

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE 8 MAI 1945 GUELMA
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE ET SCIENCES DE LA TERRE
ET DE L'UNIVERS
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



Mémoire de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité/Option : Immunologie Appliquée

Thème

Système immunitaire du nouveau né et l'intérêt du lait maternel et vaccins sur leur développement

Présenté par :

TALHI Ibtissem

BENASSOU Khadidja

KAMOUCHE Manal Dounya Zad

Devant le jury composé de :

Président (e) : Hemici A

M.C.B

Université de Guelma

Examineur : Kaidi S

M.C.B

Université de Guelma

Encadreur : Bouden I

M.C.B

Université de Guelma

JUIN 2022

REMERCIEMENT

Louange à notre seigneur « ALLAH » qui nous a légué de la merveilleuse faculté de raisonnement et incité à acquérir le savoir.

Nos remerciements les plus vifs s'adressent aussi à monsieur le président Mr HEMICI et à Mm KAIDI d'avoir accepté d'examiner et d'évaluer notre travail.

Au terme de ce modeste travail, nous remercions vivement notre promoteur Mr BOUDANE pour son encadrement. Nous exprimons également notre gratitude à tous les professeurs et enseignants qui ont collaboré à nos formations durant notre cycle primaire et universitaire. Sans omettre bien sur de remercier profondément tous nos amis et tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation du présent travail. Merci et appréciation à tout le personnel travaillant dans le laboratoire central à « Hakim Okbi »

Dédicace

Talhi Ibtissem

A l'encadrant,

Tout d'abord, je tiens à exprimer ma gratitude au Dr Bouden Ismail pour avoir accepté de me superviser dans cette étude. Remercions-le pour sa participation, son soutien et ses encouragements tout au long de ce travail

A mes parents,

Talhi Salah et Berouale Fatiha

Je vous remercie de m'avoir porté aussi haut dans mon cursus universitaire et d'avoir cru en moi. Mon meilleur cadeau aujourd'hui reste la satisfaction que je peux voir en vous.

A le gretté mon cher grand-père,

Talhi Bouguera

Tous nos remerciements et appréciations à l'âme pure de mon grand-père, que dieu ait pitié de vous, chères personnes à mon cœur, et retrouvez-moi avec vous dans le paradis de la béatitude, si dieu le veut.

A mon cher frère et mes chers sœurs

Torki, Souhaila, Kaouthar

En témoignage des profonds fraternels qui nous unissent. Ces quelques lignes ne sauront exprimer toute l'affection et l'amour que je vous porte. puisse dieu vous procurer santé, bonheur, et prospérité que vous méritiez.

Aux poussins,

Anis et Lobna

Que dieu vous protège et vous bénisse tous les deux.

A mon cousin,

Talhi Hocine

Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi, que dieu vous bénisse et vous accorde le succès dans votre vie.

A tous mes amis,

Chames, Khawla, Fatma, Soumia, Abla, Khouloud, rayen, Khadidja

En souvenir des moments agréables passés ensemble, que dieu protèges.

Dédicace
"Benassou khedidja"

En premier lieu, je remercie Allah ,pour m avoir donné la santé , le courage et la force .

A ma mère,

Je dédie le fruit de mes efforts au symbole de la tendresse, à la première lumière que mes yeux ont vue , au prénom que mon cœur miséricordieux , au bon exemple, à l'âme de ma mère , que dieu lui fasse miséricorde.

A mon père,

Pour son affection et la confiance qu'il ma accordé que dieu protège.

A mes chers frères et sœurs,

Karim, Khaled, Ammar, Zakaria ,Fatima, Besma , Meryem que dieu protèges.

A petites enfants et les oiseaux de maison .A mon fiancé que dieu protège .

A mes amis Ibtissem et Manal et mes camarade de promotion 2ème master immunologie appliquée .

Sans oublier tous enseignants particulièrement l'encadreur : "BoudenIsmail"
pour son travail avec nous et son confiance et son encouragements.

Et tous ceux qui m'aiment.

DEDICACE

Manel Dounia Zed

Je remercie "mes parents" pour leur contribution, leur soutien et leur patience durant toutes mes études et qui m'ont toujours aidé et encouragé aux moments opportuns.

Et plus particulièrement mon frère unique Foued et mes sœurs, Nesrine et Khawla qui ont contribué à l'aboutissement de ce mémoire. à l'époux de ma sœur Abderaouf que Dieu le grade qui s'est mobilisé dans toutes mes demandes afin de m'éviter toutes perturbations et à son adorable « Didou ».

A ma chère trinome Khadidja et Ibtissem, mes amies Aya, Chaima, Amira, Marwa et toutes les autres amies.

Table des matières

Remerciements	
Dédicaces	
Liste d'abréviation	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction	1
Chapitre I : Système immunitaire du nouveau-né	
1.Système immunitaire	2
2.Développement de l'immunité in utero	2
2-1-Mise en place du système immunitaire in utero	3
2.2.Echanges materno-fœtaux	4
2.3.Transfert d'immunoglobulines de la mère vers le fœtus.....	4
3.Immunité non spécifique.....	5
4.Immunité spécifique.....	5
5.Immaturité des réponses immunitaires après la naissance.....	6
5.1.Système immunitaire inné immature.....	7
5.2.Système immunitaire adaptatif immature	9
6.Maturité immunitaire.....	13
7.Intervention du microbiote intestinal dans le développement du système immunitaire	14
8.Développement du système immunitaire du prématuré.....	16
Chapitre II: Intérêt du lait maternel et vaccin sur le développement du système immunitaire du nourrisson	
I.Le lait maternel.....	18
1.Généralité	18
2.Contribution de la mère à la protection du nourrisson par son lait	18
2.1.Protection par le colostrum.....	18
2.2.Protection par le lait maternel.....	19
2.2.1.Composantes cellulaires	19
2.2.2.Composantes humorales	23
3.Bénéfices-santé de l'allaitement maternel.....	32
3.1.Prévention des infections.....	32

3. 2. Prévention des allergies	35
3.3.Les maladies cardiovasculaires	36
3.4.Prévention de l'obésité	36
3.5.Prévention du diabète de type 1 (DT1)	37
II.Vaccination	38
1.Généralité	38
2.Intérêt du vaccin pour les enfants	39
3.Propriétés de défense activées par les vaccins	40
4.Réponse immune.....	41
4.1.Lymphocytes B.....	41
4.2.Anticorps	41
4.3.Réponse primaire.....	42
5.Réponse anamnétique	43
6.Réactions cellulaires.....	44
7.Mode d'action des vaccins	45
8.Facteurs intervenant dans la réponse vaccinale immunitaire	46
8.1.Présence ou l'absence des anticorps maternels.....	46
8.2.Nature et la dose de l'antigène.....	47
8.3.Adjuvants	47
9.Immunité vaccinale du prématuré	48
10.Poussées de fièvre après les vaccins font-elles partie des défenses immunitaires	49
11- Vaccins ne sollicitent-ils pas démesurément le système immunitaire encore immature des nourrissons et des enfants en bas âge.....	50
12. Effets indésirables des vaccins	50
CONCLUSIONS	51
Résumé	52
Référence bibliographique	55

Liste des abréviations

- **ADN** : Acide Désoxyribo Nucléique
- **BCR** : Récepteurs des lymphocytes B
- **CMH**: Complexe Majeur d'Histocompatibilité
- **DT1**: Diabète de Type 1
- **DTPa** : Diphtérie, Tétanos, coqueluche
- ***E.Coli***: *Escherichia coli*
- **EGF**: Facteur de Croissance Epidermique
- **FC** : Fragment cristallisable
- **Foxp 3** : Forkhead box p3
- **HB**: Hépatite B
- **Hcl**: Chlorure d'hydrogène
- **Hib**: Haemophilus Influenzae
- **HLA**: Antigènes Leucocytaires Humains
- **IBD**: Inflammatory Bowel Disease
- **IgA**: Immunoglobulines A
- **IgAs** : Immunoglobulines A sécrétoires
- **IGF**: Insuline Grow Factor
- **IL**: Interleukine
- **INF** : Interféron
- **IPV**: Poliomyélite
- **LB**: Lymphocytes B
- **LPS**: Lipopolysaccharide
- **LT**: Lymphocytes T
- **MALT**: Mucus Associated Lymphoid Tissue
- **MCV**: Méningocoques
- **NF-kB**: Nuclear factor kappa B
- **Node2**: Nucleotide-binding oligomerization domaine 2
- **PMN**: Poly-Morpho-Nucléaires
- **ROR**: Rougeole, Oreillons et Rubéole

Liste des figures

Figure 1: Les agressions extérieures du système immunitaire.....	2
Figure 2: Ontogénie du système immunitaire	4
Figure 3: Niveaux d'anticorps de l'enfant au cours du temps de la période in utero à 18mois.	6
Figure 4: Activation des cellules B et production d'anticorps	9
Figure 5: Voies d'activation des Lymphocytes B	11
Figure 6: Lien entéromammaire	25
Figure 7: Le circuit entéro-mammaire	33
Figure 8: Courbe de la cinétique des anticorps	43
Figure 9: l'effet des rappels sur le taux des anticorps.....	44
Figure 10: Impact des anticorps maternels sur les réponses vaccinales du jeune enfant	47

Liste des tableaux

Tableau 1: Quelques substances uniques dans le lait humain ayant des propriétés anti- infectieuses ou immunologiques 20

Tableau 2: Nomenclature et abréviation de diverses cytokines 30

Introduction

Le système immunitaire d'un nouveau-né est immature: il a besoin de temps pour produire ses anticorps. Le lait maternel contient les anticorps de la mère, ce qui permet de protéger le bébé, contre toutes sortes d'infections jusqu'à ce que son propre système immunitaire puisse prendre le relais (**HMSO, 2008**).

Afin de parvenir au fonctionnement d'un système immunitaire efficace, le nouveau-né est exposé à de nombreux antigènes à la naissance, notamment par l'infection qu'il reçoit, mais aussi par les vaccinations qui lui sont pratiquées.

Le système immunitaire reconnaît les antigènes des agents infectieux. ces molécules antigéniques sont capables de déterminer la réaction immunitaire.

Ils sont dits (immunogènes) et activent diverse réactions immunitaires dont certaines sont protectrices par leur capacité à neutraliser l'agent infectieux ou son pouvoir pathogène.

La vaccination exploite la mémoire du système immunitaire et sa réactivité est plus grande lors d'un contact ultérieur avec l'agent infectieux d'où la prévention des manifestations pathologiques (**Massi, 2002**).

A partir de là, les propriétés immunitaires du lait maternel et des vaccins qui peuvent affecter le statut immunitaire des nouveau-nés font l'objet d'études en cours qui amènent à se demander comment le lait maternel et les vaccins agissent sur le système immunitaire du nouveau-né.

A fin de répondre à ce problème, nous allons faire une étude théorique composé de deux chapitres : dans le premier chapitre, nous avons présenté le système immunitaire du nourrisson et son développement après la naissance, et nous avons également parle de L'immunité à l'intérieur de l'utérus, quand au deuxième chapitre nous avons mentionné comment le lait maternel et les vaccinations effectent le développement du système immunitaire du nourrisson.

Chapitre I : Système immunitaire du nouveau-né

1. Système immunitaire

Vous avez peut-être entendu parler des virus et des bactéries, qu'on appelle parfois germes. Certains germes qui pénètrent dans l'organisme de votre bébé peuvent le rendre gravement malade (**Figure 1**).

Dès la naissance, le système immunitaire de votre nouveau né protège celui-ci des germes dangereux. Il se compose d'organes et de cellules qui concourent à la protection de votre nourrisson. Les anticorps et les cellules mémoire sont deux parties importantes du système immunitaire. Les anticorps aident à tuer les germes dangereux. Les cellules mémoire aident le système immunitaire à réagir rapidement à une infection et à prévenir les maladies (**Child, 2016**).

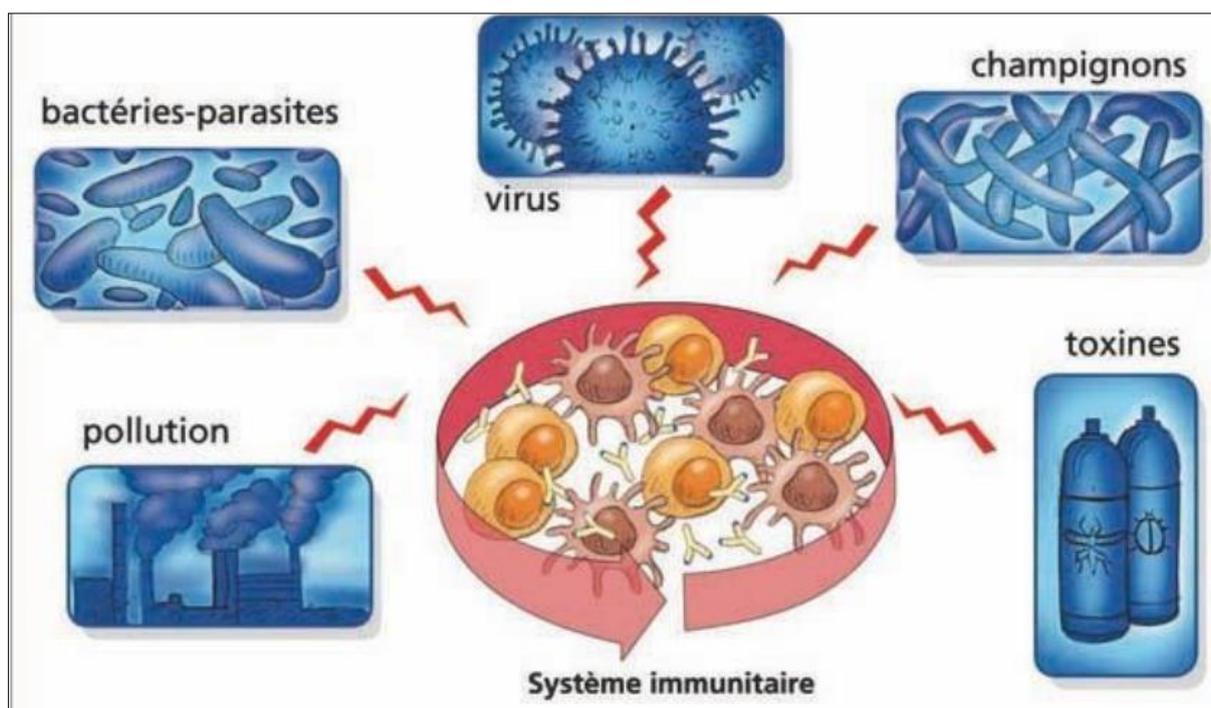


Figure 1: Les agressions extérieures du système immunitaire (**Barbara, 2015**).

2. Développement de l'immunité in utero

Les mécanismes de développement de l'immunité débutent in utero mais n'achèvent leur maturation qu'après la naissance. Ce développement se fait à travers plusieurs processus : la mise en place de réponses immunitaires innées et adaptatives, les échanges cellulaires entre

la mère et le fœtus, le transfert d'immunoglobulines maternelles au fœtus et le système de régulation des réponses immunitaires néonatales (**Durandy, 1997**).

2-1-Mise en place du système immunitaire in utero

Le système immunitaire inné et adaptatif du nouveau-né, se met en place progressivement à travers les mécanismes d'hématopoïèse intra-utérins. Les précurseurs de cellules présentatrices d'antigènes constituent les premières cellules en développement dans le sac vitellin à partir de 4 semaines de grossesse. Leur capacité à induire la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-6, TNF-a et IL-8) et à présenter l'antigène aux lymphocytes T reste faible par rapport à celle de l'adulte. L'expression des molécules CMH-II est diminuée sur ces cellules. Les cellules NK et les précurseurs de neutrophiles sont générés au niveau du foie fœtal à 6 semaines de grossesse tandis que le système du complément se met en place à partir de la 8^{ème} semaine. L'activité cytotoxique des NK et du système du complément devient complète après la naissance (**Phillips et al., 1992**).

Le développement des cellules du système immunitaire adaptatif se fait en deux phases.

- Les lymphocytes T naïfs sont présents dans le sang de cordon à partir de 13 semaines de grossesse. Ces cellules restent naïves puisqu'elles n'ont jamais rencontré d'antigène (**Kelly et Coutts, 2000**).
- Des précurseurs de lymphocytes B, exprimant le CD19⁺ induisent le développement des lymphocytes B dans le foie fœtal à partir de 8 semaines de grossesse (**Figure 2**). Dès la 12^{ème} semaine, les lymphocytes B naïfs, exprimant les récepteurs BCR sont détectables dans le sang de cordon.

Au cours du développement fœtal, les cellules du système immunitaire sont qualitativement matures mais restent naïves en raison de l'absence d'infection. Seules les cellules de type TH2 et les Treg sont activées au cours du développement fœtal en absence d'infection utérine (**Palmer, 2011**).

Le mécanisme de mise en place du système immunitaire néonatal peut être perturbé par des infections maternelles, des pathologies associées à la grossesse, telles que l'éclampsie, le retard de croissance in utero ou par un dérèglement dans les échanges materno-fœtaux (**Prins et al ., 2009**).

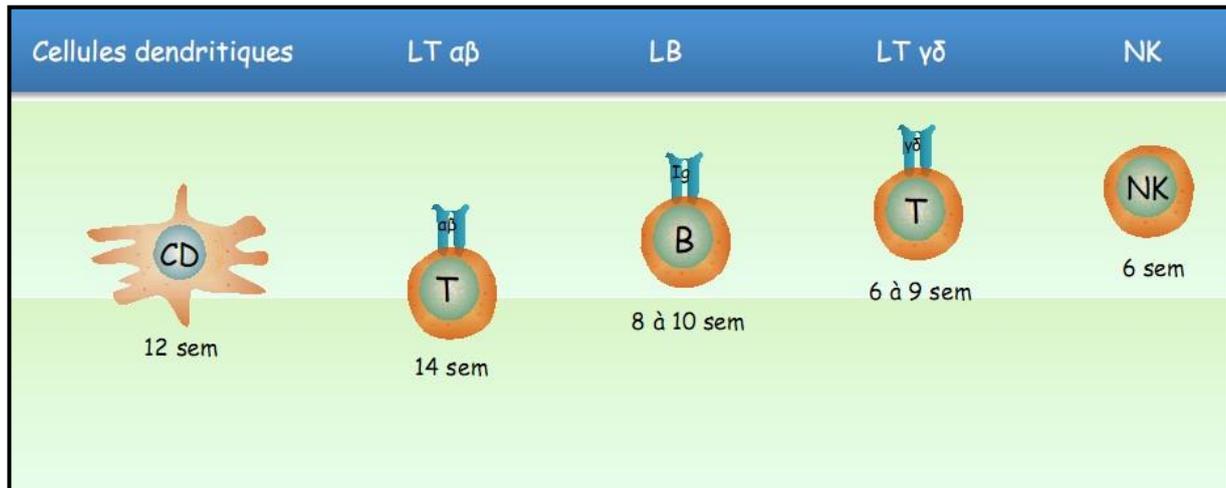


Figure 2: Ontogénie du système immunitaire

2.2. Echanges materno-fœtaux

Plusieurs échanges immunologiques se font entre la mère et le fœtus, à travers le syncytiotrophoblaste et les vaisseaux endothéliaux. Ces échanges peuvent se faire par transfert passif ou actif (**Palmeira et al., 2012**). Les cellules trophoblastiques peuvent être identifiées dans la circulation sanguine de la mère alors qu'il existe des contradictions sur le passage trans-placentaire des cellules maternelles (**Mold et al., 2008**).

