

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

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 D'ÉCOLOGIE ET GENIE DE L'ENVIRONNEMENT



## Mémoire de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Biologie

Spécialité : Biologie Moléculaire et cellulaire immunologie approfondie

### Thème

**Les nouveaux-nés prématurés et le développement de leurs  
systèmes immunitaires**

**Présenté par :**

AMIRA Soumia

HASNAOUI Nour El houda

**Devant le jury composé de :**

Président : **Mr. HMISSI.**  
Examineur : **Mme. BOUKAMARA.H**  
Encadreur : **Mr. BOUDENNE .Ismail**

**MA1. Université de Guelma.**  
**MA1. Université de Guelma.**  
**MA1. Université de Guelma.**

Juin 2013

**Sommaire**

Liste des figures  
Liste des tableaux  
Liste des abréviations  
Dédicace  
Remerciement  
Introduction

**PARTI THEORIQUE**

**CHAPITRE 01 : Généralité sur les prématurés et leur développement**

Historique..... 1  
Définition ..... 2  
Taux de naissances prématurées..... 4  
Étiologie ..... 5  
    4.1 Infection et inflammation ..... 5  
        4.1.1 Infections urogénitales maternelles ..... 5  
        4.1.2 Infections sur d'autres sites..... 9  
        4.1.3 Conflit et infection materno-fœtaux ..... 9  
    4.2. Inflammation sans infection ..... 10  
    4.3. Facteurs de risque génétiques ..... 10  
Epidémiologie ..... 12  
Processus biologiques entraînant une naissance prématurée ..... 13  
    6.1. Infection et inflammation ..... 14  
    6.2. Activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien maternel/fœtal ..... 15  
    6.3. Hémorragie déciduale ..... 15  
    6.4. Distension utérine ..... 16  
Les complications éventuelles de la prématurité ..... 16  
    7.1. Les troubles respiratoires ..... 16

## **SOMMAIRE**

---

7.2. Complications digestives .....	17
7.2. Les complications neurologiques .....	17
Développement du système immunitaire chez le fœtus et le nouveau-né.....	19
8.1. Développement de l'immunité cellulaire (lymphocyte T).....	19
8.2. Développement de l'immunité humorale (lymphocytes B).....	23
8.3. Développement de la cellule présentatrice de l'antigène (monocytes et cellules dendritiques).....	25
Vaccination des prématurés.....	25
9.1. Réponse des prématurés aux stimulations antigéniques.....	26
9.1.1 Maturation des réponses immunitaires.....	26
9.2. Réponses aux antigènes du calendrier vaccinal.....	26
9.2.1. BCG.....	26
9.2.2. Diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche.....	27
9.2.3. Vaccin coquelucheux acellulaire.....	27
9.2.4. Haemophilus influenzae b (Hib).....	28
9.2.5. Hépatite B.....	28
9.2.6. Pneumocoque.....	30
9.2.7. Grippe.....	30
9.2.8. Méningocoque du groupe C.....	30
9.3. Tolérance des vaccins chez le prématuré.....	31
Bénéfices santé de l'allaitement maternel.....	32
10.1. Prévention des infections.....	32
10.2. Prévention de l'allergie .....	33
10.3. Prévention de l'obésité.....	33
10.4. Prévention du risque vasculaire.....	34
10.5. Prévention du diabète de type 1.....	35
10.5.1. Les mécanismes physiopathologiques .....	35

## **SOMMAIRE**

---

10.6. Prévention d'autres maladies.....	36
10.6.1. Maladie <i>cœliaque</i> , leucémies et cancers, sclérose en plaques.....	36
10.6.2. Maladies inflammatoires du tube digestif (maladie de Crohn [MC], rectocolite hémorragique [RCH]).....	37

## **Parti Expérimental**

### **CHAPITRE 01 : Matérielle et Méthode**

1. Matériels.....	38
1.1 Matériels humaines .....	38
1.2. Matériels de laboratoire .....	38
2. Méthode .....	38
2.1. Protéine C Réactive .....	38
2.1.1. Principe de la méthode .....	38
2.1.2. Caractéristique diagnostique .....	39
2.2. Bilirubine Totale (BT), Directe(BD), Indirecte(BI) .....	39
2.2.1. Principe de la méthode .....	39
2.2.2. Caractéristique diagnostique .....	41
2.3. Formule Numération Sanguine (FNS).....	41

### **CHAPITRE 02 : Résultat et discussion**

1. Le taux de bilirubine totale .....	42
2. Le taux de bilirubine directe.....	43
3. Le taux de bilirubine indirecte.....	44
4. Le taux de protéine C réactive.....	45
5. Le taux des leucocytes.....	46
6. Le taux des lymphocytes.....	47
7. le pourcentage des Hématocrites.....	48

## *SOMMAIRE*

---

8. Le taux d'hémoglobine .....	49
9. Le taux des Plaquettes sanguines.....	50
Conclusion	
Résumé Français	
Résumé arabe	
Résumé anglais	

# Liste des figures

---

## Liste des figures

<b>Figure 1</b>	Distribution des différentes formes de naissance prématurée.....	3
<b>Figure2</b>	Infection bactérienne ascendante.....	11
<b>Figure3</b>	Processus et médiateurs potentiels de la naissance prématurée.....	14
<b>Figure4</b>	Ictère néonatal à bilirubine indirecte évolution dans le temps .....	18
<b>Figure5</b>	Représentation schématique de la différenciation normale des LT et LB.....	21
<b>Figure6</b>	Le taux de bilirubine totale chez les nouveaux nés a terme et prématuré .....	42
<b>Figure7</b>	Le taux de bilirubine direct chez les nouveaux nés a terme et prématuré.....	43
<b>Figure8</b>	Le taux de bilirubine indirecte chez les nouveaux nés a terme et prématuré.....	44
<b>Figure9</b>	Le taux de Protéine C Réactive chez les nouveaux nés a terme et prématuré.....	45
<b>Figure10</b>	Le taux de leucocytes chez les nouveaux nés a terme et prématuré.....	46
<b>Figure11</b>	Le taux des lymphocytes chez les nouveaux nés a terme et prématuré.....	47
<b>Figure12</b>	Le pourcentage des hématocrites chez les nouveaux nés a terme et prématuré...	48
<b>Figure 13</b>	Le taux d'hémoglobilines chez les nouveaux nés a terme et prématuré.....	49
<b>Figure 14</b>	Le taux de nombre des plaquettes sanguines chez les nouveaux nés à terme et prématuré.....	50

## Liste des tableaux

---

### Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b>	Définition de l'hypoglycémie .....	17
------------------	------------------------------------	----

## Liste des abréviations

---

### Liste des abréviations

**RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin**

**RPM : rupture prématurée des membranes fœtales**

**OMS : Organisation mondiale de la Santé**

**SGA : son âge gestationnel**

**PMA : procréation médicalement assistée**

**VB : vaginose bactérienne**

**PVH : Papillomavirus humain**

**CMV : cytomégalovirus**

**HLA : des antigènes des leucocytes humains**

**HHS : hypothalamo-hypophyso-surrénalien**

**CRH : corticolibérine**

**ACTH : hormones corticotropes pituitaires**

**PEC : Porphyrie érythropoïétique congénitale**

**AG : âge gestationnel**

**PT : toxine pertussique**

**FHA : hémagglutinine filamenteuse**

**PRN : pertactine**

**MGT : moyennes géométriques des taux**

**Hib: Haemophilus influenzae b**

**PRPOMP : Protéine de la membrane externe du méningocoque**

**PRP-T : L'anatoxine tétanique modifié**

**TA : tension artérielle**

**EPA : Acide eicosapentaénoïque**

**RCH : rectocolite hémorragique**

**MC : maladie de Crohn**

**IL : L'interleukine**



## Liste des abréviations

---

**TNF** : Facteur de nécrose tumorale

**TNF- $\alpha$**  : facteur de nécrose tumorale-alpha

**Ac** : anticorps

**Ag** : antigènes

**GR** : globules rouge

**FNS** : numération de formulation sanguine

**LT** : lymphocytes T

**LB** : lymphocytes B

**TCR** : cellules T récepteurs

**CD45RA** : récepteur membranaires CD45

**CD45RO** : marqueur membranaire CD45

**L'IFN** : interféron

**NK** : natural killer

**IgM** : les gènes codant les immunoglobulines de membrane

**BCR** : cellules B récepteurs

**VRS** : virus respiratoire syncytial

**BCG**: Boston Consulting Group

**Ag HBs**: antigène anti hépatite B

**IMC** : indice de masse corporelle

**LDL** : lipoprotéines de petite densité

**L'HMG-CoA** : Hydroxyméthylglutaryl-CoA

**MCH**: Major histocompatibility complex

**DHA** : L'acide docosahexaénoïque

**CD** : cellules de différenciation

**BD** : bilirubine directe

**BT** : bilirubine totale

**BI** : bilirubine indirecte

## Liste des abréviations

---

**CRP** : protéine C réactive

**Abs** : absorbance

**R 1** : réactive 1

**R2** : réactive 2

**EDTA** : Ethylène Diamine Tetracetic Acide.

## **REMERCIEMENT**

*Au terme de ce travail nous tenons à remercier tout d'abord et infiniment notre encadreur **Me BOUDENE Ismail** qui nous a accordé l'honneur de diriger ce travail, sa compétence et ses conseils pertinents ont été pour nous un solide repère et réconfort dans tous les moments.*

*Nos remerciements les plus vifs s'adressent également à **Dr KARICHE et Dr ELHAMZA et Dr BELHADEFE** de nous avoir Fait bénéficier de sa précieuse aide, ses encouragements, ses conseils et ses bonnes humeurs.*

*Nous exprimons également notre reconnaissance à **Mr HIMISSI et Mme BOUKAMMARA**. Qui ont accepté de participer à ce jury et de juger ce travail.*

*Nos remerciements vont également à toutes les personnes qui nous ont aidés de près ou de loin pour la réalisation de ce mémoire.*



# *Dédicace*



*Je dédie ce mémoire a mon unique puissant Dieu « ALLAH », qui ma donner le pouvoir et qui ma éclairer mon chemin pour terminer ce travail*

*Je dédie ce mémoire à ma mère & mon père qui ma donner, après Dieu, la confiance et l'orientation pour que je réussisse ma vie.*

*A ma petite famille, mes collègues et mes fidèles amis qui constituent une bonne image de mon existence.*

*Amira soumia*



# Dédicace

*J ai l'honneur et le plaisir de dédier ce modeste travail à ceux qui ont donné le meilleur d'eux même pour que nous arrivions à ce stade : mes parents et surtout ma mère en mémoire d'un amour éternel.*

## Ma mère

*"Le rayon de ma vie " mon printemps, ma source d'amour pour son soutien dans toutes mes épreuves et l'encouragement à aller de l'avant, pour ses sacrifices jour après jour pour me rendre a ce niveau, sa gentillesse, son dévouement et son soutient moral durant toutes ces années. Que Dieu la protège.*

## Mon père

*Qui a sacrifié pour rendre la mienne pleine de bonheur et de joie et pour sa compréhension et sa patience.*

## A toute ma famille

*surtout : mon oncle Djamel et ma belle tante Aicha .*

## *Mes amies*

*A ma soeur et mon proche amie Amira à  
Imene, Fulla, Chahra, Bouthaina , Nina  
et à mes chère amies de l'équipe de handball ;Nadia  
,Bochra ,Soumia,Nadira,Asma,Ismahene,Hanene, ,Marwa et à  
les filles de bruit Houta, Imene, Salma ,Papicha, Halla et pour  
tous les étudiants de Master 2 surtout Sara, Amina et tous mes  
connaissances .*

*Hasnaoui Nour El Houda*

### **Introduction**

Jusqu'au XVIIIe siècle, la médecine ne se préoccupait que peu de la santé des nouveau-nés et des bébés dans leur ensemble. Aujourd'hui, La conception de la prématurité est en constante évolution et de nombreux points dans cet historique sont en reconsidération sous la lumière des connaissances pathologiques et gynécologiques. **(Dr Pfister, 2010)**

La naissance prématurée spontanée a devenu un problème major pour la santé publique. Le prématuré donc, a besoin d'un suivi méticuleux pour le protéger. La relation entre le bébé et ses parents est ainsi un facteur primordial dans ce suivi. On même temps leur développement incomplet qui apparie nuisant, a représenté un domaine vierge pour les recherches scientifiques. Il a permet de comparer le développement fœtal in-utero et celui du bébé prématuré avec toutes ses caractéristiques et ses compétences. **(PUPIER, 2010)**

La prématurité est la première cause de morbidité et de mortalité néonatales dans le monde. Les principaux risques de la prématurité sont en rapport avec l'immaturation des différents organes. La meilleure connaissance de ces facteurs de risque permet une meilleure prise en charge du nouveau-né prématuré à fin de prévenir les nombreuses complications à court et à long terme.

Nous avons choisi le sujet de la prématurité pour différentes raisons. Certaines d'entre nous par curiosité pour ce domaine en plein développement et mal connu du grand public, d'autres pour étudier le développement du système immunitaire du prématuré et ses défenses.

Cette étude va nous permet de mieux comprendre le développement du système immunitaire et de trouver des réponses pour les maladies liées aux anomalies immunitaires.





# CHAPITRE 01 : généralité sur les prématuré et leur développement

## 1. Historique

Depuis longtemps, il est apparu clair que le pronostic vital d'un nouveau-né s'améliorait au fur et à mesure que sa naissance approchait les neuf mois de grossesse. Hippocrate (460-377 av. J-C), le premier, semble-t-il, constatait que peu d'enfants nés avant sept mois pouvaient survivre.

Pourtant, pendant des siècles, la prématurité, et toute la néonatalogie en général, ne constituait pas une véritable branche médicale pour les praticiens, la qualité d'êtres vivants n'ayant été accordée aux nouveau-nés que très récemment. Ce manque de considération, ajouté à un niveau d'hygiène largement insuffisant et bien entendu une technologie rudimentaire, rendait la mortalité infantile, et notamment périnatale, très importante. Et à plus forte raison pour les bébés qui présentaient le désavantage d'être nés avant terme.

Ce n'est que vers la fin du XVIIIe siècle qu'apparaissent les premiers hôpitaux réservés aux enfants, mais il faudra attendre encore un siècle pour que l'on puisse parler véritablement de médecine pour les enfants : Granger, élève de Pasteur, est en 1879 le pédiatre le plus ancien que l'on connaisse à ce jour. C'est à cette époque que les premières couveuses (une simple caisse en bois isolant l'enfant) voient le jour, suite à l'idée ingénieuse d'un accoucheur du nom de Tarnier, d'appliquer à des prématurés une méthode utilisée pour des incubateurs à œufs de poulets. Il exposera même des prématurés dans une couveuse lors de l'Exposition Universelle de 1889 !

C'est ce même Tarnier qui pose les bases essentielles de la réanimation néonatale et des soins aux prématurés : hygiène rigoureuse, isolement des enfants dans une atmosphère humide et à température constante. Ces nouvelles règles permettent une amélioration spectaculaire de la survie des prématurés. En effet, grâce aux couveuses, la mortalité des enfants de moins de 2 kg passe de 66 à 38% entre 1879 et 1882 ! En contrepartie, la rigueur dans l'application de ces règles implique que, durant des années, le prématuré se trouve séparé de ses parents durant de longues semaines. Le handicap biologique évident, qu'il soit surmonté ou pas, se double d'un handicap psychique longtemps mal compris. Dans les années 60, quelques praticiens émettent l'idée que ce handicap pourrait provenir du manque de contact initial parents-bébé, conséquence de la séparation à la naissance. La maîtrise relative du risque biologique permet progressivement l'ouverture des services de néonatalogie aux parents, qui sont invités à prendre « contact » avec le nouveau-né, lui faire la toilette, le bain, lui donner le biberon... Les parents sont aujourd'hui de véritables partenaires dans la prise en

charge de leur prématuré, leur amour faisant partie intégrante de son traitement. ( **Veen et al, 1991**).

## **2. Définition**

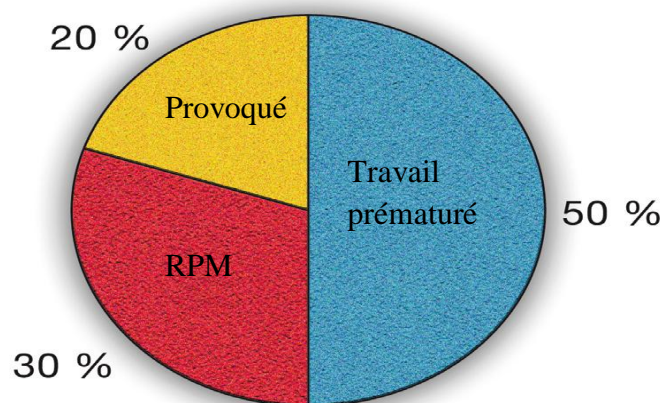
Une grossesse humaine menée à terme dure 40 semaines. Toute naissance avant le terme de 37 semaines révolues mais au moins 22 semaines, quel que soit le poids (mais au moins 500 g) est considérée comme prématurée (Organisation mondiale de la Santé). Bien que toutes les naissances ayant lieu avant 37 semaines de gestation soient définies comme prématurées, la plupart des séquelles et des décès du nourrisson surviennent lorsque l'accouchement a lieu avant 34 semaines. Il est par conséquent souvent pratique de diviser les naissances prématurées en sous-catégories : très grande prématurité, grande prématurité, prématurité modérée et, dans certains cas, prématurité légère.

- ✓ Prématurité, naissance entre 23 et 37 semaines.
- ✓ Prématurité légère, naissance entre 34 et 36 semaines.
- ✓ Prématurité modérée, naissance entre 32 et 34 semaines.
- ✓ Grande prématurité, naissance avant 32 semaines.
- ✓ Très grande prématurité, naissance avant 28 semaines.

Une naissance prématurée peut être spontanée ou provoquée par le médecin. Environ 20 % des accouchements prématurés sont provoqués. Il s'agit de grossesses pour lesquelles le médecin a décidé que le bébé doit naître prématurément en raison de graves complications maternelles ou fœtales, telles qu'une pré-éclampsie sévère ou un retard de croissance intra-utérin (RCIU). Le travail est alors déclenché médicalement ou le médecin procède à une césarienne (**Marlow et al, 2005**)

### ➤ **Naissance prématurée spontanée**

Selon la classification habituelle, la naissance prématurée spontanée est associée à un travail prématuré ou à une rupture prématurée des membranes fœtales (RPM) (**Di Renzo et al, 2006**) (**Figure.1**). Le travail prématuré correspond à un travail (contractions régulières et maturation du col) qui débute avant 37 semaines complètes de gestation, avec ou sans rupture des membranes fœtales. La RPM correspond à la rupture des membranes fœtales avant 37 semaines de gestation. Elle entraîne très souvent une naissance prématurée. Les naissances prématurées spontanées constituent un problème de santé publique grave et répandu. Dans la suite de cette brochure et sauf indication contraire, le terme « naissance prématurée » fait référence à une naissance prématurée spontanée.



