

Immunité maternelle colostrale et lactée : facteurs humoraux et cellulaires d'induction et de transmission au porcelet jusqu'au sevrage

Henri SALMON, Mustapha BERRI, François MEURENS

*Institut National de la Recherche Agronomique (INRA), Lymphocytes et Immunité des Muqueuses, UR1282,
Infectiologie Animale et Santé Publique, F-37380, Nouzilly (Tours)*

hsalmon@tours.inra.fr

Immunité maternelle colostrale et lactée : facteurs humoraux et cellulaires d'induction et de transmission au porcelet jusqu'au sevrage

En raison de l'imperméabilité placentaire, les porcelets naissent dépourvus d'anticorps maternels et bien qu'immunocompétents, ils ne peuvent pas initier rapidement une réponse immunitaire aux sites systémiques et muqueux. Leur survie dépend donc de l'acquisition passive de l'immunité maternelle par l'intermédiaire du colostrum et du lait. L'immunité maternelle systémique implique surtout les IgG, qui transférées du sang au colostrum sont absorbées par l'intestin dans les 36 premières heures de la vie. L'immunité maternelle muqueuse comprend les IgA sécrétoires (sIgA), qui sont transférées principalement par le lait (immunité lactée) jusqu'au sevrage. Les anticorps sIgA de la mamelle sont produits en réponse aux antigènes intestinaux et respiratoires, y compris des microbes pathogènes et des organismes commensaux que le porcelet est appelé à rencontrer après la naissance. Les mécanismes sous-tendant les divers liens immunitaires entre la mamelle et les muqueuses impliquent les adressines et les chimiokines spécifiques de ces compartiments. L'amélioration de l'immunité colostrale dépend donc de la stimulation de l'immunité systémique, tandis que celle de l'immunité lactée dépend de la stimulation appropriée aux sites inducteurs, d'une intensification du flux de cellules qui migrent de l'intestin et de la région respiratoire supérieure à la mamelle et, probablement, de la production accrue d'immunoglobulines au site effecteur et de leur excrétion dans le lait. De plus, les sécrétions mammaires fournissent des cellules et des facteurs non-immunoglobuliniques, qui protègent le nouveau-né et règlent le développement de l'immunité muqueuse.

Colostrum and lactogenic maternal immunity: Humoral and cellular factors of induction and transmission to the neonate piglet until weaning

Immunoglobulins cannot cross the placenta in pregnant sows. Neonatal pigs are therefore born agammaglobulinemic and, although immunocompetent, they cannot mount rapid immune responses at systemic and mucosal sites. Their survival therefore depends directly on the acquisition of maternal immunity *via* colostrum and milk. Systemic maternal immunity is mostly involves maternal IgG transferred from blood to colostrum and typically absorbed within the first 36 hours of life. Passive mucosal immunity involves local humoral immunity, including the production of secretory IgA, which are transferred principally via milk (lactogenic immunity) until weaning. The mammary gland produces sIgA, which are then secreted into the milk via the poly-Ig receptor of mammary epithelial cells. These antibodies are produced in response to intestinal and respiratory antigens, including pathogens and commensal organisms likely to be encountered by the piglet shortly after birth. Protection is also mediated by cellular immunity, which is transferred via maternal cells present in mammary secretions. The mechanisms underlying the various immunological links between mammary gland and the mucosal surfaces involve hormonally regulated addressins and chemokines specific to these compartments. The enhancement of colostrum immunity therefore depends on the stimulation of systemic immunity, whereas the enhancement of lactogenic immunity depends among other means of appropriate stimulation at induction sites, gut and upper respiratory tract. In addition, mammary secretions provide factors other than immunoglobulins that protect the neonate and regulate the development of mucosal immunity.

INTRODUCTION

La glande mammaire (GM) est un organe complexe qui a évolué en se spécialisant pour produire et fournir les nutriments aux nouveau-nés ; c'est aussi le seul dispositif par lequel les mammifères se distinguent des autres vertébrés. A la différence des humains, lagomorphes et rongeurs, dont le placenta permet le transfert sélectif d'immunoglobulines sériques maternelles, le placenta épithéliochoiral de l'espèce porcine est imperméable aux immunoglobulines, et donc le porcelet naît hypo- ou agammaglobulinémique (Kim, 1975). Bien que le fœtus de porc puisse initier *in utero* à partir du 80^{ème} jour une réponse immunitaire à l'injection (Binns, 1967) voire à l'ingestion d'un antigène (Redman *et al.*, 1978), au stade de nouveau-né et jusqu'au sevrage, la réponse immunitaire demeure immature (Hammerberg *et al.*, 1989 ; Bianchi *et al.*, 1999 ; King *et al.*, 2003). Beaucoup d'agents infectieux de l'environnement, comme des bactéries (colibacilles et des salmonelles) et des virus (tels le coronavirus responsable de la gastro-entérite transmissible et le rotavirus responsable d'entérite), peuvent alors proliférer et conduire à des pathologies mortelles. Ainsi la survie des porcelets dépend de l'ingestion de colostrum pendant les toutes premières heures de leur vie : le colostrum fournit en effet au nouveau-né les anticorps maternels sériques produits par la stimulation antigénique du système immunitaire systémique de la mère. Cette immunité contre l'infection, fournie par les IgG et les IgM, neutralise l'agent pathogène. D'autre part, en raison de l'absence de contact antigénique avec les muqueuses avant la naissance, les jeunes porcelets ne peuvent pas initier leur propre réaction immunitaire locale assez rapidement pour protéger leurs muqueuses intestinale et respiratoire.

Les nouveau-nés sont exposés en permanence aux microbes de l'environnement et le lait contient jusqu'à 10⁹ microbes/l même chez les mères en bonne santé (Moughan *et al.*, 1992). La protection contre les pathogènes des muqueuses est la plupart du temps conférée par l'immunité transmise par le lait jusqu'au sevrage. Cette immunité, dite « immunité lactée », (Haelterman, 1975) est associée chez les porcs aux IgA sécrétoires (Bohl *et al.*, 1972 ; Bohl et Saif, 1975 ; Saif *et al.*, 1994) résultant de la stimulation antigénique du tissu lymphoïde associé aux muqueuses dont ceux de l'intestin – assurant ainsi le lien immunitaire entéro-mammaire ou celui du tractus aérien supérieur, et assurant aussi le lien immunitaire respiratoire et mammaire (Lanza *et al.*, 1995). La présence de ces IgA sécrétoires dans le lait peut résulter aussi bien d'une translocation des IgA dimériques du sang de la mère dans le lait que de la production locale par les plasmocytes de la mamelle.

Cette revue se concentre sur les mécanismes immunitaires mis en jeu chez la truie pour fournir à sa progéniture le complément immunitaire qui lui fait défaut, anticorps et cellules. Comme le colostrum et le lait diffèrent considérablement dans leur contenu en immunoglobulines, nous les traiterons séparément en répertoriant les facteurs humoraux et cellulaires impliqués dans la protection du nouveau-né et dans celle de la GM elle-même. Les mécanismes responsables du recrutement des cellules dans la GM pendant la gestation et la lactation seront détaillés, débouchant sur des procédés pour favoriser l'immunité

protectrice lactée. Ces procédés reposent sur une production accrue d'immunoglobulines dans la GM et de ses sécrétions. Pour des compléments d'informations sur les facteurs humoraux non-immunoglobuliniques, les composants antimicrobiens, anti-inflammatoires et immunomodulateurs le lecteur pourra se référer à une revue récente (Salmon *et al.*, 2009).

