ANNEE 2012 THESE : 2012 – TOU 3 – 4091

LE TRANSFERT PASSIF DE L'IMMUNITÉ : ETUDE EXPÉRIMENTALE CHEZ LE CHIOT

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

présentée et soutenue publiquement
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse

par

ROBIC Chloé
Née, le 12 Février 1986 à COURCOURONNES (91)

Directeur de thèse : Mme Sylvie CHASTANT-MAILLARD

JURY

PRESIDENT :
M. Antoine BLANCHER Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESSEURS :
Mme Sylvie CHASTANT-MAILLARD Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
Mme Séverine BOULLIER Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

MEMBRE INVITE :

Enseignement agricole
Formations grandeur nature

Ministère de l'Agriculture et de la Pêche
ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

Directeur : M. **A. MILON**

Directeurs honoraires M. **G. VAN HAVERBEKE**.
M. **P. DESNOYERS**

Professeurs honoraires :

M. **L. FALIU** M. **J. CHANTAL** M. **BODIN ROZAT DE MENDRES NEGRE**
M. **C. LABIE** M. **JF. GUELFI** M. **DORCHIES**
M. **C. PAVAUX** M. **EECKHOUTTE** M. **BRAUN (émérite)**
M. **F. LESCURE** M. **D.GRIESS**
M. **A. RICO** M. **CABANIE**
M. **A. CAZIEUX** M. **DARRE**
Mme **V. BURGAT** M. **HENROTEAUX**

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. **AUTEFAGE André**, *Pathologie chirurgicale*
M. **CORPET Denis**, *Science de l'Aliment et Technologies dans les Industries agro-alimentaires*
M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
M. **EUZEBY Jean**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
M. **FRANC Michel**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
M. **MARTINEAU Guy**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*
M. **REGNIER Alain**, *Physiopathologie oculaire*
M. **SAUTET Jean**, *Anatomie*
M. **TOUTAIN Pierre-Louis**, *Physiologie et Thérapeutique*

PROFESSEURS 1° CLASSE

M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
Mme **CLAUW Martine**, *Pharmacie-Toxicologie*
M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
M **DELVERDIER Maxence,** *Anatomie Pathologique*
M. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

PROFESSEURS 2° CLASSE

Mme **BENARD Geneviève**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Physiologie et Thérapeutique*
Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la Reproduction*
M. **DUCOS Alain**, *Zootechnie*
M. **DUCOS DE LAHITTE** Jacques, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la Reproduction*
M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*
M. **LIGNEREUX Yves**, *Anatomie*
M. **PICAVET Dominique**, *Pathologie infectieuse*
M. **SANS Pierre**, *Productions animales*
Mme **TRUMEL Catherine**, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*

PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*
M **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*
Mlle **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*
M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
Mlle **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
M **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants.*
Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*

MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)

M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **BENNIS-BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
Mlle **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
Mme **BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
Mlle **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie*
M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
M. **CUEVAS RAMOS Gabriel**, *Chirurgie Equine*

M. **DOSSIN Olivier**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
Mlle **FERRAN Aude**, *Physiologie*
M. **GUERIN Jean-Luc**, *Elevage et Santé avicoles et cunicoles*
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
Mlle **LACROUX Caroline**, *Anatomie Pathologique des animaux de rente*
M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
M. **MAILLARD Renaud,** *Pathologie des Ruminants*
M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie Chirurgicale*
M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*
M. **NOUVEL Laurent,** *Pathologie de la reproduction*
Mlle **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
Mlle **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*
Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*
M. **RABOISSON Didier**, *Productions animales (ruminants)*
Mme **TROEGELER-MEYNADIER Annabelle,** *Alimentation*
M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie (disponibilité à cpt du 01/09/10)*
M. **VERWAERDE Patrick**, *Anesthésie, Réanimation*

MAITRES DE CONFERENCES et AGENTS CONTRACTUELS

M. **BOURRET Vincent,** *Microbiologie et infectiologie*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

Mlle **DEVIERS Alexandra**, *Anatomie-Imagerie*
M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophtalmologie*
Mlle **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
Mlle **PASTOR Mélanie**, *Médecine Interne*
M **VERSET Michaël**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
Mme **WARET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

Remerciements

A Monsieur le Professeur Antoine BLANCHER
Professeur des Universités
Praticien hospitalier
Chef de service du laboratoire d'*Immunologie*,

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse,
Hommages respectueux.

A Madame le Professeur Sylvie CHASTANT-MAILLARD
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Pathologie de la reproduction,

Pour m'avoir confié ce sujet,
Pour sa disponibilité, son sourire et sa gentillesse,
Sincères remerciements.