**Figure .1** : Distribution des différentes formes de naissance prématurée (Hollier, 2005).

➤ **Petit poids de naissance**

Un bébé présentant un petit poids de naissance pèse moins de 2 500 grammes à l'accouchement, quel que soit son âge gestationnel. Cela signifie que les bébés présentant un petit poids de naissance ne sont pas toujours prématurés, même s'il existe un lien évident entre poids de naissance et prématurité. Dans les pays développés, la plupart des nourrissons présentant un petit poids de naissance sont prématurés. Dans les pays en voie de développement, la proportion de nourrissons nés à terme présentant un petit poids de naissance est plus élevée en raison de la plus grande prévalence de la malnutrition. Les petits poids de naissance peuvent également être divisés en sous-catégories : très petit poids de naissance et extrême petit poids de naissance (Goldenberg *et al*, 1996).

- ✓ Petit poids de naissance, inférieur à 2 500 g ;
- ✓ Très petit poids de naissance, inférieur à 1 500 g ;
- ✓ extrême petit poids de naissance, inférieur à 1 000 g.

Les bébés présentant un petit poids de naissance peuvent être nés prématurément ou avoir souffert d'un retard de croissance intra-utérin. Un bébé dont le poids est largement inférieur à la norme est qualifié de petit pour son âge gestationnel (SGA). Le poids limite correspond généralement à un poids inférieur au dixième percentile pour l'âge gestationnel. Un bébé SGA est ainsi plus petit que 90 % des bébés du même âge gestationnel. Dans certaines publications, le terme SGA a été défini sur la base de la taille plutôt que du poids. D'autres limites, telles que le cinquième ou le troisième percentile pour l'âge gestationnel, ont également été utilisées.

Un bébé peut être SGA pour des raisons pathologiques ou non. Le retard de croissance intra-utérin (RCIU) correspond à une croissance fœtale anormale. Il peut être causé par de nombreux facteurs qui empêchent la croissance du fœtus. RCIU et SGA sont liés, mais ne sont pas synonymes. Les nourrissons ayant souffert d'un RCIU ne sont pas tous assez petits pour être SGA. Inversement, les nourrissons SGA ne sont pas tous petits en raison d'un RCIU (**Jacson et al, 2004**).

### **3. Taux de naissances prématurées**

Une naissance sur dix est prématurée. Chaque année, environ 13 millions d'enfants naissent prématurément dans le monde. L'incidence de la prématurité est d'environ 11 % en Amérique du Nord, 5,6 % en Océanie et 5,8 % en Europe (**Villar et al, 1994**). Aux Etats-Unis, en moyenne un bébé prématuré naît chaque minute. Depuis 1990, pour des raisons encore mal comprises, le taux mondial de naissances prématurées a augmenté d'environ 14 %. Cette augmentation peut s'expliquer en partie par le nombre plus important de naissances prématurées provoquées, l'amélioration de l'efficacité des techniques de réanimation des grands prématurés, la hausse de l'âge maternel moyen, l'augmentation du recours à la procréation médicalement assistée (PMA) et les gestations multiples liées à ces techniques. Les grossesses simples après fécondation in-vitro présentent également un risque accru d'accouchement prématuré. Cette augmentation est très inquiétante, car les naissances prématurées sont associées à un risque significatif d'affections et de décès néonataux. Le taux des naissances prématurées n'est pas homogène chez les femmes fertiles. Aux Etats-Unis, la prévalence des naissances prématurées est deux fois plus élevée chez les femmes afro-américaines que chez les femmes caucasiennes ou hispaniques. Aux Etats-Unis et au Royaume-Uni, ce taux est compris entre 16 et 18 % chez les femmes d'origine africaine contre 5 à 9 % chez les femmes d'origine caucasienne. Les femmes d'origine africaine courent également trois à quatre fois plus de risques d'accoucher très prématurément que les femmes appartenant à d'autres groupes ethniques. En outre, les causes des naissances prématurées diffèrent en fonction des groupes ethniques. Elles sont le plus souvent dues à un travail prématuré chez les femmes d'origine caucasienne alors que la RPM est la cause la plus fréquente chez les femmes d'origine africaine (**Ananth et Vintzileos, 2006**).

## 4. Étiologie

L'étiologie des naissances prématurées, tout comme les mécanismes conduisant au travail à terme, est mal connue. On pense qu'il s'agit de troubles complexes et multifactoriels provoqués par des facteurs physiopathologiques, génétiques et environnementaux. Le « syndrome du travail prématuré » sous-entend des causes multiples au travail prématuré, parmi lesquelles une infection/inflammation, une distension utérine et des affections vasculaires. Toutefois, nous ignorons encore si le travail prématuré résulte d'un processus physiologique similaire à celui du travail à terme, mais trop précoce, ou s'il s'agit d'un processus pathologique provoqué par un ensemble anormal de signaux (Goldenberg et al, 2008).

### 4.1. Infection et inflammation

Les infections semblent jouer un rôle dans certaines naissances prématurées. Il a été suggéré qu'une infection bactérienne atteignant l'utérus et le liquide amniotique pourrait déclencher une inflammation et par conséquent un travail prématuré ou une rupture prématurée des membranes. Goldenberg et al. ont indiqué que jusqu'à 80 % des femmes qui accouchent avant 30 semaines de gestation présentent des signes d'infection bactérienne du liquide amniotique et/ou des membranes, contre seulement 30 % des femmes qui accouchent après 37 semaines. (Goldenberg et al, 2000)

#### 4.1.1. Infections urogénitales maternelles

On estime que les infections vaginales, telles que la vaginose bactérienne (VB), sont liées aux naissances prématurées. La VB constitue l'infection du tractus génital inférieur la plus courante chez les femmes en âge de procréer. Généralement asymptomatique, elle se caractérise par le remplacement des lactobacilles vaginaux normaux par une flore mixte riche en bactéries anaérobies telles que *Gardnerella vaginalis* et *Mycoplasma hominis*. La VB peut entraîner des pertes vaginales grisâtres présentant une odeur caractéristique de « poisson ». Sa présence au cours de la grossesse est associée à un risque deux fois plus élevé de naissance prématurée. D'autres formes d'infections sont liées aux naissances prématurées, notamment les infections du tractus urinaire qui évoluent en pyélonéphrite (affection rénale), les bactériuries asymptomatiques (présence de bactéries dans les urines) et certaines maladies sexuellement transmissibles telles que l'infection à chlamydia. D'après Andrews et al, les femmes atteintes de chlamydia courent un risque trois fois supérieur d'accouchement prématuré (Andrews et al, 2000). La présence des bactéries *Ureaplasma urealyticum*, *Fusobacterium spp.*, *Trichomonas vaginalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* et

*Haemophilus vaginalis* est également associée à des naissances prématurées. Le rôle du groupe *B. streptococcus* n'a pas été clairement identifié (**Reedy, 2007**).

Les infections virales seraient également associées à des naissances prématurées. Il existe une forte corrélation entre avortement spontané au second trimestre et infection virale des tissus du placenta. D'après une étude récente, l'infection du trophoblaste extra-villeux par le papillomavirus humain (PVH) entraîne la mort des cellules et peut réduire l'invasion placentaire dans la paroi utérine. Ainsi, l'infection par le PVH peut entraîner une anomalie placentaire et est associée à des évolutions défavorables de la grossesse, et notamment à des accouchements prématurés spontanés. Une exposition au cytomégalovirus (CMV) pourrait également être associée à des naissances prématurées (**Gibson et al, 2008**).

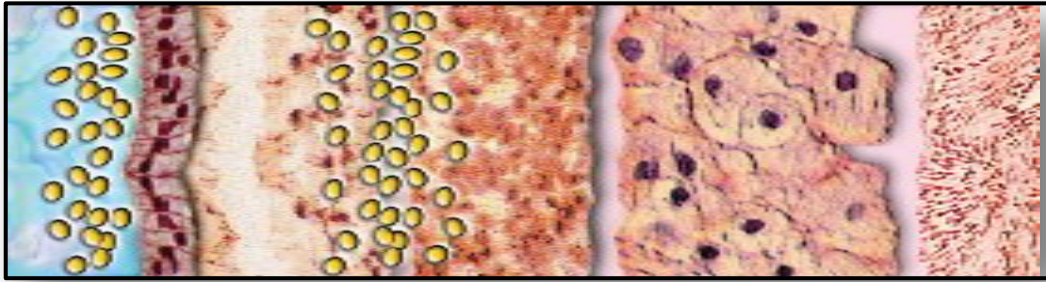
Il existe une forte corrélation entre chorioamnionite (infection des membranes fœtales et du liquide amniotique) et naissance prématurée. Cette corrélation est d'autant plus forte que la naissance est prématurée. Une infiltration inflammatoire des membranes fœtales et de la caduque lors d'un travail prématuré précoce entraîne une augmentation considérable de la production de prostaglandines par ces tissus, ce qui peut provoquer l'accouchement. Il semblerait qu'une infection bactérienne ascendante passant du tractus génital inférieur à l'espace chorion-caduque, puis à la cavité amniotique et au fœtus (**Figure2**) constitue un mécanisme sous-jacent de ce processus. Certains chercheurs estiment qu'un accouchement normal est associé à un processus inflammatoire localisé qui entraîne la libération d'agents utérotoniques. Lors d'une infection ascendante, la cascade inflammatoire serait activée de façon prématurée (**Keelan et al, 2003**). Les membranes faisant généralement obstacle aux infections ascendantes, le développement d'une infection intra-utérine et le travail prématuré constituent des complications courantes de la RPM. Les microorganismes produisent des enzymes, telles que les protéases et les mucinases, qui permettent aux bactéries de pénétrer dans le bouchon muqueux. Ils favorisent ainsi l'ascension de ces dernières. De plus, les bactéries sécrètent des phospholipases à l'origine de la formation d'acide arachidonique, à partir duquel sont produites les prostaglandines. Les prostaglandines sont les principaux médiateurs de l'activité utérine. Elles jouent un rôle central dans la contraction du muscle lisse de l'utérus et dans les modifications biophysiques associées à la maturation du col. Les bactéries sécrètent également des endotoxines qui peuvent entraîner la libération de cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine 1 (IL-1), l'interleukine 6 (IL-6) et le facteur de nécrose tumorale (TNF). Les cytokines pro-inflammatoires stimulent à leur tour l'expression des enzymes par la voie de biosynthèse des prostaglandines (**Vidaeff et Ramin, 2006**). Les microorganismes stimulent également la production de métalloprotéinases matricielles qui

entraînent la rupture des membranes fœtales, la maturation du col utérin et les contractions utérines (**Oliveret Lamont, 2004**).

Mais alors, pourquoi certaines femmes présentant une colonisation bactérienne du tractus uro-génital accouchent prématurément et d'autres non ? La réponse pourrait se trouver dans les variations individuelles de la réponse inflammatoire, qui pourraient contribuer aux naissances prématurées. D'après certaines études, l'activation inflammatoire n'est que modérée dans le cas du travail à terme et très forte dans le cas d'un accouchement prématuré, particulièrement en présence d'une infection intra-utérine. (**Keelan et al, 2003**) L'augmentation de la fréquence des chorioamnionites dans les cas de dilatation prématurée du col, avec ou sans cerclage, suggère que le col utérin constitue un obstacle important pour les infections ascendantes. Le bouchon muqueux, qui s'épaissit après la conception, pourrait jouer un rôle majeur en tant que protecteur immunologique local. Cette hypothèse est corroborée par le fait que la plupart des grossesses arrivent à terme en dépit de la présence initiale de microbes potentiellement pathogènes dans le vagin. La glaire cervicale est en outre une source abondante de protéines et de peptides antimicrobiens. Elle comprend notamment des lysozymes, des lactoferrines, des défensines et des immunoglobulines. Le bouchon muqueux est donc à la fois un obstacle mécanique et un obstacle chimique aux infections qui remontent depuis le vagin (**Hein et al, 2005**).

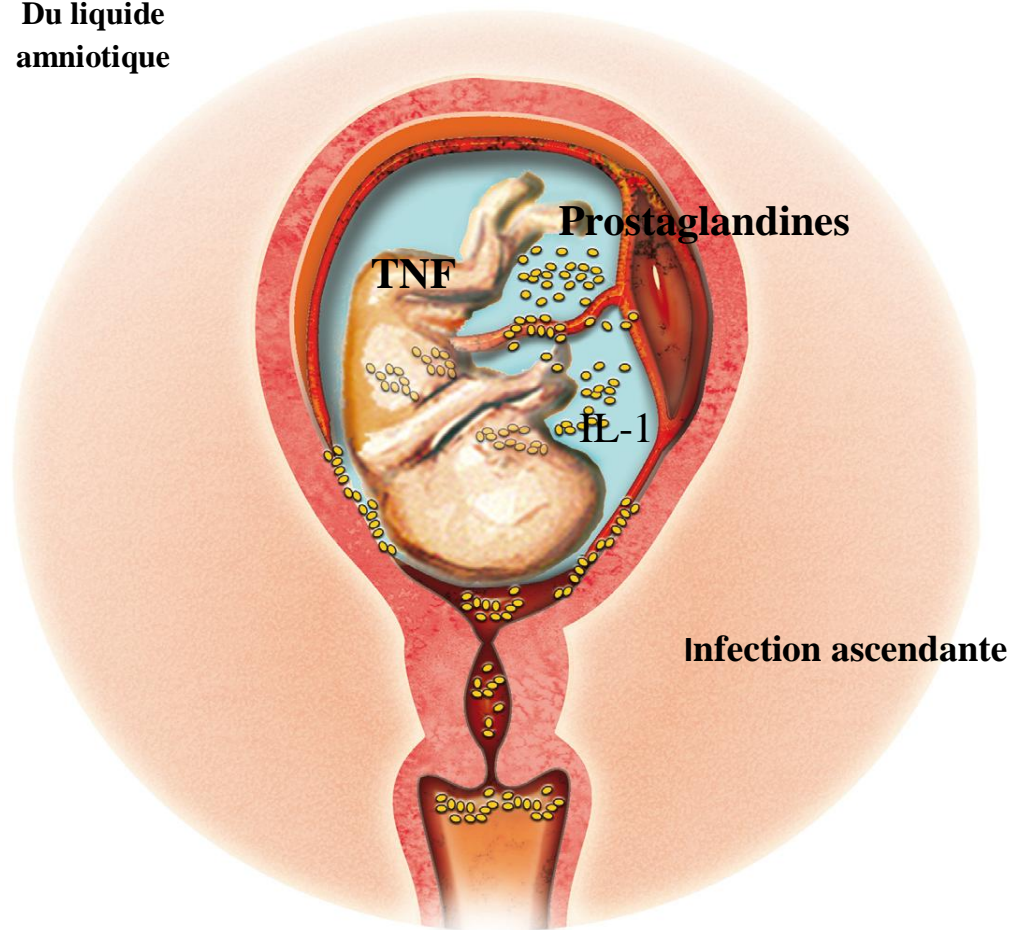


Liquide amniotique      Amnios      Chorion      Caduque      Myomètre



Infection  
Du liquide  
amniotique

Chorioamnionite



**Figure .2 :** Infection bactérienne ascendante. Modifiée à partir de (Goldenberg *et al*, 2000)

#### **4.1.2. Infections sur d'autres sites**

Toute infection, même distante de l'utérus, peut activer un processus anti-inflammatoire qui déclenche une réponse utéroplacentaire et entraîne un accouchement prématuré. Parmi les infections systémiques associées aux accouchements prématurés, on trouve l'appendicite (inflammation de l'appendice, généralement causée par un blocage à l'intérieur de ce dernier), la pneumonie (inflammation des poumons) et les parodontopathies (inflammations de la gencive). Lors d'une infection systémique, des microorganismes envahissent la circulation sanguine et l'utilisent pour atteindre différents organes (**Genco,1992**).

Depuis quelques années, les résultats de plusieurs études tendent à associer parodontopathies et naissances prématurées. Les parodontopathies, ou parodontites, sont des infections à Gram négatif anaérobies de la cavité buccale qui entraînent une dégradation des os et des tissus conjonctifs soutenant les dents. La destruction de ces structures de soutien entraîne des dommages directs aux tissus causés par les bactéries, mais aussi des dommages indirects causés par les cytokines apparaissant dans le liquide gingival en raison de la réponse immunitaire de l'hôte. Les parodontopathies peuvent toucher jusqu'à 50 % de la population et leur incidence chez les femmes enceintes est relativement élevée. En outre, il a été démontré que les parodontopathies sont associées à la naissance de nourrissons SGA (**Boggess et al,2005**).

#### **4.1.3. Conflit et infection materno-fœtaux**

Pour permettre le début et la poursuite d'une grossesse, la réponse immunitaire, qui détruit généralement tout corps étranger, doit faire une exception pour le fœtus. 50 % des gènes fœtaux proviennent du père. En conséquence, le fœtus produit des antigènes paternels qui devraient être détruits par le système immunitaire maternel. En présence d'une infection, la pression immunitaire maternelle peut favoriser l'expulsion du fœtus si l'intérêt reproductif global maternel surpasse l'intérêt du fœtus. Les mères et les fœtus exposés à une infection du liquide amniotique courent un risque de sepsis (infection sanguine) pouvant entraîner le décès. Une infection intra-utérine peut également provoquer une réponse inflammatoire fœtale. Le syndrome inflammatoire fœtal est une affection caractérisée par une inflammation systémique du fœtus et une augmentation de son taux plasmatique d'IL-6. Ce syndrome est associé à une naissance prématurée imminente. Les bébés qui survivent à une naissance prématurée due à une inflammation courent un risque élevé de présenter une affection grave, telle qu'une infirmité motrice cérébrale. Il existe donc des preuves étayant l'hypothèse selon laquelle un déclenchement prématuré du travail permettrait au fœtus de quitter un environnement intra-utérin hostile (**Gotsch et al, 2007**).