1. PROTECTION PASSIVE SYSTEMIQUE ET MUQUEUSE DU NOUVEAU-NE PAR L'INTERMEDIAIRE DU COLOSTRUM

1.1. Les Immunoglobulines

1.1.1. Mécanismes sélectifs de transport des immunoglobulines dans la GM

L'isotype majoritaire du colostrum de truie est l'IgG (64 mg/ml), tandis que l'IgA prédomine dans le lait (3,04 mg/ml), dans des rapports IgA/IgG qui fluctuent entre 0,16 à 0,22 (colostrum) et de 2,1 à 6,96 (lait) (Berthon *et al.*, 2000). Les études utilisant les immunoglobulines radio-marquées ont prouvé que la quasi-totalité des IgG, 85% des IgM et 40% des IgA du colostrum sont dérivées par filtration tissulaire du sérum (22 mg/ml d'IgG, 2 mg/ml d'IgA, 1 mg/ml d'IgM) de la truie (Bourne et Curtis, 1973). Ainsi, pendant la formation de colostrum, les IgG sont préférentiellement transférées du sérum dans les sécrétions mammaires probablement par le récepteur FcRn des cellules épithéliales (Schnulle et Hurley, 2003), d'où une diminution marquée du niveau d'IgG dans le sang avant la mise-bas (Berthon *et al.*, 2000).

Les IgA du colostrum se retrouvent sous plusieurs formes moléculaires, monomérique de 6,4 S et dimérique de 9,3 S qui prédominent sur la forme 11 S constituée du dimère liée au composant sécrétoire (domaine extracellulaire soluble du récepteur aux Ig polymériques (poly-IgR)). Des taux élevés d'IgA non-sécrétoires proviennent de la transsudation des IgA sériques (Porter, 1979), qui sont constituées chez la mère pour moitié de monomère et de dimère (Vaerman *et al.*, 1997). L'excrétion des IgA et des IgM dans le colostrum est médiée par le pIgR de la GM (Le-Jan, 1993 ; Kumura *et al.*, 2000) car l'expression accrue de ce récepteur conduit à doubler la concentration d'IgA dans le lait (de Groot *et al.*, 2000). Comme le récepteur pIgR est produit en permanence qu'il soit ou non lié aux IgAs, du composant sécrétoire libre peut se retrouver dans le colostrum et le lait.

1.1.2. Nouveau-né et Absorption intestinale d'Ig colostrale

Malgré la présence du récepteur Fc néonatal (FcRn) sur les cellules épithéliales d'intestin de porcelet nouveau-né (Stirling *et al.*, 2005), les IgG, IgM et IgA (95% de monomérique et dimérique et 5% d'IgA sécrétoire) subissent une transcytose au travers des enterocytes (Danielsen *et al.*, 2006) sans sélection d'isotype ; les IgG, IgM et IgA se retrouvent donc dans le sang du porcelet dans les rapports d'isotypes correspondants à ceux du colostrum puis suivent le catabolisme normal avec élimination de la moitié des IgG en 15 jours, des IgM en 4 jours et des IgA en 3 jours. C'est ainsi que plus le niveau d'anticorps colostraux est élevé, plus longue sera la protection systémique.

A partir d'une certaine concentration sérique, les IgG peuvent transsuder en sens inverse au travers de l'épithélium intestinal du porcelet et restreindre ainsi la

réplication des virus intestinaux (Ward *et al.*, 1996) ; de même, les IgA dimériques par translocation réverse peuvent protéger l'épithélium du tractus aérien supérieur (Bradley *et al.*, 1990). Enfin les anticorps colostraux d'isotype IgG peuvent inhiber la synthèse propre d'Ig du nouveau-né (Klobasa *et al.*, 1981), peut-être en éliminant les antigènes environnementaux (voir §5) ou par un effet direct sur les cellules B. La question demeure d'une régulation des sIgA du nouveau-né par la liaison des IgA maternelles au récepteur Fc α des cellules B.

1.2. Transfert des cellules du colostrum chez les nouveau-nés

A côté d'environ 2×10^5 à 10^7 cellules épithéliales/ml, 80% des leucocytes du colostrum est constitué par les cellules phagocytaires (~60% polynucléaires, macrophages 20%) et 20% de lymphocytes (Evans *et al.*, 1982 ; Magnusson, 1999) ; parmi ceux-ci, la proportion de lymphocytes B (~30%) est inférieure à celle des lymphocytes T colostraux et même à celle des lymphocytes B du sang (Schollenberger *et al.*, 1986b).

Après avoir traversé l'épithélium de l'intestin (duodénum et jéjunum) du nouveau-né (Tuboly et Bernath, 2002), les lymphocytes colostraux de truies histocompatibles se retrouvent dans le ganglion mésentérique (Tuboly *et al.*, 1988) ainsi que d'autres tissus distants (Williams, 1993 ; Tuboly et Bernath, 2002) ; ils stimuleraient la réponse proliférative aux mitogènes non spécifiques PHA et conA (Williams, 1993) et pourraient être les précurseurs des cellules B qui sécrètent précocement des immunoglobulines chez la nouveau-né (Bianchi *et al.*, 1999).

Chez les nouveau-nés, les lymphocytes de l'épithélium intestinal sont exempts d'activité NK (Natural Killer) contre les cellules infectées par le virus de la gastro-entérite TGEV, alors que le transfert adoptif des cellules mononuclées du sang de porcs adulte retarde la survenue d'entérite (Cepica et Derbyshire, 1984).

Le processus cellulaire d'absorption intestinale est limité aux seules cellules colostrales maternelles vivantes. Il exclut notamment les cellules sanguines maternelles (Tuboly *et al.*, 1988 ; Williams, 1993), ce qui suppose l'existence de facteurs solubles colostraux facilitant le transfert ou indique qu'il s'agit d'une population cellulaire sélectionnée.

Un transfert passif d'immunité cellulaire a été récemment mis en évidence chez des truies vaccinées contre *Mycoplasma hyopneumoniae* ; leur colostrum contenait des lymphocytes répondant à la stimulation d'antigène spécifique du mycoplasme : la même réponse a été observée chez les nouveaux-nés qui avaient ingéré le colostrum (Bandrick *et al.*, 2008). D'autre part, les cellules colostrales (au moins chez l'homme) ont tendance à montrer une faible cytotoxicité contre les cellules cibles infectées par les virus et les bactéries (Kohl *et al.*, 1980).

Les molécules d'adhésion spécifiques d'un des compartiments du système immunitaire exprimées sur les lymphocytes colostraux gagneraient à être caractérisées pour prévoir leur localisation tissulaire (*vide infra*).