2.3. Transfert d'immunoglobulines de la mère vers le fœtus

Le transfert de certaines substances de faible poids moléculaire (<500 Da), telles que le fer et les acides aminés est coordonné par le transfert unidirectionnel alors que le transfert des immunoglobulines G (poids moléculaire 160 kDa) se fait à travers les récepteurs Fc endothéliaux à partir du premier trimestre de la grossesse. (**Kristoffersen, 1996**). Les sous-classes d'immunoglobulines G (IgG1, IgG2, IgG3 et IgG4) représentent les seules immunoglobulines pouvant traverser la barrière placentaire (**Desesso et al., 2012**). Des études sur des grossesses pathologiques ont montré que les IgA et IgM pouvaient traverser la barrière placentaire mais les mécanismes liés à ce transfert restent à déterminer, en raison de leur poids moléculaire élevé (**Ben-Hur et al., 2005**). La présence d'IgA, IgE et IgM dans le sang de cordon signe une production de novo par le nouveau-né. Le transfert d'IgG vers le fœtus participe à sa protection jusqu'à neuf mois environ, en attendant de la mise en place du système immunitaire du nouveau-né (**Billington, 1992**). Malgré une exposition limitée in utero aux antigènes et une protection temporaire induite par les anticorps maternels, le système immunitaire du nouveau-né reste naïf et quiescent. Les cytokines et chimiokines ne passent

pas la barrière placentaire. Le passage d'IL-6 a été rapporté mais cette information a été contredite par une autre équipe démontrant l'absence de transfert de cytokines pro-inflammatoires (**Aaltonen et al., 2005**).

3. Immunité non spécifique

Chez le nouveau-né l'immunité non spécifique, représentée par le système granulomonocytaire et le complément, n'est pas développée :

- Les granulocytes : à la naissance, ils sont en nombre élevé ($>10000 /mm^3$) mais leur fonction bactéricide est faible. Les monocytes et macrophages : ils sont déficitaires chez le nouveau-né.
- Le complément sérique (CH 50) : il est produit dès la sixième semaine d'aménorrhée,
- Chez le nouveau-né, un taux inférieur de moitié à celui de l'adulte.

Tout ceci contribue à majorer l'insuffisance des cellules phagocytaires. Il existe donc une diminution de leur chimiotaxie et de leur capacité d'opsonisation (**Samake et al., 1988**)

4. Immunité spécifique

Elle est représentée par l'immunité humorale et cellulaire.

❖ Immunité humorale

Les Immunoglobulines M n'interviennent pas dans l'immunité humorale car elles ne sont pas produites par le fœtus et ni transmises de la mère à l'enfant (**Aujard ,2013**). L'immunité humorale est fonction de l'état immunitaire de la mère. Le nouveau-né au cours des premières semaines de vie bénéficie d'une protection temporaire du fait de l'immunité que lui procure sa mère par le transfert passif des anticorps maternels qui le protègent des micro-organismes et des parasites de l'environnement maternel. L'immunité humorale est assurée principalement par les immunoglobulines G (IgG) mais aussi par les immunoglobulines A et E. Les IgG proviennent d'une production par le fœtus à taux faible dès la 13ième semaine de vie intra-utérine et essentiellement d'un apport maternel par le placenta et ou le colostrum. Elles n'atteignent un taux proche de celui de l'adulte qu'après 6 à 8 semaines de vie. Les Immunoglobulines A et E apparaissent tardivement. Les IgA n'atteignent un taux adulte que plusieurs mois après leur apparition. D'où la sensibilité des nouveau-nés aux infections.

❖ Immunité cellulaire

Cette immunité s'acquiert au cours de la vie intra-utérine du fœtus. Les cellules T apparaissent au cours de la **grossesse**, se développent très lentement et n'acquièrent une capacité fonctionnelle que très tardivement ; ce qui peut expliquer la sensibilité du fœtus aux germes intracellulaires. L'immunité cellulaire est faible chez le nouveau-né mais elle se développe rapidement et atteint le niveau de l'adulte au cours des deux premiers mois de vie. En plus, le nouveau-né reçoit par le lait maternel de nombreux lymphocytes T qui le protègent contre les infections. L'immunité cellulaire est assurée par les polynucléaires, les monocytes, les cellules T, les cellules « natural killer », mais leur nombre et leur activité de défense sont diminués au cours de la période néonatale (**Grénier et Gold ,1986**).

5. Immaturité des réponses immunitaires après la naissance

Les anticorps maternels transférés par voie transplacentaire participent à la protection du nouveau-né contre les organismes pathogènes (**Figure 03**). La protection passive conférée par ces anticorps a une courte durée de vie et tend à diminuer jusqu'à se dissiper lorsque l'enfant atteint l'âge de 6 mois. A titre d'exemple la protection par les anticorps maternels des nouveau-nés est de 3,3 mois pour la rougeole, 2,7 mois pour les oreillons, 3,9 mois pour la rubéole et 3,4 mois pour la varicelle

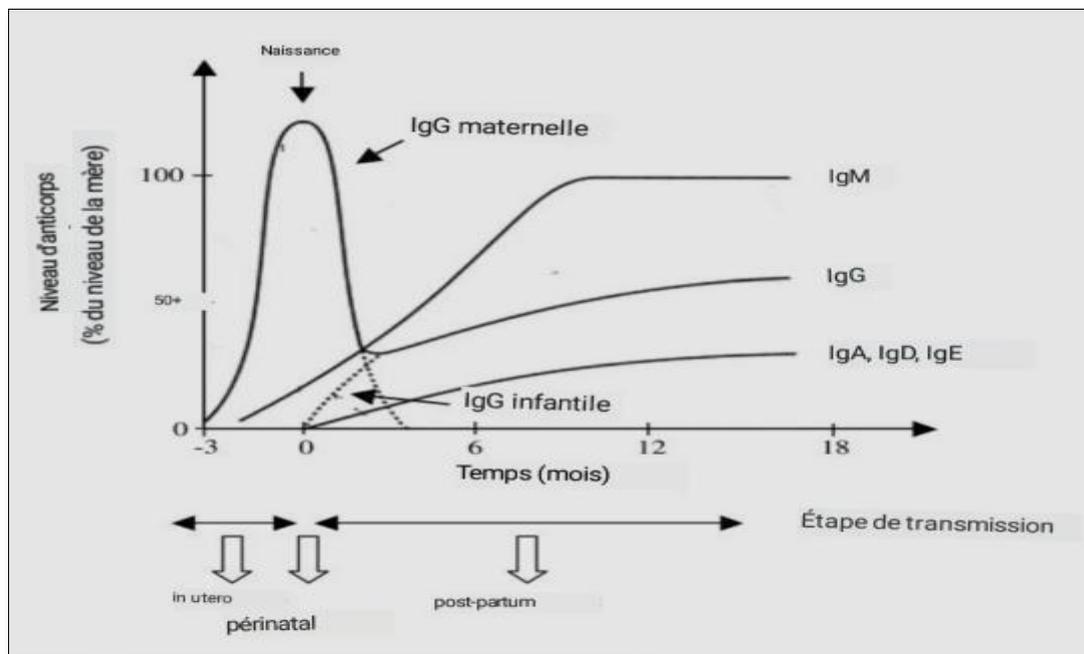


Figure 3: Niveaux d'anticorps de l'enfant au cours du temps de la période in utero à 18mois (**Martine et al ., 2013**).

La figure montre les niveaux d'anticorps du nourrisson in utero, périnatal ou postpartum. Après la naissance, les IgG transférées de la mère disparaissent progressivement, alors qu'en parallèle la quantité d'IgG produite par le nourrisson augmente. Le placenta est relativement imperméable aux Ig des autres classes, dont les niveaux sont donc plus bas chez le nouveau-né (**Martine et al., 2013**).

Comme montré dans figure 03 ci-dessus, la protection précoce contre des microorganismes pathogènes précédemment rencontrés et éliminés par la mère est assurée par des anticorps, les IgG transférés passivement par voie transplacentaire et dans le lait maternel après la naissance. Les jeunes enfants sont davantage susceptibles de contracter des infections une fois cette protection maternelle terminée, même si les systèmes immunitaires innés et adaptatifs continuent leur maturation. Les vaccinations, qui stimulent les réponses immunitaires protectrices du système immunitaire en cours de maturation, réduisent considérablement les risques. Néanmoins, les enfants peuvent toujours contracter des infections qui doivent être combattues et contrôlées par des réponses immunitaires. Cette stimulation antigénique permet le développement d'une mémoire immunologique.

Ainsi, au fil du temps, la protection fournie par la réponse immunitaire augmente et les jeunes adultes sont moins infectés. Cette accumulation de mémoire immunologique est une caractéristique évolutive de la réponse immunitaire adaptative.

La mémoire persiste jusqu'à un âge avancé, permettant une protection de long terme, bien qu'elle puisse ensuite s'estomper (**Walker et Slifka., 2010**).

5.1. Système immunitaire inné immature.

Chez les nouveau-nés, les monocytes et les macrophages, comme beaucoup d'autres types cellulaires et fonctions associées, sont immatures. Ils ont une expression moindre de TLR4 (toll like receptor), qui est corrélée à une diminution significative de la sécrétion d'IL-1, d'IL-6 et de TNF α lors d'une stimulation expérimentale par lipopolysaccharide (LPS) dans le sang total. Cette faible expression de TLR4 augmente la susceptibilité aux infections notamment par des bactéries à Gram négatif en raison de l'absence de cytokines pour stimuler la réponse immunitaire initiale (**Förster-Waldl et al., 2005**).

De plus, la voie de signalisation intracellulaire est altérée. Yan SR et al ont montré qu'il existait une relation directe entre la sécrétion de TNF α chez l'adulte et le nouveau-né et MyD88, qui est une protéine adaptatrice couplée à TLR4. Or, chez le nouveau-né cette

protéine est quantitativement réduite dans les monocytes, et, par conséquent, la sécrétion de TNF α est retardée et diminuée dans les monocytes du nouveau-né, notamment en réponse au LPS (**Sadeghi et al., 2007**).

Les nouveau-nés, et particulièrement les prématurés, ont une altération de la fonction des neutrophiles, exposant ainsi l'enfant à un risque d'infections bactériennes. En effet, Nussbaum *et al* ont montré que des neutrophiles matures ont une capacité bactéricide plus faible. Ils sont présents à la fin du premier trimestre et leur nombre augmente en fin de grossesse. Les réponses aux stimuli inflammatoires sont aussi plus faibles, et ils présentent une mauvaise adhésion aux cellules endothéliales ainsi qu'une chimiotaxie diminuée (**Nussbaum et al., 2013**).

Les cellules dendritiques myéloïdes du nouveau-né ont une capacité réduite à induire des réponses Th1 et des lymphocytes CD8⁺ cytotoxiques, ce qui est en corrélation avec une susceptibilité accrue aux infections. En effet, les nouveau-nés ont un nombre moins important de ce type cellulaire et expriment des niveaux plus faibles de HLA classe II, de molécules de co-stimulation comme CD80 et CD86 par rapport aux cellules adultes (**De Wit et al., 2003**).

De plus, les sécrétions d'IL-12 sont moindres par rapport à l'adulte en réponse à l'activation de stimuli innés. Les cellules dendritiques plasmacytoïdes du nouveau-né, quant à elles, ont une capacité de sécrétion d'interféron alpha et bêta (IFN α / β) moindre après stimulation par TLR7 et TLR9, que chez l'adulte et de ce fait, les réactions immunitaires innées contre des virus tels que le virus respiratoire syncytial, le virus de l'herpès simplex et le cytomégalovirus sont altérées (**Schüller et al., 2013**).

Le nouveau-né présente aussi une capacité cytolytique réduite des cellules Natural Killer NK qui ne représente que la moitié de celle de l'adulte. Ce type cellulaire est moins sensible à l'activation par IL-2 et IL-15 et produit des concentrations limitées d'IFN- γ (**Ivarsson et al., 2013**).

Pour ce qui est des composants du complément, dont les fonctions sont de participer à l'opsonisation et la lyse cellulaire, les concentrations dans le sang chez le nouveau-né de presque tous les composants en circulation sont de 10 à 80% inférieures à celles observées chez l'adulte, le système étant sous-développé avec une activité biologique réduite. On sait que le complément des nouveau-nés a une capacité réduite à lyser directement les bactéries par la voie terminale commune, mais également une capacité réduite à recruter par

chimiotactisme des leucocytes innés et adaptatifs à des sites de transmission microbienne, et une capacité réduite à augmenter la phagocytose (McGreal *et al.* , 2012).

5.2. Système immunitaire adaptatif immature

Le système immunitaire du nouveau-né présente certaines caractéristiques qui diffèrent par rapport à celui d'un adulte et qui expliquent son immaturité. L'activation des lymphocytes B peut se faire avec ou sans l'aide de lymphocytes T (Figures 04 et 05) :

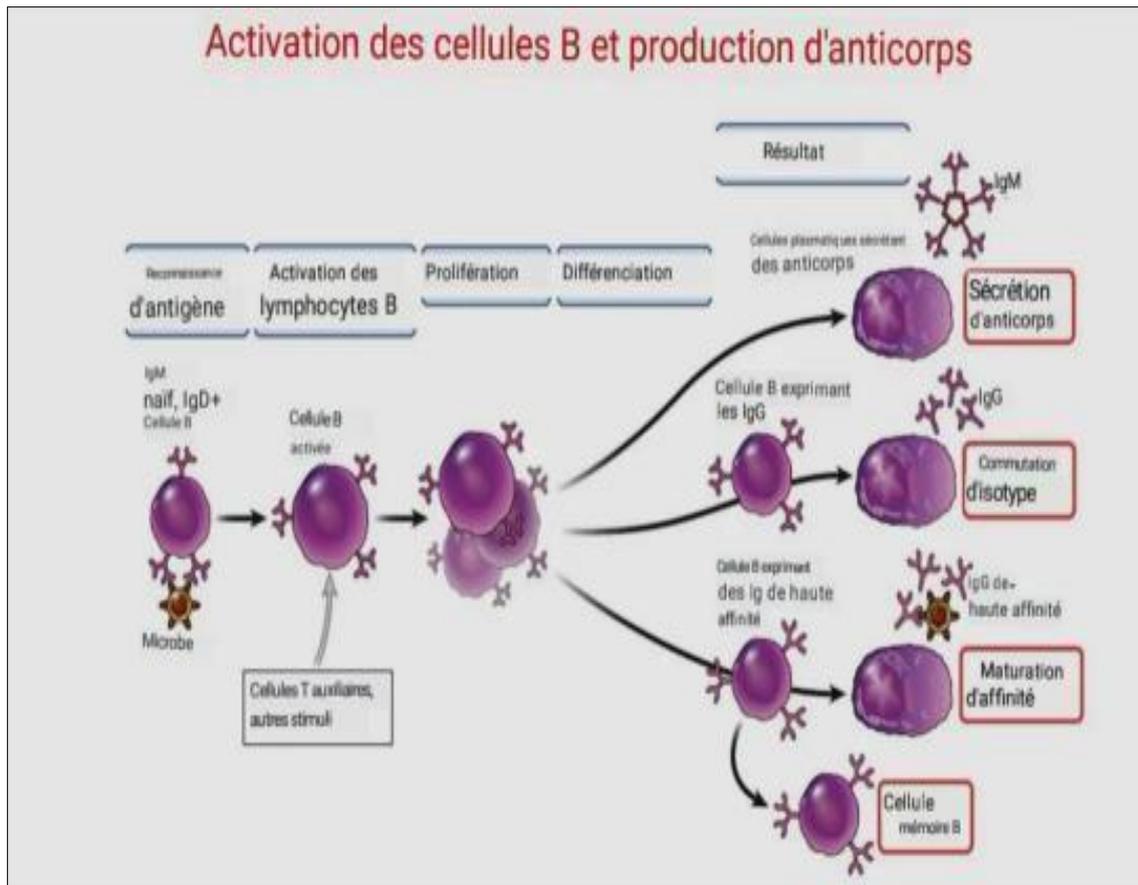


Figure 4: Activation des cellules B et production d'anticorps (Abbas et Lichtman., 2011).

- ✓ L'activation thymo-indépendante ne dépend pas de l'action des lymphocytes T helpers pour produire les anticorps. Cette réponse est par conséquent plus rapide que la réponse thymodépendante. Les antigènes thymo-indépendants sont donc classés en deux catégories. Les antigènes thymo-indépendants de type 1 sont capables d'activer directement la prolifération des lymphocytes B. Ces molécules induisent la prolifération et la différenciation des lymphocytes B, quelle que soit leur spécificité. Il

s'agit d'une activation polyclonale. Les antigènes thymo-indépendants de type 1 n'induisent pas de commutation isotypique, de maturation augmentant l'affinité ou de cellules B mémoires.

L'activation de type 2 entraîne au contraire une activation monoclonale des LB par la reconnaissance de polysaccharides de surface répétitifs sur la paroi des bactéries.

- ✓ L'activation thymo-dépendante, suite à l'interaction antigène/BCR induit des signaux de stimulation qui permettent l'internalisation de ce complexe et la dégradation de l'antigène. Cette activation induit aussi des signaux de co-stimulation, nécessaire à une activation totale, par le biais de co-récepteurs qui amplifient le signal. Les lymphocytes B activés reçoivent alors des signaux de prolifération induits par les lymphocytes T helpers folliculaires qui se multiplient, certains d'entre eux étant capables de produire des IgM, immunoglobulines de basse affinité pour l'antigène. Les autres cellules continuent leur multiplication pour former des centres germinatifs. Ces lymphocytes connaissent alors un phénomène d'hypermutation somatique, qui consiste en la mutation des gènes codant pour les parties variables de chaînes lourdes et légères des immunoglobulines. Ces cellules exprimeront désormais un BCR qui reconnaît un seul antigène avec une forte affinité. Il y a ensuite une nouvelle interaction avec les LT helpers qui conduit à la formation de plasmocytes sécréteurs d'anticorps de haute affinité pour l'antigène, avec une commutation de classe possible en IgA, IgG, ou IgE sous l'influence de l'environnement cytokinique produit par le LT. L'interaction avec ce dernier permet aussi de former des cellules B mémoires qui peuvent sans temps de latence sécréter des anticorps de haute affinité pour un antigène spécifique (**Matthieu, 2018**).