#### 4.2. Inflammation sans infection

Une réponse inflammatoire peut également se produire en l'absence d'infection microbienne. On parle alors de réponse inflammatoire stérile. Une réponse inflammatoire localisée dans les membranes semble être associée à une parturition normale. En outre, il a été démontré qu'une réponse inflammatoire stérile suffit à entraîner une RPM et un travail prématuré (**Shim et al, 2004**). Les inflammations liées à une infection et les inflammations stériles entraînent la production d'un grand nombre de récepteurs aux cytokines similaires, mais ces processus de production sont probablement différents. De nombreux stimuli sont capables d'entraîner une inflammation stérile, parmi lesquels l'expression des relaxines. La relaxine est une hormone collagénolytique qui entraîne une augmentation de la production de métalloprotéinases matricielles. Elle stimule la sécrétion des cytokines IL-6 et IL-8 par les membranes, entraînant un effet similaire, mais atténué, à celui d'une infection (**Bryant-Greenwood et al, 2007**).

#### 4.3. Facteurs de risque génétiques

Les chercheurs soupçonnent depuis longtemps une prédisposition génétique maternelle ou fœtale à la naissance prématurée. De nombreuses preuves viennent appuyer cette hypothèse.

- ✓ La récurrence est fréquente chez les femmes présentant un antécédent d'accouchement prématuré (**Winkvist et al, 1998**).
- ✓ Les naissances prématurées répétées tendent à se produire au même âge gestationnel.
- ✓ Une femme elle-même prématurée est plus prédisposée à un travail prématuré spontané et à un accouchement prématuré (**Porter et al, 1997**).
- ✓ Les mères dont une sœur aînée a donné naissance à un enfant prématuré ont un risque plus élevé de 80 % de donner elles-mêmes naissance à un enfant prématuré (**Winkvist et al, 1998**).
- ✓ On sait depuis longtemps qu'il existe une prédisposition ethnique aux naissances prématurées. Ainsi, les femmes afro-américaines sont plus susceptibles d'accoucher prématurément que les femmes hispaniques, qui le sont elles-mêmes plus que les femmes caucasiennes.

Les différences génétiques entre chaque femme, c.-à-d. le polymorphisme génétique, peuvent entraîner des variations dans la production et l'activité de certaines protéines. Les chercheurs ont commencé à évaluer les effets du polymorphisme de gènes candidats sur les naissances prématurées. Ils se sont concentrés sur le polymorphisme des gènes liés à la réponse inflammatoire et immunitaire en raison des preuves de l'implication des

inflammations dans la grossesse et la parturition. La découverte d'un gène spécifique prédisposant les femmes aux accouchements prématurés constituerait une avancée scientifique exceptionnelle. Il serait ainsi possible de mettre au point de nouveaux traitements et d'identifier de nouvelles cibles de prévention (**Adams et al, 2004**).

➤ **Génome maternel**

Un gène candidat significatif associé aux naissances prématurées est le gène codant pour le facteur de nécrose tumorale-alpha (TNF- $\alpha$ ), une cytokine pro-inflammatoire présente dans le liquide amniotique des femmes souffrant d'une infection intra-utérine et accouchant prématurément. D'après plusieurs études, l'homozygotie pour l'allèle le plus rare de ce gène, TNF-2, qui entraîne une augmentation de la production de TNF- $\alpha$ , est associé à une augmentation du risque de naissance prématurée. Certaines études indiquent également que les femmes d'origine africaine porteuses de l'allèle IL-6 et souffrant de vaginose bactérienne présentent un risque d'accoucher prématurément deux fois plus élevé que les femmes d'origine caucasienne. L'effet de l'interaction entre le tabagisme maternel et le polymorphisme génétique a également été étudié (**Aidoo et al, 2001**).

➤ **Génome fœtal**

Le fœtus peut également influencer sur l'évolution de la grossesse. Une étude récente a établi un lien entre grossesses multiples et RPM dans les cas où le premier fœtus né présentait un génotype TNF-2. D'après les chercheurs, lorsque le fœtus le plus proche du col utérin est porteur de l'allèle TNF-2, la concentration de TNF- $\alpha$  au niveau de la surface de la membrane adjacente au col utérin augmente, ce qui facilite la rupture des membranes (**Kalish et al, 2004**).

➤ **Génome paternel**

Les effets génétiques du génome paternel n'ont pas été clairement identifiés. Il a été démontré qu'un changement de partenaire entre les deux premières naissances augmente le risque de mortalité néonatale, de naissance prématurée et de petit poids de naissance pour le second enfant. L'augmentation du risque de naissance prématurée a été attribuée au changement de style de vie maternel plutôt qu'à des modifications génétiques ou à des antigènes paternels différents (**Vatten et Rolv, 2003**). Les résultats d'une autre étude suggèrent que l'effet du changement de père dépend de l'évolution de la grossesse avec le partenaire précédent et corroborent l'hypothèse selon laquelle le partage des antigènes des leucocytes humains (HLA) parentaux pourrait être lié à un accouchement prématuré. Ce résultat est cohérent avec le fait que la reproduction consanguine est associée à de graves problèmes de reproduction. Il est maintenant admis que pour éviter le rejet du fœtus, qui porte des alloantigènes, une mère doit

développer une tolérance immunologique. Bien qu'elle soit encore mal comprise, cette tolérance est probablement initiée par une stimulation immunologique fœtale (via celle du père). Le partage des antigènes des systèmes HLA parentaux entraîne une stimulation antigénique inadaptée et l'échec de l'établissement d'une tolérance immunitaire maternelle, ce qui pourrait entraîner une évolution défavorable de la grossesse (**Changing ,2000**)

➤ **Interaction entre les gènes et l'environnement**

Certaines études suggèrent que plusieurs facteurs génétiques et environnementaux pourraient influencer sur le risque de naissance prématurée de manière indépendante ou conjointement. La part jouée par les gènes est encore controversée. Bien que certaines mutations génétiques augmentent le risque de naissance prématurée, de nombreuses femmes porteuses de ces mutations accouchent à terme. C'est pour cette raison que l'on estime que certains stimuli environnementaux sont nécessaires à une expression clinique de ces mutations. Par exemple, certaines femmes enceintes et leur fœtus sont programmés génétiquement pour produire de fortes concentrations de médiateurs pro-inflammatoires. Ils sont alors plus susceptibles de franchir le seuil entraînant un travail prématuré en réponse à des facteurs environnementaux que ceux produisant de faibles taux de ces médiateurs. Des recherches complémentaires sur les facteurs de risque génétiques pour les naissances prématurées sont nécessaires, car la plupart des études menées jusqu'à présent sont peu représentatives et ne sont donc pas concluantes. (**Genc, 2007**)

## **5. Epidémiologie**

Les prématurés, toutes catégories confondues, représentent entre 7% et 8% du total des naissances en Suisse. Il s'agit donc d'un réel problème de santé publique pour lequel la connaissance de données statistiques à jour concernant la mortalité et la morbidité à long terme est primordiale, étant donné que c'est elle ainsi que les règles d'éthiques et de déontologie qui vont déterminer la prise en charge de l'enfant (**Vollenweider et al, 2004**).

Depuis le début des années 90, on a observé une augmentation non négligeable de la grande prématurité (<33 SA) et de la très grande prématurité (<28 SA). Il y a plusieurs raisons à ce phénomène, le facteur le plus important étant évidemment l'amélioration de la prise en charge périnatale des prématurés, mais il faut également noter l'effet d'une amélioration dans l'enregistrement des naissances prématurées qui sont désormais répertoriées

systématiquement ainsi que l'augmentation des grossesses multiples. Une meilleure prise en charge périnatale a permis de réduire les taux de mortalité chez les prématurés et repousser les limites de viabilité ( un cas de prématuré ayant moins de 22 SA à la naissance est répertorié), mais a également fait surgir de nouvelles questions dues aux forts taux de morbidité chez les grands prématurés qui représentent les 50% de la mortalité périnatale et 50% des infirmités motrices cérébrales de l'enfance (**Vollenweider et al,2004**).

Avant tout, il est important de se rendre compte des proportions que représentent les différentes catégories de prématurés. La prématurité moyenne (entre 33 et 36 SA) représente 80% des prématurés. Ces enfants ont en grande partie un pronostic favorable, puisque 95% survivront et seuls 5% auront des séquelles. Les grands prématurés (entre 28 et 32 SA) et les très grands prématurés (entre 24 et 28 SA) ont un pronostic moins favorable qui dépendra notamment de l'âge gestationnel, le pronostic étant d'autant moins favorable que l'âge gestationnel est bas (les séquelles peuvent atteindre 15 à 30% des survivants chez les très grands prématurés). Pour ces deux dernières catégories, les progrès dans la prise en charge périnatale ont été très importants dans les trente dernières années (**Vollenweider et al, 2004**).

## **6. Processus biologiques entraînant une naissance prématurée**

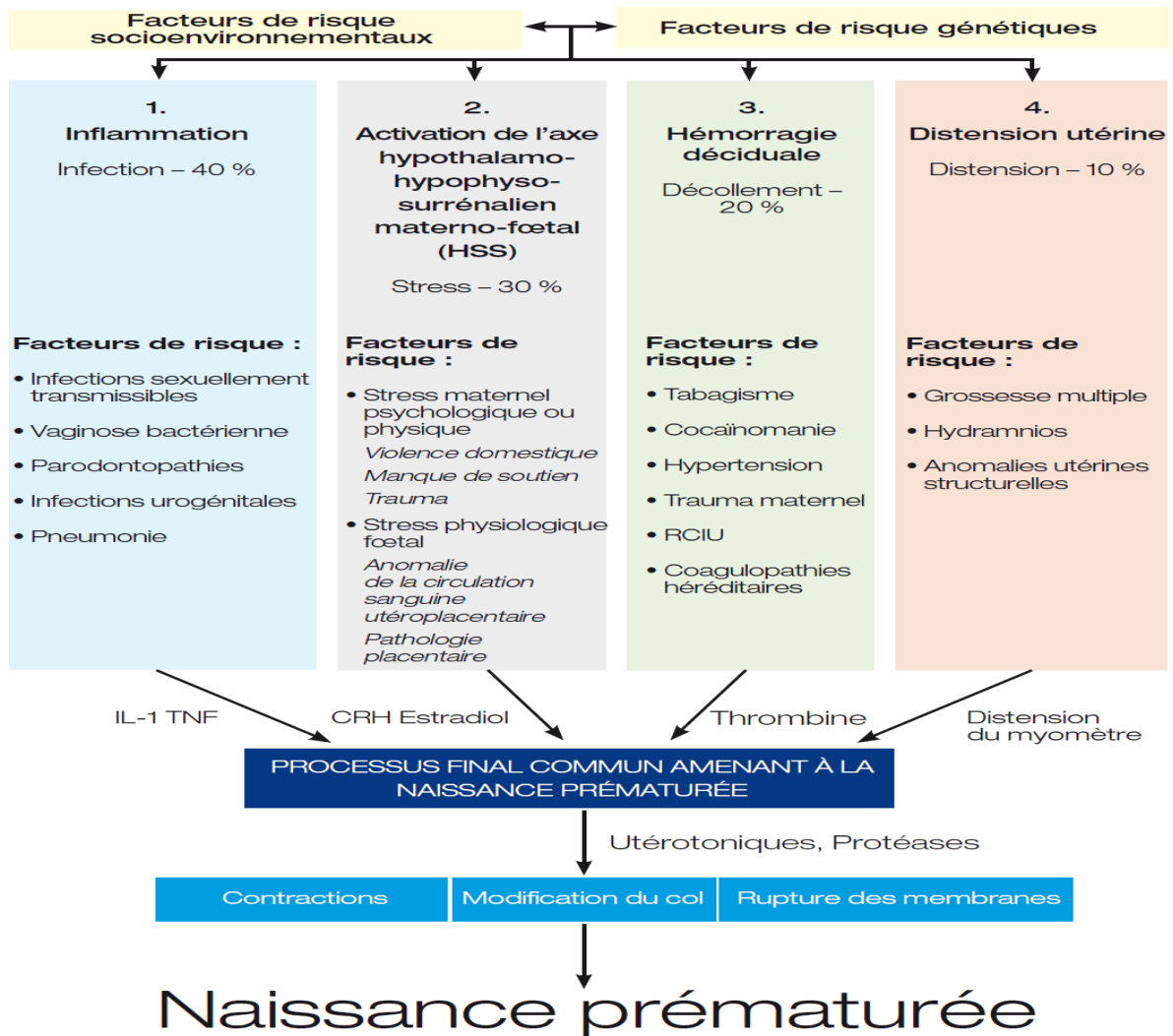
Les études relatives à l'épidémiologie et à la pathophysiologie du travail prématuré suggèrent quatre processus biologiques pouvant entraîner une naissance prématurée.

- ✓ Infection et inflammation
- ✓ Activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) maternel/fœtal
- ✓ Hémorragie déciduale (saignement)
- ✓ Distension utérine

Les facteurs de risque de naissance prématurée sont souvent à l'origine des processus pathogéniques entraînant la naissance prématurée. Chacun des quatre processus aboutit à un processus final commun entraînant des contractions utérines, une dilatation du col, une rupture des membranes et enfin un accouchement prématuré. Plusieurs processus peuvent se produire simultanément chez une femme enceinte. Les quatre processus pathogéniques entraînant une naissance prématurée comportent chacun un ensemble unique de médiateurs biochimiques (**Figure3**). Un cinquième processus potentiel serait la sensibilité aux toxines environnementales (**Wang et al, 2001**)

## 6.1. Infection et inflammation

Les inflammations causées par une infection urogénitale maternelle ou une infection systémique sur un autre site sont responsables d'environ 40 % des naissances prématurées. Le mécanisme de la naissance prématurée pourrait impliquer l'activation de cytokines, notamment l'interleukine-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) et TNF- $\alpha$ . Les cytokines stimulent la synthèse de prostaglandines et augmentent également la production de métalloprotéinases matricielles et d'IL-8, entraînant ainsi la rupture des membranes fœtales et la maturation du col utérin. (Davari et al, 2005)



**Figure .3 :** Processus et médiateurs potentiels de la naissance prématurée (Tekesin, 2005)

## **6.2. Activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien maternel/fœtal**

L'activation prématurée de l'axe hypothalamo-hypophyse-surrénalien (HSS) maternel ou fœtal en réponse à un stress maternel ou fœtal serait responsable d'environ 30 % des naissances prématurées. Le stress maternel peut être physique et psychologique. La prévalence des naissances prématurées est supérieure chez les femmes non mariées, à faibles revenus ou vivant des épreuves stressantes (victimes de racisme ou de violences domestiques, par exemple). Le stress fœtal peut être provoqué par des anomalies de la fonction placentaire (**Goldenberg et al, 1998**).

Le stress augmenterait le risque d'accouchement prématuré en stimulant la production de corticolibérine (CRH). Chez la mère et son fœtus, la CRH est le médiateur de la sécrétion d'hormones corticotropes pituitaires (ACTH) qui stimulent à leur tour la sécrétion maternelle et fœtale du cortisol surrénalien. L'élévation du taux de cortisol augmente rapidement la quantité de CRH circulante. Ces taux élevés de CRH stimulent la production de prostaglandines. Les prostaglandines entraînent des contractions (elles agissent comme des utérotoniques directs) et la maturation du col et sensibilisent le myomètre aux effets de l'ocytocine, par exemple. La CRH augmente également la production d'oestrogènes placentaires en stimulant la sécrétion de son précurseur à partir de la glande surrénale fœtale. Les œstrogènes interagissent avec le myomètre et entraînent contractions et modifications du col utérin (**Fonseca et al, 2007**).

## **6.3. Hémorragie déciduale**

L'hémorragie déciduale est un saignement de la caduque (tissu de l'endomètre de l'utérus qui est en contact avec les membranes fœtales et la plaque chorionale). Elle ne se manifeste par un saignement vaginal que dans un petit nombre de cas. Le profil des femmes risquant de souffrir d'hémorragie déciduale diffère de celui des femmes qui accouchent prématurément en raison d'une infection ou du stress. Les femmes à risque peuvent être plus âgées, mariées et instruites. Ce processus est responsable d'environ 20 % des naissances prématurées, particulièrement celles liées à une RPM. Une des raisons possibles de ce saignement est un décollement placentaire (détachement du placenta de la paroi utérine). Les facteurs de risque incluent le tabagisme maternel, la cocaïnomanie, l'hypertension chronique, la pré-éclampsie, un traumatisme maternel, un RCIU et des coagulopathies héréditaires (troubles de la coagulation du sang). Chacune de ces affections est associée à des dommages des artères utérines spiralées (**Nicolaidis, 2007**).



Le processus biochimique menant des saignements décidaux à l'accouchement prématuré est étroitement lié à la production de thrombines. Les thrombines stimulent la coagulation et la formation de caillots. Néanmoins, elles stimulent également la production de protéases capables d'accélérer la maturation du col utérin et d'endommager les membranes fœtales, entraînant une rupture prématurée des membranes. Les thrombines peuvent également avoir un effet utérotonique indirect sur le myomètre et stimuler les contractions (**Berghella et al, 1997**).

#### **6.4. Distension utérine**

Un accouchement prématuré peut être déclenché par une distension mécanique du myomètre causée par une augmentation de la taille de l'utérus que ce dernier ne peut pas compenser. Les facteurs de risque sont les grossesses multiples (jumeaux, triplés ou plus) ou l'hydramnios (liquide amniotique en excès). Ce mécanisme implique la transmission d'un signal produit par la distension mécanique de l'utérus par le biais de structures cellulaires qui à leur tour activent la production de cytokines et de prostaglandines (**To, 2004**).

### **7. Les complications éventuelles de la prématurité**

#### **7.1. Les troubles respiratoires**

Un prématuré sain est exposé au risque d'apnées idiopathiques surtout avant 35 SA dont l'origine est une immaturité des centres nerveux assurant l'automatisme respiratoire. Elles peuvent aussi être secondaires à une cause précise qu'il convient de rechercher : hypothermie, hypoglycémie, hypocalcémie, infection ou convulsion.

##### **➤ L'hypothermie**

Le refroidissement doit être évité dès la naissance du prématuré ; celui-ci doit être installé dans un incubateur et sa température centrale doit être maintenue entre 36°5 et 37°.