A Madame le Docteur Séverine BOULLIER
Maitre de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Immunologie,

Qui a très aimablement accepté de faire partie de notre jury de thèse,
Sincères remerciements.

Merci...

A mon Papou et ma Mamou, pour votre immense amour qui m'a porté chaque jour, pour votre éducation juste et votre soutien inconditionnel, pour les You' et Lou',

A mon bouc, ma grande sœur, pour ton grand cœur et notre éternelle complicité, pour m'avoir laissée grandir en suivant tes pas,

A mes Papis et Mamies, d'ici ou de là haut, pour ces merveilleux souvenirs d'enfance, je pense à vous très souvent,

A Hélène et Seb, pour votre profonde gentillesse et votre joie de vivre,

A Mathieu, ma moitié, merci pour ton amour, ton sourire et ce bonheur au quotidien,

A toute ma famille, pour votre présence et votre soutien,

A Laëti, ma truitruie, pour être toujours là, depuis le premier jour, pour m'être essentielle,

A Robin, mon bichon, pour les poireaux, pour cette sérénité que tu m'apportes,

A Zouzou, MB, Mel, **Sophie,** mes repères, pour cette amitié si précieuse que vous m'offrez, pour ces instants inoubliables, de rires et de joie,

A mes amis vétos, Thibou, Mazzop, Steph, Mud, Simon, Guigui, Momo, Julie, Sandra, mes petits poulots, et toux ceux que je n'ai pas cités, ces 5 formidables années d'école je vous les dois,

A Marion, Andréa et Etienne, pour avoir rendu les années concours plus douces,

A Noute, Lili, Gui, Marine, Benj et Charlotte pour ces 10 années d'amitié et tous nos souvenirs de « jeunesse », et votre présence malgré la distance qui nous sépare,

A tous les **vétérinaires** qui m'ont accueillie dans leurs structures, et transmis l'amour du métier, et particulièrement aux vétérinaires du Chat Perché,

A Brandy, Ticha, Bibou, et **Pupple**,

Table des matières

Liste des figures 14
Liste des tableaux 18
Liste des abréviations 18
Introduction 20

Première partie : étude bibliographique 23

I. Le colostrum 23
A. Définition et fonction 23
B. Origine et composition du colostrum 24
1. Physiologie de la colostrogenèse 24
2. Les immunoglobulines du colostrum 25
a. Les classes d'Ig présentes dans le colostrum 25
✓ Les IgG 26
✓ Les IgM 26
✓ Les IgA 27
✓ Les IgE 28
b. Concentrations colostrales en Ig 28
c. Transfert des Ig sériques vers le colostrum 29
✓ Le récepteur à IgG : FcRn 29
✓ Le récepteur à Ig polymérisées (IgA et IgM) : pIgR 31
3. Les autres composants du colostrum 32
4. Evolution de la composition du colostrum 34
5. Echec du transfert colostral 36
a. Un défaut de quantité produite 36
b. Un défaut de qualité colostrale 37
c. Un défaut d'ingestion 38
d. Un défaut d'absorption 38
II. L'absorption des immunoglobulines 39
A. Les mécanismes d'absorption 39
B. Le mécanisme de la fermeture de la barrière intestinale 41
C. Les causes de la fermeture de la barrière intestinale 42
D. Durée de l'absorption intestinale 43

E. L'immunité acquise néonatale 43
1. Evolution dans le temps 43
2. Inconvénients liés à la prise de colostrum 45
a. Interférence entre l'immunité acquise et la vaccination du jeune.....45
b. La maladie hémolytique du nouveau-né (MHNN).....46
c. La pancytopénie néonatale bovine (PNB) 47
d. Transmission d'agents pathogènes 47
✓ Bactéries 47
✓ Virus.....48
✓ Parasites 48
e. Passage de médicaments 49

Deuxième partie : étude expérimentale 50
I. Matériels et méthodes 50
A. Animaux.....50
B. Prélèvements.....50
C. Dosage des immunoglobulines.....50
1. Principe.....50
2. Protocole 51
3. Analyse statistique.....53
A. Population étudiée 53
1. Nombre de chiots 53
3. Taille de portée.....53
4. Poids à la naissance 54
5. Sexe ratio.....54
B. Cinétique de la concentration sérique des Ig chez le chiot.....54
1. Cinétique des IgG.....54
2. Cinétique des IgM.....55
3. Cinétique des IgA.....55
4. Evolution des proportions relatives.....56
C. Facteurs de variation du transfert passif à J+1 post partum.....57
1. Variabilité 57
✓ Entre les chiots et intra-portées.....57
✓ Entre les portées 59