Les nouveau-nés sont capables de produire certaines réponses similaires à celles des adultes notamment par les cellules T et les cellules B, mais des différences qualitatives et quantitatives ont été observées après des primo-infections par des virus. En outre, les nouveau-nés ont des centres germinatifs sous-développés. Ces centres sont des compartiments anatomiques situés dans les organes lymphoïdes secondaires que sont les ganglions et la rate et dans lesquels les lymphocytes B matures prolifèrent, effectuent leur commutation isotypique, mutent leurs gènes d'immunoglobulines en réponse à une infection. A la naissance, ils ont de plus une faible expression des marqueurs d'activation des lymphocytes B, notamment CD21, CD40, CD80 et CD86, ce qui se traduit par de faibles niveaux de réponses primaires en IgG aux infections et aux vaccins (**Mastelic et al., 2012**)

Au niveau des lymphocytes B, deux types cellulaires se distinguent par des voies de développement différentes (**Figure 05**).

Les lymphocytes B de la zone marginale sont capables de sécréter des IgM de faible affinité avec une gamme limitée de spécificités antigéniques et présentent moins de mutations somatiques, ne constituant qu'une première ligne de défense (**Griffin et Rothstein, 2011**). Ces lymphocytes produisent et sécrètent des interleukines telles que l'IL-10 et TGF- β , orientant la réaction vers une réponse Th2. À la naissance, les lymphocytes B marginaux comprennent 40% des lymphocytes B du sang périphérique et cette proportion reste élevée pendant quelques mois (**Hannet et al., 1992**).

Les lymphocytes B « classiques », eux, proviennent d'une progéniture lymphoïde commune et génèrent un bien plus large répertoire d'immunoglobulines. Ces lymphocytes B sont généralement présents dans les organes lymphoïdes secondaires et dans la moelle osseuse, où elles contribuent à la réponse humorale du système immunitaire adaptatif.

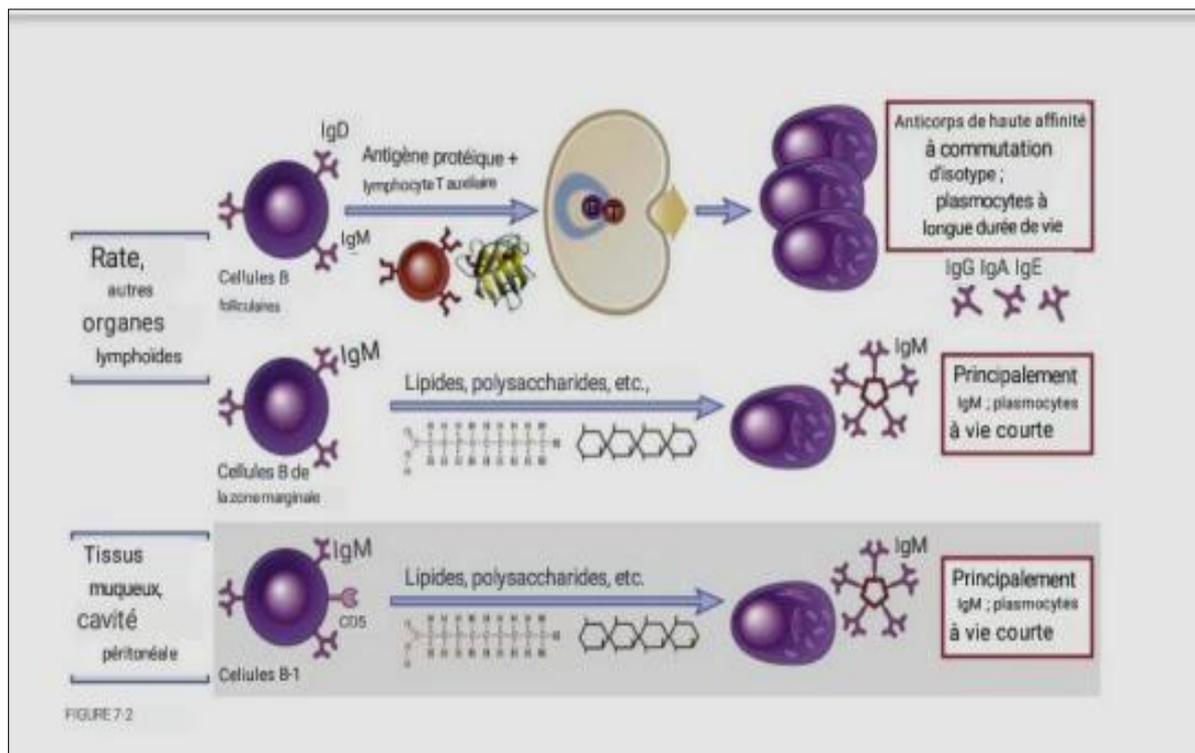


Figure 5: Voies d'activation des Lymphocytes B (**Abbas et Lichtman, 2011**).

La maturation des lymphocytes T et l'acquisition de la tolérance du « soi » durant l'enfance se fait dans le thymus qui est un organe lymphoïde primaire spécialisé dans cette maturation, et qui atteint sa taille maximale à la puberté avant d'involuer à l'âge adulte. Dans

cet organe, les lymphocytes immatures d'origine médullaire subissent une différenciation cellulaire pour acquérir le récepteur des cellules T, le TCR et les marqueurs CD4/CD8. Les lymphocytes T à la naissance présentent des déficits capacitaires en comparaison aux cellules adultes, et sont à l'image de la vie fœtale, où l'exposition aux antigènes étrangers est largement limitée aux allo-antigènes maternels. La fonction des lymphocytes T au début de la vie est différente de celle des cellules T adultes. En effet, les lymphocytes T CD4 + naïfs fœtaux ont tendance à s'engager dans la voie de différenciation lymphocytes T régulateurs Foxp3 + CD25 + (cellules T régulatrices ou Treg) du fait de l'action du TGF- β , ce qui conduit à un profil de tolérance immunitaire, empêchant ainsi la réaction immunitaire optimale pour le développement de la mémoire immunitaire (**Mold et al., 2010**).

Ce type de lymphocyte au niveau périphérique représente environ 3% de la population totale de lymphocytes T CD4 + à la naissance et ces cellules persistent pendant une période prolongée, engageant la réponse immunitaire précoce vers un profil anti-inflammatoire. L'immunité très tôt dans la vie des cellules T est donc caractérisée par une réactivité tolérogène, une reconnaissance réduite de l'antigène et une faible réponse aux antigènes de l'environnement (**Mackroth et al., 2011**).

Certaines réponses humorales mettant en œuvre des immunoglobulines, et dirigées contre les protéines bactériennes, les polysaccharides bactériens et les vaccins conjugués polysaccharide-protéine, dépendent de l'activation par des lymphocytes T. Ces réponses dépendent de liaisons effectuées par le TCR et les co-récepteurs comme CD28 et CD40 sur les lymphocytes T helpers Th2 ou folliculaires avec leurs partenaires de liaison correspondants : peptide HLA, CD80 / 86 et CD40 sur les cellules B spécifiques de l'antigène. Cependant, les cellules B néonatales expriment de faibles taux de ces co-récepteurs ce qui tend à limiter sensiblement leur capacité à répondre de manière optimale. Les cellules B néonatales sont fonctionnellement déficientes pour produire des anticorps lors de ce type de stimulation, notamment par un polysaccharide pneumococcique (**Klein Klouwenberg et Bont, 2008**).

Les réponses T-indépendantes mettent en jeu les lymphocytes B seuls, sans lymphocyte T associé. Quel que soit l'âge d'un individu, ce type de réponse immunitaire cible des molécules bactériennes situées sur leur paroi comme les polysaccharides. Les bactéries ciblées sont par exemple le pneumocoque, le méningocoque, l'*Haemophilus* qui sont des bactéries encapsulées. L'immaturation immunitaire d'un nouveau-né est ici flagrante puisque ce

type de réponse n'est visible qu'après l'âge de deux ans, et sont quasi inexistantes avant 18 mois. Combinées, ces caractéristiques déficitaires des cellules et mécanismes immunitaires du nouveau-né contribuent à atténuer les réponses immunitaires humorales, avec en plus une commutation de classe d'immunoglobuline incomplète, bien que des cellules mémoires B puissent être générées. Les cellules B des nouveau-nés âgés de moins de 2 mois sont dotés d'une hypermutation somatique réduite par rapport aux adultes, limitant ainsi la maturation par affinité des anticorps (**Haase *et al.*, 2010**).

Enfin, les cellules stromales de la moelle osseuse dans les premiers mois de vie ne peuvent maintenir la survie à long terme des plasmablastes et la différenciation des plasmocytes, de sorte que tout anticorps IgG produit diminue rapidement après une vaccination, contrairement aux enfants plus âgés et aux adultes. Par conséquent, l'efficacité du système immunitaire adaptatif à réagir face aux agressions extérieures, et particulièrement aux antigènes dépendants des cellules T, est nettement altérée chez les nouveau-nés par rapport aux enfants plus âgés et aux adultes.

La difficulté évidente des nouveau-nés à produire des anticorps est due à de multiples paramètres intrinsèques telles que l'immaturation des cellules B, un répertoire de cellules B médiocre ou une force réduite de la signalisation BCR. Les cellules B néonatales montrent de plus des différences d'internalisation de l'antigène par rapport aux adultes amenant à une mauvaise prise en charge de celui-ci. La capacité limitée des cellules B néonatales à répondre à la stimulation de l'antigène peut également être liée à une expression plus élevée des régulateurs négatifs de la signalisation du BCR. De plus, des défauts dans la voie de signalisation nucléaire notamment au niveau de NF- κ B entraînent également un retard de maturation dans les cellules B néonatales et des défauts dans la commutation d'isotypes en réponse à des antigènes thymo-dépendants. Tous ces facteurs contribuent à une voie de signalisation BCR défectueuse et à un déficit de maturation des réponses des cellules B chez les nouveau-nés.

6. Maturité immunitaire

Au fil du temps, le répertoire immunitaire se constitue grâce à l'exposition aux antigènes de l'environnement par le biais d'infections et de vaccinations. Les infections par des micro-organismes pathogènes peuvent se traduire par des symptômes dont souffrent l'enfant, mais pour de nombreux virus, tels que la grippe, l'infection peut présenter une symptomatologie légère, mais néanmoins suffisante pour stimuler ou renforcer les réponses

immunitaires. La protection offerte par la réponse immunitaire, caractérisée par l'action d'immunoglobulines des lymphocytes B, et par les lymphocytes T permet que la plupart des infections contractées durant l'enfance ne surviennent qu'une fois, ou soit rapidement prise en charge et maîtrisée en cas d'exposition ultérieure. La mémoire à long terme des lymphocytes B mémoires est primordiale étant donné que la demi-vie in vivo des immunoglobulines IgG est d'environ 25 jours (**Hinton et al., 2006**).

Les lymphocytes B différenciés en plasmocytes producteurs d'anticorps qui se développent au cours d'une réponse immunitaire migrent vers la moelle osseuse, où ils peuvent rester plusieurs dizaines d'années. Il peut y avoir une régénération continue des cellules B mémoires en contact avec des cellules T helpers persistantes. Les antigènes particuliers persistent pendant des années dans les ganglions lymphatiques, retenus par les cellules dendritiques folliculaires. La persistance des antigènes et les antigènes à réactivité croisée aident à maintenir ces cellules B en vie, se divisant à l'occasion et sécrétant des anticorps (**Patricia et al., 2012**).

7. Intervention du microbiote intestinal dans le développement du système immunitaire

L'interaction du tractus gastro-intestinal avec les bactéries qu'il colonise est le lieu principal qui permet d'enclencher la maturation des lymphocytes T. A la naissance, c'est la fonction des lymphocytes Th2 qui prime sur la fonction des lymphocytes Th1. Or ce sont ces lymphocytes Th2 qui entraînent des phénomènes allergiques puisque les cytokines qu'ils produisent sont notamment impliquées dans la réponse humorale avec production d'anticorps. C'est là qu'intervient l'exposition antigénique. Celle-ci permet de stimuler le développement des lymphocytes Th1 et ainsi de restaurer la balance entre l'immunité cellulaire qu'entraînent les lymphocytes Th1 et l'immunité humorale entraînée par les lymphocytes Th2. Il y a établissement d'une homéostasie entre Th2 et Th1 qui permet d'instaurer le phénomène de tolérance protégeant ainsi l'hôte contre le développement d'un terrain atopique . Le microbiote intestinal induit donc la différenciation des cellules T en lymphocytes Th1 qui corrige l'excès de réponse Th2 instaurée naturellement à la naissance (**Fujimura et al., 2011**).

Les connaissances que nous avons au sujet du développement du système immunitaire en rapport avec le microbiote intestinal proviennent d'un modèle sur souris « germ-free »,

c'est-à-dire sur des souris qui n'hébergent pas de microorganisme dans leur intestin ou toute autre surface corporelle. L'étude de ce modèle « germ-free » a permis de mettre en évidence que l'absence de stimulation microbienne a un effet dans le développement de l'immunité innée.

La comparaison du modèle conventionnel avec des souris colonisées et ces souris germ-free a mis en évidence le rôle important des bactéries intestinales dans le développement complet du réseau veineux au niveau intestinal. En effet, les souris germ-free développent peu de villosités capillaires. De plus, cette étude a pu montrer que la flore commensale joue un rôle dans le développement des lymphocytes B au niveau des plaques de Peyer et ainsi dans la formation des IgA qui constituent la première barrière de défense des muqueuses de l'organisme. Une absence de lymphocytes T au niveau des plaques de Peyer est également décelée chez les souris germ-free, ce qui empêche le développement du phénomène de tolérance orale. Le modèle germ-free a effectivement montré un nombre de LT et de LB circulant faible ainsi qu'un nombre d'IgA fortement diminué (**Fujimura et al., 2011**).

Une supplémentation en bactéries non pathogènes telle que *Lactobacillus plantarum* a mis en évidence une augmentation de l'expression des récepteurs Nod2. Ceci illustre le rôle de la flore commensale dans la régulation de l'expression de Nod2. Il existe une homéostasie intestinale entre la flore commensale et l'immunité de l'hôte (**Amlan Biswas et al., 2012**).

Une étude, toujours sur souris germ-free, a mise en évidence que sans colonisation du tractus gastro-intestinal, les lymphocytes T produisent naturellement plus de cytokines de type Th2 telle que l'IL-4. La colonisation de ces souris par une bactérie commensale *Bacteroides fragilis* a permis le développement d'une réponse à profil Th1 avec davantage production de l'IFN-gamma. La balance Th2/Th1 est alors retrouvée.

Le microbiote intestinal humain se compose de près de 10^{14} cellules bactériennes différenciées en plus de 500 espèces. Son rôle dans le développement, l'éducation et le fonctionnement du système immunitaire a clairement été établi. Ses perturbations sont impliquées dans le développement de nombreuses maladies inflammatoires telles que la maladie inflammatoire de l'intestin (IBD pour Inflammatory Bowel Disease), les maladies auto-immunes, les allergies et le diabète de type II (**Mc Loughlin et al., 2011**).

8. Développement du système immunitaire du prématuré

Le système immunitaire du prématuré se développe à partir des cellules du système hématopoïétique : à partir du sac vitellin dès la troisième semaine de **grossesse**, suivi par le foie à la huitième semaine puis la moelle osseuse dans la cinquième semaine de **grossesse**.

Durant la vie intra utérine : stimulation de ces cellules immunitaires par différents organes (moelle osseuse, thymus) qui prolifèrent et se différencient = mise en place de l'immunité innée et spécifique. Mais système encore incomplète à la naissance.

En cas de naissance prématuré nécessitant des gestes invasifs, ce système immunitaire immature est déficient notamment inefficacité pour la peau et les muqueuses digestives et respiratoires d'assurer la barrière dans la défense immunitaire jusqu'à 32 – 34 SA (**Bonhoeffer, 2006**) .

❖ Immunité naturelle ou innée

Assure la première ligne de défense contre les micro-organismes pathogènes. Chez le prématuré : composantes du système de complément est insuffisante (chimiotactisme et opsonisation défectueux), réactions macrophagiques et des cellules dendritiques pouvant être déficientes dans le complexe majeur d'histocompatibilité (présentation de l'antigène). Neutropénie relative en cas de septicémie chez le prématuré < 32 SA (production ralentie et réserve limitée), augmentation du nombre des cellules tueuses (N-Killer) avec hyperproduction de cytokines en réponse à la stimulation extra-utérine (**Bonhoeffer, 2006**) .

❖ Immunité humorale

Lymphocytes B qui demeurent moins importants jusqu'à l'âge de sept mois. L'acquisition d'anticorps pour un antigène spécifique est souvent retardée lors d'une infection.

Le transfert transplacentaire des Ig maternelles compense le retard de production des Ig du nouveau-né. Nécessité de répéter les vaccinations afin d'avoir une réponse immunitaire satisfaisante.

Après la naissance le système immunitaire maternel continue de protéger le nouveau-né et le nourrisson par le biais du lait maternel relayant ainsi la barrière placentaire . (**Bonhoeffer, 2006**) .

❖ **Immunité cellulaire**

Immature chez le prématuré Il existe un nombre réduit de lymphocytes B, T et T auxiliaires, mais le système immunitaire du prématuré est capable de générer des cellules B et T naïves dans le même intervalle de temps que le nouveau-né à terme (**Bonhoeffer, 2006**).

Différents facteurs favorisent l'apparition d'infection sévère néonatale chez le prématuré. Les barrières mécaniques immatures, les fonctions limitées des neutrophiles,

Les concentrations plasmatiques faibles en anticorps, l'activité réduite des protéines du complément et les interactions déficientes entre les lymphocytes T et B prédisposent ces enfants à l'invasion bactérienne (**Bonhoeffer, 2006**).

Parmi les différentes propositions visant à améliorer les défenses, la prévention et le traitement des infections, l'immuno modulation dans la prévention des infections des grands prématurés met l'accent sur la nutrition, les soins de peau, l'hygiène des mains des soignants et enfin la vaccination.

Chapitre II: Intérêt du lait maternel et vaccin sur le développement du système immunitaire du nourrisson

I. Le lait maternel

1. Généralité

Comme vu ci-avant, la protection maternelle durant la grossesse s'effectue par un passage transplacentaire d'immunoglobulines qui permettront à l'enfant, y compris après la naissance, de bénéficier de moyen de défense contre les agressions extérieures. De fait, après la naissance, le contact avec le placenta est rompu, cependant, le lien de transmission de la mère à l'enfant continue. En effet, c'est par le lait maternel, riche et varié en différents types de molécules que la protection immunitaire se prolonge. Cette deuxième phase de protection reste primordiale étant donné la faiblesse temporaire du système immunitaire du nouveau-né (**Olivia et Ardythe., 2013**).