##### **➤ L'hypoglycémie (glycémie inférieure à 0,40 g/l):**

Elle est fréquente chez le prématuré en raison essentiellement d'une faiblesse de ses réserves glycogéniques. Elle est très souvent asymptomatique. Elle doit être dépistée systématiquement et traitée par une perfusion de sérum glucose à 10 % et prévenue par une alimentation précoce avant la 2ème heure de vie. (**Nouaili, 2008**)

<b>Glucosémie</b>	<b>g/l mmole/l</b>
nouveau-né à terme	< 0,35 < 1,9
dysmature - Prématuré	< 0,25 < 1,4
enfant	< 0,40 < 2,22

(Valeurs sériques mesurées par la méthode du glucose oxydase)

**Tableau 01:** Définition de l'hypoglycémie (**Kriouile et al, 2008**)

➤ **L'hypocalcémie (calcémie < 2 mmol/l)**

Elle est fréquente chez le prématuré en raison de la faiblesse de son stock en calcium qui se constitue essentiellement au cours du dernier trimestre de la grossesse. Elle est souvent asymptomatique. Elle doit être dépistée par un dosage de la calcémie et corrigée par une supplémentation suffisante en calcium et en vitamine D. (**Nouaili, 2008**)

➤ **L'infection**

- ✓ Le prématuré peut être atteint d'une infection bactérienne materno-fœtale dont il faut faire un diagnostic et un traitement précoce.
- ✓ Il est surtout exposé au risque d'infection nosocomiale d'où la nécessité de travailler dans des conditions d'asepsie rigoureuse, à commencer par le lavage des mains. (**Nouaili, 2008**)

## **7.2. Complications digestives**

- ✓ L'entérocolite ulcéro-nécrosante du prématuré : c'est une pathologie grave qui correspond à une nécrose de la muqueuse intestinale dont l'origine est multifactorielle. Sa prévention réside dans la prévention de l'infection et dans la bonne conduite de l'alimentation entérale (de préférence du lait maternel) laquelle doit être augmentée progressivement.
- ✓ Le reflux Gastro-œsophagien, très fréquent chez le prématuré. Il risque d'entraîner des complications respiratoires ou une œsophagite peptique en l'absence de traitement médical. (**Nouaili, 2008**)

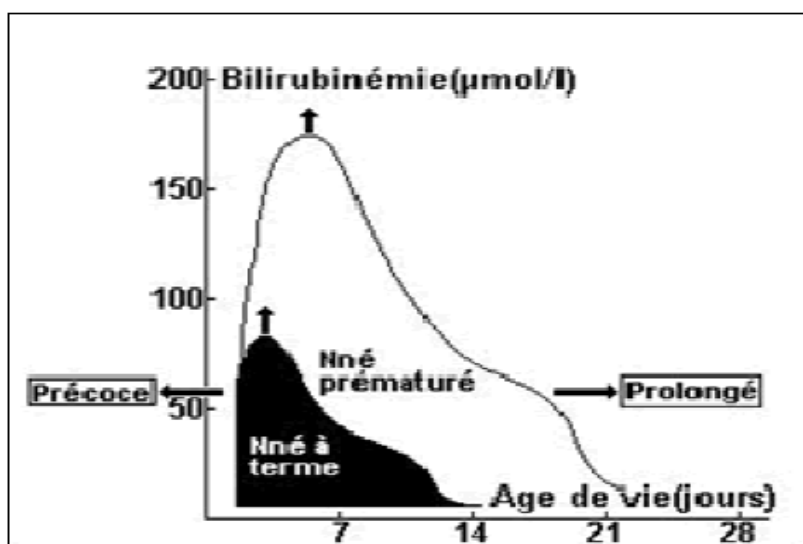
## **7.3. Les complications neurologiques :**

- ✓ L'hémorragie intra ventriculaire est généralement asymptomatique et doit être dépistée par la pratique systématique d'une échographie transfontanellaire.

- ✓ La leuco malacie péri ventriculaire : est généralement asymptomatique et doit être dépistée par la pratique systématique d'une échographie transfontanellaire, d'un électroencéphalogramme et éventuellement une imagerie par résonance magnétique. (Nouail, 2008)

➤ **Les ictères à bilirubine indirecte**

L'apparition précoce d'un ictère avant les 24-36<sup>e</sup> heures de vie, voir dès la naissance, oriente le diagnostic vers un ictère néonatal hémolytique (Figure.4). L'hémolyse étant soit immunologique soit constitutionnelle. (Sabine, 2008)



**Figure .4:** ictère néonatal à bilirubine indirecte évolution dans le temps (Rambaud ,2005)

**Les causes immunologiques**

**1) Les allo immunisations type Rhésus**

L'allo immunisation maternelle et son type sont connus, le plus souvent. Il y a contact du système immunitaire maternel avec les globules rouges fœtaux s'ils sont porteurs d'Ag de surfaces différentes. L'anémie fœtale résulte du passage d'Ac maternels dirigés contre les Ag de surface érythrocytaires fœtaux. (Sabine, 2008)

➤ **Le passage des hématies fœtales dans la circulation maternelle**

Est présent dès le premier trimestre (4%) et le transfert des Ac maternels vers le fœtus, dès le 2<sup>e</sup> mois. La formation de complexe Ag-Ac sur les hématies fœtales dépend du nombre de sites antigéniques et de l'affinité des Ac. La destruction des GR dépend de la quantité d'Ac, de l'avidité des Ac, de la maturité fonctionnelle de la rate fœtale. (Sabine, 2008)

## **2) Les ictères sur incompatibilité ABO**

Dans les immunisations ABO, l'ictère est le symptôme révélateur principal et l'hémolyse ne débute jamais en anténatal. L'ictère est précoce (mais moins que dans l'immunisation Rhésus) et peut être prolongé et sévère. Sa prise en charge justifie fréquemment une photothérapie intensive. L'anémie, elle, se constitue progressivement, parfois à « bas bruit » sans ictère. Sur le plan biologique, le coombs est positif dans un cas sur deux.

La présence d'une incompatibilité ABO associée à un ictère justifie une surveillance en suites de couches de cinq jours puis par la suite, un contrôle clinique à 15 jours de vie ainsi que la réalisation d'une FNS à 1 mois de vie. (Sabine ,2008)

### ➤ **Les ictères hémolytiques « constitutionnels »**

Les ictères par hémolyse constitutionnelle peuvent se rencontrer dans le déficit en G6PD, la sphérocytose héréditaire, la Porphyrie érythropoïétique congénitale (PEC) ou maladie de Gunther. (Sabine ,2008)

## **8. Développement du système immunitaire chez le fœtus et le nouveau-né**

Les différents effecteurs de l'immunité non spécifique et spécifique se développent progressivement durant la vie intra-utérine. Cependant, ils n'ont pas acquis une maturation complète à la naissance ; ceci rend compte de la susceptibilité particulière du nouveau-né et particulièrement du prématuré aux infections bactériennes et virales. La réponse immune spécifique qui prend place dans les organes lymphoïdes secondaires (rate et ganglions lymphoïdes) met en jeu les lymphocytes T responsables de l'immunité cellulaire (cytotoxicité directe des cellules infectées, activation des macrophages et des lymphocytes B), et les lymphocytes B responsables de l'immunité humorale (production d'anticorps capables de neutralisation et d'opsonisation). Cette réponse, spécifique de l'antigène, nécessite une « éducation » préalable des lymphocytes T et B ; elle requiert également une cellule capable de présenter l'antigène (cellule monocytaire/dendritique) aux cellules T effectrices.

### **8.1. Développement de l'immunité cellulaire (lymphocyte T)**

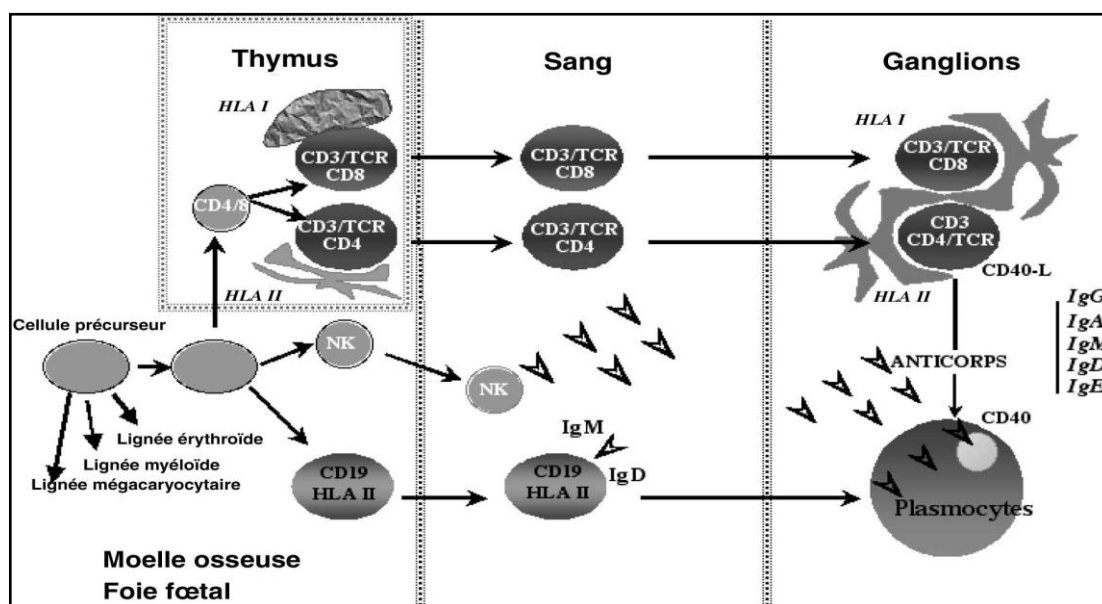
Les cellules souches pluripotentes, à l'origine des différentes lignées hématopoïétiques sont présentes dans le sac vitellin entre 3,5 et huit semaines de développement, où cependant seule une différenciation myélomonocytaire est observée. Des précurseurs lymphoïdes ont été

observés dans la région para-aortique de l'embryon. Le foie fœtal est ensuite le principal organe hématopoïétique (1,5–7,5 mois) relayé à partir du troisième trimestre par la moelle osseuse (Dommergues et al, 1992).

➤ **Colonisation thymique et acquisition des récepteurs membranaires spécifiques**

Les précurseurs des lymphocytes T générés dans le foie fœtal se différencient dans le thymus. La composante épithéliale de cet organe provient des troisième et quatrième poches branchiales qui migrent et fusionnent aux alentours de la huitième semaine. La colonisation lymphoïde du thymus débute dès la dixième semaine (Haynes et al, 1998), les lymphocytes pré-T y étant attirés par des facteurs chimiotactiques sécrétés par les cellules épithéliales. Les cellules épithéliales comme les cellules dendritiques thymiques (d'origine hématopoïétique) jouent un rôle majeur dans l'activation des précurseurs lymphoïdes T par l'intermédiaire des molécules d'histocompatibilité, HLA de classes I et II, qu'elles expriment en membrane. Les cellules précurseur lymphoïdes pré-T acquièrent dans le thymus des récepteurs membranaires spécifiques : une première étape est constituée par la co-expression simultanée des molécules de coopération cellulaire CD4 et CD8, puis du récepteur de l'antigène (*T Cell Receptor* ou TCR) associé au complexe multimérique CD3 (Figure 5). Le récepteur T est un hétérodimère qui permet la reconnaissance spécifique d'un peptide antigénique. Il existe deux types de récepteurs, le récepteur TCR  $\gamma/\delta$  et le récepteur TCR  $\alpha/_{\beta}$  exprimés de façon mutuellement exclusive à la surface des lymphocytes T. Les lymphocytes T portant le TCR  $\gamma/\delta$  représentent une minorité des lymphocytes T du sang périphérique et des organes lymphoïdes (1–5 %) mais sont largement majoritaires dans les épithéliums et les muqueuses. Leur rôle n'est pas exactement connu. Les lymphocytes T exprimant le TCR  $\alpha/_{\beta}$  sont les lymphocytes T majoritaires (95 %) du sang périphérique et des organes lymphoïdes secondaires. Le TCR de type  $\alpha/\beta$  est capable de reconnaître spécifiquement un peptide antigénique présenté par les molécules du système d'histocompatibilité HLA de classe I s'il est co-exprimé avec la molécule accessoire CD8 ou de classe II s'il est co-exprimé avec la molécule CD4. Ultérieurement, les lymphocytes T matures portant le TCR  $\alpha/_{\beta}$  expriment de façon exclusive le récepteur de costimulation CD4 ou CD8. Les lymphocytes T CD4 (65 % des lymphocytes T circulant dans le sang périphérique) sont impliqués dans la coopération cellulaire avec les lymphocytes B (production d'anticorps), les cellules monocytaires/dendritiques (production de cytokines) tandis que les lymphocytes T CD8 (35 % des lymphocytes T circulant) sont impliqués dans la réponse cytotoxique (réponse antivirale et antitumorale). La diversité du répertoire des lymphocytes T, c'est-à-dire la possibilité de générer un très grand nombre de TCR capables de reconnaître spécifiquement un très grand nombre de peptides antigéniques,

est acquise progressivement par des phénomènes de réarrangements aléatoires des gènes codant les différents segments du TCR. Ces réarrangements aléatoires donnent naissance à des lymphocytes T portant indifféremment des récepteurs capables de reconnaître des auto- ou des allo-antigènes. Un processus de sélection intrathymique permet au cours de la vie fœtale la sélection négative des lymphocytes T exprimant un TCR capable de reconnaître un auto-antigène et la sélection positive des lymphocytes T exprimant un TCR reconnaissant un alloantigène (Lobach *et al*, 1999)



**Figure .5 :** Représentation schématique de la différenciation normale des LT et LB (Lobach *et al*, 1999).

➤ **Lymphocytes T matures mais naïfs**

La différenciation intrathymique commence très tôt au cours de la vie fœtale ; l'organisation corticomédullaire du thymus débute à dix semaines et dès 12 semaines de gestation, on observe dans le sang fœtal des lymphocytes T matures CD3-TCR  $\alpha/\beta$  portant les molécules CD4 ou CD8 dans un rapport identique à celui observé chez l'adulte. À la naissance, du fait d'une hyper lymphocytose caractéristique de la première année de vie, le nombre absolu de lymphocytes T CD4 et CD8 est supérieur à celui de l'adulte. Les fonctions prolifératives des lymphocytes T vis-à-vis de mitogènes non spécifiques sont détectées dans le sang du fœtus dès 12 semaines et la capacité de reconnaître et de répondre spécifiquement à un antigène est acquise à la 16e semaine. Un répertoire complet du TCR des lymphocytes T semble acquis à la naissance. La normalité du phénotypage et des fonctions prolifératives des

lymphocytes T permet le diagnostic anténatal par méthode immunologique des déficits immunitaires héréditaires dont la base génétique n'est pas connue (**Splawski et al, 1991**).

Cependant, une caractéristique très importante des lymphocytes T du nouveau-né est le fait que ce sont des lymphocytes naïfs, et non « mémoire », dont la réponse à l'antigène est une réponse de type primaire. À la naissance, les lymphocytes T expriment en majorité le récepteur membranaire CD45RA, caractéristique des lymphocytes T naïfs. L'acquisition du marqueur membranaire CD45RO, caractéristique des lymphocytes T « mémoire », se produit progressivement dans les premières années de vie ; les valeurs observées chez l'adulte sont acquises après la première décennie (**Rabian-Herzog et al, 1992**).

➤ **Production médiocre de cytokines**

La réponse primaire se traduit par une production médiocre de cytokines, de type Th1 (IL-2 et IFN $\gamma$ ) et TH2 (IL-4, IL-10, IL-13) [12-18]. La faible capacité des lymphocytes naïfs à produire ces cytokines a des effets multiples : l'IL-2 est nécessaire à l'amplification de la réponse cellulaire ; l'IFN $\gamma$ , outre son activité antivirale propre, est indispensable à l'activation des cellules monocytaires/dendritiques à produire de l'IL-12, cytokine majeure dans la défense anti-infectieuse ; l'IL-2 et l'IFN $\gamma$  sont également impliqués dans la cytotoxicité *natural killer* (NK) et ce déficit cytokinique peut rendre compte de la médiocre activité NK du fœtus et du nouveau-né ; l'IL-4, l'IL-10 et l'IL-13 jouent un rôle dans la prolifération et la maturation terminale des lymphocytes B et leur défaut de production est un des éléments responsables de la réponse humorale médiocre observée en période néonatale (**Lee et al, 1996**).

**Défaut d'interaction cellulaire et moindre réponse cytotoxique**

À ce défaut de production de cytokines s'ajoute un défaut d'interaction cellulaire. En effet, chez l'adulte l'activation par la reconnaissance de l'antigène des lymphocytes T CD4 auxiliaires entraîne l'expression membranaire transitoire d'une molécule impliquée dans la coopération cellulaire, le CD40 ligand capable d'activer la molécule CD40 présente sur les lymphocytes B et les cellules monocytaires/dendritiques. Chez le nouveau-né, l'expression de cette molécule d'activation est défectueuse (**Fuleihan et al, 1994**) et sa normalisation se fait progressivement dans les premiers mois de vie. Cette anomalie a deux types de conséquences, puisque la molécule CD40 est exprimée sur les cellules monocytaires/dendritiques et sur les lymphocytes B : défaut d'activation des cellules monocytaires/dendritiques résultant en une mauvaise production de cytokines (cytokines proinflammatoires, IL-12) et défaut de coopération cellulaire T/B, résultant dans un défaut de maturation terminale complète des

lymphocytes B qui s'ajoute au défaut de production de lymphokines IL-4, IL-10, et IL13 (défaut de commutation isotypique).

Enfin, les lymphocytes T naïfs CD45RA ont une capacité de réponse cytotoxique moindre que celle exercée par les lymphocytes T « mémoire », ce qui peut rendre compte de la susceptibilité aux infections virales du nouveau-né et surtout du prématuré (**Barbey et al, 1998**).

Ces caractéristiques qui peuvent expliquer un certain degré d'immaturation immunologique chez le nouveau-né ont poussé certains auteurs à utiliser le sang du cordon plutôt que la moelle osseuse dans des situations de greffe HLA partiellement incompatibles afin de limiter la réponse allogénique (**Kogler et al, 1996**).

## **8.2. Développement de l'immunité humorale (lymphocytes B)**

### **➤ Maturation des lymphocytes B et acquisition des récepteurs spécifiques**

Les précurseurs lymphoïdes B sont détectables dans le foie fœtal à sept, huit semaines de gestation. Contrairement à la maturation des lymphocytes T qui intervient dans le thymus, la maturation des lymphocytes B s'effectue dans les organes lymphoïdes primaires (foie fœtal puis moelle osseuse). Le premier marqueur de surface qui signe l'engagement du précurseur dans la lignée lymphocytaire B est l'antigène CD19, spécifique de la lignée B. Puis les lymphocytes B réarrangent les gènes codant les immunoglobulines de membrane, IgM et IgD (*figure 1*). L'IgM de membrane constitue le *B cell receptor* ou BCR, capable, contrairement au TCR, de reconnaître des antigènes natifs sans association aux molécules du système d'histocompatibilité. La diversité du répertoire des immunoglobulines de surface (capacité à générer un grand nombre de BCR capables de reconnaître spécifiquement un grand nombre d'antigènes différents) est acquise comme celle du TCR progressivement par réarrangements aléatoires des gènes codant les différents segments des immunoglobulines, suivis par des événements de sélection négative ou d'inactivation (BCR reconnaissant des autoantigènes) et positive (BCR reconnaissant des alloantigènes). Cette maturation des lymphocytes B débute à 11 semaines de gestation et s'effectue progressivement au cours de la vie fœtale (**Durandy et al, 1990**).