2. PROTECTION PASSIVE DES MUQUEUSES DU NOUVEAU-NE PAR LE LAIT : IMMUNITE LACTEE

L'arrêt de l'absorption intestinale aux macromolécules (« gut closure ») se produit 24 à 36 h après la naissance (Leece, 1973). Cependant, l'épithélium des muqueuses n'est pas une barrière parfaite, ainsi des IgG, IgA et antigènes peuvent le traverser dans une certaine mesure, et pour les IgG d'autant mieux qu'il existe un récepteur de la famille des molécules de classe I du MHC, le FcRn, sur les cellules épithéliales d'intestin qui peut conduire à l'importation (et à l'exportation, ce récepteur fonctionnant dans les deux sens) des IgG (Stirling *et al.*, 2005). De surcroît, chez la souris, les sIgA adhèrent sélectivement aux cellules M des plaques de Peyer par un récepteur spécifique qui assure le transfert du complexe sIgA-antigène au travers de l'épithélium jusque dans le tissu lymphoïde associé sous-jacent (Corthesy, 2007). Inversement, le complexe sIgA-Antigène peut être excrété par les cellules épithéliales muqueuses par le récepteur pIgR (Robinson *et al.*, 2001).

2.1. Approvisionnement de l'intestin néonatal en immunoglobulines du lait maternel

Alors que le niveau des IgG s'abaisse de 12 mg (24 h) à 2 mg/ml à partir du 3^{ème} jour post-partum, et que celui des IgM ne dépasse pas 1 mg/ml, le niveau des IgA se maintient autour de 3 mg/ml tout au long de la lactation, si bien que c'est l'isotype prédominant du lait. Ces IgA ne dérivent pas des IgA dimériques du sang contrairement à 70% des IgG. Comme les IgM, les IgA du lait sont synthétisées localement dans la GM elle-même (Bourne et Curtis, 1973), ce qui est conforme aux données immunohistochimiques concernant le nombre et l'emplacement des plasmocytes d'IgA dans la GM (Salmon et Delouis, 1982 ; Chabaudie *et al.*, 1993).

2.1.1. Anticorps anti-pathogènes

Ce n'est pas seulement parce que l'IgA est l'isotype prédominant du lait de truie que sa fonction serait plus importante que l'un des autres isotypes. En fait tous les isotypes d'immunoglobuline peuvent protéger l'intestin contre une infection à rotavirus : en effet, chacun d'eux peut séparément neutraliser le virus *ex vivo* et protéger le porcelet (Stone *et al.*, 1977 ; Salmon, 1999). Cependant, dans les conditions naturelles, les IgA sécrétoires résistent mieux à la protéolyse en milieu acide que les IgG (Porter, 1973) ; comme elles sont dimériques, elles agglutinent les pathogènes jusqu'à former des complexes qui ne pénètrent plus dans le mucus, mais y adhèrent par la pièce sécrétoire rendue mucophile (Magnusson et Stjernstrom, 1982) et sont éliminés par le péristaltisme intestinal. Bien que les IgM soient encore plus agglutinantes que les sIgA, elles peuvent activer directement le complément et donc exercer une activité bactéricide lors d'inflammation alors que les sIgA passent par la voie alterne, ce qui constitue un garant de l'intégrité des muqueuses. Enfin comme l'IgA est l'isotype prédominant du lait, de nombreuses études se sont consacrées aux moyens d'obtenir des niveaux élevés d'anticorps d'isotype IgA dans le lait, en particulier dans les maladies où un approvisionnement continu en anticorps du lait est exigé pour la protection de l'épithélium intestinal. De plus les sIgA contre les *E. coli* entéropathogènes induisent la perte irréversible d'un plasmide codant pour une adhésine

(Porter, 1979). Plus récemment, on a montré que les anticorps naturels sIgA du lait (Wijburg *et al.*, 2006) retrouvés dans les fèces complexés avec des Salmonelles, restreignent la diffusion du pathogène et donc la contamination au sein de la population.

2.1.2. IgA contre les antigènes alimentaires et de la flore commensale de l'intestin

Les anticorps sécrétoires sIgA sont également impliqués dans les mécanismes consistant à « exclure » des antigènes alimentaires (et notamment des allergènes, *vide infra*) et des organismes commensaux en formant avec eux des complexes qui limitent de ce fait leur passage dans la circulation sanguine. Aussi, chez l'homme, l'insuffisance en IgA est souvent corrélée à des concentrations élevées d'anticorps sériques dirigés contre des antigènes du bol alimentaire ou des bactéries intestinales et le lait colostrale contient des IgA contre des antigènes de la nourriture (Rumbo *et al.*, 1998). Comme attendu, en raison du lien entéro-mammaire, le lait contient des sIgA polyréactifs incluant des anticorps reconnaissant la flore commensale de la mère (et par voie de conséquence celle du nouveau-né) ; cette reconnaissance serait un processus primitif qui n'exigerait pas la diversification du répertoire naturel primaire d'anticorps (Harris *et al.*, 2006). Ces anticorps naturels polyréactifs (Bouvet et Dighiero, 1998) limitent la pénétration des bactéries intestinales commensales au travers de l'épithélium intestinal néonatal. Le déclin progressif dans l'approvisionnement du nouveau-né en anticorps maternels sIgA à l'approche du sevrage expliquerait l'installation d'une nouvelle colonisation bactérienne de l'intestin du porcelet (Inoue *et al.*, 2005).

2.2. Transfert d'antigène

Des résultats déjà anciens portant sur l'administration orale à des truies allaitantes d'antigènes alimentaires ont conclu au transfert de ces antigènes par le colostrum et le lait (Telemo *et al.*, 1991) occasionnant la tolérance alimentaire chez les porcelets à la mamelle.

De même, chez la souris, on a récemment montré que des antigènes aériens sont efficacement transférés par le lait maternel au nouveau-né et, avec le TGF β du lait, induisent la tolérance et la protection contre l'allergie des voies respiratoires (Verhasselt *et al.*, 2008). Le TGEV est également libéré dans le lait des truies infectées (Kemeny et Woods, 1977), de même que le virus du syndrome reproducteur et respiratoire porcin. La vaccination semble empêcher l'effusion du virus pendant la lactation suivante (Wagstrom *et al.*, 2001).

2.3. Transfert d'immunité cellulaire par des cellules de lait

Environ ~10% des cellules trouvées dans le lait sont des lymphocytes (Lee *et al.*, 1983 ; Magnusson, 1999), 31% des cellules épithéliales, 47% des neutrophiles, 9% des macrophages, 1% des éosinophiles et des fragments de cellules anucléés (Schollenberger *et al.*, 1986a).

Les cellules phagocytaires du lait de truie ingèrent des levures inactivées par la chaleur, malgré un index phagocytaire inférieur à celui des neutrophiles du sang et à celui des macrophages alvéolaires (Evans *et al.*, 1982).

Peu de données sont disponibles sur les sous-populations de cellules T dans les sécrétions de la GM de truie, contrairement à l'humain et au ruminant. Chez ces espèces, les lymphocytes montrent des phénotypes et des fonctions caractéristique des lymphocytes T mémoire et pour la plupart correspondraient aux lymphocytes de l'épithélium de la GM sélectionnés à partir de la population lymphocytaire sanguine (Salmon *et al.*, 2009).

3. FACTEURS HUMORAUX ET CELLULAIRES DU RECRUTEMENT DES LYMPHOCYTES DANS LA GLANDE MAMMAIRE

3.1. Cinétique et origine des sous-populations lymphocytaires (à l'exclusion des plasmocytes) recrutées dans la GM pendant la gestation

Chez la truie (Salmon et Delouis, 1982), le nombre de leucocytes et de lymphocytes augmente dans la mamelle à partir du 80^{ème} jour de la gestation, parallèlement aux récepteurs de la prolactine sur les cellules épithéliales, lui suggérant un rôle recruteur (Salmon, 1986 ; Salmon, 1987). Tous les types de cellules impliqués dans la réponse immune, lymphocytes T, CD4+ et CD8+, lymphocytes B et les cellules MHC classe II (cellules épithéliales et macrophages) (Chabaudie *et al.*, 1993) sont présents dans le parenchyme mammaire aux diverses étapes de la gestation et de la lactation (Salmon, 1987 ; Chabaudie *et al.*, 1993 ; Magnusson, 1999).