2. Influence du sexe du chiot 61
3. Influence du poids de naissance du chiot 61
4. Influence du poids total de la portée à la naissance 62
5. Influence du nombre de chiots dans la portée 62
6. Influence de la qualité du colostrum maternel 63
7. Influence du transfert passif à J+1 sur les concentrations sériques ultérieures en Ig 63
III. Discussion 66
A. Limites de l'étude 66
1. Population étudiée 66
2. Période de suivi 66
3. Gestion de la naissance et de l'allaitement 66
4. Choix des classes d'immunoglobulines dosées 67
B. Evolution des concentrations sériques des chiots en Ig 67
1. Concentrations des Ig dans le sérum des chiots 67
✓ Cinétique des IgG 68
✓ Cinétique des IgM 69
✓ Cinétique des IgA 70
2. Comparaison des concentrations sériques des chiots à J+1 avec celles du chien adulte 70
3. Facteurs de variation des concentrations sériques en Ig des chiots à J+1 71
4. Evolution dans le temps 72
C. Perspectives 73
✓ Quels sont les moyens d'évaluer l'échec du transfert passif chez le chiot ? 73
✓ Quelles sont les alternatives au colostrum pour l'acquisition de l'immunité passive ? 74
- Utilisation d'une mère de substitution 74
- Utilisation d'un substitut colostral 74
- Utilisation de préparations colostrales 74
- Utilisation de plasma sanguin 75

Conclusion 76
Bibliographie 80

Liste des figures

Figure 1 : Impact du transfert passif de l'immunité sur la mortalité des veaux jusqu'à l'âge de 8 semaines (d'après Godson, 2003). 21

Figure 2 : Les différents types de placentation, d'après Pastoret (1990). 24

Figure 3 : Rupture des équilibres hormonaux autour du vêlage, d'après Delouis (1983).....25

Figure 4 : Structure de base d'une IgG, d'après Roitt (1994). 26

Figure 5 : Structure d'une IgM, d'après Tizard (2009). 27

Figure 6 : Structure d'une IgA sécrétoire, d'après Tizard (2009). 28

Figure 7 : a. Structure du récepteur néonatal FcRn. b. Le FcRn interagit avec les fragments constants Cγ2 et Cγ3 des chaines lourdes de l'IgG (d'après Kacskovics, 2004).....30

Figure 8 : Mécanisme du transfert sélectif des IgG au travers de l'épithélium sécrétoire lors de la formation du colostrum chez la vache, d'après Lascelles (1979). 31

Figure 9 : Structure du récepteur pIgR et liaison à une IgA dimérique au niveau des domaines constants de l'IgA (d'après Kacskovics, 2004). 32

Figure 10 : Concentrations des Ig majeures dans le sérum, le colostrum et le lait des ruminants et non ruminants, d'après Tizard (2009). 35

Figure 11 : Concentrations sériques en IgG à 48h et 26 jours d'âge chez les deux premiers et les deux derniers porcelets nés de 15 portées, d'après Le Dividich et al. (2004). 38

Figure 12 : Transcytose via le FcRn chez le rat, d'après He et al. (2008). 41

Figure 13 : Anatomie de la paroi intestinale, d'après Dolisi (2012). 42

Figure 14 : Concentrations sériques en Ig du poulain pendant ses 15 premières semaines de vie, et détails de la contribution en Ig maternelles et de la synthèse d'Ig par le jeune d'après Tizard (2009). 45

Figure 15 : Evolution de la concentration en IgG dans le sérum des chiots au cours des deux premiers mois de vie (n= 54 chiots).....54

Figure 16 : Evolution de la concentration en IgM dans le sérum des chiots au cours des 2 premiers mois de vie (n= 54 chiots).....55

Figure 17 : Evolution de la concentration en IgA dans le sérum des chiots au cours des 2 premiers mois de vie (n= 54 chiots) 56

Figure 18 : Proportions des IgG, IgM et IgA en pourcentages de la quantité totale d'Ig sériques pendant les deux premiers mois de vie des chiots (n= 54 chiots) 57

Figure 19 : Variation de la concentration sérique en Ig à J+1 en fonction des chiots et au sein de chaque portée 58

19.A : IgG 58

19.B : IgM 58

19.C : IgA 59

Figure 20 : Variations de la concentration en Ig à J+1 dans le sérum des chiots en fonction de la portée de naissance 59