Le système immunitaire du nouveau né prématuré et en cor immature. le passage transplacentaire des IgG maternels est d'autant plus carencé que la naissance a eu lieu tôt. Conséquence, ce que le lait maternel apporte au bébé prématuré (**Jacqueline, 1972**).

2. Contribution de la mère à la protection du nourrisson par son lait

2.1. Protection par le colostrum

Le premier lait produit est le colostrum et perdure jusqu'au 4^e/5^e jour de vie après la naissance. C'est un liquide épais, collant, de couleur jaune orangée. La proportion de chacun de ses composants est différente en comparaison du lait maternel mature produit ultérieurement. On constate qu'il est moins riche en lipides et en lactose, mais qu'il contient une plus forte quantité de protéines, environ deux fois plus, en particulier des immunoglobulines de type A, et d'autres composants immunologiques tels que la lactoferrine, des cellules : macrophages et lymphocytes T, des cytokines pro-inflammatoires comme TNF α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL18, et anti-inflammatoires telles que l'IL-10 et le TGF. S'ajoutent aussi des facteurs de croissance et des oligosaccharides (**Castellote et al., 2011**).

La particularité notable du colostrum est donc son rôle tourné vers l'immunité. Sa richesse en éléments et composants immunologiques est sans commune mesure avec le lait mature. En effet, il possède 10 fois plus de cellules immunocompétentes, deux fois plus

d'oligosaccharides et une quantité plus importante de protéines, notamment les IgA, la lactoferrine, et des cytokines (**Garofalo, 2010**).

2.2. Protection par le lait maternel

Le lait maternel contient plusieurs substances capables de protéger le nourrisson de même que de faciliter et d'« éduquer » le développement de son système immunitaire, ce dont ne peut bénéficier le nourrisson non allaité. Ces substances protectrices que renferme le lait humain partagent plusieurs caractéristiques leur permettant d'être actives chez le nourrisson (**Hamosh, 2001**).

D'abord, elles agissent sur les muqueuses et sont bien adaptées pour résister à l'environnement des voies gastro-intestinales (par exemple, aux enzymes protéolytiques, aux changements de pH gastrique et intestinal, à la présence de sels biliaires). De plus, leur action sur les microorganismes s'accomplit souvent en synergie, la protection se faisant sans déclencher de réactions inflammatoires (qui sont coûteuses en énergie et causent des dommages aux tissus). Enfin, comme c'est le cas pour plusieurs de composantes du lait, la production quotidienne de plusieurs de ces substances change pendant la durée de la lactation ; elle est inversement liée à la capacité du nourrisson de les produire par les voies muqueuses et ainsi mieux adaptée à ses besoins.

On pourrait examiner ces substances à partir de leur mécanisme d'action, de leur nature ou de leurs effets. Toutefois, elles sont souvent multifonctionnelles, agissant in vivo en interaction et probablement de façon coordonnée et complémentaire. Ce n'est que pour faciliter leur examen que nous les traiterons séparément, en les divisant à l'instar de Lawrence et Lawrence en composantes cellulaires et composantes humorales (fluides extracellulaires comme le sérum et la lymphe). Le tableau 01 présente quelques-unes de ces substances et leur fonction.

2.2.1. Composantes cellulaires

Il y a déjà plus de 100 ans que l'on a observé la présence de cellules dans le lait humain. On trouve des cellules immunitaires dans le lait de toutes les espèces. Selon plusieurs études, ces cellules demeureraient actives dans l'intestin du nouveau-né et pourraient migrer vers d'autres tissus (**Hamosh, 2001**).

Elles comprennent des macrophages, des lymphocytes, des neutrophiles et des cellules épithéliales. On détecte 4 000 cellules/ml dans le lait humain, de même que des fragments de cellules. Le lait humain renferme normalement des leucocytes vivants dans une concentration globale semblable à celle du sang périphérique. Toutefois, les macrophages prédominent (environ 90 % des leucocytes du lait, ou 2000 à 3000/ mm^3), tandis que les lymphocytes ne représentent qu'environ 10 % (200 à 300/ mm^3) des cellules du lait humain. Le nombre de cellules dans le lait augmente lors d'une mastite (**Lawrence et wrence, 2005**).

Tableau 1: Quelques substances uniques dans le lait humain ayant des propriétés anti- infectieuses ou immunologiques (**IOM, 2004**).

Composante	Catégorie de composante	Fonction
Acides gras libre	Lipides	Antiviral (coronavirus) ; Antiparasitaire Giardia, Entamoeba).
Acides urique	Composé azoté à faible poids moléculaire	Antioxydant
Anti protéases (p. ex, IgAs et inhibiteur de trypsine).	Enzyme	Inhibe la dégradation des immunoglobines anti-infectieuses et des enzymes.
Aryl-sulfatase	Enzyme	Dégrade les leucotriènes
Catalase	Enzyme	Dégrade le peroxyde d'hydrogène ; protège contre des brèches bactériennes dans la barrière intestinale.
Facteur d'activation plaquettaire acétyl hydrolase	Enzyme	Catabolise le facteur d'activation plaquettaire
Facteur de croissance hématopoïétique G-CSF	Cytokine	Produit la migration et la prolifération des cellules endothéliales

Facteur de croissance hématopoïétique M-CSF	Cytokine	Prolifération des macrophages
Facteur de croissance transformant- β	Cytokine	Produit l'immunoglobuline A et active les cellule B
Facteur onconécrosant α	Cytokine	Mobilise les acides aminés
Histaminase	Enzyme	Dégrade l'histamine
Immunoglobuline A sécrétoire	Immunoglobuline	Protection immunitaire (large spectre antiviral, antibactérien, antiparasitaire).
Immunoglobuline G	Immunoglobuline	Protection immunitaire
Inhibiteur d'héماغglutinine	Oponine	prévient l'adhérence des bactéries .
Interleukine -1- β	Cytokine	Active les cellule T .
Interleukine -6	Cytokine	Potentialise L'immunoglobulines A et la production de protéine C-réactive .
Interleukine -8	Cytokine	Chimiotaxie
Interleukine -10	Cytokine	Diminue la synthèse de cytokine inflammatoire.
Lactadherine	Protéine	Prévient la fixation du rotavirus .
Lactoferrine	Transporteur	Anti-infectieux ; peut empêcher que le fer ne soit accessible aux microbes.
Leucocytes	Cellule vivantes	Protection de cytokines par les cellule T ; rôles directs in vivo des cellules B, macrophages et neutrophiles.
Lipases	Enzyme	Libère des acides gras libres bactériostatiques et bactéricides.
Lysozyme	Enzyme	Bactéricide

Molécule – 1 d'adhérence intracellulaire soluble	Cytokine	Modifie d'adhérence de molécules virales ou autres à l'épithélium intestinal.
Mucine	Protéine	Inhibe la fixation de E. coli à l'épithélium du tractus intestinal
Oligosaccharides ; Polysaccharides, Gangliosides	Glucides, glycoconjugués	Des récepteurs analogues bloquent la fixation de bactéries entériques ; promoteurs de croissance pour Lactobacillus .
Peroxydases	Enzyme	Bactéricide
Prostaglandine E2 ,F2- α	Prostaglandine	Cytoprotection intestinal
Ribonucléase	Enzyme	Prévient la réplication virale

- **Macrophages**

Les macrophages sont des phagocytes complexes contenant des lysosomes, des mitochondries, des ribosomes et un appareil de Golgi. Ils déploient plusieurs activités dont la phagocytose des microorganismes, la destruction des bactéries, la production des composantes C 3 et C4 du complément, la sécrétion de lysozyme et de lactoferrine, la libération d'IgA intracellulaire, etc. Ils pourraient aussi amplifier la réactivité des lymphocytes T (**Lawrence et wrence , 2005**).

- **Leucocytes polymorphonucléaires**

C'est dans les premiers jours de l'allaitement que la concentration de cellules est la plus élevée : elle atteint plus d'un million par millilitre de lait ; 40 à 60 % sont des leucocytes polymorphonucléaires (PMN) ou neutrophiles. La concentration passe à environ 20 à 30% après quatre jours et peu sont présents après six semaines. Ces leucocytes PMN ont une courte vie, mais ils exercent de multiples fonctions, notamment la destruction des microbes et la phagocytose, par exemple dans les cas de mastite. Leur fonction première serait liée à la protection du tissu mammaire comme tel et non au transfert de l'immunocompétence maternelle au nouveau-né. Leur activité est d'ailleurs souvent plus élevée dans le sérum maternel que dans le lait (**Lawrence et wrence , 2005**).

- **Lymphocytes T et B**

Le lait humain renferme aussi des lymphocytes T (dérivés du thymus) et des lymphocytes B (dérivés d'un site autre que le thymus). Les lymphocytes B sont les moins nombreux (20 %) ; ils synthétisent l'IgA. On les reconnaît par la présence d'immunoglobulines de surface : IgA, IgM et IgG. La majorité des lymphocytes (80 %) sont des lymphocytes T. Ils sont à leur plus haute concentration le premier jour après la naissance ; ils diminuent rapidement au cours de la première semaine suivant la naissance et continuent à décroître plus graduellement par la suite. Les mécanismes par lesquels les lymphocytes T fournissent un appui immunologique à l'enfant continuent de faire l'objet de recherches. Ils pourraient sensibiliser, induire une tolérance immunologique ou inciter des réactions « greffon versus hôte ». Ils seraient incorporés dans les tissus du nourrisson, produisant chez lui une immunisation adoptive à court terme. Tant les lymphocytes T que les B réagissent aux organismes qui envahissent la voie intestinale (**Lawrence et Lawrence, 2005**).

- **Survie des cellules maternelles dans le lait**

L'action de toutes ces cellules contenues dans le colostrum et le lait humain dépend en fait de leur capacité à survivre à travers le tractus gastrointestinal. Bien que le pH de l'estomac puisse être aussi bas que 0,5, la production d'HCl est minimale chez le nouveau-né pendant les premiers mois, de même que l'activité peptique. Immédiatement après le début d'une tétée, le pH monte à 6,0 et retourne à la normale en trois heures. Les cellules du lait tolèrent ce pH, comme l'indique la présence de cellules lymphoïdes nucléées intactes dans l'estomac et l'intestin (**Lawrence et Lawrence, 2005**).

2.2.2. Composantes humorales

- **Flore microbienne**

Bien que l'on puisse remettre en question son classement comme composante « humorale », la flore microbienne du nourrisson joue un rôle certain dans le développement de son système immunitaire. Le premier et le plus grand stimulus pour l'expansion de son propre système immunitaire est son exposition précoce à la flore microbienne normale qui colonise l'intestin. Le nouveau-né reçoit normalement la flore intestinale de sa mère à l'accouchement en étant « livré » près de l'anus. D'ailleurs, chez les bébés nés par accouchement vaginal, les premières espèces à coloniser son intestin sont les bactéries vaginales et fécales de la mère. Chez les bébés nés par césarienne, ce sont plutôt les bactéries normalement présentes dans

l'environnement externe. Hanson et al (**Hanson et al., 2003**). Soulignent que des pratiques d'hygiène erronées ayant pour but d'empêcher l'exposition du nouveau-né aux selles de la mère à l'accouchement, de même que l'exposition retardée à la flore bactérienne normale de la mère, font que les nouveau-nés doivent maintenant créer leur flore intestinale à partir de la peau de leur mère, du personnel de l'hôpital, etc. Ils rapportent qu'eux-mêmes et plusieurs autres chercheurs ont démontré que le résultat d'une telle situation était anormal et influençait probablement le développement normal et la maturation du système immunitaire tôt dans la vie de même que son « éducation ». Ils postulent que l'apparition tardive de bactéries gram négatives dans l'intestin pourrait altérer la capacité de développer une tolérance immunologique.

Après la première semaine de vie, quel que soit le type d'accouchement, le développement de la flore intestinale est surtout influencé par le mode d'alimentation. Les nourrissons allaités ont une flore microbienne caractérisée par une prédominance claire (environ 90 %) de bifidobactérie et de lactobacilles (une flore bifidogène – bonnes bactéries). C'est d'ailleurs le *Lactobacillus bifidu* qui confère aux selles des nourrissons allaités leur odeur caractéristique. En contraste, ceux qui ne sont pas allaités développent, d'une part, une flore mixte renfermant moins de bifidobactérie (40 à 60 %) et, d'autre part, des germes dont certains peuvent avoir des effets pathogènes (*Clostridium*, *Staphylococcus*, *Bacteroides*). Toutefois, le lait humain ne contient pas de bifidobactéries. Les prébiotiques stimulent une colonisation par des bactéries spécifiques. On a rapporté que le lait humain renfermait un facteur bifidus responsable de la flore bifidogène du nouveau-né allaité. Selon Coppa et al. C'est surtout sa teneur en oligosaccharides qui en serait responsable. Une flore bifidogène présente plusieurs avantages pour le nourrisson ; elle prévient entre autres l'apparition d'une flore pathogène et facilite l'absorption de plusieurs nutriments (**Coppa et al., 2004**).

- **Immunoglobulines**

La production d'immunoglobulines fait partie de l'immunité muqueuse ou du MALT. Il existe un important trafic de cellules entre l'épithélium muqueux et les sites de tissus lymphoïdes ou sécrétoires. Ainsi, les microorganismes, les aliments et autre matériel antigénique qui passent dans le tractus gastro-intestinal de la mère sont échantillonnés au passage par ses cellules spéciales M qui recouvrent les plaques de Peyer (nodules lymphoïdes de la deuxième partie de l'iléon) ; cet échantillon est ensuite livré aux cellules présentant l'antigène puis aux lymphocytes des plaques de Peyer (**Figure 06**). En réponse, des

lymphocytes B migrent vers les glandes mammaires (ou autres glandes exocrines) où ils produiront des anticorps complexes capables de s'attacher à un récepteur spécifique à la base des cellules épithéliales de la glande mammaire (cellules lactifères) ; c'est le lien « entéromammaire ». Ces complexes d'IgA attachés à la portion du récepteur appelée composante sécrétoire sont transportés à travers la cellule épithéliale dans le lait (ou autres sécrétions exocrines selon le cas) (L.A. Hanson *et al.*, 2002).

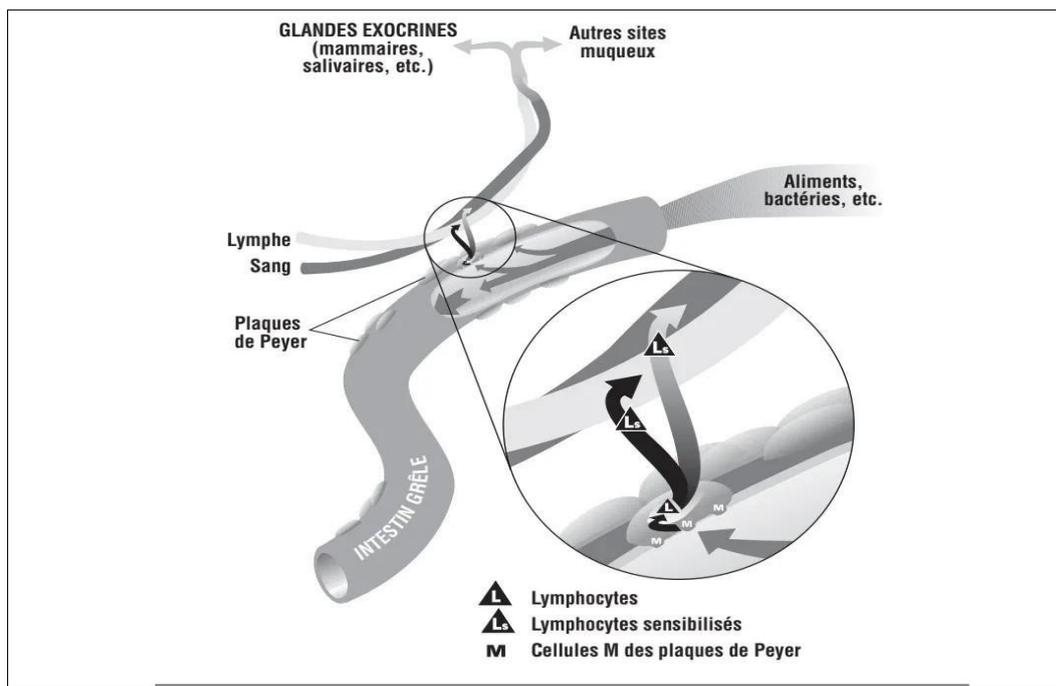


Figure 6: Lien entéromammaire (Beaudry, 2006) .

Ce sont les immunoglobulines A sécrétoires (IgAs) ; elles sont prédominantes dans toutes les sécrétions exocrines (comme c'est le cas dans le lait) et constituent, avec l'IgA sérique, près de 80 % de tous les anticorps. Les concentrations d'IgAs sont 10 à 100 fois plus élevées dans le lait que dans le sérum. Leurs niveaux sont maintenus même après deux ans d'allaitement, ce qui est également le cas pour la lactoferrine et le lysozyme, toutes ces substances étant évidemment absentes des préparations commerciales pour nourrissons (Lawrence *et al.*, 2005).

Les hormones lactogènes produites à la fin de la grossesse Auron induit le développement de la glande mammaire, développement qui influence à son tour cette migration de lymphocytes à partir des plaques de Peyer. Ces cellules produiront des anticorps directement contre les antigènes que la mère a récemment rencontrés dans son tractus intestinal. Cependant, les lymphocytes à mémoire vont aussi migrer vers les glandes

mammaires, ce qui fait que le lait contiendra des anticorps protecteurs IgAs contre à peu près tous les microorganismes du milieu de la mère, y compris sa flore microbienne intestinale du moment. Ces IgAs empêchent les microorganismes de s'attacher à la surface des muqueuses, surtout dans le tractus intestinal. De cette façon, les tissus ne sont pas impliqués, et on évite l'inflammation ainsi que les réactions de défense coûteuses en énergie (**Hamosh , 2001**).

La colonisation de l'intestin du nouveau-né par les microorganismes fécaux de la mère n'est donc pas dommageable pourvu que l'enfant soit allaité. D'ailleurs, la dose des IgAs du lait que reçoit un enfant allaité de façon prédominante est considérable. Elle peut atteindre le quart ou la moitié de la quantité des IgAs que produit la mère pour elle-même chaque jour alors que son poids représente de 15 à 20 fois celui du nourrisson. De même, les petites quantités de colostrum produites initialement peuvent être assez protectrices, car leur contenu en anticorps IgAs peut atteindre de 5 à 10 g/l. À mesure que le colostrum se transforme en lait dit « mature », la concentration d'IgAs passe à environ 0,5 à 1 g/l ; toutefois, puisque le volume de lait consommé par le nouveau-né augmente de jour en jour, la quantité d'IgAs demeure élevée. On a bien démontré que ces IgAs protègent contre les infections comme celles causées par *Vibrio cholerae*, *Escherichia coli* entérotoxique, *Campylobacter*, *Shigella* et *Gardia lamblia*, et ce, en fonction de la dose. D'autres immunoglobulines sont aussi présentes dans le lait humain (IgG, IgM, IgD et IgE) et protégeraient les glandes mammaires et le nouveau-né contre les infections (**Hamosh , 2001**).