L'augmentation pendant la lactation de la concentration en lymphoblastes IgA suggère que ces cellules T puissent être impliquées dans la réponse IgA, ce qui a été confirmé par l'immunisation intra-mammaire à ce stade (voir ci-dessous). L'accumulation des cellules immunitaires et notamment les CD8^r près de l'épithélium mammaire suggèrent qu'elles entretiennent l'intégrité épithéliale (Salmon, 1987 ; Chabaudie *et al.*, 1993).

Seulement quelques unes des fonctions des lymphocytes mammaires ont été explorées ; ces cellules présentent des niveaux de stimulation à la PHA/ConA semblables à ceux des lymphocytes de sang (Salmon, 1987), tandis que les lymphocytes du lait tendent à être moins réactifs à la PHA ou à l'antigène injecté dans la GM que ceux du sang (Evans *et al.*, 1982). La GM se comporte alors comme un tissu extra-lymphoïde analogue à la *lamina propria* de l'intestin ou des bronches, sans composants lymphoïdes organisés (Picker et Butcher, 1992) mais qui peut les « importer » du sang.

Dans ces organes, le recrutement des lymphocytes activés (lympho-blastes)/mémoire circulants se produit en de multiples étapes (« multistep paradigm », (Butcher et Picker, 1996)) impliquant des interactions spatiales et temporelles des récepteurs lymphocytaires de domiciliation avec des adressines vasculaires spécifiques de tissus.

De surcroît, d'autres facteurs tels que les chimiokines combinent leurs activités avec ces molécules d'adhérence pour déterminer la domiciliation des lymphocytes. L'absence de L-sélectine sur les lymphocytes mammaires ainsi que de son ligand Peripheral Lymphnode Addressin (PNAd) sur les vaisseaux sanguins indique que la GM ne recrute que des lymphocytes activés/mémoire.

3.2. Recrutement des plasmocytes de la GM lors d'allaitement

Chez la truie, on pouvait suspecter l'existence d'un lien immunitaire entre l'intestin ou la région respiratoire supérieure (URT) d'une part et la GM de l'autre, en se fondant sur les observations de pathologistes du terrain : ainsi on trouve dans le lait des anticorps IgA spécifiques de virus se répliquant soit dans l'intestin, tel que le TGEV (Bohl *et al.*, 1972 ; Saif *et al.*, 1994 ; Bohl et Saif, 1975) soit spécifiques de virus se répliquant dans la région respiratoire (URT) tel que le PRCV, un mutant de délétion du TGEV (Lanza *et al.*, 1995).

Chez la truie (et la souris (Tanneau *et al.*, 1999)), les plasmocytes à IgA s'accumulent dans la GM au commencement de la lactation, alors que les lymphocytes T accumulés pendant la gestation commencent à décroître (Chabaudie *et al.*, 1993 ; Magnusson, 1999). Cette accumulation, qui confirme la synthèse d'IgA du lait dans la GM, conduit également à une petite hausse de la concentration en IgA dans la circulation sanguine juste après la mise bas (Butler *et al.*, 2006).

3.2.1. Facteurs humoraux et cellulaires responsables du recrutement des plasmocytes dans la GM à l'allaitement

Afin d'être en mesure d'augmenter les qualités protectrices du lait maternel (Salmon, 2000), nous nous sommes intéressés aux mécanismes présidant à la domiciliation des plasmocytes à IgA dans la GM. Nous avons d'abord défini les « compartiments » du système immunitaire muqueux du porc comme représentant des circuits de migration propres aux lymphocytes ayant en commun les mêmes molécules d'adhésion, de chimiokines et de leurs récepteurs ; nous avons déterminé deux compartiments : l'un digestif (Bourges *et al.*, 2007) intégrant les sites inducteurs tels que les plaques de Peyer et les sites effecteurs tel que la *lamina propria* de l'intestin, et l'autre respiratoire incluant les amygdales pharyngiennes et la *lamina propria* des voies aériennes supérieures (Bourges *et al.*, 2004). Les plasmocytes à IgA qui sont engendrés dans les plaques de Peyer sont programmés pour exprimer le dimère d'intégrines $\alpha 4\beta 7$ et sont recrutés par l'adressine vasculaire MAdCAM-1 (Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule), tandis que ceux de la région respiratoire supérieure expriment $\alpha 4\beta 1$ et sont recrutés par l'adressine VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule) (Bourges *et al.*, 2007). Dans ces deux compartiments, la même chimiokine épithéliale CCL28 complète ces deux types d'interactions. La GM a intégré les deux compartiments digestif et respiratoire, en ce qu'elle exprime MAdCAM-1 et VCAM-1 sur ses vaisseaux en lactation (Bourges *et al.*, 2008) et qu'elle synthétise (Meurens *et al.*, 2006) et excrète (Berri *et al.*, 2008) CCL28 dans le lait. Le rôle capital joué dans l'accumulation des plasmocytes à IgA dans la GM a été démontré en traitant la souris avec des anticorps anti-CCL28, ce qui a empêché l'accumulation de plasmocytes dans la GM et donné un lait dépourvu d'IgA (Wilson et Butcher, 2004).

Partant de notre observation de l'augmentation dans la GM en lactation du nombre de plasmocytes à IgA exprimant aussi $\alpha 4\beta 7$, à un moment où l'expression de MAdCAM-1 diminue (Tanneau *et al.*, 1999), nous avons recherché un facteur d'origine épithéliale retrouvé dans le lait et spécifiquement

chimioattractant pour des lymphoblastes IgA, ce qui nous a conduit à isoler et purifier un biopeptide de 2.7 kDa dérivé du facteur amyloïd sérique A, SAA (Rodriguez *et al.*, 2009).

3.2.2. Régulations par les hormones et cytokines du recrutement des cellules et du plgR

L'expression de plgR est influencée par de nombreuses molécules effectrices biologiques, y compris des hormones, des cytokines tels qu'IL-4 et IFN- γ (Kaetzel, 2005), vraisemblablement dérivées des cellules T trouvées à proximité des cellules épithéliales (Phillips *et al.*, 1990) et des métabolites (promoteurs avec des éléments d'« E-box » (Martin *et al.*, 1998)). Les hormones mammothropes augmentent également la liaison des anticorps aux cellules épithéliales mammaires et leur transport à travers l'épithélium (Weisz-Carrington *et al.*, 1984), ainsi que le nombre de plasmocytes à IgA dans cet organe (Weisz-Carrington *et al.*, 1978). Cependant, l'augmentation du nombre de ces cellules peut être une conséquence directe du développement tissulaire mammaire, sans augmentation concomitante de la densité des récepteurs sur les cellules épithéliales qui « piègeraient » les précurseurs lymphoblastiques dans la circulation et/ou les maintiendraient dans la GM. Chez la truie, l'augmentation de sécrétion de lait due à l'arrêt de production de colostrum combiné à l'effet de la prolactine, diminue la concentration en progestérone du sérum et augmente celle en corticostéroïdes (Willcox *et al.*, 1983). La densité des récepteurs de prolactine dans le tissu mammaire a été montrée pour être corrélée avec l'accumulation des lymphocytes dans cet organe (Salmon, 1987). La présence d'un ERE (élément de réponse aux oestrogènes) dans le promoteur du gène MAdCAM-1 (Sampaio *et al.*, 1995) est en accord avec l'expression plus élevée de MAdCAM-1 durant la gestation que la lactation.