20.A : IgG 59

20.B : IgM 60

20.C : IgA 60

Figure 21 : Influence du sexe sur la concentration en Ig à J+1 dans le sérum des chiots (n= 25 mâles ; n= 29 femelles) 61

Figure 22 : Relation entre le poids de naissance des chiots et les concentrations en IgG dans leur sérum à J+1 (n= 54 chiots) 61

Figure 23 : Relation entre le poids total de la portée et la concentration en IgG dans le sérum des chiots (n= 54 chiots et n= 9 portées) 62

Figure 24 : Relation entre le nombre de chiots par portée et la concentration en IgG dans le sérum des chiots (n= 54 chiots et n= 9 portées) 62

Figure 25 : Relation entre la concentration en IgG dans le colostrum à J0-1 et la concentration sérique des chiots en IgG à J+1 (n= 54 chiots ; n= 7 chiennes) 63

Figure 26 : Relation entre les concentrations sériques en IgG des chiots à J+1 avec les concentrations sériques ultérieures (n= 54 chiots) 63

26.A : Entre J+1 et J+7 63

26.B : Entre J+1 et J+14 64

26.C : Entre J+1 et J+ 21 64

26.D : Entre J+1 et J+28 65

26.E : Entre J+1 et J+56 65

Figure 27 : Evolution de la concentration en IgG dans le sérum des chiots au cours du temps 69

Figure 28 : Evolution de la concentration en IgM dans le sérum des chiots au cours du temps 69

Figure 29 : Influence de la quantité de colostrum consommé sur les concentrations sériques en IgG (g/L) des porcelets, d'après le Dividich et al. (2005).....72

Liste des tableaux

Tableau 1 : Concentrations en immunoglobulines dans le colostrum et le sérum des mères dans plusieurs espèces. 29

Tableau 2 : Composition minérale du colostrum et du lait chez la vache, d'après Foley (1978). 33

Tableau 3 : Valeurs énergétiques du colostrum et besoins énergétiques du jeune. 34

Tableau 4 : Comparaison de la composition du colostrum et du lait chez la chienne, d'après Ségalini (2007). 35

Tableau 6 : Concentrations sériques minimales en Ig, temps pour atteindre le taux maximum et temps de demi-vie des IgG, IgM, IgA chez différentes espèces. 44

Tableau 7 : Dilution des gammes 51

Tableau 8 : Dilution des échantillons 52

Tableau 10 : Synthèse bibliographique. Concentrations sériques en IgG, IgM et IgA de J0 à J+56 jours post-partum chez les chiots 68

Tableau 11 : Synthèse bibliographique. Concentrations sériques en Ig du chiot à J+1 post partum....70

Tableau 12 : Synthèse bibliographique. Concentrations sériques en Ig du chien adulte 71

Liste des abréviations

E. coli : *Escherichia coli*

ELISA : Enzyme Linked Immunosorbent Assay

FcRn : Récepteur Fragment Constant Néonatal

Ig : Immunoglobuline

IgA : Immunoglobuline A

IgG : Immunoglobuline G

IgM : Immunoglobuline M

IgE : Immunoglobuline E

pIgR : Récepteur Immunoglobulines Polymérisées

Introduction

La mortalité néonatale est fréquente dans les filières animales, sur la rentabilité desquelles elles ont un impact majeur. Quéméré et al. (1993) ont évalué le taux de mortalité des porcelets dans 53 élevages porcins de Picardie, sur une période de 8 ans. Le taux moyen de mortalité est de 21,3%, dont 47% de cette perte ayant lieu dans les 48 heures suivant la naissance. Ces résultats sont en accord avec ceux observés par Bolet (1982), qui évaluent le taux de mortalité avant sevrage à 20,8% sur 9 510 porcelets dans un élevage de l'INRA. Dans les élevages bovins laitiers bretons, un veau meurt toutes les huit minutes selon une étude réalisée par les Chambres d'Agriculture. Un quart des élevages enregistrent plus de 20 % de pertes (Lejas, 2006). Ces chiffres sont du même ordre de grandeur dans l'espèce canine.

Dans une étude norvégienne portant sur 10 000 portées de chiots de 224 races différentes (Tonnessen et al., 2011), le taux de mortalité est de 24,6%. Indrebo et al. (2007) ont mené une étude sur 98 portées de 4 races : le taux de mortalité pendant les trois premières semaines de vie atteint 6,9% (mort-nés exclus). Mila et al. (2012) ont observé dans un élevage français un taux de mortalité de 23,3% sur les 8 premières semaines de vie d'une population de 982 chiots issus de 147 portées (dont 8% de mort-nés).