- **Lactoferrine**

La lactoferrine, protéine qui lie le fer, est l'une des principales protéines du lait humain mature, qui en renferme de 1 à 4 g/l . Tout comme l'IgAs, cette protéine est relativement résistante à la dégradation enzymatique. Il est remarquable que les IgAs et la lactoferrine, qui sont toutes deux importantes pour la défense de leur hôte, constituent environ 30 % des protéines du lait humain, bien que l'on conçoive celui-ci surtout comme étant destiné à couvrir les besoins en nutriments du nourrisson. Les facteurs de défense n'y représentent qu'environ 5 % des protéines .La lactoferrine déploie une variété d'effets, car elle est à la fois microbicide (c'est-à-dire qu'elle peut tuer des bactéries, des virus et des champignons), immunomodulatoire et anti-inflammatoire en plus de moduler la fonction cytokine (**Hanson et al., 2003**).

La lactoferrine possède un pouvoir bactériostatique puissant. N'étant pas complètement dégradée au cours de la digestion, elle garde la capacité de fixer le fer dans

l'intestin ; les bactéries ferrodépendantes du tube digestif sont ainsi privées d'un nutriment essentiel à leur croissance. Cependant, bien qu'on ait souvent attribué ses fonctions anti-infectieuses à sa grande affinité pour le fer (en privant ainsi les bactéries), il est maintenant évident que la protection associée à la lactoferrine implique aussi plusieurs autres mécanismes (**Lönnerdal , 2003**).

L'activité immunomodulatoire de la lactoferrine mène à une diminution de la libération de plusieurs cytokines pro-inflammatoires (IL- β , IL-6, TNF- α et IL-8) en provenance des monocytes et de certains macrophages. Pendant la période de colonisation néonatale et L'expansion subséquente de la microflore intestinale, il est sans doute avantageux de disposer de quantités considérables d'une telle protéine dans le tractus intestinal afin de prévenir l'apparition de cytokines pro-inflammatoires à chaque rencontre avec de nouveaux colonisateurs. Plusieurs de ces colonisateurs sont des lipopolysaccharides qui activent Efficacement l'immunité réactive innée, elle-même caractérisée par la production de cytokines pro-inflammatoire. Ces cytokines induisent de plus une production accrue d'une hormone, la leptine, qui contribue à la diminution de l'appétit. Parmi les autres activités immunomodulatoires de la lactoferrine, on note l'activation des cellules « tueuses naturelles » (lymphocytes natural killer s – NK), la modulation de l'activation du complément, des effets sur la coagulation, l'inhibition de l'adhérence de l'*Escherichia coli* entérottoxique et l'inhibition de l'adhérence ainsi que du pouvoir envahissant de *Shigella flxneri* (**Hamosh, 2001**).

Quant à l'activité anti-inflammatoire de la lactoferrine,

- ▶ Elle comprend la captation de fer, ce qui inhibe la formation de radicaux hydroxyles (OH) que le fer catalyse ;
- ▶ L'inhibition de l'activation des neutrophiles facilitée par les lipopolysaccharides;
- ▶ La libération des cytokines induites par des endotoxines.

Des fragments importants de lactoferrine sont présents dans les selles et l'urine des enfants allaités, ce qui porte à croire que la protection est fournie à la fois dans le tractus gastro-intestinal et de façon systémique. La lactoferrine facilite plusieurs autres mécanismes visant à réduire les infections intestinales et le développement d'allergies aux protéines : potentialisation de la croissance intestinale néonatale, synthèse hépatique des protéines, récupération intestinale des dommages (associée à l'interaction avide de la lactoferrine avec

les acides nucléiques) et stimulation de la croissance des bactéries intestinales probiotiques (**Hamosh, 2001**).

- **Oligosaccharides et glycoconjugués**

Le lait humain renferme une quantité importante d'oligosaccharides et de glycoconjugués qui agissent comme des ligands pour les microorganismes, les virus et leurs toxines. Les oligosaccharides constituent la quatrième composante du lait humain (après l'eau, le lactose et les triglycérides) ou le troisième soluté en importance. Ils contiennent des analogues des divers récepteurs des enzymes nocifs. Pour déclencher une infection, les bactéries et les virus doivent s'attacher à des structures particulières sur les glycolipides ou les glycoprotéines à la surface des cellules épithéliales. Les oligosaccharides peuvent prévenir l'attachement de ces pathogènes aux muqueuses, car ces derniers s'attacheront alors sur l'analogue plutôt que sur le récepteur réel. C'est le cas par exemple du pneumocoque et de l'*Haemophilus influenza* sur l'épithélium du pharynx, ce qui permet de prévenir ces infections respiratoires, de même que plusieurs autres. En prévenant le développement des pathogènes, ils favorisent l'établissement d'une flore bifidogène. Selon Coppa, la différence considérable dans la composition de la microflore intestinale de bébés allaités et non allaités serait due à la différence dans la composition des laits, entre autres en oligosaccharides (**Coppa *et al.*, 2004**).

D'ailleurs, l'équipe de Morrow et de Newburg a analysé les échantillons de lait prélevés entre une et cinq semaines post-partum chez 93 mères au Mexique. Ils ont suivi les dyades mères-enfants pendant deux ans. Ils ont observé que plus le contenu du lait était élevé en certains oligosaccharides fucosylés, moindre était l'incidence de diarrhée modérée et sévère ou même l'incidence de diarrhée au *Campylobacter* ou au Calicivirus chez les bébés. De tels résultats démontrent que la protection contre les infections ne serait pas exclusivement due à la présence d'anticorps (**Newburg *et al.*, 2004**).

- **Lysozyme**

Le lysozyme est une enzyme qui digère les bactéries plutôt que les nutriments en hydrolysant un lien dans les parois cellulaires de certaines bactéries, particulièrement les gram positives. Le lysozyme (comme la lactoferrine) est présent dans d'autres sécrétions exocrines. Sa concentration dans le lait augmente avec la durée de la lactation (**Lönnerdal, 2003**).

- **κ-caséine**

La κ-caséine (acide aminé glycosylé) est l'une des glycoprotéines présentes dans le lait humain qui favorise la croissance de certaines bactéries bénéfiques ou qui interagit avec des virus et bactéries pathogènes pour les empêcher d'adhérer aux cellules épithéliales de l'intestin, prévenant ainsi l'inflammation. On a par exemple démontré que la κ-caséine inhibait l'adhérence de *Helicobacter pylori* à la paroi de la muqueuse gastrique en agissant comme récepteur analogue. Elle favorise aussi la croissance de *Bifidobacterium bifidi*, qui réduit la croissance des microorganismes intestinaux pathogènes chez le nourrisson allaité (Hamosh,2001).

- **Lipides**

Les globules de matières grasses, deuxième composante solide du lait, protègent le nourrisson de l'infection par le truchement de deux mécanismes : les glycoconjugués de la membrane des globules de matières grasses agissent comme des ligands bactériens et viraux spécifiques, tandis que les produits de la digestion des triglycérides, les acides gras libres et les monoglycérides ont pour leur part une action lytique de type détergent sur les virus, les bactéries et les protozoaires enveloppés. Bien que les produits de la digestion des lipides soient semblables chez les bébés allaités et non allaités, les premiers ont des taux supérieurs de lipolyse gastrique et duodénale en raison de la structure des globules de matières grasses du lait et de la présence de la lipase stimulée par les sels biliaires. C'est aussi probablement en raison de l'hydrolyse des triglycérides du lait maternel par ses propres enzymes que la croissance des bactéries et des virus y est limitée lorsque le lait exprimé est entreposé entre 4 °C et 38 °C (Hamosh,2001).

- **Cytokines**

Plus de 40 cytokines dans le lait humain ont été décrites et au moins 10 ont été identifiées. Le nouveau-né produit moins de cytokines que l'adulte, la quantité variant selon le type de cytokines. Certaines d'entre elles potentialisent l'inflammation (tel TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 et interféron- γ), d'autres la suppriment (IL-10). Les cytokines du lait humain seraient principalement anti-inflammatoires. On trouve aussi dans le lait des récepteurs solubles de cytokines tels les récepteurs TNF- α 1 et TNF- α 2. Les récepteurs de cytokines inflammatoires telles les TNF- α sont en concentration plus élevée et contribuent à l'action anti-inflammatoire d lait humain. Les cytokines comprennent une grande variété de substances. Pour mieux se

retrouver dans cette diversité, une nomenclature en a été proposée récemment et est résumée au **tableau 02**.

Tableau 2: Nomenclature et abréviation de diverses cytokines (Wrence, 2005).

Interféron alpha, beta, gamma	INF- α - β - γ
Facteur de croissance hématopoïétique-granulocyte	G-CSF
Facteur de croissance hématopoïétique-macrophage	M-CSF
Facteur de cellule souche	SCF
Interleukine 1,2,4,6,8,10	IL-1, -2, -4, -6, -8,-10
Interleukine 1 beta	IL-1 β
Interleukine 1 antagoniste de récepteur	IL-1RA
Récepteur soluble d' Interleukine2	SIL-2R
Facteur de croissance transformant- béta	TGF- β 2
Facteur onconécrosant- alpha	TNF- α
Protéine inflammatoire de macrophage	MIP
Cellule T normale sécrétée et exprimée-contrôlée à l'activation	RANTES
Facteur de croissance de l'épiderme	EGF
Oncogène contrôlé par la croissance	GRO
Facteur inhibiteur de leucocyte	LIF

Les fonctions proposées jusqu'à maintenant pour les cytokines comprennent l'amorce du développement du système de défense de l'hôte, la stimulation des défenses de l'hôte, la prévention de l'auto-immunité, des effets anti-inflammatoires sur les voies respiratoires supérieures et tractus gastro-intestinal, de même que la stimulation du développement du système digestif, particulièrement du système immunitaire muqueux du tube digestif et des voies respiratoires. La production de cytokines et leur relation avec les réponses inflammatoires et anti-inflammatoires coordonnés des tissus comprennent des interactions et des régulations complexes. Aussi peut-on s'attendre à ce que l'interaction des cytokines du lait humain et l'effet des cytokines, des récepteurs de cytokines et des antagonistes de cytokines chez l'enfant soient également complexes. Leur action coordonnée sur le système

immunitaire immature, leurs variations chez les nourrissons et leur rôle possible dans les allergies méritent des études plus approfondies (**Lönnerdal , 2003**).

- **Autres composantes anti-inflammatoires**

On trouve également dans le lait humain d'autres composantes anti-inflammatoire :

- ▶ Des antioxydants, par exemple les vitamines A, C et E ;
- ▶ D'autres enzymes comme la catalase et la glutathion-peroxydase ;
- ▶ Des prostaglandines E ;
- ▶ Des inhibiteurs d'enzymes, par exemple l'acétylhydrolase du facteur d'activation plaquettaire qui hydrolyse et détruit ce facteur, puissant ulcérogène associé au développement de l'entérocolite nécrosante chez le nouveau-né ;
- ▶ Des inhibiteurs de protéases qui préviendraient l'action potentiellement inflammatoire de la trypsine, de la cymotrypsine et de l'élastase ;
- ▶ Des facteurs de croissance qui diminuent le potentiel d'afflux de microorganismes ;
- ▶ Et plusieurs autres.

Leur activité anti-inflammatoire a surtout été démontrée in vitro ou dans des modèles animaux. Toutefois, l'absence de réaction inflammatoire associée à l'infection chez les nouveau-nés allaités et la faible prévalence d'entérocolite nécrosante chez les prématurés nourris avec du lait humain appuient le principe voulant que ces substances aient, pour les nouveau-nés, des fonctions semblables dans le lait humain et particulièrement dans le colostrum (**Hamosh , 2001**).

- **Nucléotides**

De plus en plus, les données s'accumulent quant à la nature et à l'éventail des fonctions des nucléotides, importante composante des substances azotées solubles en milieu acide (aussi dites non protéiques) du lait humain. On leur attribue des fonctions dans le système immunitaire, l'absorption du fer, la flore intestinale, les lipoprotéines plasmatiques et la croissance des cellules intestinales et hépatiques. Ils semblent faciliter la réparation intestinale à la suite de dommages et potentialiser la réponse immunitaire à certains vaccins. Certains nucléotides pourraient aussi favoriser la croissance du *Lactobacillus bifidus* qui inhibe la

croissance des entéropathogènes dans l'intestin. Plusieurs questions subsistent quant aux nucléotides nécessaires, à leurs mécanismes d'actions et aux quantités adéquates (**Lawrence et wrence ,2005**).

- **Complément**

Les composantes C3 et C4 du complément sont reconnues pour leur capacité de dissoudre des bactéries liées à un anticorps spécifique. Les immunoglobulines IgG et IgM activent le complément (**Lawrence et wrence , 2005**).

- **Autres composantes**

Plusieurs autres substances se trouvent dans le lait humain telles que l'haptocorrine, l'interféron, les gangliosides, les interleukines (des cytokines), sans compter les diverses hormones, enzymes et facteurs de croissance, tous les éléments nutritifs, dont certains ont été , et toutes les substances qui demeurent mal connues ou inconnues.

3.Bénéfices-santé de l'allaitement maternel

En plus d'un apport nutritif indispensable au nourrisson, le lait maternel possède des propriétés immunologiques et anti-infectieuses qu'il apportera à l'enfant.

3.1.Prévention des infections

A la naissance, le nourrisson a un système immunitaire immature .La protection nécessaire dont il a besoin jusqu'à ce qu'il soit capable de synthétiser ses propres défenses lui est donc apportée par le lait maternel. Ce dernier va s'opposer au développement des bactéries, virus et champignons par la présence de nombreuses cellules et protéines. Le pH gastrique du nouveau-né est de l'ordre de 3 à 5, ce qui rend la destruction des protéines moins aisée que dans l'estomac d'un adulte (pH 1 à 2). C'est pourquoi les IgA sécrétoires et la lactoferrine sont retrouvées intactes dans les fèces de nourrisson (**Hüerou-Luron, 2011**).

- ❖ **Activité bactéricide**

La lactoferrine a une activité bactériostatique démontrée vis-à-vis d'E. Coli et C. Albicans. De par sa capacité à fixer le fer, elle enraye la phase de croissance exponentielle des bactéries ayant une nécessité métabolique de fer. Elle stimule la production de facteurs immuno-modulateurs (cytokine et prostaglandines E2). De plus, la lacto-peroxygénase, qui n'exerce pas d'action directe bactéricide ou bactériostatique, voit son activité enzymatique produire de l' H_2O_2 à action bactéricide puissante.

Enfin, le lysozyme altère les parois des bactéries Gram+, en lisant la muréine, principal constituant de leur paroi (FAO, 1995).

❖ Activité phagocytaire

Elle est assurée par de nombreux macrophages (surtout dans le colostrum). Ces derniers ont aussi un rôle de transporteurs d'IgG, de lactoferrine, de lysozyme et complément, qu'ils larguent dans la lumière intestinale de l'enfant. Les lymphocytes T assurent le transfert de l'immunité cellulaire. Les lymphocytes B porteurs des IgA maternelles vont coloniser la muqueuse intestinale du nouveau-né, c'est le circuit entéro-mammaire (Figure07) (Jack Newman, 2014).

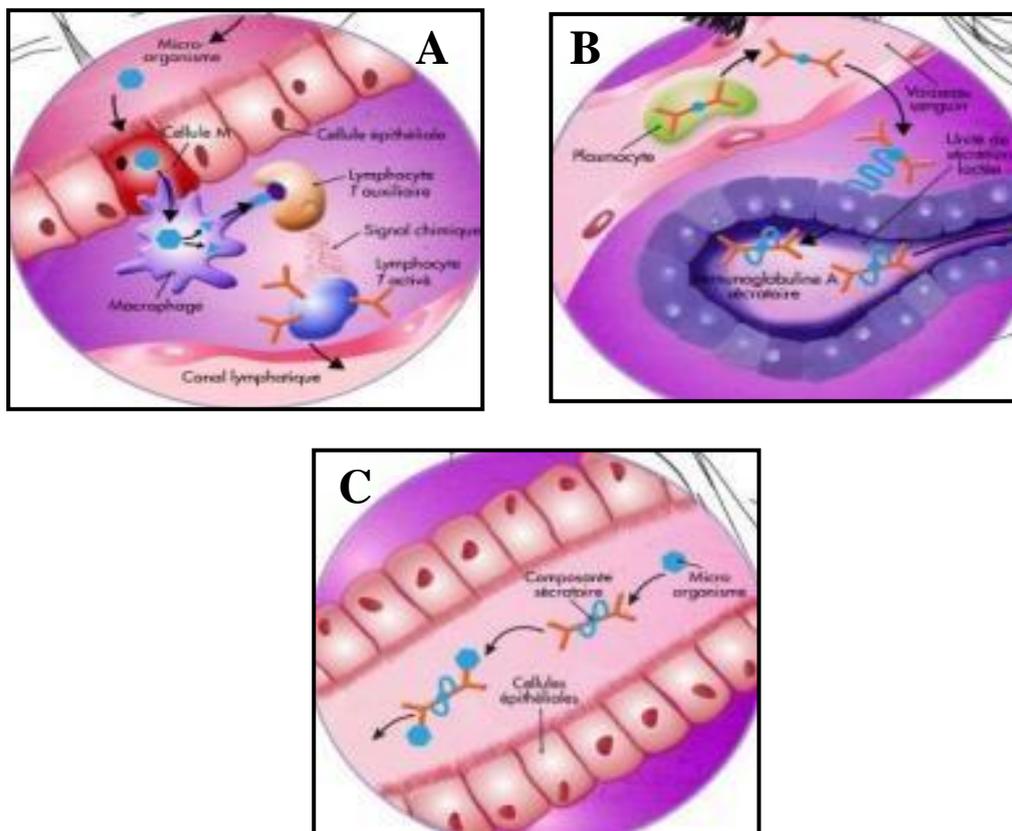


Figure 7: Le circuit entéro-mammaire (jack Newman, 1996) .

(A) La mère est contaminée par voie aérienne ou digestive. La bactérie ou le virus passe la barrière entérocytaire, entre en contact avec les lymphocytes B qui vont sécréter des IgA.

(B) Ces derniers remontent jusqu'à la glande mammaire, traversent les lactocytes, reçoivent une pièce sécrétoire et deviennent des IgAs une fois dans le lait.

(C) Ces IgAs vont protéger l'enfant s'il se retrouve en contact avec le même agent pathogène.

❖ **Activité d'inhibition bactérienne**

La K caséine empêche l'adhérence des bactéries aux parois des muqueuses : *E.Coli* sur l'intestin, pneumocoque et *Haemophilus* sur la muqueuse respiratoire.