Le promoteur du gène de la chimiokine ELR+,CXCL12 a des motifs d'ADN qui se lient à de multiples facteurs inducteurs de la transcription, comprenant des facteurs endocriniens tels que la prolactine et la progestérone (Maheshwari *et al.*, 2003).

4. IMMUNISATION INTRAMAMMAIRE

Comme les lymphocytes migrent des sites muqueux inducteurs vers la GM, on peut envisager d'accroître le débit du flux soit en amont (une induction plus grande) soit en aval dans la GM elle-même (Salmon, 1999). Plusieurs facteurs ont été identifiés favorisant l'expression de l'isotype IgA dans les cellules B des plaques de Peyer et notamment leur interaction avec les cellules T et les cellules dendritiques dans les follicules lymphoïdes (Corthesy, 2007). Mais la présence de lymphocytes capables de monter une réaction immune dans la GM elle-même, jointe à la présence de cellules présentatrices d'antigène soulèvent la possibilité d'une véritable réaction immunitaire locale. En outre, la GM peut représenter une meilleure voie d'immunisation que l'intestin, avec des doses moindres d'antigène qui ne serait pas dégradé comme dans l'intestin. L'utilisation de cette voie simulerait également les conditions naturelles par lesquelles les porcelets peuvent inoculer la GM pendant la tétée. L'immunisation intra mammaire mène à une réponse IgA selon la phase du développement de la GM et le mode

d'administration de l'antigène (Salmon, 1989). Des études ultérieures détermineront si la réaction immune s'est initiée localement (dans le parenchyme mammaire lui-même) ou à un emplacement éloigné, tel que l'intestin - par l'intermédiaire des cellules dendritiques de la GM qui transporterait l'antigène aux plaques de Peyer de l'intestin. Dans ce cas, les lymphocytes activés regagneraient la GM (*vide infra*) et pourraient s'y multiplier ; certains pourraient même subir un autre cycle de migration comme démontré pour l'intestin (Husband *et al.*, 1996) ; ceci aurait comme conséquence un rappel exacerbé de la réaction immunitaire dans la GM elle-même.

5. INTERFERENCE DES ANTICORPS MATERNELS AVEC LA VACCINATION NEONATALE

En production, les truies sont habituellement vaccinées contre un certain nombre de pathogènes bactériens et viraux, incluant *Escherichia coli*, *Bordetella bronchiseptica*, le rotavirus, le parvovirus, les virus de la pseudorange, la grippe du porc et le circovirus. Ces vaccinations induisent la production de titres élevés d'anticorps IgG, IgM et IgA passivement transférés au porcelet, qui le protègent contre des infections néonatales. Cependant, ces anticorps maternels peuvent interférer avec l'immunisation active du porcelet nouveau-né.

Cette interférence recouvre des mécanismes divers, parmi lesquels la neutralisation des antigènes de vaccins vivants atténués, le masquage des épitopes se liant aux cellules B ou l'inhibition de l'activation des lymphocytes B par l'intermédiaire des signaux dérivés du récepteur Fc (Siegrist, 2003). L'interférence a été démontrée pour des vaccins contre l'Aujeszky, le virus de la grippe du porc et le circovirus (Salmon *et al.*, 2009). Plusieurs stratégies pour surmonter l'interférence ont été élaborées, y compris celles fondées sur l'utilisation de vecteurs recombinants d'adenovirus et le développement de vaccins ADN. L'effet d'interférence est moins marqué pour des réponses locales que pour des réponses systémiques (Kono *et al.*, 1994). Cependant dans des infections à rotavirus (Hodgins *et al.*, 1999 ; Parreno *et al.*, 1999) des titres peu élevés d'anticorps n'ont pas supprimé l'induction des réponses d'IgA mais ont pu modifier le trafic des cellules effectrices (Nguyen *et al.*, 2006a; Nguyen *et al.*, 2006b).

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Tandis que l'induction et la transmission de l'immunité colostrale ne soulève pas de problèmes particuliers, puisque dépendant d'une immunisation systémique, l'induction et la transmission de l'immunité lactée nécessite la révélation de compartiments immunitaires en vue de choisir la voie appropriée d'immunisation. L'identification des molécules d'adhésion et des chimiokines donnent du sens aux

observations de terrain de lien immun « entéro-mammaire » et « broncho-mammaire ».

Le profil d'expression des gènes du développement de la GM peut suggérer de nouveaux facteurs importants comme ceux de l'immunité (Pfaffl *et al.*, 2003; Clarkson *et al.*, 2004). Sans compter les résultats de la GM normale, des récepteurs de chimiokine sont impliqués dans la métastase du cancer du sein (Muller *et al.*, 2001).

Les connaissances des molécules d'adhérence et des chimiokines dans la GM normale suggèrent qu'il devrait être possible de mieux protéger (1) la GM elle-même, en modifiant l'expression de MAdCAM-1 par stimulation hormonale impliquant son gène régulateur ERE (Sampaio *et al.*, 1995) ou par des cytokines inflammatoires (Sikorski *et al.*, 1993), résultant en un recrutement accru de lymphocytes CD8 et (2) les muqueuses du nouveau-né par la production d'un lait plus riche en IgA. Le recrutement des plasmocytes à IgA peut aussi être augmenté par les chimiokines et notamment CCL28, tandis que celui des cellules T pourrait être augmenté en augmentant la sécrétion de CCL25.

Malheureusement, très peu de données sont disponibles concernant la régulation des niveaux de chimiokines ou de leur récepteur dans les conditions autres que l'inflammation (Fanti *et al.*, 2003). L'immunité lactée est un domaine de recherche potentiellement passionnant pour le développement des vaccins produisant une immunité muqueuse/sécrétoire, parce que les antigènes atténués ou inactivés ne maintiennent pas souvent leur immunogénicité pour des réponses muqueuses d'IgA et, par conséquent, pour l'immunité IgA du lait. La compréhension des mécanismes impliqués dans l'induction de la production d'anticorps d'isotype d'IgA est maintenant un souci de notre équipe, y compris la possible régulation *in situ* de la réponse humorale locale par des lymphokines et/ou par des facteurs tissulaires libérés par les cellules adjacentes.

Avec l'amélioration de notre connaissance des facteurs humoraux et cellulaires régissant la migration des lymphoblastes, il devrait être possible d'induire la migration ciblée des cellules immunocompétentes spécifiques dans la GM ainsi que dans l'organisme du nouveau-né pour y transmettre l'immunité cellulaire, d'initier et d'augmenter la réaction immunitaire humorale spécifique et d'améliorer la qualité immunitaire du lait. En outre, pareillement aux lymphoblastes, des cellules dendritiques peuvent être impliquées dans le transfert de quelques souches maternelles de lactobacille à l'intestin néonatal (Martin *et al.*, 2004).

