes. Comme ces cellules expriment des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II, elles sont potentiellement aussi capables de présenter elles-mêmes les antigènes aux lymphocytes.

• CONCLUSION

Quelles sont les implications biologiques de tout ce que l'on a pu montrer dans ce modèle animal, par rapport à la discussion générale sur le SRAS ?

- d'abord, la forte production d'interféron alpha qui semble être très caractéristique de ces infections à coronavirus me semble pouvoir constituer une signature biologique et avoir une valeur diagnostique précoce ; en plus bien sûr de la détection du virus par PCR sur les prélèvements biologiques réalisés chez des patients, il serait intéressant de rechercher cette signature biologique ;
- les travaux réalisés à partir de notre modèle animal dans notre laboratoire ont bien montré que l'interféron, même produit en très grande quantité, ne suffit pas à protéger le porcelet contre l'infection virale. On a même au contraire quelques indications que, produit en quantité énorme, il peut contribuer à aggraver les signes cliniques. On sait par exemple que les interférons, y compris quand ils sont administrés chez les patients en tant que médicaments, déclenchent de la fièvre, des nausées, sont néphrotoxiques, et on ne peut pas exclure que cette très forte production joue un rôle dans la pathogénèse de l'infection.
- Ensuite, je pense qu'il faut insister sur le fait que, si l'on songe à des préparations vaccinales qui utiliseraient soit le virus complet, soit des éléments de l'enveloppe virale, en particulier les éléments qui ont été rapportés par Hubert Laude, on doit s'attendre à ce que ce virus complet ou les éléments de l'enveloppe soient également capables d'induire la production d'interféron. Cet élément est à prendre en compte quand on veut rechercher des améliorations vaccinales, puisque l'interféron a des effets adjuvants de l'immunité bien décrits ; dans certains modèles, c'est même un adjuvant aussi efficace que l'adjuvant de Freund.
- enfin dans la pathogénie du SRAS, il semble que l'on puisse observer des sensibilités différentes entre adultes et jeunes. Nous proposons l'hypothèse que cette réponse interféron joue un certain rôle dans ces différences. Il pourrait être intéressant de rechercher la production d'interféron à différents niveaux de l'appareil respiratoire des patients, comme nous l'avons fait dans le poumon et dans l'intestin du porcelet, afin de tenter d'expliquer ces différences de sensibilité.

REMERCIEMENTS

Ces travaux sont le fruit d'une collaboration de deux décennies à l'intérieur de notre unité, entre les immunologistes, et notamment Sabine Riffault, les virologistes du groupe d'Hubert Laude et les spécialistes de l'interféron du groupe de Claude La Bonnardière ; des collaborations fructueuses ont été également menées avec le groupe de Maurice Pensaert à Gand (Belgique), ainsi qu'avec nos collègues, en particulier I. Splichal, de l'Institut de Microbiologie de Novy Hradek en République Tchèque.

BIBLIOGRAPHIE

- BAUDOUX P, CARRAT C, BESNARDEAU L, CHARLEY B, LAUDE H (1998) Coronavirus pseudo-particles formed with recombinant M and E proteins induced alpha interferon synthesis by leukocytes. *J. Virol.*, **72**, 8635-8643.
- LA BONNARDIERE C, LAUDE H (1981), High interferon titer in newborn pig intestine during experimentally induced viral enteritis. *Infect Immun.*, **32**(1), 28-31
- PALMER P, CHARLEY B, ROMBAUT B, DAERON M, LEBON P (2000) Antibody-dependent induction of type I interferons by poliovirus in human mononuclear blood cells requires the type II Fc gamma receptor (CD32). *Virology*, **278**, 86-94.
- RIFFAULT S, CARRAT C, BESNARDEAU L, LA BONNARDIERE C, CHARLEY B (1997) In vivo induction of interferon- α in pigs by non-infectious coronavirus tissue localization and *in situ* phenotypic characterization of interferon- α producing cells. *J. Gen. Virol.*, **78**, 2483-2487.
- RIFFAULT S, CARRAT C, VAN REETH K, PENSAERT M, CHARLEY B (2001) Interferon- α producing cells are localized in gut-associated lymphoid tissues in transmissible gastroenteritis virus (TGEV) infected piglets. *Vet. Res.*, **32**, 71-79.

DISCUSSION

Professeur Jeanne Brugère-Picoux :

Merci beaucoup pour cette présentation. Y a t-il des questions dans la salle ?

X. :

L'interféron peut-il avoir chez l'homme un effet délétère aussi important ? On peut craindre que son inhibition ait un effet facilitant de l'infection virale.

Bernard Charley :

Oui, mais à l'inverse s'il s'avère que dans le SRAS chez l'homme il y a aussi une très forte production d'interféron, on peut aussi se demander si une certaine modulation pharmacologique de cet excès d'interféron pourrait avoir un effet bénéfique. C'est un équilibre bien délicat.

J. Brugère-Picoux :

On a vacciné avec des interférons contre les maladies respiratoires des bovins, mais maintenant c'est plus ou moins abandonné ; finalement peut-on penser dans l'avenir retrouver ce système d'induction d'une production d'interféron pour avoir un vaccin non spécifique dans ces cas-là ?

B. Charley :

Il est vrai qu'avec des molécules recombinantes d'interféron bovin, de bons résultats ont été obtenus, mais je crois que cela coûtait vraiment trop cher pour une utilisation sur des animaux de rente. Les mécanismes que j'ai décrits sont d'une autre nature, puisqu'on n'a pas besoin

d'ajouter l'interféron : on a ici des mécanismes qui permettraient d'imaginer qu'une structure virale à l'intérieur même de la préparation vaccinale ait à la fois la capacité d'induire la réponse immunitaire spécifique attendue, mais également des réponses non spécifiques importantes, dont la production d'interféron.

Hubert Laude :

Connait-on un marqueur spécifique exclusif de ces cellules ? Peut-on envisager disposer un jour d'animaux chez lesquels ces cellules ont été spécifiquement invalidées.

B. Charley :

Non, pour l'instant il n'y a pas de marqueur spécifique de cette population rare de cellules, mais plutôt, comme je l'ai indiqué brièvement, un cocktail de marqueurs qui permettent de les définir.

Professeur André L. Parodi :

Une précision Monsieur Charley, cette cellule dont vous parlez, la cellule dendritique plasmacytoïde, est-elle la cellule folliculaire dendritique qui devient une cellule voilée et qu'on retrouve ensuite dans les ganglions lymphatiques ?

B. Charley :

Non, ce n'est pas la cellule folliculaire dendritique, mais en fait une cellule dendritique immature ; elle se trouve sous la muqueuse et en subissant une maturation et en migrant, elle se retrouve par exemple dans le ganglion lymphatique en contact avec les lymphocytes.