❖ **Activité sur la perméabilité de la muqueuse intestinale**

Diverses hormones comme le cortisol, le facteur de croissance épidermique (EGF), l'Insuline Grow Factor (IGF-1), le Transforming Grow Factor (TGF beta), favorisent la multiplication cellulaire et donc la trophicité de l'épithélium, rendant moins perméable la muqueuse du bébé.

En plus, de par leur action anticorps, antibactérienne, antivirale et antifongique, les IgAs, en tapissant la surface de la muqueuse digestive, participent à cette perméabilité en entravant l'adhésion voire la pénétration des microbes.

D'autres facteurs rentrent également en jeu, comme les mucines qui, en s'adhérant aux bactéries et virus, activent leur élimination.

Les oligosaccharides qui, en formant des complexes avec les bactéries, empêchent leur pénétration cellulaire. Ces derniers vont, avec les résidus acides issus de la digestion du lait, favoriser la prolifération du *lactobacillus bifidus* qui va coloniser l'intestin et s'opposer au développement d'autres germes. L'alpha-lactalbumine stimulerait également la croissance des bifidobactéries (**Jack Newman, 2014**).

L'effet maximal de prévention est obtenu pour un allaitement exclusif d'une durée de 6 mois environ ou d'au moins 4 mois pour certaines pathologies. On notera une fréquence des infections virales et bactériennes beaucoup plus faible chez les enfants nourris au sein, surtout marquée dans les pays en voie de développement avec un taux de mortalité infantile moindre. (**ANAES, 2012**).

Si l'allaitement est d'au moins 6 mois, l'incidence des diarrhées aiguës bactériennes et virales ainsi que leur gravité est réduite, notamment à Rotavirus. Le prolongement n'augmente pas l'effet préventif. Une étude montre également un risque d'entéro-colite ulcéro-nécrosante multiplié par 3 chez les nouveaux nés nourris au lait artificiel par rapport au lait maternel (**Kramer et al., 2003**).

Le bébé nourri au sein pendant au moins 4 mois présentera également moins d'infection ORL, que ce soient des otites, des rhinites, des infections pulmonaires (bronchites, bronchiolites, épidémie à virus respiratoire syncytial).

Une étude finlandaise aurait montré un effet protecteur vis-à-vis de méningites à *Haemophilus Influenza B* sur des enfants allaités sur une durée d'au moins 6 mois. Une autre étude a montré un effet préventif de l'allaitement maternel sur les infections urinaires car le lait maternel est beaucoup plus riche en oligosaccharides que le lait de vache, or ceux-ci ont la propriété d'inhiber l'adhésion bactérienne aux cellules épithéliales (**Giovanni *et al.*, 1990**).

3. 2. Prévention des allergies

L'allergie alimentaire est une pathologie fréquente, dont la prévalence dépasse 5 % chez l'enfant d'âge scolaire. Au cours de la vie intra-utérine et de la petite enfance, un enfant génétiquement prédisposé est plus à risque de sensibilisation envers les allergènes rencontrés (**Turck , 2005**).

Le rôle de l'allaitement maternel dans la prévention de l'allergie est l'objet de controverse.

Saarinen a mis en évidence que les enfants allaités au moins 6 mois profitent d'une protection contre les allergies pendant leurs 3 premières années. Un allaitement exclusif d'au moins 1 mois semble protéger des allergies alimentaires lors du pic de prévalence à l'âge de 3 ans. Cet effet protecteur perdure également pour les allergies de type respiratoire jusqu'à l'adolescence. Cependant, le caractère héréditaire de l'atopie est le facteur de risque majeur, devant l'exposition aux allergènes.

Dans cette étude la prévalence de l'atopie chez les enfants ayant bénéficié d'un allaitement de courte durée est beaucoup plus importante que chez les enfants ayant profité d'un allaitement de longue durée et cela d'autant plus s'il y a des antécédents d'allergie dans la famille (**Saarinen *et Kajosaari* ,1995**). L'allaitement confère un effet protecteur prolongé contre les allergies pour lequel deux hypothèses sont évoquées :

- Le lait maternel pourrait favoriser la maturation de la muqueuse intestinale et du système immunitaire ;
- Le lait maternel pourrait réduire passivement l'exposition aux allergènes alimentaires en inhibant leur absorption, et être responsable d'une protection locale par l'intermédiaire de nombreuses immunoglobulines et notamment les IgA.

Une méta-analyse menée par Gdalevich a constaté que l'allaitement maternel a un effet protecteur contre la survenue d'une dermatite atopique mais cet effet n'est démontré que chez l'enfant ayant des antécédents familiaux d'atopie au premier degré (père, mère, frère ou sœur).

Oddy et al ont réalisé une étude prospective pour évaluer l'association entre la durée de l'allaitement maternel et la survenue d'un asthme chez des enfants de la naissance à l'âge de 6 ans. Ils ont démontré une diminution significative du risque de développer un asthme chez les enfants allaités exclusivement au sein de la naissance à l'âge de 4 mois au moins (**Oddy et al., 1999**).

Dans l'étude de Kramer en Biélorussie, dans le groupe ayant bénéficié de l'intervention des professionnels de santé en faveur de la promotion de l'allaitement, une diminution de 46 % de survenue d'eczéma a été constatée (**Kramer MS, 2001**).

3.3. Les maladies cardiovasculaires

Selon une étude longitudinale de Rich-Edwards, la durée d'allaitement peut être associée à une faible diminution du risque de cardiopathie ischémique à l'âge adulte.

Martin et al ont pu démontrer au cours de différentes études un effet protecteur modéré mais réel de l'allaitement maternel sur les facteurs de risque, l'incidence et la mortalité par maladies cardiovasculaires. Cependant les mécanismes en cause ne sont pas élucidés (**Martin et al., 2005**).

3.4. Prévention de l'obésité

À ce jour, le rôle protecteur de l'allaitement maternel dans la prévention de l'obésité reste débattu, même si de nombreuses études suggèrent ce rôle bénéfique.

En 2002, une étude écossaise portant sur 32 200 enfants âgés de 39 à 42 mois a démontré une prévalence de l'obésité significativement plus faible chez les enfants nourris exclusivement au sein pendant 6 à 8 semaines

On retrouve dans plusieurs études le fait que la croissance staturo-pondérale des enfants -nourris d'emblée avec un lait artificiel ou sevrés précocement est plus rapide (la différence apparaissant à partir du second trimestre et ne disparaissant pas complètement à l'âge de 2 ans) (**Amstrong et Reilly., 2002**).

3.5. Prévention du diabète de type 1 (DT1)

Cette maladie auto-immune entraîne une insuffisance en insuline, secondaire à une destruction de la cellule bêta des îlots de Langerhans du pancréas par les lymphocytes T (suite à un désordre de la régulation de l'immunité cellulaire). Il existe des facteurs génétiques à cette maladie mais on y attribue aussi des facteurs environnementaux : par exemple, des études scandinaves suggèreraient qu'une alimentation à base de lait artificiel dans les 6 premiers mois pourrait augmenter le risque de diabète de type 1. Elle entraînerait une immunisation contre certaines protéines de lait de vache possédant des similarités de structure avec des auto-antigènes situés sur les cellules bêta. Par séro-réactivité croisée, l'enfant s'auto-immuniserait contre ses cellules bêta (**Darmaun, 2007**).

Le lait maternel aurait un effet préventif contre les infections virales potentiellement délétères pour le pancréas. Des études épidémiologiques élaborent un lien entre infections à Enterovirus (Coxsackie virus b4) et le diabète de type 1.

Le risque de diabète de type 1 a paru être multiplié par 1.6 en cas d'exposition au lait artificiel avant l'âge de 4 mois par rapport à un allaitement exclusif.

- **Bénéfices pour la mère**

En plus d'établir un lien affectif fort entre la mère et l'enfant, l'allaitement permet à la mère de retrouver plus vite son poids d'avant grossesse, risque l'ostéoporose, de réduire son risque de cancer du sein et des ovaires.

A. Perte de poids

La lactation entraîne une demande d'énergie et de nutriments accrue, entraînant ainsi une mobilisation des réserves maternelles. La prolactine va inhiber la lipoprotéine lipase du tissu adipeux maternel, tout en activant celle du tissu mammaire. Les acides gras stockés vont donc être réutilisés pour l'allaitement : ainsi, en l'absence d'excès d'apport calorique, l'allaitement permet-il une perte de poids plus rapide lorsqu'il est pratiqué sur plusieurs mois. (**Coord , 2005**)

B. L'ostéoporose

Les avis divergent en ce qui concerne un éventuel effet protecteur de l'allaitement sur le risque d'ostéoporose après la ménopause. Pour certain, l'allaitement permet la mobilisation du calcium osseux et assure ainsi une protection contre l'ostéoporose.

Pour d'autres, le risque d'ostéoporose près de la ménopause n'est pas accru, la densité osseuse revenant à la normale après le sevrage.

Deux études menées en Turquie démontrent que les femmes qui ont eu plusieurs enfants et qui ont une durée d'allaitement cumulée longue ont plus de risque d'ostéoporose après la ménopause (**Dursun *et al.*, 2006**).

C- Cancer du sein et des ovaires

L'allaitement maternel diminuerait l'incidence du cancer du sein de 3% après un allaitement de 5 mois et de 4,3% s'il dure plus de 12 mois.

L'aménorrhée induite par l'allaitement expliquerait en partie cet effet protecteur par une diminution des hormones sexuelles jouant un rôle dans le développement du cancer du sein (estrogènes et androgènes). L'allaitement favorise également l'élimination de cellules endommagées et de toxiques accumulés pouvant être à l'origine de cancer. L'involution de la glande mammaire à la fin de l'allaitement contribue à l'élimination de cellules porteuses de lésion de l'ADN (**Nacre *et al.*, 2009**).

II. Vaccination

1. Généralité

C'est un médicament administré par un médecin qu'on reçoit quand on est en bonne santé!

Le vaccin contient des parties de microbes ou des microbes tués ou rendus inoffensifs d'une ou plusieurs maladies. Sous cette forme, les microbes contenus dans les vaccins stimulent efficacement le système immunitaire, sans provoquer la maladie. La plupart des vaccins sont administrés par piqûre, mais certains le sont par voie orale.

Ils protègent contre certaines maladies infectieuses provoquées par des microbes répartis en deux grands groupes, virus et bactéries. Le développement d'un vaccin nécessite beaucoup de recherches et n'est pas envisageable contre toutes les maladies infectieuses. Les réactions aux vaccins sont généralement faibles. Jamais les vaccins n'entraînent les complications de la maladie contre laquelle ils protègent (**Miermans *et al.*, 2010**).

La maturité immunologique n'apparaît en principe que 6 à 8 semaines après la naissance : l'âge minimum de la plupart des vaccinations. La capacité du vaccin à induire une réponse immunitaire efficace [surtout humorale] est réduite. Cependant, les vaccins à médiation cellulaire ou mixte (BCG, vaccin contre l'hépatite B (VHB) et le Vaccin Poliomyélitique Oral (VPO) peuvent être administrés dès la naissance. La qualité et l'intensité de la réponse immunitaire obtenue chez le nourrisson sont étroitement liées à la persistance des anticorps maternels spécifiques et à leur efficacité protectrice. D'ailleurs les calendriers de vaccination tiennent compte de ces facteurs (**Ajjan , 2009**).

2. Intérêt du vaccin pour les enfants

À la naissance, le système immunitaire, totalement vierge, ne dispose d'aucune défense efficace préétablie. Seuls les anticorps de la mère protègent le nouveau-né, mais ils ont une durée de vie limitée à quelques semaines et le système immunitaire de l'enfant doit apprendre à fabriquer lui-même ses propres anticorps.

Les premières années de vie consistent en un long apprentissage du système immunitaire, qui va amasser son capital de mémoire immunitaire à l'occasion de chaque rencontre avec un agent infectieux. Cependant ces défenses ne s'acquièrent que lentement lors de la première rencontre avec une infection, particulièrement chez les nouveau-nés au système immunitaire encore immature. Elles apparaissent trop tard pour empêcher la survenue de cette première infection, et ne servent qu'à en abrégier la durée ou à en limiter la sévérité. Ainsi les petits enfants sont-ils la proie permanente d'infections contre lesquels ils ne disposent encore d'aucun capital protecteur. Lors d'une deuxième ou des futures rencontres avec l'agent responsable de la maladie, ces défenses, enregistrées dans la mémoire vive du disque dur immunitaire, s'activeront immédiatement et déclencheront en quelques heures un puissant arsenal préprogrammé capable d'intercepter ou de détruire rapidement l'agent infectieux et d'empêcher sa diffusion dans l'organisme. Les vaccinations administrées lors de la petite enfance permettent ainsi de constituer « artificiellement » chez les enfants ce capital de mémoire immunitaire, transformant un système immunitaire vierge en un système expérimenté, doté de remarquables propriétés de défense. Cette stratégie permet à l'organisme de l'enfant de ne pas payer la constitution de cette mémoire au « prix » d'une infection parfois sévère (**Brigitte, 2010**) .

3. Propriétés de défense activées par les vaccins

Ce sont celles qui sont naturellement induites par une infection. Ces défenses consistent en deux lignes étroitement complémentaires. Les plus directement efficaces en matière de vaccin sont :

Les anticorps, grandes protéines solubles, produites en larges quantités par de véritables usines cellulaires appartenant à une catégorie de globules blancs, les plasmocytes, dans les bastions du système immunitaire que sont les ganglions et la moelle osseuse. L'avantage de ces anticorps est leur extrême mobilité et leur capacité à pénétrer dans la plupart des tissus de l'organisme, traverser le placenta, passer dans le lait. Il s'agit d'une des pièces maîtresses de la préservation des espèces mammifères, car ils sont transmissibles de la mère à l'enfant. Ces anticorps peuvent bloquer directement les virus ou les toxines bactériennes en les empêchant de pénétrer dans les cellules, ou peuvent activer d'autres lignes de défense représentées par d'autres globules blancs spécialisés dans la destruction des bactéries ou des parasites : les polynucléaires ou les macrophages, ou dans l'élimination de cellules infectées par des virus. les lymphocytes tueurs. Mais ces anticorps ne sont pas aisés à produire. C'est au terme d'un long processus naturel de génie génétique à l'intérieur d'une autre catégorie de globules blancs, les lymphocytes dits «B», que ces anticorps acquièrent leurs remarquables propriétés et leur spécificité. Mais cet arsenal ne peut se mettre en place tout seul. Il nécessite une coopération cellulaire complexe avec une dernière catégorie de globules blancs, les lymphocytes T CD4 auxiliaires, dont le rôle est d'aider au développement de ces anticorps. La destruction de ces mêmes lymphocytes CD4 par le virus du sida illustre, par la gravité de cette maladie toujours mortelle, l'absolue nécessité de ce réseau complexe de cellules travaillant de façon coordonnée. D'autres lymphocytes T, tueurs, peuvent également être activés par les vaccins et détruire les cellules infectées en l'absence d'anticorps. Lors d'une première infection ou d'une vaccination, cette armada met plusieurs semaines à plusieurs mois pour produire des anticorps de haute efficacité. La splendeur de la mémoire immunitaire, enregistrée de façon indélébile dans les gènes du système immunitaire, est de permettre de reproduire en deux jours des anticorps d'emblée efficaces et à des taux beaucoup plus élevés lors de la prochaine infection (**Brigitte ,2010**).

4. Réponse immune

4.1. Lymphocytes B

La mesure du titre des anticorps est le moyen le plus utilisé en pratique pour évaluer l'immunisation induite par les vaccins. Les lymphocytes B Comportent des immunoglobulines, ou anticorps, de surface, capables de distinguer les antigènes infectieux. Après internalisation de ces antigènes, les lymphocytes B vont exprimer à leur surface un peptide antigénique associé au CMHII. Les lymphocytes Ta CD4+ reconnaissent ces structures antigéniques présentées à la surface des lymphocytes B et favorisent ainsi la sélection clonale et la différenciation de ces lymphocytes B en plasmocytes sécrétant des anticorps (surtout de type IgM). Une maturation d'affinité aboutit à la production d'IgG, d'IgA et des cellules B mémoire celles-ci permettront, à l'occasion d'un nouveau contact [vaccinal ou avec l'agent infectieux naturel], une réponse secondaire plus rapide et plus adaptée, sous forme d'IgG ou d'IgA (**Massip, 2002**) .

4.2. Anticorps

Les vaccins stimulent la production d'anticorps protecteurs. Les anticorps ont la propriété de « reconnaître » les structures antigéniques ou les épitopes situés à la surface de l'agent infectieux et de s'y fixer spécifiquement par leur « site anticorps ». La neutralisation de l'effet pathogène peut s'effectuer de différentes façons : L'association des anticorps avec les structures de surface de l'agent pathogène ou aux toxines sécrétées par le pathogène, L'inhibition de la fixation et de la pénétration du pathogène dans les cellules cibles, L'activation du complément pour lyser les bactéries Suppliation par les phagocytes ou les lymphocytes afin de les rendre capables de lyser les cellules infectées.C'est ainsi que les anticorps sont produits par les plasmocytes suite à l'activation des lymphocytes B après une succession de réactions cellulaires provoquées par les stimulations antigéniques. Des anticorps de même spécificité peuvent appartenir à différentes classes ou isotypes (IgG, IgA, IgM...)selon leur cinétique et site de production, .Ils peuvent être libres dans le plasma (IgG, IgM surtout) ou dans les liquides biologiques des muqueuses (IgA essentiellement), ou même fixés à la surface de certaines cellules (lymphocytes ou cellules phagocytaires). La quantité et la répartition des différents isotypes évoluent en fonction du délai qui suit la stimulation antigénique. Les IgM sont immédiatement présents lors de l'infection et augmentent avant les IgG et les IgA. La production des IgG et des IgA nécessite la présence de cellules T auxiliaires, dont la spécificité et l'affinité pour l'antigène et donc l'efficacité protectrice sont

plus élevées. Les anticorps évoluent au cours de la vie : les nouveau-nés ont un registre d'anticorps relativement limité, qui s'accroît à l'occasion des contacts avec le milieu extérieur (y compris avec la flore microbienne résidente et les viroses de l'enfance) (**Guide de vaccination, 2006**) .

4.3. Réponse primaire

Il s'agit de la réponse anticorps obtenue lors de la première stimulation par l'antigène. Il s'agit généralement d'une réponse de faible intensité, peu durable [quelques semaines], apparaissant après un délai de 3-7 jours après le contact avec l'antigène, constituée principalement d'IgM (**Grézel , 2013**) . Cette réponse est caractérisée par trois périodes :

a- Période de latence

Elle se situe entre l'injection vaccinale et l'apparition des anticorps sériques. Cette période varie (entre vingt quatre heures et deux semaines) selon le développement du système immunitaire, la nature et la dose de l'antigène utilisé.

b- Période de croissance

Dès la fin de la période de latence le taux des anticorps, s'accroît de façon exponentielle .Il atteint le maximum de façon variable de quatre jours à quatre semaines. En générale, les IgM précèdent les IgG et le taux sériques reste en plateau quelques jours puis décroît rapidement.

c- Période de décroissance

Après avoir atteint le maximum, le taux des anticorps décline d'abord rapidement puis lentement. La décroissance dépend de la synthèse, de la dégradation, de la qualité et de la quantité des anticorps produits . Les IgA et les IgM décroissent plus rapidement que les IgG (**Figure 0 8**) (**Grézel , 2013**).