Comme la GM porcine peut être considérée comme un bioréacteur commode pour les protéines complexes (Morcol *et al.*, 1994), des IgA purifiés du lait des truies immunisées avec les microbes pathogènes d'intestin humains pourraient être développés pour prévenir la maladie chez l'homme.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Bandrick M., Pieters M., Pijoan C., Molitor T.W., 2008. Passive transfer of maternal *Mycoplasma hyopneumoniae*-specific cellular immunity to piglets. *Clin. Vaccine Immunol.*, 15, 540-543.
- Berri M., Meurens F., Lefevre F., Chevaleyre C., Zanello G., Gerdtz V., Salmon H., 2008. Molecular cloning and functional characterization of porcine CCL28: possible involvement in homing of IgA antibody secreting cells into the mammary gland. *Mol. Immunol.*, 45, 271-277.
- Berthon P., Tanneau G., Salmon H., 2000. Immune factors of mammary secretions. p. 453-480. *In* J.Martinet, et L.M. Houdebine (ed.) *Biology of Lactation*. INRA.
- Bianchi A.T., Scholten J.W., Moonen-Leusen B.H., Boersma W.J., 1999. Development of the natural response of immunoglobulin secreting cells in the pig as a function of organ, age and housing. *Dev. Comp. Immunol.*, 23, 511-520.
- Binns R.M., 1967. Bone marrow and lymphoid cell injection of the pig foetus resulting in transplantation tolerance or immunity, and immunoglobulin production. *Nature*, 214, 179-180.
- Bohl E.H., Gupta R.K., Olquin M.V., Saif L.J., 1972. Antibody responses in serum, colostrum, and milk of swine after infection or vaccination with transmissible gastroenteritis virus. *Infect. Immun.*, 6, 289-301.
- Bohl E.H., Saif L.J., 1975. Passive immunity in transmissible gastroenteritis of swine: immunoglobulin characteristics of antibodies in milk after inoculating virus by different routes. *Infect. Immun.*, 11, 23-32.
- Bourges D., Wang C.H., Chevaleyre C., Salmon H., 2004. T and IgA B lymphocytes of the pharyngeal and palatine tonsils: differential expression of adhesion molecules and chemokines. *Scand. J. Immunol.*, 60, 338-350.
- Bourges D., Chevaleyre C., Wang C., Berri M., Zhang X., Nicaise L., Meurens F., Salmon H., 2007. Differential expression of adhesion molecules and chemokines between nasal and small intestinal mucosae: implications for T- and IgA+ B-lymphocyte recruitment. *Immunology*, 122, 551-561.
- Bourges D., Meurens F., Berri M., Chevaleyre C., Zanello G., Levast B., Melo S., Gerdtz V., Salmon H., 2008. New insights into the dual recruitment of IgA+ B cells in the developing mammary gland. *Mol. Immunol.*, 3354-3362.
- Bourne F.J., Curtis J., 1973. The transfer of immunoglobins IgG, IgA and IgM from serum to colostrum and milk in the sow. *Immunology*, 24, 157-162.
- Bouvet J.P., Dighiero G., 1998. From natural polyreactive autoantibodies to a la carte monoreactive antibodies to infectious agents: is it a small world after all? *Infect. Immun.*, 66, 1-4.
- Bradley P.A., Bourne F.J., Brown P.J., 1990. The respiratory tract immune system in the pig. I. Distribution of immunoglobulin-containing cells in the respiratory tract mucosa. II. Associated lymphoid tissues. *Veterinary Pathology*, 13, 2-89.
- Butcher E.C., Picker L.J., 1996. Lymphocyte homing and homeostasis. *Science*, 272, 60-66.
- Butler J.E., Sun J., Wertz N., Sinkora M., 2006. Antibody repertoire development in swine. *Dev. Comp Immunol.*, 30, 199-221.
- Cepica A., Derbyshire J.B., 1984. The effect of adoptive transfer of mononuclear leukocytes from an adult donor on spontaneous cell-mediated cytotoxicity and resistance to transmissible gastroenteritis in neonatal piglets. *Can. J. Comp. Med.*, 48, 360-364.
- Chabaudie N., Le Jan C., Olivier M., Salmon H., 1993. Lymphocyte subsets in the mammary gland of sows. *Res. Vet. Sci.*, 55, 351-355.
- Clarkson R.W., Wayland M.T., Lee J., Freeman T., Watson C.J., 2004. Gene expression profiling of mammary gland development reveals putative roles for death receptors and immune mediators in post-lactational regression. *Breast Cancer Res.*, 6, R92-109.
- Cortesy B., 2007. Roundtrip ticket for secretory IgA: role in mucosal homeostasis? *J. Immunol.*, 178, 27-32.
- Danielsen M., Thymann T., Jensen B.B., Jensen O.N., Sangild P.T., Bendixen E., 2006. Proteome profiles of mucosal immunoglobulin uptake in inflamed porcine gut. *Proteomics*, 6, 6588-6596.
- de Groot N., Kuik-Romeijn P., Lee S.H., de Boer H.A., 2000. Increased immunoglobulin A levels in milk by over-expressing the murine polymeric immunoglobulin receptor gene in the mammary gland epithelial cells of transgenic mice. *Immunology*, 101, 218-224.
- Evans P.A., Newby T.J., Stokes C.R., Bourne F.J., 1982. A study of cells in the mammary secretions of sows. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 3, 515-527.
- Fanti P., Nazareth M., Bucelli R., Mineo M., Gibbs K., Kumin M., Grzybek K., Hoeltke J., Raiber L., Poppenberg K., Janis K., Schwach C., Aronica S.M., 2003. Estrogen decreases chemokine levels in murine mammary tissue: implications for the regulatory role of MIP-1 alpha and MCP-1/JE in mammary tumor formation. *Endocrine*, 22, 161-168.
- Haelterman E.O., 1975. Immunity to transmissible gastroenteritis. *Vet. Med. Small Anim Clin.*, 70, 715-717.
- Hammerberg C., Schurig G.G., Ochs D.L., 1989. Immunodeficiency in young pigs. *Am. J. Vet. Res.*, 50, 868-874.
- Harris N.L., Spoerri I., Schopfer J.F., Nembrini C., Merky P., Massacand J., Urban J.F., Jr., Lamarre A., Burki K., Odermatt B., Zinkernagel R.M., Macpherson A.J., 2006. Mechanisms of neonatal mucosal antibody protection. *J. Immunol.*, 177, 6256-6262.
- Hodgins D.C., Kang S.Y., deArriba L., Parreno V., Ward L.A., Yuan L., To T., Saif L.J., 1999. Effects of maternal antibodies on protection and development of antibody responses to human rotavirus in gnotobiotic pigs. *J. Virol.*, 73, 186-197.
- Husband A.J., Kramer D.R., Bao S., Sutherland R.M., Beagley K.W., 1996. Regulation of mucosal IgA responses in vivo: cytokines and adjuvants. *Vet. Immunol Immunopathol.*, 54, 179-186.
- Inoue R., Tsukahara T., Nakanishi N., Ushida K., 2005. Development of the intestinal microbiota in the piglet. *J. Gen. Appl. Microbiol.*, 51, 257-265.
- Kaetzel C.S., 2005. The polymeric immunoglobulin receptor: bridging innate and adaptive immune responses at mucosal surfaces. *Immunol. Rev.*, 206, 83-99.
- Kemeny L.J., Woods R.D., 1977. Quantitative transmissible gastroenteritis virus shedding patterns in lactating sows. *Am. J. Vet. Res.*, 38, 307-310.
- Kim Y.B., 1975. Developmental immunity in the piglet. *Birth Defects Orig. Artic. Ser.*, 11, 549-557.
- King M.R., Kelly D., Morel P.C., Pluske J.R., 2003. Aspects of intestinal immunity in the pig around weaning. p. 219-257. *In* J.R.Pluske, J. Le Dividich et M.W.A. Verstegen (ed.) *Weaning the pig: concepts and consequences*. Wageningen Academic Publishers, Wageningen, Netherlands.
- Klobasa F., Werhahn E., Butler J.E., 1981. Regulation of humoral immunity in the piglet by immunoglobulins of maternal origin. *Res. Vet. Sci.*, 31, 195-206.
- Kohl S., Pickering L.K., Cleary T.G., Steinmetz K.D., Loo L.S., 1980. Human colostrum cytotoxicity. II. Relative defects in colostrum leukocyte cytotoxicity and inhibition of peripheral blood leukocyte cytotoxicity by colostrum. *J. Infect. Dis.*, 142, 884-891.