Or, chez toutes les espèces de mammifères, le taux de mortalité néonatale et pédiatrique dépend très largement de la qualité du transfert de l'immunité passive via le colostrum.

Le colostrum est un produit de transition entre la vie fœtale et la vie postnatale. Pendant la gestation, le transfert d'anticorps maternels via le placenta est très faible à absent selon les espèces et leurs différentes placentations. Certains jeunes naissent donc totalement dépourvus d'immunoglobulines, et d'autres en possèdent de faibles quantités. Ainsi, le colostrum va assurer la protection immunitaire de l'animal au cours de la période néonatale, mais possède aussi une fonction nutritionnelle en raison de sa composition spécifique particulièrement riche en énergie.
Chez les ruminants, les équidés, les carnivores et les suidés, le jeune nait avec un système immunitaire compétent mais complètement naïf, il est donc peu adapté au microbisme extérieur.
De plus, pendant la gestation, le placenta est imprégné d'une grande quantité de molécules immunosuppressives permettant, entre autres, l'absence de rejet du fœtus par l'organisme maternel. Ces molécules et la présence des immunoglobulines maternelles retardent la mise en place de la réponse immunitaire chez le jeune (Boullier, 2009). Lors d'une agression, la réponse immunologique du jeune est de type primaire, caractérisée par une longue période de latence et une faible synthèse d'immunoglobulines. L'immunité des nouveau-nés dépend donc essentiellement de l'absorption du colostrum maternel dans les premières heures de vie. Le transfert passif de l'immunité via les sécrétions mammaires a deux intérêts :
- un transfert d'immunité générale, systémique, conférant au nouveau-né un stock d'effecteurs immédiatement après la naissance ;
- un transfert d'immunité locale, visant la protection de la muqueuse digestive, particulièrement efficace contre les agents infectieux à tropisme ou à pénétration digestifs. Cette fonction, assurée par le colostrum dans un premier temps, le sera par le lait pendant toute la durée de l'allaitement.

L'absorption des Ig colostrales, lorsqu'elle a lieu dans de bonnes conditions, apporte au jeune une concentration sérique en IgG quasi équivalente à celle d'un adulte. L'efficacité de ce transfert dépend principalement de la concentration des Ig dans le colostrum, des quantités d'Ig ingérées et de l'intervalle de temps entre la naissance du jeune et la première prise de colostrum (Pastoret, 1990).

La qualité du transfert d'immunité générale conditionne le pronostic de survie. Tyler et al. (1998) se sont penchés sur la relation entre la concentration sérique en protéines pendant la première semaine de vie de génisses et le taux de survie à 16 semaines d'âge. Leur étude portait sur 3 479 génisses Holstein, sur une période de 10 ans. Le meilleur taux de survie a été observé chez les génisses présentant une concentration protéique supérieure à 5,5 g/dL pendant leur première semaine de vie. Les génisses ayant une concentration protéique inférieure à 5 g/dL subissent une mortalité supérieure, jusqu'à 10 semaines d'âge.

Godson et al. (2003) définissent un échec du transfert passif de l'immunité chez le veau par un taux sérique d'Ig inférieur à 10 g/L (figure 1). La concentration sérique d'IgG a été mesurée dans des échantillons sanguins de 2 177 génisses laitières recueillis entre 24 et 48 heures après la naissance. Chez plus de 40% des génisses, le taux d'IgG sériques était inférieur à 10 g/L, et chez ces animaux, le risque de mortalité est augmenté jusqu'à au moins l'âge de huit semaines. Comme pour Tyler et al. (1998), l'échec du transfert passif de l'immunité à partir du colostrum a donc un impact sur la santé et la survie du veau jusqu'à la période juvénile.

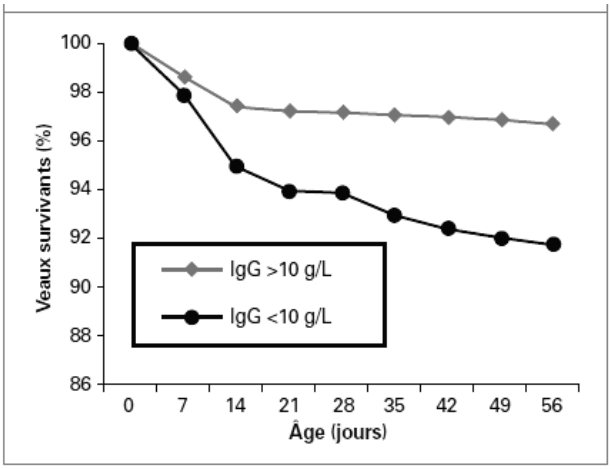


Figure 1 : Impact du transfert passif de l'immunité sur la mortalité des veaux jusqu'à l'âge de 8 semaines (d'après Godson, 2003).