Cependant, l'acquisition d'un répertoire du BCR complet, c'est-à-dire la possibilité de reconnaître tous les antigènes, ne semble pas entièrement acquise à la naissance, comme le suggère par exemple la médiocre production d'anticorps anti-toxoplasme trouvée chez certains nouveau-nés infectés précocement in utero.



Les lymphocytes B matures IgM<sup>+</sup> IgD<sup>+</sup> en nombre normal sont détectables dès 12 semaines dans la circulation fœtale, ce qui permet le diagnostic anténatal des agammaglobulinémies par phénotypage lymphocytaire, lorsque la cause moléculaire n'est pas connue (**Desmots et al, 2001**).

➤ **Production d'immunoglobulines**

La production d'immunoglobulines chez le fœtus normal est difficile à apprécier du fait de l'absence de stimulation antigénique. En cas d'infection, la production d'IgM est détectable dès la 12<sup>e</sup> semaine et celle d'IgG et d'IgA plus tardive (15–20 semaines). À la naissance, les lymphocytes B du nouveau-né produisent essentiellement de l'IgM et ont une capacité réduite de commutation isotypique (c'est-à-dire de produire des IgG et des IgA) comparativement aux lymphocytes B de l'adulte. Ce défaut peut être relié d'une part à l'immaturité intrinsèque des lymphocytes B naïfs, caractérisés par leur phénotype (IgM<sup>+</sup>, IgD<sup>+</sup>, CD5<sup>+</sup> CD27<sup>-</sup>) [30] et d'autre part au défaut des lymphocytes T auxiliaires (production de cytokines et expression du ligand de CD40 défectueuses). Les diverses stimulations antigéniques et la coopération avec les lymphocytes T vont permettre la génération de lymphocytes B mémoire, CD27<sup>+</sup>, capables de réponse secondaire et de production d'IgG et d'IgA. Un pourcentage identique à celui de l'adulte de lymphocytes B portant le marqueur CD27 est atteint après la première année de vie.

Les lymphocytes B dans la première année de vie ont aussi une réponse très diminuée vis-à-vis des antigènes polysaccharidiques, sans que ce défaut soit à l'heure actuelle compris (**Cowan et al, 2001**).

À la naissance, le taux d'immunoglobulines synthétisées par l'enfant est très faible. La production augmente progressivement pour atteindre les taux de l'adulte après la quatrième année. La faible production d'immunoglobulines à la naissance est compensée par le passage actif transplacentaire des IgG maternelles, à partir du troisième trimestre. Cette compensation de fin de grossesse est donc inexistante chez le grand prématuré, particulièrement exposé aux infections bactériennes. Les IgG maternelles disparaissent progressivement au cours des premiers mois de vie, rendant compte de l'hypogammaglobulinémie transitoire du nourrisson, vers l'âge de six mois (**Glover et al, 2004**).

### **8.3. Développement de la cellule présentatrice de l'antigène (monocytes et cellules dendritiques)**

La réponse immune spécifique requiert l'interaction entre la cellule présentatrice de l'antigène qui capture l'antigène, le digère et présente les peptides antigéniques aux lymphocytes T en association avec les molécules du système d'histocompatibilité. Les premières cellules de la lignée monocytaires sont détectées dès la cinquième semaine dans la vésicule vitelline. Leur différenciation ultérieure prend place dans le foie fœtal puis dans la moelle osseuse. À huit semaines, les cellules monocytaires/dendritiques sont présentes dans les organes lymphoïdes secondaires (ganglions lymphatiques et rate) où elles peuvent participer à la réponse immune. Leur capacité à cataboliser l'antigène et à le présenter aux lymphocytes T serait inférieure à celle observée chez l'adulte, en relation avec une diminution d'expression membranaire des molécules d'histocompatibilité de classe II, observation controversée, qui ne semble pas primitive mais secondaire au défaut de production d'IFN $\gamma$  par les lymphocytes T (Stiehm *et al*, 1998).

## **9. Vaccination des prématurés**

Plus encore que les enfants nés à terme, les prématurés sont des enfants à haut risque de contracter des infections. Ce risque accru résulte d'une part de l'immaturité de leur système immunitaire (d'autant plus grande que la prématurité est importante) et d'autre part d'un défaut relatif de transmission des immunoglobulines G maternelles, celles-ci traversant le placenta essentiellement lors du troisième trimestre.

La coqueluche, du fait de sa gravité potentielle doit être prévenue le plus tôt possible chez le prématuré. Il en est de même pour *Haemophilus influenzae b*. Le risque infectieux des prématurés ayant une maladie pulmonaire chronique (dysplasie bronchopulmonaire) est augmenté pour la grippe. Le risque de faire une infection invasive à pneumocoque est également augmenté (Sarlangue *et al*, 2002). On voudrait pouvoir classer les infections à virus respiratoire syncytial (VRS) dans les maladies à prévention vaccinale. Etablir le programme de vaccination des prématurés suppose d'évaluer la réponse aux stimulations antigéniques, et plus spécifiquement celles correspondant aux antigènes vaccinaux, et d'évaluer également leur tolérance (Siegrist *et al*, 2000).

## **9.1. Réponse des prématurés aux stimulations antigéniques**

### **9.1.1. Maturation des réponses immunitaires**

La maturation des réponses immunitaires est un phénomène progressif mais dès le plus jeune âge les enfants sont susceptibles de répondre h des stimulations antigéniques, même si les réponses diffèrent de ce qu'elles sont un âge plus avancé (**Gaudelus et al, 2004**).

La maturation des réponses immunitaires débute dès l'exposition aux antigènes de l'environnement et cette maturation se fait chez le prématuré h la même vitesse que chez l'enfant h terme. Le fœtus peut fabriquer des anticorps de type IgM. Certains antigènes comme ceux des vaccins contre l'hépatite B produits par génie génétique induisent la formation d'anticorps dès la naissance. Les antigènes protéiques sont immunogènes précocement mais les réponses anticorps aux vaccins protéiques n'ont pas les caractéristiques des réponses totalement matures d'emblée. Elles sont en général plus lentes, plus faibles et moins prolongées. Les antigènes polysaccharidiques (haemophilus, pneumocoque) ne sont immunogènes qu'après 18 h 24 mois de vie, et pour cette raison il a Et6 nécessaire de les conjuguer a une protéine pour les rendre immunogènes dès l'âge de deux mois (**Reinert et Gaudelus, 2002**). Les travaux chez les animaux nouveau-nés (souris essentiellement) qui reçoivent a différents âges chronologiques différents antigènes vaccinaux permettent d'affirmer que la vaccination induit des anticorps thymo-dépendants ou T dépendants, qu'il existe une activation préférentielle des lymphocytes CD 4 de type TH 2 (producteurs d'IL4, IL 5, IL10) qui soutiennent activement la production d'IgG 1, d'IgG2 et d'IgE. Il existe par contre une moindre activation des lymphocytes CD 4 de type TH 1 (producteurs d'interféron 7 et de TNF-~z) qui interviennent dans l'élimination de microorganismes et la formation de lymphocytes cytotoxiques CD 8 capable de détruire les cellules infectées. Il existe des arguments pour penser qu'il existe chez le nourrisson humain une orientation préférentielle des réponses immunes de type TH 2(**Barrios et al, 1996**).

## **9.2. Réponses aux antigènes du calendrier vaccinal**

### **9.2.1. BCG**

Dans les pays ou la prévalence de la tuberculose est élevée, la vaccination est pratiquée dès la naissance (programme Elargi de vaccination) dans la mesure ou pour être efficace le vaccin doit être administré avant tout contact avec un bacille tuberculeux. Les données publiées a propos de la vaccination BCG des prématurés concernent avant tout les réactions tuberculiques post BCG (**Sebaghatian et al, 1998**). L'étude de Dawodu ne montre pas de différence dans la positivation des réactions tuberculiques chez 12 prématurés d'âge

gestationnel inférieur à 32 semaines vacciné à la naissance par rapport à 15 nourrissons nés à terme vaccinés dans les mêmes conditions et par rapport à huit prématurés vaccinés quatre à huit semaines après la naissance. (Thayil et al, 1999) ont randomisé 62 prématurés d'âge gestationnel < 35 semaines, le premier groupe a été vacciné à 34-35 et le second à 38-40 semaines d'âge postconceptionnel. La réponse immunitaire cellulaire a été évaluée par le test de Mantoux et un test d'inhibition de la migration lymphocytaire six à huit semaines après la vaccination par le BCG. Il n'a pas été observé de différence entre les deux groupes, qu'il s'agisse du taux de positivité des réactions tuberculiques (80 % vs 80,7 %) de la positivité du test de migration lymphocytaire (86,6 % vs 90,3 %) ou de la présence d'une cicatrice du BCG (90,0 % vs 87,1%). Sebahatian et al trouvent un faible diamètre d'induration chez les prématurés vaccinés à la naissance et un diamètre d'induration plus important chez ceux nés à terme. Dans leur conclusion ces auteurs déconseillent une vaccination de routine par le BCG à la naissance chez les prématurés dont l'âge gestationnel est inférieur à 33 semaines. La vaccination précoce doit être réservée aux milieux à risque (Sebahatian et al, 1998).

### **9.2.2. Diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche**

Différentes études ont montré que des prématurés de 32 à 36 semaines d'âge gestationnel (AG) vaccinés à deux, trois et quatre mois contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche (vaccin coquelucheux à germe entier) et la poliomyélite développent après trois injections des anticorps spécifiques comparables à ceux mesurés chez un groupe témoin d'enfants nés à terme même si les taux sont moindres après la première injection. Chez les enfants nés avant 32 semaines voire à 26 et 27 semaines les taux d'anticorps sont moindres mais semblent suffisants pour assurer une protection, et le risque de contracter tétanos, diphtérie et poliomyélite est devenu faible dans les pays industrialisés (D'Angio et al, 1995).

### **9.2.3. Vaccin coquelucheux acellulaire**

Pistilli et al ont vacciné (trois injections à huit semaines d'intervalle ~ partir de deux mois) avec un vaccin à trois antigènes : toxine pertussique (PT), hémagglutinine filamenteuse (FHA), et pertactine (PRN), 87 prématurés d'AG moyen de 32 semaines et les ont comparés à 83 nouveau-nés à terme. La réponse immunitaire aux trois composants a été chez les prématurés une multiplication par quatre du taux des anticorps anti PT, anti FHA et anti PRN chez respectivement 91, 83 et 91% d'entre eux, tout a fait comparable aux résultats des témoins nés à terme même si les moyennes géométriques des taux (MGT) de ces anticorps étaient plus basses chez les prématurés (Pistilli et al, 1995).

Dans une autre Etude, Schoessler et al ont administré un vaccin coquelucheux a 2 antigènes (PT, FHA) a 50 prématurés d'AG moyen de 30,8 semaines et a 50 nouveau-nés terme. La multiplication au moins par quatre de la concentration d'anticorps a été obtenue chez ces prématurés dans 93,5 % pour la PT et 82,6 % pour la FHA. La encore, les MGT Etaients plus élevées chez les enfants nés h terme que chez les enfants prématurés (**Schoessler et al, 1999**).

#### **9.2.4. Haemophilus influenzae b (Hib)**

Chez des prématurés d'un AG moyen de 28 semaines vaccines par un vaccin antihaemophilus b conjugué a la protéine de la membrane externe du méningocoque (PRPOMP) a deux et quatre mois d'âge chronologique, la réponse anticorps est moindre après 2 doses que chez les nouveau-nés a terme (53 % des prématurés ont un taux d'anticorps supérieur a 1 µg/ml versus 92 % des nouveau-nés h terme).Après administration a deux, quatre et douze mois d'un vaccin conjugué a l'anatoxine tétanique modifié (PRP-T) il existe une réponse anticorps significativement plus basse chez les prématurés d'AG inferieur a 30 semaines après deux doses, alors que les plus de 30 semaines d'AG ne montrent pas de différence par rapport aux nouveau-nés a terme. Cette différence n'est pas retrouvée après trois doses (**Kristensen et al, 1996**). Trois doses de vaccin PRP-T a deux, trois et quatre mois ont permis l'induction de réponses vaccinales chez 72 % des moins de 31 semaines d'AG .Enfin, après trois doses administrées a deux, quatre et six mois il n'est pas retrouvé de différence chez les prématurés (AG < 29 semaines) par rapport aux nouveau-nés h terme, 82 versus 87 % ont un taux d'anticorps supérieur a 1 µg/ml dans l'étude de D'Angio et al(**D'Angio et al,1995**).

#### **9.2.5. Hépatite B**

Lau et al avaient rapporté en 1992 une Etude mettant en Evidence des différences d'immunogénicité en fonction du poids des enfants au moment de la vaccination. Quatre-vingt dix-neuf prématurés de poids de naissance inferieur 1750 g ont reçu trois doses de vaccin ; 57 d'entre eux ont été vaccines alors que leur poids était compris entre 1000 g et 2000 g et 42 alors que leur poids était égal ou supérieur h 2000 g. Chez les 1000-2000 g, 79 % des enfants ont présenté une séroconversion après la 3eme injection avec une MGT des anticorps à 61 mUI/ml contre 91% chez les 2000 g avec une MGT h 262 mUI/ml. Ces résultats étaient nettement inferieurs a ceux observes chez 43 enfants nés a terme (100 % de séroconversion et MGT des anticorps a 679 mUI/ ml). Dans leur conclusion, les auteurs recommandaient de

vacciner les prématurés dont le poids de naissance est inférieur à 1750 g quand ils atteignent le poids de 2000 g (**Laury et al, 1992**).

Un autre travail avait mis en évidence une différence du taux de séroconversion en fonction du poids de naissance chez des prématurés vaccinés contre l'hépatite B en trois doses administrées respectivement à la naissance, entre un et deux mois, et entre six et sept mois. Quel que soit le poids de naissance, après deux doses de vaccins, 25 % des prématurés avaient un taux d'anticorps anti HBs supérieur ou égal 10 mUI/ml. Après trois doses, la séroconversion observée était de 52 % chez les prématurés dont le poids de naissance était inférieur à 1000 g, 68 % chez ceux entre 1000 et 1500 g, et 84 % chez ceux de plus de 1500 g. Dans leur conclusion, les auteurs conseillaient de ne pas vacciner à la naissance les prématurés présentant un risque faible de contamination et dont le poids de naissance est inférieur 1500 g (**Losonsky et al, 1999**).

D'autres Etudes (**Patel et al, 1997 ; Belloni et al, 1998**) ont permis de mettre en évidence le rôle de l'âge postnatal sur l'immunogénicité du vaccin contre l'hépatite B chez les prématurés et les nouveau-nés de faible poids de naissance. Un délai de 7 à 30 jours d'âge chronologique est suffisant pour permettre aux très petits poids de naissance de répondre de façon satisfaisante au vaccin contre l'hépatite B et une prise de poids régulière durant l'hospitalisation est plus prédictive d'une bonne réponse immunologique que le poids de naissance (**Kim et al, 1997**). Ces Etudes concluent que la prématurité en soi plus qu'un âge gestationnel spécifique ou un poids de naissance est prédictive d'une moins bonne réponse au vaccin anti hépatite B à la naissance par rapport à ce qu'elle est chez un nouveau-né à terme et que vacciner à 30 jours quel que soit l'âge gestationnel ou le poids de naissance est le garant d'une bonne protection.

Enfin, neuf à douze mois après avoir reçu les trois doses recommandées du vaccin anti hépatite B, les taux d'anticorps sont protecteurs. Les taux de décroissance des anticorps anti HBs mesurés trois à sept ans après une vaccination complète sont comparables chez les nouveau-nés à terme et chez les prématurés et les concentrations sériques sont protectrices dans les deux groupes (**Kirmani et al, 2002 ; Kesler et al, 1998**).

Le délai d'un mois ou plus souhaitable ne se conçoit que chez les nouveau-nés de mère Ag-HBs négative. Chez les enfants nés de mère Ag-HBs positive il est indispensable d'administrer le vaccin dans les premières heures de vie quel que soit le poids de naissance ou l'âge gestationnel. Chez les enfants de moins de 2000 g, cette première dose ne sera pas comptée dans le programme vaccinal et ces enfants devront recevoir trois doses supplémentaires, la première de ces trois doses étant donnée à un mois (**Saara, 2003**).

### **9.2.6. Pneumocoque**

Dans l'essai vaccinal ayant mis en évidence l'efficacité du vaccin heptavalent antipneumococcique conjugué (**Black et al, 2000**) 1 756 enfants de faible poids (131 de moins de 1 500 g et 17 de moins de 1 000 g) et 4 340 enfants nés avant 38 semaines d'AG (2 971 nés a 36 semaines, 1 180 nés entre 32 et 36 semaines, et 167 nés a moins de 32 semaines d'AG) ont pu être évalués pour ce vaccin. Après trois doses de vaccin les prématurés fabriquent des anticorps vis avis des sept Erotypes vaccinaux avec des réponses comparables a celles des nouveau-nées a terme. Dans cette Etude les prématurés qui recevaient de façon concomitante une combinaison vaccinale contenant un vaccin coquelucheux a germes entiers ont présenté plus de convulsions hyper pyrétiques que les enfants nés a terme (**Shinefield et al, 2002**).

### **9.2.7. Grippe**

Une Etude effectuée en 1992 a compare les réponses humorales et cellulaires a un vaccin antigrippal inactive trivalent chez 45 ex prématurés ayant une maladie pulmonaire chronique de degré variable et chez 18 nourrissons nés a terme 6 et 20 semaines après vaccination. Bien que l'immunité cellulaire ait été trouvée déprimée chez les enfants ayant une maladie pulmonaire chronique a un stade avancé, pratiquement tous les prématurés fabriquent des anticorps visa vis des trois souches vaccinales a un taux protecteur (**Groothuis et al, 1992**).

### **9.2.8. Méningocoque du groupe C**

Slack et al (2001) ont étudié la réponse immunitaire a l'un des vaccins conjugués antiméningococcique C chez 105 prématurés (AG < 32 semaines) comparativement a celle de nouveau-nés a terme, vaccines en trois injections a un mois d'intervalle. Un mois après la troisième dose, 99 % des prématurés avaient des anticorps bactéricides dont la MGT Etait de 398 versus 98 % et une MGT de 300 chez les témoins nés a terme. Ces résultats ont été confirmés dans une étude qui montre par ailleurs que les prématurés ont une réponse moindre que les nouveau-nés a terme a un rappel effectué a l'âge de 12 mois par un vaccin polysaccharidique .Ce rappel avec un vaccin conjugué est absolument nécessaire pour une efficacité à long terme (**Collins et al, 2005**).