- Kono Y., Suzuki S., Mukai T., Okazaki K., Honda E., Yamashiro T., 1994. Detection of specific systemic and local IgG and IgA antibodies of pigs after infection with Bordetella bronchiseptica by ELISA. *J. Vet. Med. Sci.*, 56, 249-253.
- Kumura B.H., Sone T., Shimazaki K., Kobayashi E., 2000. Sequence analysis of porcine polymeric immunoglobulin receptor from mammary epithelial cells present in colostrum. *J. Dairy Res.*, 67, 631-636.
- Lanza I., Shoup D., I, Saif L.J., 1995. Lactogenic immunity and milk antibody isotypes to transmissible gastroenteritis virus in sows exposed to porcine respiratory coronavirus during pregnancy. *Am. J. Vet. Res.*, 56, 739-748.
- Le-Jan C., 1993. Secretory component and IgA expression by epithelial cells in sow mammary gland and mammary secretions. *Res. Vet. Sci.*, 55, 265-270.
- Lee C.S., McCauley I., Hartmann P.E., 1983. Light and electron microscopy of cells in pig colostrum, milk and involution secretion. *Acta Anat. (Basel)*, 116, 126-135.
- Leece J.G., 1973. Effect of dietary regimen on cessation of uptake of macromolecules by piglet intestinal epithelium (closure) and transport to the blood. *J. Nutr.*, 103, 751-756.
- Magnusson K.E., Stjernstrom I., 1982. Mucosal barrier mechanisms. Interplay between secretory IgA (SIgA), IgG and mucins on the surface properties and association of salmonellae with intestine and granulocytes. *Immunology*, 45, 239-248.
- Magnusson U., 1999. Longitudinal study of lymphocyte subsets and major histocompatibility complex-class II expressing cells in mammary glands of sows. *Am. J. Vet. Res.*, 60, 546-548.
- Maheshwari A., Christensen R.D., Calhoun D.A., 2003. ELR+ CXC chemokines in human milk. *Cytokine*, 24, 91-102.
- Martin M.G., Wang J., Li T.W., Lam J.T., Gutierrez E.M., Solorzano-Vargas R.S., Tsai A.H., 1998. Characterization of the 5'-flanking region of the murine polymeric IgA receptor gene. *Am. J. Physiology*, 275, G778-G788.
- Martin R., Langa S., Reviriego C., Jimenez E., Marin M.L., Olivares M., Boza J., Jimenez J., Fernandez L., Xaus J., Rodriguez J.M., 2004. The commensal microflora of human milk: new perspectives for food bacteriotherapy and probiotics. *Trends in Food Science & Technology*, 15, 121-127.
- Meurens F., Berri M., Whale J., Dybvig T., Strom S., Thompson D., Brownlie R., Townsend H.G.G., Salmon H., Gerds V., 2006. Expression of TECK/CCL25 and MEC/CCL28 chemokines and their respective receptors CCR9 and CCR10 in porcine mucosal tissues. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 113, 313-327.
- Morcol T., Akers R.M., Johnson J.L., Williams B.L., Gwazdauskas F.C., Knight J.W., Lubon H., Paleyanda R.K., Drohan W.N., Velandar W.H., 1994. The porcine mammary gland as a bioreactor for complex proteins. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 721, 218-233.
- Moughan P.J., Birtles M.J., Cranwell P.D., Smith W.C., Pedraza M., 1992. The piglet as a model animal for studying aspects of digestion and absorption in milk-fed human infants. *World Rev. Nutr. Diet.*, 67, 40-113.
- Muller A., Homey B., Soto H., Ge N., Catron D., Buchanan M.E., McClanahan T., Murphy E., Yuan W., Wagner S.N., Barrera J.L., Mohar A., Verastegui E., Zlotnik A., 2001. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. *Nature*, 410, 50-56.
- Nguyen T.V., Yuan L., Azevedo M.S., Jeong K.I., Gonzalez A.M., Iosef C., Lovgren-Bengtsson K., Morein B., Lewis P., Saif L.J., 2006a. High titers of circulating maternal antibodies suppress effector and memory B-cell responses induced by an attenuated rotavirus priming and rotavirus-like particle-immunostimulating complex boosting vaccine regimen. *Clin. Vaccine Immunol.*, 13, 475-485.
- Nguyen T.V., Yuan L., MS P.A., Jeong K.I., Gonzalez A.M., Iosef C., Lovgren-Bengtsson K., Morein B., Lewis P., Saif L.J., 2006b. Low titer maternal antibodies can both enhance and suppress B cell responses to a combined live attenuated human rotavirus and VLP-ISCOM vaccine. *Vaccine*, 24, 2302-2316.
- Parreno V., Hodgins D.C., de A.L., Kang S.Y., Yuan L., Ward L.A., To T.L., Saif L.J., 1999. Serum and intestinal isotype antibody responses to Wa human rotavirus in gnotobiotic pigs are modulated by maternal antibodies. *J. Gen. Virol.*, 80, 1417-1428.
- Pfaffl M.W., Wittmann S.L., Meyer H.H., Bruckmaier R.M., 2003. Gene expression of immunologically important factors in blood cells, milk cells, and mammary tissue of cows. *J. Dairy Sci.*, 86, 538-545.
- Phillips J.O., Everson M.P., Moldoveanu Z., Lue C., Mestecky J., 1990. Synergistic effect of IL-4 and IFN-gamma on the expression of polymeric Ig receptor (secretory component) and IgA binding by human epithelial cells. *J. Immunol.*, 145, 1740-1744.
- Picker L.J., Butcher E.C., 1992. Physiological and molecular mechanisms of lymphocyte homing. *Annu. Rev. Immunol.*, 10, 561-591.
- Porter P., 1973. Intestinal defence in the young pig--a review of the secretory antibody systems and their possible role in oral immunisation. *Vet Rec.*, 92, 658-664.
- Porter P.L., 1979. Structural and functional characteristics of immunoglobulins of the common domestic species. *Adv. Vet. Sc. Comp. Med.*, 23, 1-21.
- Redman D.R., Bohl E.H., Cross R.F., 1978. Intrafetal inoculation of swine with transmissible gastroenteritis virus. *Am. J. Vet. Res.*, 39, 907-911.
- Robinson J.K., Blanchard T.G., Levine A.D., Emancipator S.N., Lamm M.E., 2001. A mucosal IgA-mediated excretory immune system in vivo. *J. Immunol.*, 166, 3688-3692.
- Rodriguez B., Chevaleyre C., Henry G., Molle D., Virlogeux-Payant I., Berri M., Boulay F., Leonil J., Meurens F., Salmon H., 2009. Identification in milk of a serum amyloid A peptide chemoattractant for B lymphoblasts. *BMC. Immunol.*, 10, 4.
- Rumbo M., Chirido F.G., Anon M.C., Fossati C.A., 1998. Detection and characterization of antibodies specific to food antigens (gliadin, ovalbumin and beta-lactoglobulin) in human serum, saliva, colostrum and milk. *Clin. Exp. Immunol.*, 112, 453-458.
- Saif L.J., van Cott J.L., Brim T.A., 1994. Immunity to transmissible gastroenteritis virus and porcine respiratory coronavirus infections in swine. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 43, 89-97.
- Salmon H., Delouis C., 1982. Kinetics of lymphocyte sub-populations and plasma cells in the mammary gland of primiparous sows in relation to gestation and lactation. *Ann. Rech. Vet.*, 13, 41-49.
- Salmon H., 1986. Surface markers of swine lymphocytes: application to the study of local immune system in mammary gland and transplanted gut. p. 1855-1864. *In* M.E. Tumbleson (ed.) *Swine in biomedical research*. Plenum, New York.
- Salmon H., 1987. The intestinal and mammary immune system in pigs. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 17, 367-388.
- Salmon H., 1989. Humoral lactogenic immunity in the sow : basis and practice. *Pig News & Information*, 10, 151-157.
- Salmon H., 1999. The mammary gland and neonate mucosal immunity. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 72, 143-155.
- Salmon H., 2000. Mammary gland immunology and neonate protection in pigs. Homing of lymphocytes into the MG. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 480, 279-286.
- Salmon H., Berri M., Gerds V., Meurens F., 2009. Humoral and cellular factors of maternal immunity in swine. *Dev. Comp. Immunol.*, 33, 384-393.