L'importance du transfert passif de l'immunité s'observe aussi dans d'autres espèces. Ainsi, Raidal (1996) a mesuré des concentrations en IgG entre 12 et 24 heures post partum sur 323 poulains nés dans un élevage sur 3 ans consécutifs. L'incidence de l'échec du transfert colostral était de 9,6% (IgG<8 g/L). Cet échec affecte le développement des poulains qui sont alors prédisposés à présenter un sepsis (arthrites, septicémies, pneumonies) dans leur premier mois de vie. A l'opposé, Balwin et al. (1991), sur 132 poulains, n'ont pas observé de corrélation entre la concentration sérique en IgG des poulains et la prévalence ou la gravité des maladies, ou le taux de survie. Et ceci malgré une large population de poulains avec un taux d'IgG sériques inférieur à 8 g/L (≈57%).

Les données disponibles sur l'immunité du chiot en période néonatale et pédiatrique sont rares. Il est bien établi que les chiots naissent presque agammaglobulinémiques (Bouchard et al., 1992 ; Day, 2007) mais le transfert de l'immunité colostrale n'a que très peu été étudié. Chez des chiots atteints par une souche virulente de parvovirus canine, ou des chats touchés par la panleucopénie féline, la réceptivité et la sensibilité au virus dépend plus de la concentration en immunoglobulines maternelles dans le sang des chiots que de leur âge (Chappuis, 1998).
Aucune étude n'a évalué le seuil d'immunoglobulines révélant un transfert passif suffisant de l'immunité chez le chiot.

Après avoir bu le colostrum, les immunoglobulines maternelles sont progressivement éliminées de l'organisme du jeune, et sa réponse immunitaire se met en place. Cependant, les immunoglobulines maternelles retardent cette réponse, car elles captent les antigènes dans l'organisme du jeune et les éliminent. Le système immunitaire du jeune n'est alors pas correctement stimulé. Il existe donc une phase de sensibilité accrue, autour de 6 semaines de vie, lorsque la concentration des immunoglobulines maternelles a fortement diminué mais que le système immunitaire du jeune n'est pas encore assez stimulé pour assurer une protection efficace.

Notre travail porte sur l'immunité systémique du chiot en période néonatale et pédiatrique. Dans une première partie, nous synthétiserons d'abord les caractéristiques du colostrum et sa composition ; puis dans un deuxième temps les mécanismes du transfert passif de l'immunité ainsi que ceux de la fermeture de la barrière intestinale. Cette partie s'intéressera aux principales espèces domestiques.

Dans une seconde partie, un travail expérimental permet de décrire l'évolution des concentrations de trois classes d'immunoglobulines dans le sérum des chiots jusqu'au sevrage. Ce travail permet également d'évaluer une corrélation entre la qualité du colostrum et le transfert d'immunoglobulines au chiot, et si la quantité initiale sérique d'immunoglobulines a un impact sur la quantité d'immunoglobulines circulante à l'âge d'1 ou 2 mois. L'influence de différents facteurs (poids du chiot, taille de la portée, sexe du chiot...) sur les concentrations sériques en immunoglobulines des chiots a également été étudiée.

Première partie : étude bibliographique

I. Le colostrum

A. Définition et fonction

Le colostrum est le produit de la sécrétion de la glande mammaire de la femelle dans les 24 à 72 heures suivant le part. Le colostrum joue plusieurs rôles chez les nouveau-nés : une aide à l'élimination du méconium par son action laxative, un apport de nutriments utiles pour limiter l'hypoglycémie et commencer la croissance extra-utérine, une protection contre l'hypothermie, un transfert d'immunité systémique et d'immunité locale digestive (immunité passive naturelle).

En ce qui concerne l'acquisition de l'immunité systémique via le colostrum, son importance varie selon les espèces, en fonction de la structure histologique du placenta. En effet, l'organisation du placenta de la mère conditionne la proportion d'immunoglobulines (Ig) transmise au fœtus pendant la gestation (figure 2).