### **9.3. Tolérance des vaccins chez le prématuré**

La vaccination du prématuré doit être réalisée sur la face antéro-externe de la cuisse. Dans différentes études, la vaccination des prématurés comparée à celle des enfants nés à terme est généralement bien tolérée et certains auteurs ont même observé moins de réactions chez les prématurés (**Bernbaum et al, 2000**).

Les premières études ne mentionnaient pas d'effets secondaires graves en dehors d'un cas d'apnée dans l'étude de (**D'Angio et al, 1995 ; Botham et al, 1994**) ont rapporté plusieurs cas d'apnée et/ou de bradycardies chez des prématurés de moins de 32 semaines. Sur une population de 97 prématurés rapportent 12 % d'apnées. Le risque d'apnée semble être augmenté par un petit poids de naissance, des antécédents d'apnée ou la persistance d'une oxygène-dépendance. (**Slack et Alen, 1999**) rapportent chez quatre prématurés atteints de maladie pulmonaire chronique des épisodes d'apnée dans les 24 heures suivant la vaccination sans autre cause retrouvée. L'un d'entre eux a nécessité une reventilation. (**Sen et al, 2001**), chez 45 prématurés dont 85 % étaient atteints de maladie pulmonaire chronique ont trouvé 37,8 % d'effets secondaires dont 20 % sévères, essentiellement à type d'apnée et de bradycardie sans corrélation avec le poids de naissance ni l'atteinte pulmonaire (**Shinefield et al, 2002**).

Dans le travail de l'équipe de néonatalogie de l'hôpital Robert-Debré 4,6 % de 86 enfants vaccinés à l'hôpital ont présenté des épisodes d'apnée avec malaise. Il n'a pas été trouvé de différence dans la fréquence des effets secondaires entre les enfants vaccinés par le Pentacoq<sup>®</sup> contenant un coquelucheux à germes entiers (62 enfants) et le Pentavac<sup>®</sup> contenant un coquelucheux à deux antigènes (24 enfants) mais les effectifs sont faibles. Dans cette étude deux enfants ont présenté une entérocolite ulcéro-nécrosante dans les 24 heures suivant la vaccination. (**Pfister et al, 2004**) ont rapporté chez 78 prématurés encore hospitalisés (âge gestationnel moyen : 28 + 2 semaines, poids de naissance : 1 045 ± 357 g) après un vaccin pentavalent contenant un vaccin coquelucheux acellulaire la réapparition ou l'augmentation d'effets cardiorespiratoires chez 47 % des enfants : 15 % ont eu des apnées, 21% des bradycardies, 42 % des épisodes de désaturation. La plupart de ces événements ont une résolution spontanée ou après une brève stimulation. Une ventilation au masque a cependant été nécessaire chez 5 des 78 enfants et une supplémentation en oxygène a été requise de façon transitoire chez 4 des 21 enfants ayant une maladie pulmonaire chronique. Le risque relatif est cinq à huit fois plus élevé chez les enfants ayant une évolution encore instable ou des symptômes cardiorespiratoires persistant au moment de la vaccination.



Ces différentes observations justifient, à notre avis, de mettre en place une surveillance cardio-respiratoire pendant 48 heures lors de la primo vaccination des prématurés nés à moins de 32 semaines d'AG et de faire chaque fois que possible la première injection dans le service de néonatalogie avant la sortie. Les doses suivantes peuvent être administrées sans précaution tous ceux n'ayant pas posé de problème à la première vaccination. Il nous semble prudent de remettre sous monitoring pour la vaccination suivante les prématurés ayant fait une apnée et/ou une bradycardie à la première dose (Lefevre et al, 2003).

## **10. Bénéfices santé de l'allaitement maternel**

L'effet préventif de l'allaitement maternel sur l'apparition ultérieure de maladies est difficile à mettre en évidence. Pour des raisons éthiques évidentes, il est, en effet, impossible de réaliser des études prospectives randomisées comparant l'allaitement maternel et l'alimentation avec un lait artificiel, ce qui induit des biais de recrutement et des variables de confusion : les femmes qui allaitent sont plus volontiers issues de milieux socioculturels plus favorisés et sont plus à l'écoute des recommandations de santé. Les nourrissons allaités au sein sont moins rapidement mis en collectivité que ceux nourris au lait artificiel et donc protégés plus longtemps du risque de pathologies infectieuses contagieuses. En outre, les études rétrospectives se heurtent aux biais de mémorisation concernant la durée précise de l'allaitement maternel et sa nature exclusive ou partielle.

### **10.1. Prévention des infections**

L'observation clinique a, depuis des millénaires, bien mis en évidence que les enfants nourris au sein avaient une mortalité et une morbidité plus faibles que ceux qui n'étaient pas allaités par leur mère ou une nourrice. Jusqu'à l'avènement de la bactériologie, puis de l'hygiène, il était cependant difficile, sinon impossible, de bien évaluer cet éventuel pouvoir de protection, encore moins d'en distinguer les raisons. La première avancée significative, sur ce plan, revient, au début du XX<sup>e</sup> siècle, à un jeune médecin français, M. Tissier. Ayant observé que les nourrissons au sein avaient dans le sel-les, en plus grande quantité que ceux qui n'étaient pas allaités par leur mère, des germes particuliers appelés Bifidus, il a le premier suggéré qu'il y avait peut-être une relation entre cette donnée et le fait que les nourrissons au sein avaient moins de diarrhées aiguës. Tissier a donc, il y a plus de 100 ans, eu l'intuition que le lait de femme avait ce pouvoir de protection parce qu'il favorisait le développement de germes bénéfiques dans l'intestin. Aujourd'hui, les progrès des connaissances ont permis d'identifier, au moins en partie, la nature de facteurs de protection présents dans le lait de

femme et de souligner l'importance de la relation avec la maturation des processus immunologiques de défense du nourrisson (Tissier, 1998).

### **10.2. Prévention de l'allergie**

L'allergie alimentaire est une pathologie fréquente, dont la prévalence dépasse 5 % chez l'enfant d'âge scolaire. De nombreux travaux montrent que la vie intra-utérine et la petite

enfance sont des périodes critiques, au cours desquelles un enfant génétiquement programmé est plus à risque de sensibilisation envers des allergènes de rencontre, comme les allergènes alimentaires. Plusieurs moyens d'intervention sont maîtrisables, et il est notamment possible de reconnaître les enfants à risque, d'éviter l'alimentation artificielle et la diversification alimentaire précoces, et l'exposition au tabac (Rancé, 2003).

### **10.3. Prévention de l'obésité**

Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer cet effet apparemment préventif de l'allaitement maternel vis-à-vis d'une obésité ultérieure. Les nourrissons au sein régulent probablement mieux les quantités de lait qu'ils ingèrent que ceux nourris au biberon ; dans cette dernière situation, les mères surveillent les quantités bues et sollicitent plus leurs enfants. Une dizaine d'études ont d'ailleurs montré qu'à l'âge de 1 an, le poids, l'IMC, mais aussi la taille des enfants nourris artificiellement étaient plus élevés que ceux des enfants nourris au sein, la différence apparaissant à partir du deuxième trimestre et ne disparaissant pas complètement à l'âge de 2 ans (Kramer et al, 2002). Même si certains facteurs de confusion (niveau socioéconomique des mères, plus grande conscience du risque d'obésité chez les mères allaitant leur enfant, âge et modalités de la diversification) sont difficiles à éviter, la croissance staturopondérale plus rapide des enfants nourris d'emblée avec un lait pour nourrissons ou sevrés précocement, est retrouvée dans toutes les études. D'autres mécanismes ont été évoqués. Lucas a montré des insulinémies significativement plus élevées chez les nourrissons alimentés avec des préparations pour nourrissons par rapport à ceux nourris au sein, ce qui pourrait stimuler le développement des adipocytes et l'adipogenèse (Lucas et al, 1994). Les nourrissons allaités au sein semblent mieux apprécier par la suite les aliments nouveaux et les goûts différents ; cela pourrait faciliter une meilleure diversification, au bénéfice des légumes verts et des fruits, et prévenir les phénomènes de néophobie.

À partir d'un groupe d'enfants suivis de 10 mois à 10 ans, Rolland-Cachera suggère un lien entre un apport protéique élevé à l'âge de 2 ans et la précocité du rebond de corpulence, et l'indice de corpulence à 8 ans (Rolland et al, 1995). Par sa plus faible teneur en protéines,

le lait maternel pourrait ainsi contribuer à une prévention de l'obésité, mais ce concept est très controversé. Le rôle éventuel de certains biofacteurs présents dans le lait maternel, hormones ou peptides comme l'insuline, l'hormone de croissance, la somatostatine, l'ocytocine, les facteurs de croissance (insulin-like-growth factor ; facteur de croissance épidermique), le TNF- $\alpha$ , la leptine, dont nous savons qu'ils interviennent dans le métabolisme et/ou la différenciation adipocytaire, reste aujourd'hui incertain. Des travaux récents, concernant la leptine du lait, ne permettent pas de lui attribuer un rôle dans la croissance pondérale précoce de l'enfant ; ses concentrations n'étant pas corrélées avec l'IMC du nourrisson nourri au sein et étant similaires chez les mères minces et obèses (Uysal et al, 2002).

#### **10.4. Prévention du risque vasculaire**

L'hypothèse selon laquelle des facteurs périnataux et, plus particulièrement, le mode d'alimentation initial pourraient influencer le risque vasculaire à l'âge adulte a fait l'objet de controverses depuis les travaux de Barker. Une vingtaine d'études, aux résultats parfois contradictoires, se sont notamment attachées à rechercher une association entre l'allaitement maternel et les valeurs de la tension artérielle (TA) et/ou de la cholestérolémie mesurée au cours de la grande enfance, de l'adolescence ou à l'âge adulte (Barker et al, 1993).

L'observation de concentrations plasmatiques de cholestérol total et de cholestérol-LDL plus élevées chez les nourrissons allaités au sein est probablement liée directement à la concentration élevée du lait maternel en cholestérol. Il semble, en effet, qu'à cet âge l'apport alimentaire en cholestérol soit un déterminant plus important qu'ultérieurement, de la cholestérolémie.

En revanche, l'association de l'allaitement maternel à une cholestérolémie plus basse à l'âge adulte, n'a pas d'explication évidente. Tout se passe comme si des apports élevés de cholestérol à la période initiale de la vie constituaient un stimulus nutritionnel qui enclencherait une « programmation » de la régulation de l'activité de l'HMG-CoA réductase ou des récepteurs du LDL qui persisterait à long terme. D'autres particularités de la composition du lait maternel pourraient également jouer un rôle, telles que la présence d'hormones (hormones thyroïdiennes, leptine...) ou de nucléotides. On ne peut exclure, enfin, l'influence de facteurs de confusion : même si l'âge, l'année de naissance ou le statut social ne paraissent pas jouer de rôle, le mode d'allaitement initial pourrait intervenir sur la corpulence et/ou les préférences alimentaires ultérieures elles-mêmes susceptibles de moduler la cholestérolémie (Owen et al, 2002).

## **10.5. Prévention du diabète de type 1**

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune résultant d'un désordre de la régulation de l'immunité cellulaire, qui aboutit à un processus de destruction des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans pancréatiques par des lymphocytes T. Le rôle protecteur de l'allaitement maternel et/ou la relation entre consommation de lait de vache et diabète de l'enfant restent, à ces jours, controversés.

### **10.5.1. Les mécanismes physiopathologiques**

De multiples mécanismes ont été proposés pour rendre compte du lien supposé entre l'alimentation avec des préparations à base de lait de vache et/ou l'absence ou la faible durée de l'allaitement maternel d'une part, et le risque de diabète, d'autre part.

#### ➤ **Rôle d'une immunisation contre certaines protéines**

Du lait de vache. Parmi les protéines incriminées ont été citées la  $\beta$ -lactoglobuline, la  $\beta$ -caséine, la sérumalbumine et l'insuline bovine. Une immunisation contre l'une ou l'autre de ces protéines pourrait déclencher, à distance, une réaction auto-immune contre la cellule  $\beta$  des îlots de Langerhans du fait d'une séroactivité croisée, qui pourrait résulter d'une similitude de structure entre des protéines du lait de vache et des autoantigènes situés sur les îlots (**Levy et al, 1995**)

#### ➤ **Rôle d'altérations de la barrière intestinale.**

Le « coupable » pourrait être, en fait, non pas le lait de vache mais l'intestin lui-même, en raison d'une altération de la fonction de la barrière intestinale. Il y a bien longtemps que des perturbations de la barrière intestinale sont suspectées chez les diabétiques. En effet, l'association entre maladie cœliaque et diabète est connue de longue date : l'incidence de la maladie cœliaque chez les enfants et adultes atteints de diabète est de 2 à 8 %, contre 0,2 à 0,5 % dans la population générale. Mais même chez des patients ayant un diabète, indemnes de maladie cœliaque, la perméabilité intestinale, mesurée par le rapport de l'excrétion urinaire cellobiose/mannitol, paraît anormalement élevée par rapport à des sujets témoins. C'est également le cas chez le rat bien avant la survenue du diabète. En outre, alors qu'un régime à base de protéines hydrolysées est capable de prévenir la survenue du diabète chez ces animaux, il ne normalise pas la perméabilité intestinale, ce qui suggère que les anomalies de la perméabilité ne sont pas une conséquence du diabète, mais pourraient, au contraire, avoir un rôle causal (**Paronen et al, 2000**).

➤ **Rôle des altérations de l'immunité intestinale.**

Chez des enfants diabétiques sans atrophie velleitaire ni autre anomalie histologique détectable, il a été mis en évidence une activation anormale de l'immunité intestinale, avec une expression accrue de molécules MHC de classe II, de l'interféron- $\gamma$ , et de l'IL-4, dont on sait qu'elle augmente la perméabilité intestinale (Molinié *et al*, 2004).

➤ **Rôle anti-infectieux de l'allaitement et/ou de la flore Colique**

Le risque accru de diabète lors de l'allaitement artificiel pourrait également être une conséquence, non pas d'un effet « diabétogène » du lait de vache, mais, à l'inverse, de la présence d'éléments protecteurs « anti diabétogènes » dans le lait humain. On sait ainsi que le lait humain protège contre des infections intestinales bactériennes par de multiples mécanismes, en particulier parce que la présence d'oligosaccharides non digestibles favorise l'implantation de bifidobactéries dans la flore colique. Le lait humain pourrait donc réduire l'incidence des infections par certains virus connus ou non, et ayant pour cible le pancréas, et donc diabétogènes (coxsackies, rotavirus, autres virus) (Drash *et al*, 1994).

➤ **Rôle protecteur de substrats spécifiques du lait de femme**

L'effet protecteur de la supplémentation en huile de foie de morue suggère un rôle protecteur de la vitamine D et/ou des AGPI n-3. Or, on sait que le lait humain est plus riche en acide eicosapentaénoïque (EPA) et en DHA que le lait de vache. Ce pourrait être un des mécanismes par lesquels l'allaitement au sein pourrait réduire l'incidence du diabète dans certains groupes prédisposés (Molinié *et al*, 2004).

## **10.6. Prévention d'autres maladies**

### **10.6.1. Maladie cœliaque, leucémies et cancers, sclérose en plaques**

Il n'est pas possible de confirmer ou d'infirmer le rôle protecteur de l'allaitement maternel vis-à-vis du risque d'apparition de la maladie cœliaque et/ou de l'intensité de la symptomatologie clinique. Il en est de même pour les leucémies, les cancers, et la sclérose en plaques (Davis, 2001).

### **10.6.2. Maladies inflammatoires du tube digestif (maladie de Crohn [MC], rectocolite hémorragique [RCH])**

L'incidence de la MC a augmenté de plus de 20 % au cours des 15 dernières années dans le nord-ouest de la France, avec une diminution du même ordre de grandeur de l'incidence de la RCH pendant la même période. Plus d'une dizaine d'études ont recherché une influence du mode d'alimentation pendant les premiers mois de vie, en particulier de la présence et de la durée de l'allaitement maternel.

Schématiquement, un peu moins de la moitié des études ont retrouvé un rôle protecteur de l'allaitement, que ce soit pour la MC ou la RCH. Dans une étude cas-témoins pédiatriques du registre Epimad du nordouest de la France, l'allaitement maternel, qu'il soit exclusif ou partiel, constitue un facteur de risque de MC indépendant en analyse multivariée (OR 2,1 ; IC 95 % : 1,3–3,4). D'autres études sont indispensables pour clarifier le rôle de l'allaitement maternel sur le risque d'apparition de MC (**Baron et al, 2005**).



# CHAPITRE 01 : Matérielle et Méthode



## **1. Matériels**

### **1.1. Matériels humaines**

La présence étude a été réalisée sur :

- ✓ 5 nouveau-nés à terme
- ✓ 5 nouveau-nés prématurés

### **1.2. Matériels de laboratoire :**

- ✚ Des tubes à essai sec et EDTA (Ethylène Diamine Tetracetic Acide).
- ✚ Une centrifugeuse
- ✚ Une couteure de type Drew D3.
- ✚ Une SECOMAM de type Basic.
- ✚ Une micropipette
- ✚ Des suraiguë pour le prélèvement du sang
- ✚ Des réactive spéciales pour (CRP ; BT ; BD)

## **2. Méthode**

### **2.1. Protéine C Réactive**

#### **2.1.1. Principe de la méthode**

La protéine C réactif provoque une agglutination des particules de latex couverte avec des AC anti protéine C réactive humaine l'agglutination des particules de latex est proportionnelle a la concentration en CRP et peut être quantifiée par turbidimétrie .

#### **➤ La procédure**

1. Préchauffer le réactif de travail et l'appareille a 37° c
2. Ajuster le SECOMAM à zéro avec de l'eau distillée
3. Pipeter dans la cuve

Réactif de travail	1,0 ml
Etalon	7 µl
Echantillon	7µl

4. Homogénéiser et insérer la cuve dans l'appareil ; mettre le chronomètre en marche
5. Lire l'absorbance à 540 nm à 10 secondes.