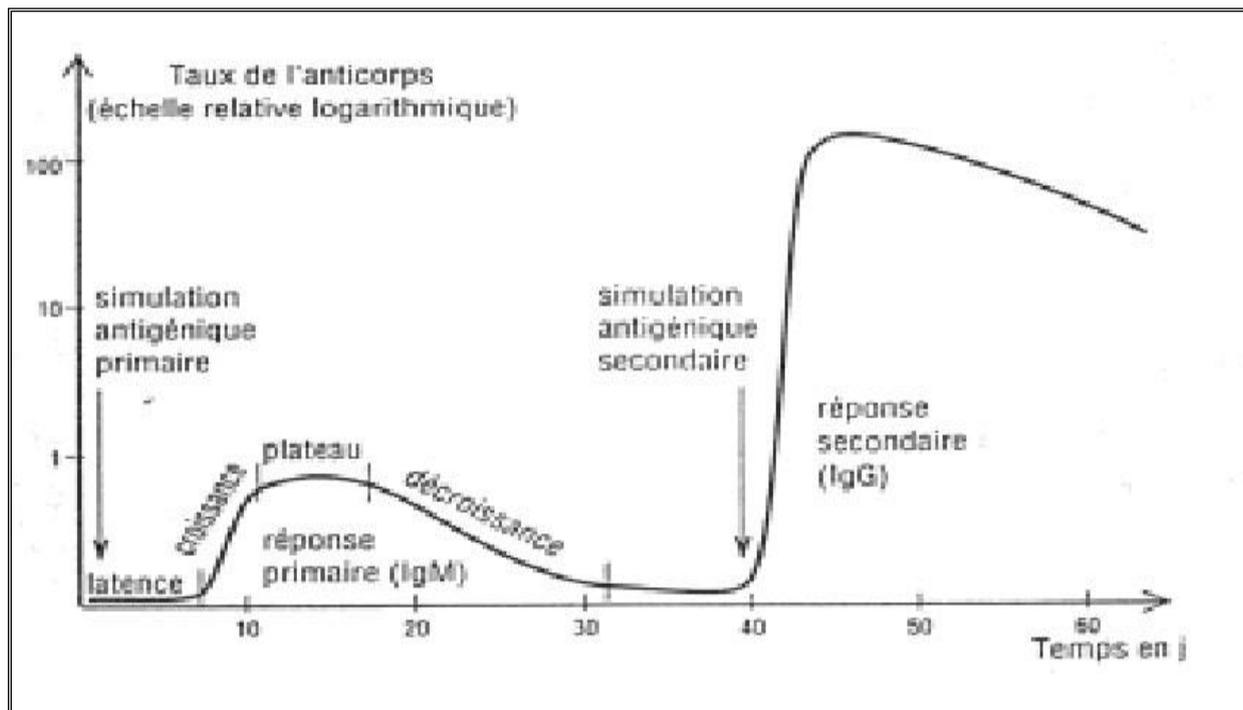


Figure 8: Courbe de la cinétique des anticorps (Grézel , 2013)

5. Réponse anamnétique

Les cellules B à mémoire sont le support de la réponse anamnétique. Le nombre des cellules B à mémoire est maximal de façon tardive [dix à quinze semaines]. Lors d'un nouveau contact avec l'agent infectieux ou avec ses antigènes, les cellules B et les cellules T à mémoire sont rapidement réactivées. Ainsi, elles participent à la réactivation de la réponse immunitaire en anticorps d'où un délai de réponse court et un titre sérique atteignant des taux très élevés : ce sont des IgG et des IgA de même spécificité, mais d'affinité d'emblée maximale et à haut pouvoir protecteur (**Figure09**)

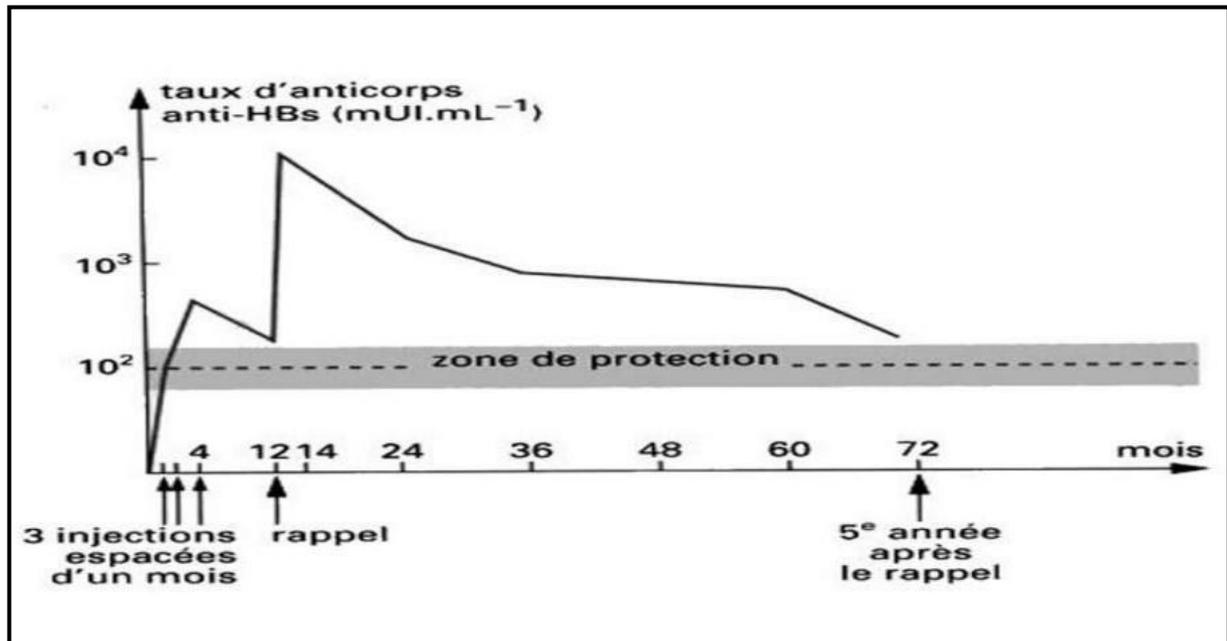


Figure 9: l'effet des rappels sur le taux des anticorps.

6. Réactions cellulaires

Les cellules présentatrices d'antigènes (CPA appartenant à la lignée des macrophages, cellules dendritiques) s'activent en présence de l'agent pathogène ou du vaccin. Elles captent les bactéries à développement extracellulaire et les dégradent en peptides dans leurs phagolysosomes: certaines vont se lier spécifiquement aux antigènes de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMHII). Les CPA captent également les cellules infectées ou détruites par les virus ou les bactéries à développement intracellulaire dont les peptides constitutifs s'associent aux antigènes de classe I du CMH (CMHI) (**Guide de vaccination 2008**).

- **lymphocytes T**

Les lymphocytes T contrôlent les réponses immunitaires. Chaque type de réponse est contrôlé par des lymphocytes différents. Les cellules T assurent trois fonctions principales : une fonction auxiliaire, une fonction suppressive et une fonction cytotoxique.

- ✓ **Les lymphocytes T dits auxiliaires** stimulent la réponse des autres cellules de l'immunité (ils stimulent la synthèse des anticorps par les cellules B). Les fonctions auxiliaires sont exercées principalement par une sous-classe de cellules T auxiliaires qui expriment l'antigène de surface CD4. D'autres lymphocytes T, appelés cellules

suppressives, jouent un rôle inhibiteur et contrôlent le niveau et la qualité de la réponse immunitaire.

- ✓ **Les cellules T cytotoxiques** ont également pour fonction de reconnaître et de détruire les cellules infectées et de stimuler la destruction des pathogènes ingérés par les phagocytes. Les fonctions suppressives et cytotoxiques sont assurées essentiellement par les cellules T exprimant l'antigène de surface CD8.
- ✓ **Les cellules de la mémoire immunitaire T** interviennent également en favorisant la réaction anticipée et intense (phénomène «allergique » de Koch) observée lors d'une seconde inoculation d'une mycobactérie. Les cellules T CD4 et CD8 à mémoire donnent très rapidement naissance à des taux élevés de nouvelles cellules effectrices auxiliaires ou cytotoxiques. Ainsi, par la vaccination, on cherche à «avertir » l'individu. La protection se fait par une mise en place rapide des moyens spécifiques de défense (anticorps spécifiques, réactions cellulaires adaptées) afin d'anticiper sur le développement de l'infection.

7. Mode d'action des vaccins

Les vaccins sont des « copies » de l'agent infectieux.

Il peut s'agir de formes vivantes, mais très atténuées, de l'agent infectieux responsable de la maladie correspondante, par exemple les vaccins antirougeole, antioreillons, antifièvre jaune. Ce peut être des formes inactivées du pathogène entier, comme les vaccins antigrippe ou certains vaccins antipolio, soit encore des fragments de cet agent infectieux, comme les vaccins antitétanos ou antidiphthérie ou bien encore antihépatite B ou antipneumocoque.

L'avantage de la première stratégie, utilisant un vaccin atténué hautement sélectionné pour être non pathogène et bien toléré, est de se multiplier, bien qu'à des niveaux faibles, dans l'organisme. Cela permet d'activer de façon puissante et rapide le système immunitaire, conférant une protection dès la première, voire la deuxième injection du vaccin et suffisant à induire pour la vie cette mémoire immunitaire protectrice. En fonction de la maladie ciblée, une à deux injections seront requises et il peut ne pas être nécessaire de faire des injections de rappel.

La deuxième stratégie a pour avantage de ne pas proliférer dans l'organisme, puisque le pathogène est tué, mais, en perdant cette propriété, ce vaccin inactivé perd une part de son pouvoir activateur (on parle de pouvoir immunogène) et il devient nécessaire de l'injecter

deux à trois fois et de pratiquer des rappels pour obtenir une protection immunitaire équivalente. Ainsi le vaccin vivant atténué antipolio est-il plus rapidement efficace que le vaccin inactivé. Pour cette raison, la forme atténuée reste recommandée dans les pays où la maladie persiste, alors que dans nos pays, où elle est éliminée, le vaccin inactivé suffit **(Brigitte ,2010)** .

La troisième stratégie consiste à isoler la fraction active du pathogène contre lequel il est nécessaire et suffisant d'induire des anticorps. Ainsi les vaccins antidiphtérie et antitétanos ne contiennent-ils que les formes totalement inactivées des toxines qui sont responsables de ces deux redoutables maladies mortelles. Le vaccin antihépatite B ne contient, lui aussi que des fragments de surface du virus, contre lesquels, il suffit de développer des anticorps pour empêcher la pénétration de ce virus dans l'organisme. Les vaccins contre les pneumocoques ou les méningocoques, sont composés de sucres complexes hautement purifiés extraits de l'enveloppe ou de la capsule de ces bactéries contre lesquels l'organisme développe des anticorps protecteurs. Ces vaccins, comme les précédents, nécessitent d'être injectés deux à trois fois, ainsi que des rappels pour induire une protection efficace et durable. Il est également parfois nécessaire, dans ces deux dernières stratégies de vaccins inactivés ou fragmentaires, de renforcer le potentiel activateur de ces vaccins en y associant des adjuvants.

Deux types d'adjuvants sont utilisés : soit un sel d'aluminium entrant dans la composition de plusieurs vaccins, tels que les vaccins antitétanos ou antidiphtérie, dès les années 1930, soit une émulsion incorporée à quelques nouveaux vaccins depuis les années 1990 et entrant dans la composition de certains vaccins contre la grippe, le papillomavirus ou le paludisme. Sans ces adjuvants connus depuis longtemps, et malgré des injections répétées, la production d'anticorps ne serait pas suffisante **(Brigitte ,2010)** .

8 .Facteurs intervenant dans la réponse vaccinale immunitaire

8.1. Présence ou l'absence des anticorps maternels

Les anticorps maternels sont des IgG constitués essentiellement d'anticorps antibactériens, antiviraux qui ont un rôle protecteur majeur au début de la vie. Cette période de la vie où l'enfant est le plus exposé aux stimulations antigéniques. L'âge de la vaccination des nouveau-nés doit tenir compte de la disparition des anticorps maternels induits par les vaccins ROR et le vaccin contre la varicelle. A rapprocher des anticorps maternels, les

anticorps du lait et essentiellement du colostrum qui ont été responsables de l'échec de la vaccination polyomyélitique orale (**Figure 10**) (**Siegrist et al ., 1998**).

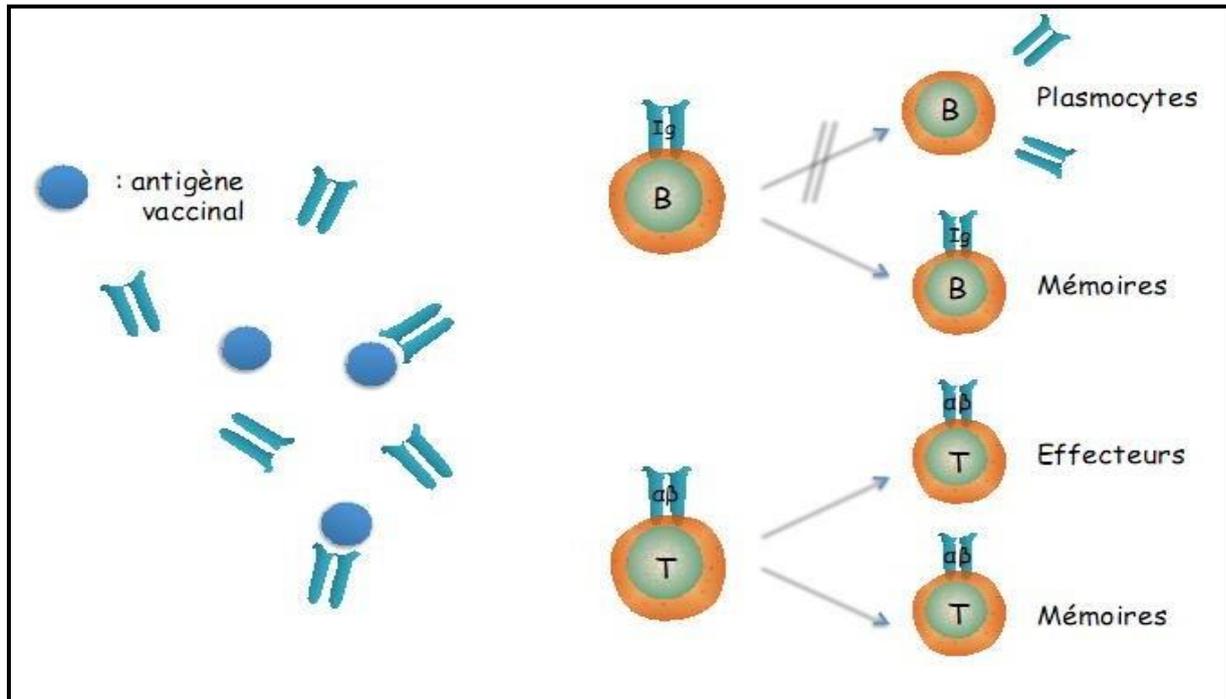


Figure 10: Impact des anticorps maternels sur les réponses vaccinales du jeune enfant (**Siegrist et al ., 1998**).

8.2. Nature et la dose de l'antigène

La première qualité des vaccins est d'être fortement antigéniques, par ailleurs, la qualité des vaccins varie selon qu'ils soient vivants atténués ou inactivés. Mais elle dépend aussi de la structure antigénique, de la taille, de la configuration ainsi que la composition chimique et l'état physique du vaccin (**Siegrist et al ., 1998**).

8.3. Adjuvants

Quand l'adjuvant est administré conjointement avec un antigène. Il potentialise et module le système immunitaire, bien que cette substance n'ait pas elle-même et en soi de vertu antigénique (**Lowrie et Whalen , 2000**). C'est Gaston Ramon qui, en 1925, « instaure le principe des substances adjuvantes et stimulantes de l'immunité, technique qui permet d'obtenir des sérums plus riches en antitoxines en joignant au vaccin une substance irritante pour les tissus » (**Bégué, 2009**). Les adjuvants agissent au niveau humoral et/ou cellulaire,

avec deux modes d'action possibles [selon la molécule utilisée]: l'hydroxyde d'aluminium est un des adjuvants les plus utilisés, d'autres ont récemment été introduits ex : MF59, Aso3.

9. Immunité vaccinale du prématuré

Les grands prématurés = fréquemment exposés aux infections car diminution progressive des anticorps maternels transmis, augmentation de l'exposition sociale et maturation immunitaire lentement progressive. D'où risque majoré en terme de sévérité pour les maladies évitables par la vaccination.

D'où la nécessité de les vacciner selon les recommandations. Cet argument ne permet pas de dire qu'il faut les vacciner dès après la naissance puisque les anticorps maternels transmis influencent négativement la réponse aux vaccins inactivés, faits démontrés pour DTC Hib Hép A et récemment pour Hép B (**Siegrist , 2003**).

- **Particularités du prématuré**

Savoir également que la limite essentielle à une vaccination précoce est la maturation insuffisante du système immunitaire. La maturation des anticorps est un processus lent même pour les antigènes protéiques. Malgré une exposition précoce et répétée par le pneumocoque, la production d'IgG anti Pneumocoque reste faible jusqu'à l'âge de 2ans.

Le niveau de maturation immunitaire influence la réponse vaccinale : la vaccination contre Rougeole avec une séroprotection significativement basse lorsque les deux doses sont administrées plus tôt « 9 mois : 94% » contre 98% à 12 mois. Dans ce cas le risque d'échec vaccinal est plus élevé (**Serres G , 2012**).

La maturation du système immunitaire chez le prématuré se fait à la même vitesse que chez l'enfant à terme. La vaccination doit donc tenir compte de son âge chronologique.

Comment répondent-ils aux vaccinations ?

→ Selon des essais cliniques, il ressort que plus de 98% des prématurés ayant reçu un vaccin contenant la valence tétanique à 2, 3 et 4 mois ou 2, 4 et 6 mois ont un taux d'anticorps neutralisant 4 fois supérieurs au taux de base 1 à 2 mois après l'injection.

→ Les études montrent que tous les prématurés ayant reçu le vaccin polio inactivé à 2, 3 et 4 mois sont protégés contre les virus I, II et III. Plus de 98% des prématurés recevant le

vaccin méningococcique C à 2, 3 et 4 mois ont un taux d'anticorps supérieur ou égal à 8 fois 1 à 2 mois après l'injection

→ Concernant la coqueluche, les essais cliniques montrent que les prématurés expriment des réponses vaccinales similaires à celles observées chez les enfants à terme selon le schéma 2, 3 et 4 mois ou 2, 4 et 6 mois. Par contre la réponse à l'antigène PT peut être réduite mais la signification clinique n'est pas connue.