Chez les primates et les rongeurs, la placentation est de type hémochorial, elle permet aux IgG maternelles de parvenir à la circulation sanguine du fœtus et de lui fournir, avant la naissance, un taux d'IgG comparable à celui de la mère. Les primates et les rongeurs ne dépendent donc pas de l'apport colostral pour leur survie.
Chez les carnivores, la placentation est de type endothéliochorial (4 couches de tissus séparent les circulations sanguines fœtale et maternelle), une faible proportion d'immunoglobulines est transmise de la mère au fœtus (environ 10 à 12% de la teneur sérique finale en Ig, Pastoret 1990 ; 1-7% chez le chiot, Bouchard et al. 1992). Chez les équidés et les suidés, la placentation est de type épithéliochorial (6 couches de tissus), et de type desmochorial chez les ruminants (5 couches de tissu). Dans le cas de ces espèces, aucun passage d'Ig n'est permis via le placenta. Ainsi les nouveau-nés carnivores, porcins et ruminants sont (presque) totalement dépourvus d'Ig avant la prise du colostrum. Ces types de placentations ont l'avantage de protéger le fœtus contre de potentielles agressions microbiologiques transmises par leur mère, au contraire des placentations plus perméables aux Ig.

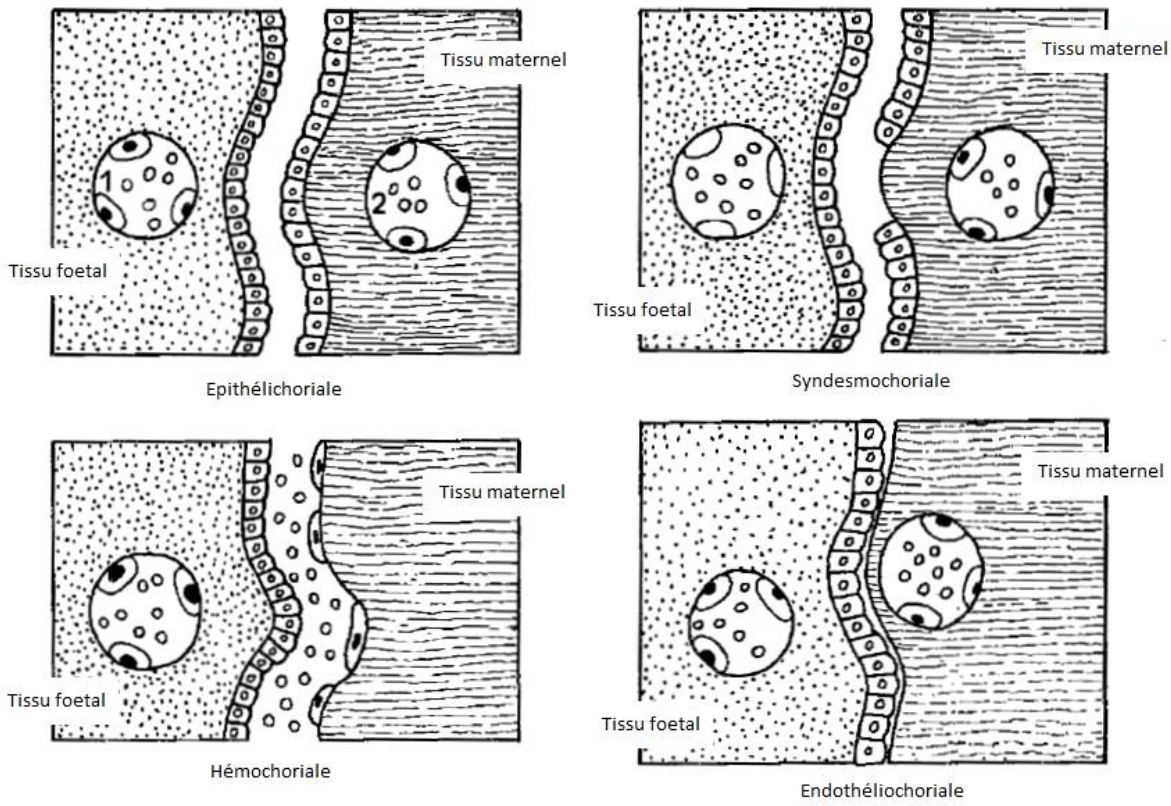


Figure 2 : Les différents types de placentation, d'après Pastoret (1990).
1 : vaisseau sanguin fœtal – 2 : vaisseau sanguin maternel

B. Origine et composition du colostrum

Les constituants colostraux comprennent les immunoglobulines, mais aussi des cellules immunitaires, des glucides, des lipides, des enzymes digestives, des hormones, des cytokines, des facteurs antimicrobiens non spécifiques, de l'eau et des nutriments comme les vitamines et les minéraux. Les concentrations de ces composants sont maximales dans les premières sécrétions colostrales puis diminuent au cours du temps. Le lait viendra remplacer le colostrum entre 1 et 6 jours après la mise bas (Pastoret, 1990).