➤ **Calculs :**

La concentration en CRP dans l'échantillon est calculée à partir de la formule

$$(\text{Blanc} / \text{Etalon}) * \text{Echantillon} = \text{Résultat} \quad (\text{mg/l})$$

➤ **Les valeurs de référence :**

Sérum adultes : jusqu'à 6 mg/l

### **2.1.2. Caractéristique diagnostique :**

Le CRP synthétisé dans le Foie. Est un des composants de la phase aigüe des plus sensibles, la CRP active la voie classique du complément en réponse à la réaction inflammatoire.

Les niveaux en plasma augmentent énormément au cours d'un infarctus du myocarde, du stress, de traumatisme, d'infection, d'inflammations chirurgicales et des processus néoplasiques.

L'augmentation de la CRP jusqu'à 2000 fois supérieures à la normale se produit dans les premières 24 à 48 heures bien que cette augmentation ne soit pas spécifique.

## **2.2. Bilirubine Totale (BT), Directe(BD), Indirecte(BI)**

### **2.2.1. Principe de la méthode**

Réaction entre la bilirubine et l'acide sulfanique diazoté qui conduit à un composé l'azobilirubine coloré en milieu très acide ou basique.

➤ **Méthode de Bilirubine totale est directe**

Spécimens pédiatrique ou ictérique

Mesurer dans des tubes à essais :	Bilirubine totale		Bilirubine directe	
	Blanc	Essai	Blanc	Essai
<b>Réactif R1</b>	1 ml	1ml		
<b>Réactif R2</b>			1 ml	1ml
<b>Eau distillée</b>	50µl		50µl	
		50µl		50µl
<b>Mélanger</b>				
<b>Spécimen</b>	20µl	20µl	20µl	20µl

- ✚ Bien mélanger et déclencher un chronomètre lors de l’addition du spécimen
- ✚ Lire les absorbances a 550 nm (530-580) contre les blancs
- ✚ **BT** : lecture après ≥ 3 minutes à 37° C ou ≥ 5 minutes à température ambiante.
- ✚ **BD** : lecture à exactement 3 minutes à 37°c ou 5 minutes a température ambiante

➤ **La lecture**

-faire le zéro sur de l’eau distillée et bien égoutté la cuve , lire d’abord tous mes blancs d’une série puis tous les essais en vidant bien la cuve entre chaque tube mais sans rincer a l’eau .

➤ **Le calcul**

$$(\text{Abs. Essai} - \text{Abs. Blanc}) * 530 = \text{Résultat (mg/l)}$$

$$(\text{Abs. Essai} - \text{Abs. Blanc}) * 906 = \text{Résultat (µmol/l)}$$

Pour calculer la bilirubine indirecte :

$$BT - BD = BI$$

➤ **Les valeurs**

Bilirubine totale	mg/l		μmol/l	
	prématuré	à terme	Prématuré	à terme
<b>dans le cordon</b>	<20	<20	<34	<34
<b>0-2 jours</b>	<80	14-87	<137	24-149
<b>1-2 jours</b>	<120	34 -115	<205	58-197
<b>3-5 jours</b>	<160	15-120	<274	26-205

### 2.2.2. Caractéristique diagnostique

La bilirubine est un pigment jaune (produit de dégradation des globules rouges) dont l'accumulation anormale dans le sang et les tissus détermine un ictère ou « jaunisse », qui peut relever de causes très diverses.

Une forte hausse de la bilirubinémie peut être causée par une hémolyse ou une augmentation de la dégradation des globules rouges, donnant une augmentation de la bilirubine libre et conjuguée.

### 2.3. Formule Numération Sanguine (FNS)

FNS est l'analyse des composants du sang. Elle est demandée couramment comme un outil permettant le diagnostic ou l'orientation de celui-ci.

Elle procure au médecin de très précieuses données sur l'état général du malade. Elle comporte une analyse qualitative et quantitative des éléments figurés du sang (entre autres les globules rouges, blancs, et les plaquettes).

La FNS donc renseigne sur la quantité (concentration en hémoglobine et les hématocrites, etc..) et la qualité (VGM « Volume Globulaire Moyen » etc..) de ces dernières. Parmi les diagnostics d'orientation que permet la FNS: l'anémie, l'inflammation et l'infection, le déficit immunitaire, et certaines maladies héréditaires du sang.

# CHAPITRE 02 : Résultat et discussion

## 1. Le taux de bilirubine totale

En remarquant à partir d'histogramme que le taux de bilirubine totale(BT) chez les nouveaux né à terme est presque inexistant para port aux taux de bilirubine totale des nouveaux né prématurées. Alor que le taux BT dans le sang des nouveaux nés à terme est estimé à 6 ,76mg/l bien que l'estimation moyenne chez les nouveaux nés prématuré est 162 ,81mg/l.

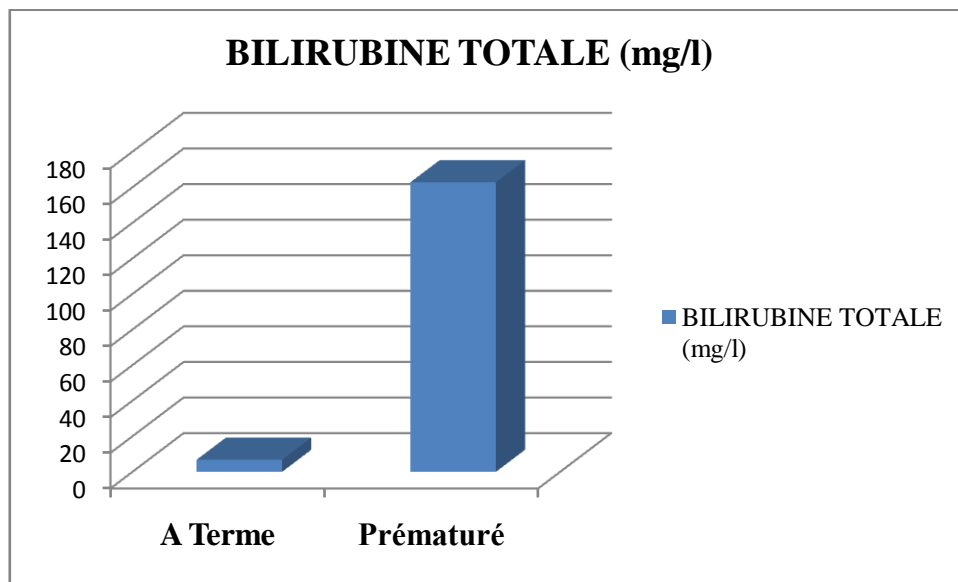


Figure 06 : Le taux de bilirubine totale chez les nouveaux nés a terme et prématuré.

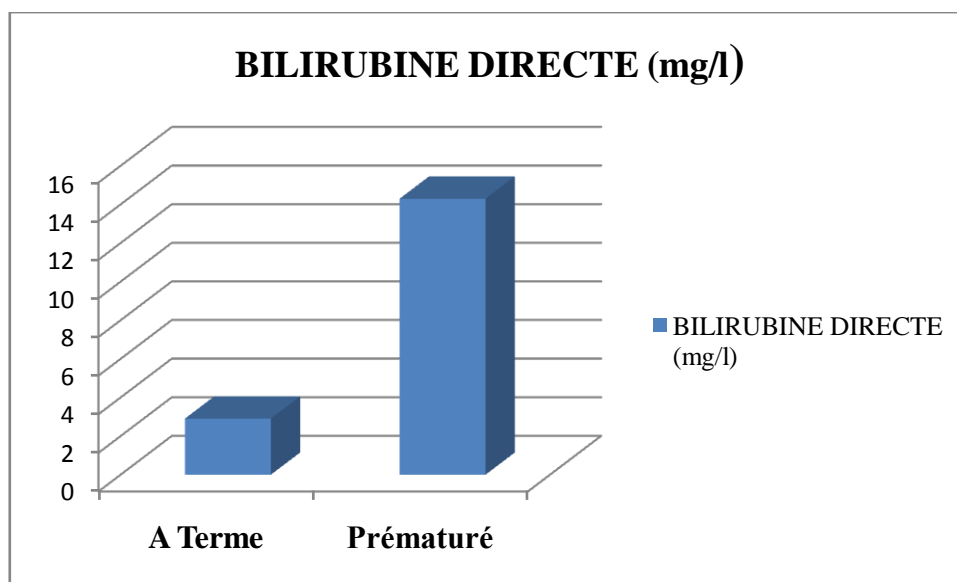
L'ictère simple du nouveau-né, dit physiologique, est fréquent, surtout chez les prématurés, et dû à l'immaturation du foie et au plus faible taux d'albumine de l'enfant. En général peu intense, il apparaît vers le 2<sup>ème</sup> jour après la naissance et disparaît spontanément avant le 10<sup>ème</sup> jour. Sa disparition s'annonce par la coloration des urines, qui, initialement claires, commencent alors à colorer le linge.(Larousse Médical)

L'ictère hémolytique du nouveau-né est un ictère précoce, survenant dans la 24<sup>ème</sup> heure de vie. Il devient rapidement intense et s'accompagne le plus souvent d'une hémolyse (destruction des globules rouges avec anémie) et d'une augmentation du volume du foie et de la rate traduisant la fabrication accélérée de globules rouges. Surtout dû à l'incompatibilité Rhésus, il est devenu plus rare depuis que l'on prévient

cette incompatibilité par l'injection de gammaglobulines anti-Rhésus (anti-D) chez les femmes Rhésus négatif qui viennent d'accoucher d'un premier enfant Rhésus positif. Les hémolyses constitutionnelles, ainsi que les infections bactériennes et virales, sont des causes plus rares d'ictère hémolytique. **(Larousse Médical)**

### 2. Le taux de bilirubine directe

On peut noter à partir d'un histogramme que le taux de bilirubine directe (BD) chez les nouveaux nés prématurés est relativement élevé et qu'il est estimé à 14,13 mg/l par rapport aux taux de BD chez les nouveaux nés à terme qui ont un taux estimé à 2,91 mg/l.



**Figure 07 : Le taux de bilirubine directe chez les nouveaux nés à terme et prématuré**

Ces augmentations du taux de bilirubine directe (conjuguée) dans le sang, beaucoup moins fréquentes que les ictères à bilirubine libre (totale), peuvent être liés à des hépatites infectieuses (colibacille) ou virales (cytomégalovirus, herpès). Dans des cas exceptionnels, elles sont dues à un obstacle sur les voies biliaires, dans le foie ou à l'extérieur (atrésie des voies biliaires extra-hépatiques). On observe alors un gros foie et des selles décolorées blanches. Il existe enfin des maladies très rares, métaboliques (tyrosinémie, galactosémie) ou génétiques (mucoviscidose, par exemple), susceptibles d'entraîner des ictères à bilirubine conjuguée. **(Larousse Médical)**

### 3. Le taux de bilirubine indirecte

De l'observation à l'œil nu de l'histogramme on constate que le taux de bilirubine indirecte (BI) chez les nouveaux né prématuré se trouve en abondance par rapport au taux de BI chez les nouveaux né à terme qu'est estimé à 3,88 mg/l tandis qu'environ 148,68 mg/l chez les nouveaux né prématuré.

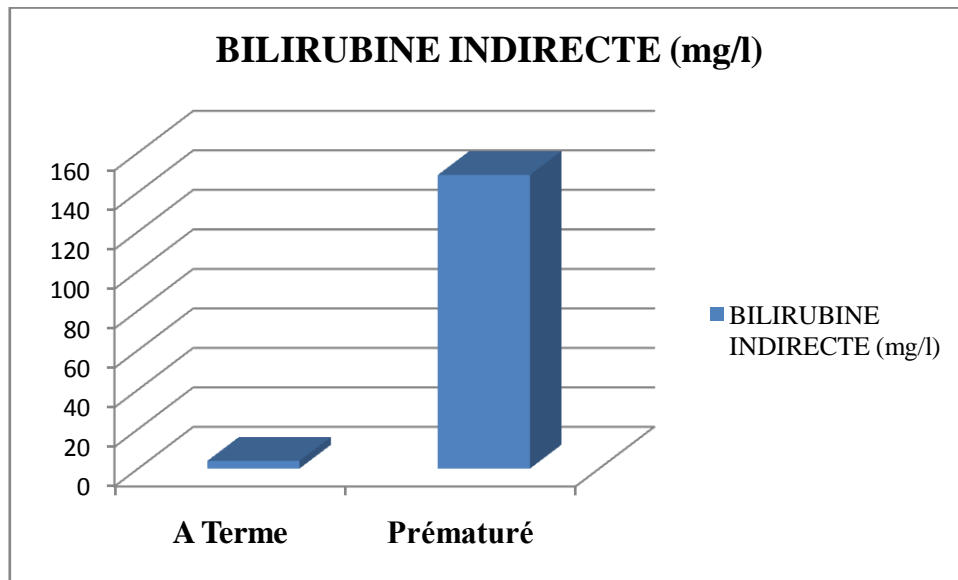


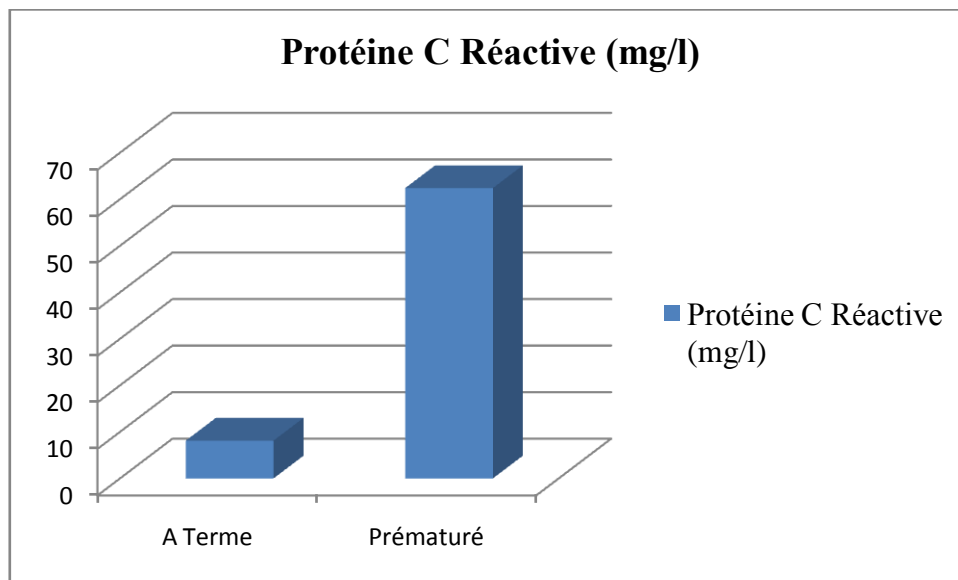
Figure.8 : Le taux de bilirubine indirecte chez les nouveaux nés à terme et prématuré

La bilirubine non-conjuguée (bilirubine indirecte) peut augmenter en cas de destruction accrue des globules rouges (hémolyse) et la bilirubine conjuguée augmente dans le sang lorsqu'il y a un syndrome d'inflammation ou d'obstruction hépatique (hépatite, cirrhose, calculs biliaires) qui empêche l'élimination normale de la bilirubine par la bile. Dans les deux cas, l'accumulation de bilirubine est responsable d'un ictère ou jaunisse. (Philippe, 2013)



#### 4. Le taux de protéine C réactive

D'après l'histogramme on peut noter que le taux de proportion de protéine C réactive (CRP) existant dans le sang des nouveau-nés à terme est très faible 8,12 mg/l par rapport au taux proportionnel de CRP chez les nouveau-nés prématurés 62,4 mg/l.



**Figure.9:Le taux de Protéine C Réactive chez les nouveau-nés à terme et prématuré**

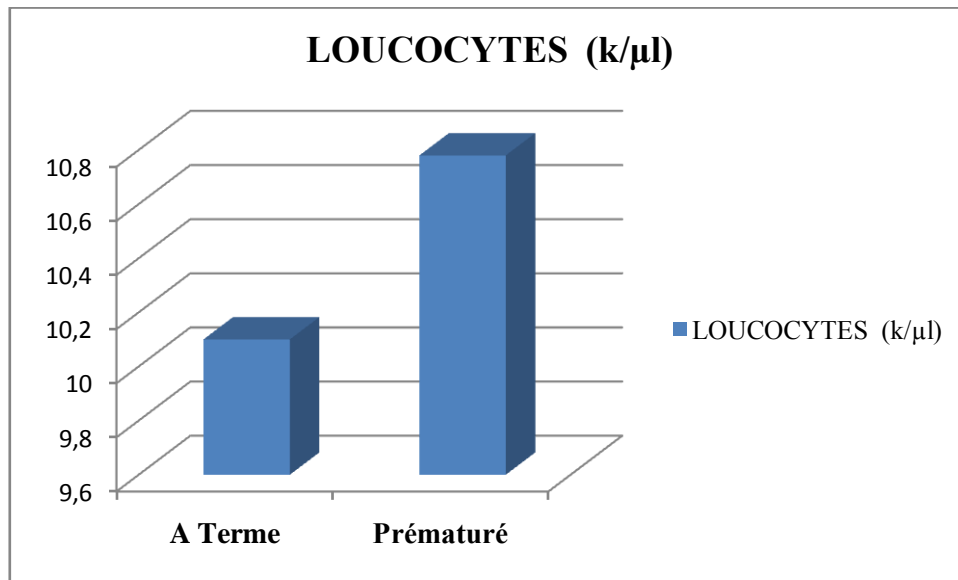
La protéine C-réactive est une protéine de phase aiguë utilisée pour la détection de maladies infectieuses bactériologiques et d'inflammations comme le rhumatisme ou l'arthrite. Le taux de CPR augmente différemment en fonction du type d'infection (virale ou bactériale). (Philippe, 2013)

Le niveau de CPR dans le plasma augmente dans les 6h à 8 h après survenance des événements aigus comme par exemple une infection bactérienne ou un trauma, et atteint sa valeur maximale environ 48h après survenance des événements. Le niveau chute rapidement après l'arrêt des événements déclencheurs, bien que la demi-vie du CPR soit estimée à environ 48h. (Philippe, 2013)

Chez les nouveau-nés est surtout les prématurés le taux de CPR est élevé grâce à l'immaturation du système immunitaire qui n'ont pas la capacité de lutter l'agent pathogènes (virus, bactérie, parasite, champignon ...est)

## 5. Le taux des leucocytes

D'après notre histogramme nous tirons notre attention qu'il y a une différence entre le nombre des leucocytes (les globules blancs GB) chez la catégorie des nouveaux nés prématuré ou le nombre a 10,78 k/ $\mu$ l est qui est élevé para port à l'autre catégorie des nouveaux né à terme qui a un nombre de 10,1k/ $\mu$ l.