→ Pour Hib, les études montrent une moindre réponse chez le prématuré après 2 doses, et se corrige avec le rappel.

→ Pour le vaccin pneumococcique conjugué, prématurés et enfants à terme ont un taux de séroconversion identique pour les 7 valences. Au moins 80% des prématurés vaccinés à 2, 3 et 4 mois ont un taux d'anticorps supérieur ou égal à 0,35 microg/ml pour 6 des 7 sérotypes. Le schéma à 3 doses + 1 rappel: est maintenu chez les prématurés.

→ Pour HépB, ; après 3 doses : naissance, 1mois, 6mois, 91% des prématurés séroconvertissent contre 100% des bébés à terme (**Baxter, 2010**).

10. Poussées de fièvre après les vaccins font-elles partie des défenses immunitaires

Le formidable travail qu'effectue le système immunitaire pour produire des anticorps et des défenses immunitaires protectrices ne peut se réaliser qu'au prix d'une activation puissante. Les vaccins, qu'ils contiennent ou non des adjuvants, qu'il s'agisse d'associations ou non, obéissent à ce phénomène et peuvent engendrer une inflammation au site de l'injection ou une fièvre passagère, au même titre que toute réponse immunitaire efficace, quelle qu'elle soit.

Ainsi les vaccins, en mimant les agents infectieux, offrent l'inestimable avantage de provoquer l'élaboration des défenses immunitaires et de leur mise en mémoire en évitant la maladie elle-même. Les vaccinations, associées aux mesures d'hygiène, permettent de combattre ou d'éliminer des maladies infectieuses potentiellement mortelles et d'éviter plus de deux millions de décès par an. L'éradication de la variole, infection dont le taux de mortalité était d'environ un tiers, par la vaccination est certainement la plus brillante démonstration de l'efficacité de ces stratégies. La vaccination antipoliomyélite a permis d'éliminer de la plupart des pays cette infection aux séquelles redoutables, et la vaccination

antirougeole devrait permettre d'éradiquer une infection faussement réputée bénigne, représentant une des premières causes de mortalité infantile dans le monde. La liste des succès des réponses immunitaires engendrées par les vaccins est aussi longue que la mémoire immunitaire qu'ils induisent (**Brigitte, 2010**).

11- Vaccins ne sollicitent-ils pas démesurément le système immunitaire encore immature des nourrissons et des enfants en bas âge

Après la naissance, le nouveau-né commence à développer son propre système immunitaire, ce qui lui permettra d'affronter toutes sortes de maladies. Les nourrissons et les enfants en bas âge luttent en permanence contre de multiples vecteurs de maladie. Leur système immunitaire est en mesure de combattre simultanément plusieurs microbes. Pour une efficacité et une sécurité égales à celles des vaccins monovalents, les vaccins combinés réduisent le nombre d'injections nécessaires à l'immunisation de base et évitent ainsi de faire souffrir inutilement l'enfant. Les vaccins n'interviennent que pour une infime part dans l'activité quotidienne du système immunitaire de l'enfant en train de lutter contre différentes maladies (**OFSP, 2017**).

12. Effets indésirables des vaccins

A tout âge, des réactions indésirables peuvent parfois survenir après une vaccination. Elles sont le plus souvent de courte durée et sans gravité : rougeur et douleur à l'endroit de l'injection, fièvre de courte durée. Au moment de l'acte vaccinal, il peut être judicieux de demander des conseils au médecin sur la gestion des réactions éventuelles (température, fréquentation de la crèche ou de l'école, médicaments éventuels...). Si une réaction importante devait survenir, il faut en parler au médecin. L'étude des effets indésirables est particulièrement suivie lors de la mise au point des vaccins. Il faut s'assurer que les risques restent très limités puisque l'administration de vaccins concerne des personnes en bonne santé, le plus souvent des jeunes enfants (**Miermans et al., 2010**).

CONCLUSIONS

Depuis plus de 200 millions d'années, la sélection naturelle a fait évoluer la glande mammaire pour en arriver à la production d'un lait qui convient de façon exceptionnelle pour nourrir et protéger les nouveaux nés de chaque espèce. Le lait maternel humain est différent de celui des autres espèces et est remarquablement adapté au nouveau-né humain qui est particulièrement immature à la naissance.

Le lait maternel favorise la maturation intestinale, la modulation immunitaire et un environnement microbien sain.

Les études montrent que les enfants allaités avec du lait maternel présentent une morbidité et mortalité moindres que les enfants recevant un autre type de lait. Les effets se prolongent au-delà de la petite enfance, puisque le lait maternel minimise les risques d'allergie, d'obésité, de maladie intestinale inflammatoire, de cancer et d'autres manifestations de dysfonction auto-immune. Le lait maternel a des propriétés uniques et inimitables et constitue donc l'aliment de référence pour le nouveau-né.

Et aussi en faisant vacciner votre enfant, vous contribuez aussi à enrayer la propagation de maladies infectieuses graves. Parmi les résultats positifs enregistrés, mentionnons l'éradication de la variole en 1980, ainsi que l'élimination de la poliomyélite dans de nombreuses régions. Grâce à des campagnes de vaccinations menées à grande échelle, cette maladie devrait avoir complètement disparu de la surface du globe d'ici quelques années. Tant que la maladie n'a pas totalement disparu, le virus continue de circuler. Si la protection de la population diminue, la maladie risque à nouveau de prendre de l'ampleur. Plus il y a d'enfants vaccinés, plus les maladies deviennent rares. Les vaccinations ne permettent donc pas seulement de protéger votre enfant; elles protègent également les personnes qui ne peuvent pas être vaccinées à cause de leur âge ou pour des raisons médicales.

RESUME

Le nouveau-né humain est particulièrement immature (immaturité intestinale et immaturité immunitaire innée et adaptative) et nécessite, en début de vie, une source exogène de protection et d'immunomodulation.

Le lait maternel joue également un rôle important dans l'initiation, le développement et la composition de la microflore intestinale du nouveau-né, grâce à ses composants pré et probiotiques. Les connaissances actuelles mettent en évidence les liens d'interdépendance entre les composants du lait maternel, l'ontogenèse des fonctions intestinales, le développement du système immunitaire intestinal muqueux, la colonisation par le microbiote intestinal et la protection contre les pathogènes. La qualité de ces interactions influence la santé du nouveau-né à court et long termes.

D'autre part, Les vaccins se composent d'une quantité infime de germes morts ou affaiblis. Ils aident le système immunitaire à apprendre comment se protéger de la maladie. Les vaccins sont une manière sécuritaire et efficace d'empêcher votre enfant de tomber très malade en raison de la vraie maladie. Grâce à la vaccination, le système immunitaire de votre enfant apprend comment reconnaître les germes dangereux. Les vaccins peuvent aider votre enfant à développer les moyens de défense nécessaires pour combattre la maladie, et rester en santé.

Mots clé : Système immunitaire, nouveau-né, vaccin, lait maternel.

Abstract

The human newborn is particularly immature (intestinal immaturity and innate and adaptive immune immaturity) and requires, at the beginning of life, an exogenous source of protection and immunomodulation. Breast milk also plays an important role in the initiation, development and composition of the intestinal microflora of the newborn, thanks to its pre and probiotic components. Current knowledge highlights the links of interdependence between the components of breast milk, the ontogeny of intestinal functions, the development of the intestinal mucosal immune system, colonization by the intestinal microbiota and protection against pathogens. The quality of these interactions influences the health of the newborn in the short and long term. On the other hand, vaccines consist of a tiny amount of dead or weakened germs. They help the immune system learn how to protect itself from disease. Vaccines are a safe and effective way to prevent your child from getting very sick from the real disease. Through vaccination, your child's immune system learns how to recognize dangerous germs. Vaccines can help your child develop the defenses needed to fight disease and stay healthy

Keywords: Immune system, newborn, vaccine, breast milk.

المُلخَص

حديثي الولادة الإنسان غير ناضج بشكل خاص (عدم النضج المعوي وعدم النضج المناعي الفطري والمكتسب) ويتطلب، في بداية الحياة، مصدرًا خارجيًا للحماية والتعديل المناعي .

يلعب حليب الأم دورًا مهمًا في بدء وتطور وتكوين البكتيريا المعوية لحديثي الولادة ، وذلك بفضل مكوناته والبروبيوتيك. تسلط المعرفة الحالية الضوء على روابط الترابط بين مكونات الحليب الثدي ، والتطور الجيني لوظائف الأمعاء ، وتطور جهاز المناعة المخاطي المعوي ، والجراثيم المعوية والحماية من مسببات الأمراض. تؤثر جودة هذه التفاعلات على صحة المولود على المدى القصير والطويل .

من ناحية أخرى، تتكون اللقاحات من كمية ضئيلة من الجراثيم الميتة أو الضعيفة. إنها تساعد جهاز المناعة على تعلم كيفية حماية نفسه من المرض. اللقاحات طريقة آمنة وفعالة لوقاية طفلك من الإصابة بمرض شديد بسبب المرض الحقيقي. من خلال التطعيم، يتعلم الجهاز المناعي لطفلك كيفية التعرف على الجراثيم الخطرة. يمكن أن تساعد اللقاحات طفلك على تطوير الدفاعات اللازمة لمكافحة الأمراض والبقاء بصحة جيدة .

الكلمات المفتاحية : الجهاز المناعي ,حديثي الولادة,اللقاحات, حليب الام.

Référence bibliographique

Aaltonen, R., et al.(2005), Transfer of proinflammatory cytokines across term placenta. *Obstet Gynecol.*, 106(4): p. 802-7.

Ajjan N.(2009) Base immunologique de la vaccination .La vaccination Manuel Pratique de la vaccination 2009 .édition Masson : 13-15.

Amlan Biswas, TANJA P-O et al. (2012), Nod2: a key regulator linking microbiota to intestinal mucosal immunity. Boston : NIH Public Access, 2012.

Baxter D. 2010; Vaccine responsiveness in premature infants. *Human vaccines* 6: 506-11.

Beaudry, M., & Chiasson, S. (2006). Biologie de l'allaitement: le sein, le lait, le geste: Le sein-le lait-le geste. PUQ.

Bégué .P. (2009) Les principaux vaccins : Indications et modalité d'utilisation La vaccination . Membre de l'Académie nationale de médecine.

Ben-Hur, H., et al.(2005), Transport of maternal immunoglobulins through the human placental barrier in normal pregnancy and during inflammation. *Int J Mol Med*, 16(3): p. 401-

Bonhoeffer J, - Immunisation of premature infants - *Arch Dis Child*, 2006;91: 929 – 935.

De Wit D, Tonon S, Olislagers V, Goriely S, Boutriaux M, Goldman M, et al.(2003) Impaired responses to toll-like receptor 4 and toll-like receptor 3 ligands in human cord blood. *J Autoimmun.*21(3):277-81.

Durandy, A. (1997) Development of the immune system. *Infect Dis Obstet Gynecol*, 5(2): p. 93-7.

Förster-Waldl E, Sadeghi K, Tamandl D, Gerhold B, Hallwirth U, (2005) Rohrmeister K. Monocyte toll-like receptor 4 expression and LPS-induced cytokine production increased during gestational aging. *Pediatr Res.*58(1):121-4.

FUJIMURA K.E., SLUSHER N.A. et al.(2011) Role of the gut microbiota in defining human health. California, San Francisco : NIH Public Access.

Gandeme V. Déficit immunitaire de l'enfant Institut Mère-enfant, annexe pédiatrique,Hôpital sud de Rennes. Cours s'adressant aux étudiants en médecine du second cycle.

Grénier B, Gold F,(1986) : infections néonatales : développement et maladies de l'enfant. *Edition Masson*. P 599-603.

Griffin DO,(2011) Rothstein TL. A small CD11b(+) human B1 cell subpopulation stimulates Tcells and is expanded in lupus. *J Exp Med.*;208(13):2591-8.

Haase C1, Yu L, Eisenbarth G, Markholst H,(2010) Antigen-dependent immunotherapy of non-obese diabetic mice with immature dendritic cells. *Clin Exp Immunol.*;160(3):331-9..

Hannet I, Erkeller-Yuksel F, Lydyard P, Deneys V, DeBruyère M,(1992). Developmental and,maturational changes in human blood lymphocyte subpopulations. *Immunol Today.* ;13(6):215, 218.

Hinton PR, Xiong JM, Johlfs MG, Tang MT, Keller S, Tsurushita N,(2006), An engineered human IgG1 antibody with longer serum half-life. *J Immunol.* 176(1):346-56.

Ivarsson MA, Loh L, Marquardt N, Kekäläinen E, Berglin L, Björkström NK, et al.(2013) Differentiation and functional regulation of human fetal NK cells. *J Clin Invest.* 123(9):3889-901.

Keita MM, Samake M, Coulibaly M, Diallo A,(1988) Ouagadougou F. Les infections materno-fœtales d'origine bactérienne à la maternité Gabrielle Touré. *PUBMED*; 94 :39-42.

Kelly, D. and A.G. Coutts, (2000). Early nutrition and the development of immune function in the neonate. *Proc Nutr Soc.* 59(2): p. 177-85

Klein Klouwenberg P, Bont L , (2008). Neonatal and infantile immune responses to encapsulated bacteria and conjugate vaccines. *Clin Dev Immunol.*2008:628963.

Kristoffersen, E.K.(1996), Human placental Fc gamma-binding proteins in the maternofetal transfer of IgG. *APMIS Suppl.*, 64: p. 5-36.

Lawrence R.A., Lawrence R.M.(2011), Breastfeeding: A guide for the medical professional, 7e éd.,Ed. Elsevier Mosby, Riverport Lane, ,1128 p.

Le Hüerou-Luron.I. (2011)Protéines lactières et développement de l'intestin chez le jeune. Innovations agronomiques ,13-24

Les feuillets du dr Jack Newman- La Leche League France. Comment le lait maternel protège les nouveaux nés. [en ligne] consulté le 03/11/14 www.lllfrance.org/feuillets-du-dr-Jack-Newman/Comment-le-lait-maternel-protège-les-nouveaux-nés.html

Lowrie DB, Whalen RG. (2000) Définition de l'adjuvant selon le National Cancer Institute, DNA Vaccines: Methods and Protocols .Humana Press : 580-585.

Mackroth MS, Malhotra I, Mungai P, Koech D, Muchiri E, King CL,(2011) Human cord bloodCD4+CD25hi regulatory T cells suppress prenatally acquired T cell responses to Plasmodiumfalciparum antigens. J Immunol.186(5):2780-91.

Massi P. (2002) Vaccination : Bases immunologique, indication, efficacité, complication .

Massip P. (2002) Vaccinations: Bases immunologiques, indications, efficacité, complications.Septembre .

Mastelic B, Kamath AT, Fontannaz P, Tougne C, Rochat AF, Belnoue E et al.(2012),Environmental and T cell-intrinsic factors limit the expansion of neonatal follicular T helpercells but may be circumvented by specific adjuvants. J Immunol. 15;189(12):5764-72.

Mc Loughlin R., PhD et al. Influence of gastrointestinal commensal bacteria on the immune responses that mediate allergy and asthma. Dublin : American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, 2011.

McGreal EP, Hearne K, Spiller OB.(2012), Off to a slow start: under-development of the complement system in term newborns is more substantial following premature birth.Immunobiology.;217(2):176-86.

Miermans,Swennen,Levie.(2010) .Vacciner mieux comprendre poure décide.

Mold JE, Venkatasubrahmanyam S, Burt TD, Michaëlsson J, Rivera JM, Galkina SA, etal (2010). Fetal and adult hematopoietic stem cells give rise to distinct T cell lineages in humans.Science.330(6011):1695-9.

Mold, J.E., et al.,(2008) Maternal alloantigens promote the development of tolerogenic fetal regulatory T cells in utero. *Science*. 322(5907): p. 1562-5.

Nussbaum C, Gloning A, Pruenster M, Frommhold D, Bierschenk S, Genzel-Boroviczény O et al.(2013) Neutrophil and endothelial adhesive function during human fetal ontogeny. *J Leukoc Biol*. 93(2):175-84.

Oddy WH, Holt PG, Sly PD et al. (1999) Association between breastfeeding and asthma in 6 year old children: studding of a prospective birth cohort study. *BMJ*; 319:815-19.

Office fédéral de la santé publique (OFSP) .(2017) . Vaccin les enfants.

Olivia Ballard and Ardythe L,(2013) Morrow. Human Milk Composition: Nutrients and Bioactive Factors. *Pediatr Clin North Am*. 60(1): 49–74.

Palmeira, P., et al.,(2012) IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. *Clin Dev Immunol.*, 2012: p. 985646.

Palmer, A.C.,(2011) Nutritionally mediated programming of the developing immune system. *Adv Nutr*. 2(5): p. 377-95.

Patricia Palmeira, Camila Quinello, Ana Lúcia Silveira-Lessa, (2012), Cláudia Augusta Zago, and Magda Carneiro-Sampaio. IgG Placental Transfer in Healthy and Pathological Pregnancies. *Clin Dev Immunol.* ; 2012: 985646.

Phillips, J.H., et al.(2003) Ontogeny of human natural killer (NK) cells: fetal NK cells mediate

Prins, J.R., et al., (2009) Preeclampsia is associated with lower percentages of regulatory T cells inmaternal blood. *Hypertens Pregnancy*. 28(3): p. 300-11.

Sadeghi K, Berger A, Langgartner M, Prusa AR, Hayde M, Herkner K et al.(2007) Immaturity of infection control in preterm and term newborns is associated with impaired toll-like receptor,signaling. *J Infect Dis*.195(2):296-302

Schüller SS, Sadeghi K, Wisgrill L, Dangl A, Diesner SC, Prusa AR et al.(2013) Preterm neonates display altered plasmacytoid dendritic cell function and morphology.*J Leukoc Biol.*;93(5):781-8.

Serres G. (2012) Higher risk of measles vaccine in given at 12-14 months of age. *Clin infect Dis.* 2012; 3: 394-402. Epub .

Siegrist CA , Barrios C , Martinez X , Brandt C , Berney M , , Cordova M , Kovarik J .(1998) Influence des anticorps maternels sur les réponses des vaccins: l'inhibition de l'anticorps mais pas les réponses des cellules T permet de succès des stratégies de début de prime-boost che Influence des anticorps maternels sur les réponses des vaccins: l'inhibition de l'anticorps mais Pas les cellules T. 28 [12]:4138-4148.

Tackoen,(2012).Le lait maternel : composition nutritionnelle et propriétés fonctionnelles ; accepté dans sa version définitive le26 juin 2012

Walker JM, (2010) Slifka MK. Longevity of T-cell memory following acute viral infection. *AdvExp Med Biol.* 0;684:96-107.