- Sampaio S.O., Li X., Takeuchi M., Mei C., Francke U., Butcher E.C., Briskin M.J., 1995. Organization, regulatory sequences, and alternatively spliced transcripts of the mucosal addressin cell adhesion molecule-1 (MAdCAM-1) gene. *J. Immunol.*, 155, 2477-2486.
- Schnulle P.M., Hurley W.L., 2003. Sequence and expression of the FcRn in the porcine mammary gland. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 91, 227-231.
- Schollenberger A., Degorski A., Frymus T., Schollenberger A., 1986a. Cells of sow mammary secretions. I. Morphology and differential counts during lactation. *Zentralbl. Veterinarmed. (A)*, 33, 31-38.
- Schollenberger A., Frymus T., Degorski A., Schollenberger A., 1986b. Cells of sow mammary secretions. II. Characterization of lymphocyte populations. *Zentralbl. Veterinarmed. (A)*, 33, 39-46.
- Siegrist C.A., 2003. Mechanisms by which maternal antibodies influence infant vaccine responses: review of hypotheses and definition of main determinants. *Vaccine*, 21, 3406-3412.
- Sikorski E.E., Hallmann R., Berg E.L., Butcher E.C., 1993. The Peyer's patch high endothelial receptor for lymphocytes, the mucosal vascular addressin, is induced on a murine endothelial cell line by tumor necrosis factor-alpha and IL-1. *J. Immunol.*, 151, 5239-5250.
- Stirling C.M., Charleston B., Takamatsu H., Claypool S., Lencer W., Blumberg R.S., Wileman T.E., 2005. Characterization of the porcine neonatal Fc receptor--potential use for trans-epithelial protein delivery. *Immunology*, 114, 542-553.
- Stone S.S., Kemeny L.J., Woods R.D., Jensen M.T., 1977. Efficacy of isolated colostral IgA, IgG, and IgM(A) to protect neonatal pigs against the coronavirus of transmissible gastroenteritis. *Am. J. Vet. Res.*, 38, 1285-1288.
- Tanneau G.M., Hibrand-Saint O.L., Chevaleyre C.C., Salmon H.P., 1999. Differential recruitment of T- and IgA B-lymphocytes in the developing mammary gland in relation to homing receptors and vascular addressins. *J. Histochem. Cytochem.*, 47, 1581-1592.
- Telemo E., Bailey M., Miller B.G., Stokes C.R., Bourne F.J., 1991. Dietary antigen handling by mother and offspring. *Scand. J. Immunol.*, 34, 689-696.
- Tuboly S., Bernath S., Glavits R., Medveczky I., 1988. Intestinal absorption of colostral lymphoid cells in newborn piglets. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 20, 75-85.
- Tuboly S., Bernath S., 2002. Intestinal absorption of colostral lymphoid cells in newborn animals. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 503, 107-114.
- Vaerman J.P., Langendries A., Pabst R., Rothkotter H.J., 1997. Contribution of serum IgA to intestinal lymph IgA, and vice versa, in minipigs. *Veterinary Immunology & Immunopathology*, 58, 301-308.
- Verhasselt V., Milcent V., Cazareth J., Kanda A., Fleury S., Dombrowicz D., Glaichenhaus N., Julia V., 2008. Breast milk-mediated transfer of an antigen induces tolerance and protection from allergic asthma. *Nat. Med.*, 14, 170-175.
- Wagstrom E.A., Chang C.C., Yoon K.J., Zimmerman J.J., 2001. Shedding of porcine reproductive and respiratory syndrome virus in mammary gland secretions of sows. *Am. J. Vet. Res.*, 62, 1876-1880.
- Ward L.A., Rich E.D., Besser T.E., 1996. Role of maternally derived circulating antibodies in protection of neonatal swine against porcine group A rotavirus. *J. Infect. Dis.*, 174, 276-282.
- Weisz-Carrington P., Roux M.E., McWilliams M., Phillips-Quagliata J.M., Lamm M.E., 1978. Hormonal induction of the secretory immune system in the mammary gland. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 75, 2928-2932.
- Weisz-Carrington P., Emancipator S., Lamm M.E., 1984. Binding and uptake of immunoglobulins by mouse mammary gland epithelial cells in hormone-treated cultures. *J. Reprod. Immunol.*, 6, 63-75.
- Wijburg O.L., Uren T.K., Simpfendorfer K., Johansen F.E., Brandtzaeg P., Strugnell R.A., 2006. Innate secretory antibodies protect against natural *Salmonella typhimurium* infection. *J. Exp. Med.*, 203, 21-26.
- Willcox D.L., Arthur P.G., Hartmann P.E., Whitely J.L., 1983. Perinatal changes in plasma oestradiol-17 beta, cortisol and progesterone and the initiation of lactation in sows. *Aust. J. Biol. Sci.*, 36, 173-181.
- Williams P.P., 1993. Immunomodulating effects of intestinal absorbed maternal colostral leukocytes by neonatal pigs. *Can. J. Vet. Res.*, 57, 1-8.
- Wilson E., Butcher E.C., 2004. CCL28 controls immunoglobulin (Ig)A plasma cell accumulation in the lactating mammary gland and IgA antibody transfer to the neonate. *J. Exp. Med.*, 200, 805-809.