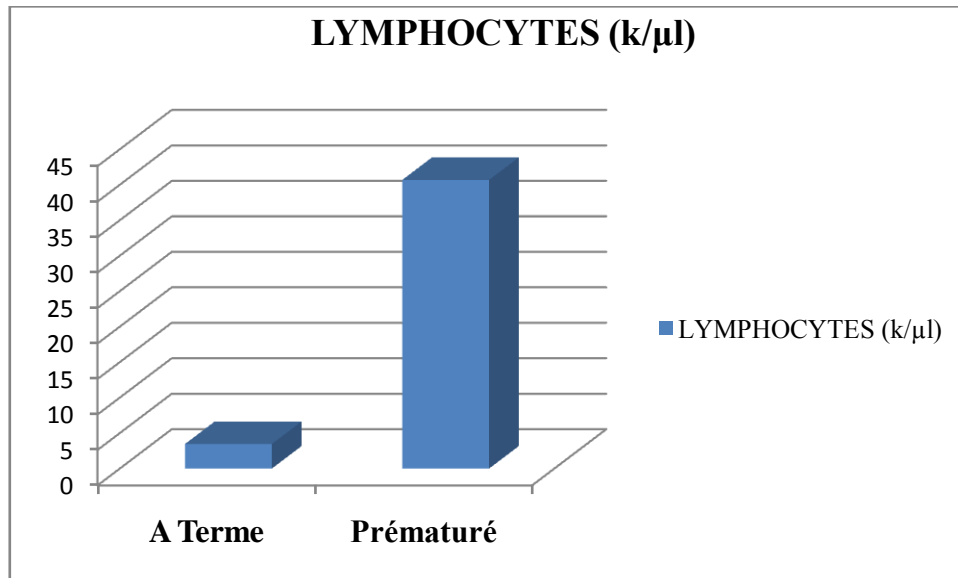
**Figure.10 : Le taux des leucocytes chez les nouveaux nés à terme et prématuré**

On portera une attention particulière au nombre de globules blancs car ce nombre pourrait être anormal s'il y a une infection. Un nombre anormal de globules blancs indique souvent que le corps du nouveau-né combat une infection (**Andrew, 2009**).

Les prématurés ne sont pas encore en mesure de fabriquer convenablement les granulocytes qui jouent un rôle fondamental dans la capacité du système immunitaire à lutter contre les infections. Certains bébés présentant des infections développent ainsi une neutropénie (diminution des globules blancs), ce qui les rend plus vulnérables Ceci est la conséquence du développement progressif du système immunitaire. . (**Pammi et Brocklehurst, 2011**)

## 6. Le taux des lymphocytes

On observe que le taux de lymphocytes des nouveaux né à terme est estime à 3,46 k/ $\mu$ l est cette valeur est très faible par apporta la valeur obtenue chez les nouveaux né prématuré estime à 40,68k/ $\mu$ l.



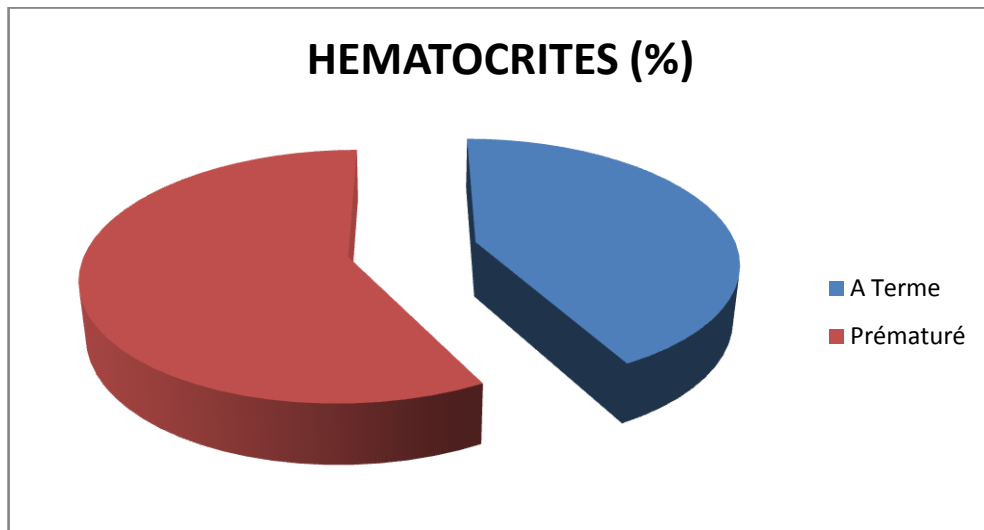
**Figure.11 : Le taux des lymphocytes chez les nouveaux nés à terme et prématuré**

Les lymphocytes, les neutrophiles, et les monocytes. Ces globules blancs combattent les bactéries, les virus ou les champignons qui envahissent le corps pour détruire les infections. Chaque cellule à une apparence différente (**John ,2011**).

Et l'augmentation du nombre des cellules lymphocytaire indique la présence d'infection dans le corps, ce qui a conduit le déclenchement de ces cellules à combattre les infections causées par l'immatunité du système immunitaire chez les nouveaux nés est les prématurés qui sont les plus exposée à l'infection grâce à l'immatunité presque de tous les organes.

## 7. le pourcentage des Hématocrites

Dans cette étude on constate qu'il y a une différence significative entre le pourcentage des hématocrites (HT) dans les deux catégories, alors que le pourcentage dans la catégorie des nouveaux nés à terme est estimé à 50,08 % tan que l'autre catégorie a une pourcentage de 68,66%.



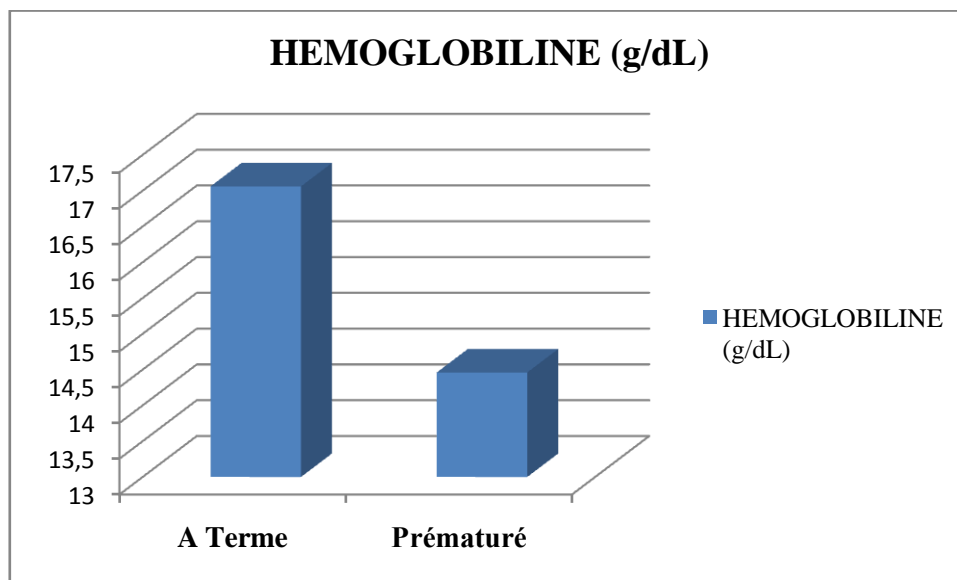
**Figure.12 : Le pourcentage des hématocrites chez les nouveaux nés à terme et prématuré.**

En cas d'anémie physiologique observée chez les nourrissons à terme, la concentration d'hémoglobine baisse entre huit et 12 semaines de vie qui due à une diminution des hématocrites, demeure stable pendant plusieurs semaines, puis augmente progressivement. L'anémie physiologique se présente souvent sans signes. (Faucher, 2002).

Par contre chez les prématurés malades, l'anémie de la prématurité peut être accentuée par une anémie non physiologique, caractérisée par une diminution des hématocrites, une réticulocytopénie, une hypoplasie de la moelle osseuse et des concentrations d'érythropoïétine endogène beaucoup trop faibles par rapport au degré d'anémie. La cause la plus courante d'anémie non physiologique est la perte sanguine, aiguë ou chronique. Une cause courante de perte sanguine postnatale pouvant être évitée est d'origine iatrogène; elle résulte de fréquents prélèvements sanguins (phlébotomies) chez le nourrisson prématuré malade. (Faucher, 2002).

## 8. Le taux d'hémoglobine

Nous pouvons dire à propos de ce histogramme qu'il y a une nette différence entre le taux de hémoglobine(HB) des nouveaux né à terme et qu'est équivalent à 17,06 g/dl alors que le taux de HB chez les nouveaux né prématuré est estime à 14,46 g/dl.



**Figure.13 : Le taux d'hémoglobines chez les nouveaux nés à terme et prématuré**

La diminution d HB conduit à une diminution des globules rouges qui conduit a une anémie on parle d'anémie dès lors que le taux d'hémoglobine d'un nouveau-né est inférieur à 14 g /dc.

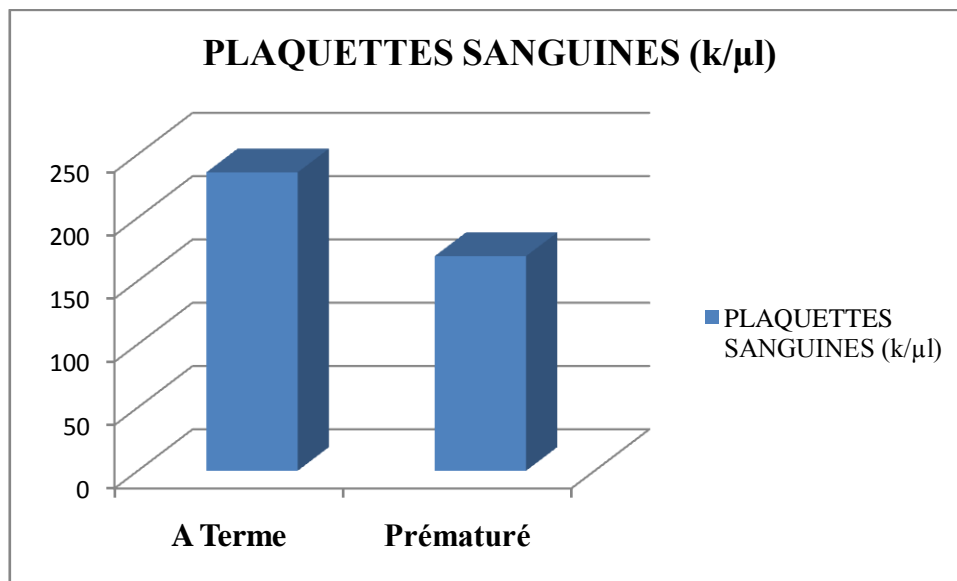
Tant chez les adultes que les bébés, de nouveaux globules rouges sont produits continuellement et les vieilles sont détruites dans le corps. Ce processus a tendance à se produire en cycles. Il peut donc y avoir plus ou moins de globules rouges qu'en moyenne à tout moment. Pour les bébés prématurés, ce cycle de destruction de globules rouges est habituellement plus accentué et la production de globules rouges est plus graduelle (**Andrew ,2009**).

La production de globules rouges est amorcée par une hormone appelée érythropoïétine ou EPO. Lorsqu'un bébé naît, la production d'EPO a tendance à diminuer légèrement et il y a une diminution correspondante de la production des globules rouges. De plus, on prélève souvent du sang chez les bébés prématurés afin

d'effectuer des tests visant à suivre la condition médicale et à ajuster leur traitement. La somme de ces facteurs résulte en anémie, un manque de globules rouges. Bien qu'une anémie légère ne soit pas particulièrement dangereuse, une anémie sévère peut être grave, puisque les globules rouges sont responsables du transport de l'oxygène dans tout le corps. Une anémie sévère peut nuire à la force et à la croissance, et peut aggraver d'autres conditions (Andrew, 2009).

### 9. Le taux des Plaquettes sanguines

D'après que nous avons remarqué en peut dire que le nombre des plaquettes chez les nouveaux né à terme est élevé est qui estime à 235,8 k/ $\mu$ l para port au nouveaux né prématuré qui a un nombre de 169,6k/ $\mu$ l.



**Figure. 14 : Le taux de nombre des plaquettes sanguines chez les nouveaux nés à terme et prématuré.**

Dans notre pratique presque n'a pas rencontrer des cas où on a des problèmes aux niveaux de nombre des plaquettes est presque tous sont dans les normes (supérieure à 150).

Mais il y a des cas, où que vous soyez ici un déficit du nombre de plaquette qu'ils sont indiqués en cas de thrombopénie sévère avec risque hémorragique quelle que soit son étiologie. Les concentrés de plaquettes de leucocytes et irradiés sont recommandés chez les prématurés pour prévenir l'infection à CMV et l'allo-immunisation anti-leuco plaquettaire (Leprêtre et Paut, 2005).

### **Conclusion**

Un accouchement avant terme n'est jamais un moment facile à vivre, que ce soit pour les parents ou pour l'enfant prématuré

Contrairement aux autres êtres du règne animal, le petit humain ne sait rien faire et dépend totalement de sa mère. Mais, lorsque la naissance se déroule trop tôt, ce sont ses fonctions vitales qui sont menacées car tous ses organes sont immatures. Surtout quand il est né prématuré

Malheureusement, encore trop peu est connu pour prévoir correctement les développements de ces enfants. Davantage de recherches aiderait à mieux comprendre les conséquences de la prématurité sur l'évolution des divers fonctionnements des organes et du système immunitaire. De plus, il semble très important d'effectuer des recherches approfondies sur les facteurs psychosociaux associés.

### **Résumé**

La durée d'une grossesse normale est de 40 semaines. La majorité des enfants prématurés naissent entre la 32<sup>e</sup> et la 37<sup>e</sup> semaine de gestation. La plupart d'entre eux se développeront bien et auront peu (ou pas) de séquelles.

Plusieurs facteurs peuvent influencer le risque d'accoucher de façon prématurée : les infections maternelles, les problèmes de pression artérielle reliés à la grossesse, certains problèmes reliés au bébé et le nombre de bébés attendus.

L'accouchement prématuré est un enjeu majeur de la grossesse, car il est associé à une augmentation des risques de morbidité et de mortalité chez la mère et le fœtus.

Bébé est né prématuré, son système immunitaire est son organe qui est immature. Opérationnel à la naissance, le système immunitaire du nouveau-né a cependant besoin de temps pour devenir réellement performant.

D'après notre pratique en résulte plusieurs notes sur le monde des prématurés est Nous sommes arrivés à une partie des résultats de certaines analyses que nous avons eu un certain nombre des nouveaux nés à terme est prématuré, Nous avons atteint qu'il ya plusieurs maladies sont touchées les nouveaux nés est surtout les nouveaux nés prématuré. Parmi ces maladies, notons Un dérèglement lié à un stimulus infectieux peut être associé à la production de médiateurs pro-inflammatoires ; une l'ictère (la couleur jaune de la peau) causé par un taux élevé de bilirubine et dû à l'immaturité du foie et au plus faible taux d'albumine qui est associé à l'illimitation de ce bilirubine , une anémies due à une diminution des hématocytes, et une dégradation des globules rouges résultant du taux élevé de bilirubine , une infection découverte en raison du nombre élevé des globules blancs , des lymphocytes , et aussi la forte proportion de protéine C réactive tous ces symptômes indiquent que le corps combatte un agent pathogène(virus, bactérie, parasite .....ets) grâce à l'immaturité du système immunitaire est presque tous les organes.



## ملخص

تبلغ مدة الحمل الطبيعي 40 أسبوعا. غالبية الأطفال المولودين مبكرا ولدوا بين الأسبوع 32 و 37 من الحمل. فمعظمهم ينمون بشكل جيد وليست لديهم آثار جانبية هناك عدة عوامل قد تؤثر على مخاطر الولادة المبكرة: العدوى الأموية، ومشاكل ضغط الدم المرتبطة بالحمل، وبعض القضايا المتصلة بعدد الأطفال و عمر الأم .

الولادة المبكرة هي قضية رئيسية في الحمل لأنه يرتبط مع زيادة خطر المرض والوفيات لدى الأم والجنين. ولادة الطفل قبل أوانه،يعني إلقاء النضر على عدم نضج الجهاز المناعي و أغلبية الأعضاء الأخرى ، لذلك فهي تحتاج إلى وقت لتصبح فعالة حقا.

بناء على عملنا النظري توصلنا إلى بعض النتائج من بعض الاختبارات التي أجريناها على عدد من الأطفال حديثي الولادة و السابق لأوانه توصلنا إلى أن هناك العديد من الأمراض تمس هذه الفئة خصوصا المولودين السابقين لأوانهم. من هذه الأمراض اليرقان (اصفرار لون الجلد) بسبب ارتفاع البيليروبين، نظرا لعدم نضج الكبد وانخفاض الزلال المسؤول عن الحد من كمية البيليروبين، وفقر الدم نتيجة لنقص في عدد الكريات الدموية ، وتدهور خلايا الدم الحمراء الناتجة عن ارتفاع البيليروبين، كما استنتجنا وجود عدوى بسبب العدد المرتفع لخلايا الدم البيضاء، و الخلايا الليمفاوية، وأيضا نسبة بروتين C التفاعلي كل هذه الأعراض تشير إلى أن الجسم يحارب (الفيروس، البكتيريا، أو الطفيليات ..... إلخ) المرض وذلك بفضل عدم نضوج الجهاز المناعي و تقريبا جميع الأعضاء

## Summary

The duration of a normal pregnancy is 40 weeks. The majority of premature infants born between the 32nd and 37th week of gestation. Most of them will grow well and have little (or no) effects.

Several factors may influence the risk of delivering prematurely: maternal infections, blood pressure problems related to pregnancy, some issues related to the baby and the expected number of babies.

Premature birth is a major issue in pregnancy because it is associated with an increased risk of morbidity and mortality in the mother and fetus.

Baby is born premature; zoom immunity is the body that is immature. Operational at birth, the newborn immune system, however, needs time to become really effective.

Based on our results in several practice notes on the world is premature We arrived at some of the results of some tests that we had a number of newborns is a term premature We reached there are several diseases affected newborns is especially new born premature. Of this disease include a disruption in binding an infectious stimulus can be associated to the production of proinflammatory mediators and a the jaundice (yellow skin color) caused by elevated bilirubin and due to the immaturity of liver and lower levels of albumin is associated has the limitlessness of the bilirubin, an anemia due to a démunissions of hematocytes, and degradation of red blood cells resulting from elevated bilirubin, discovered an infection due to the high number white blood cells, lymphocytes, and also the proportion of C-reactive protein all these symptoms indicate that the body fights a pathogen (virus, bacteria, parasites ..... ect) thanks to the immaturity of the immune system is almost all organs