1. Physiologie de la colostrogenèse

Le développement de la glande mammaire (mise en place d'une structure lobulo-alvéolaire), la sécrétion du colostrum et la montée de lait sont régulés par des équilibres endocriniens particuliers. L'apparition de la structure lobulo-alvéolaire est assurée par des séquences hormonales comprenant, dans l'ordre chronologique, des hormones d'origine ovarienne et foeto-placentaire (œstrogènes et progestérone), puis des hormones d'origine antéhypophysaire (la prolactine) et surrénalienne, les corticoïdes (figure 3) (Delouis, 1978).

Au moment de la parturition, la sécrétion du colostrum se produit alors que les concentrations plasmatiques de progestérone diminuent très rapidement et que celles en œstrogènes augmentent et passent par un maximum. Dans les heures qui suivent, la prolactinémie

et la cortisolémie augmentent très significativement, coïncidant avec l'apparition de récepteurs à haute affinité pour les IgG dans la mamelle, et la sécrétion du colostrum. Les œstrogènes ont un rôle essentiel pour la mise en place de nouvelles cellules épithéliales mammaires qui posséderont ultérieurement ces récepteurs aux IgG (Delouis, 1978).

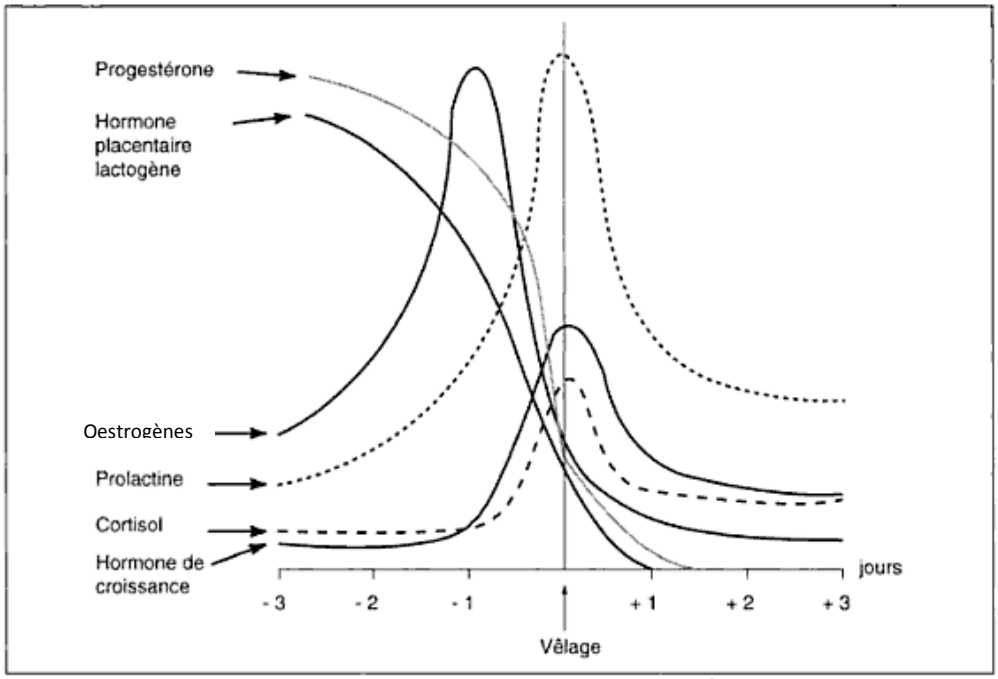


Figure 3 : Rupture des équilibres hormonaux autour du vêlage, d'après Delouis (1983).

Nous allons nous intéresser plus particulièrement aux Ig du colostrum. De ce point de vue, la formation du colostrum comprend deux phases successives qui se superposent partiellement :
- un transfert actif et sélectif d'Ig prélevées dans le sang maternel
- la synthèse et la sécrétion des autres éléments du colostrum.

2. Les immunoglobulines du colostrum

a. Les classes d'Ig présentes dans le colostrum

Les immunoglobulines sont des glycoprotéines, effectrices de la réponse immunitaire à médiation humorale, ayant une activité anticorps. L'appellation « immunoglobuline » faire référence à une structure alors que le mot « anticorps » est relié à leur fonction immunologique.
La seule origine cellulaire possible des Ig, toutes espèces animales confondues, est le plasmocyte. Ce dernier dérive des lymphocytes B précurseurs et ne sécrète qu'une seule classe d'Ig, d'une seule spécificité antigénique (Euzéby, 2008).

Chaque Ig présente une dualité fonctionnelle : une région de la molécule intervient dans la liaison de l'antigène (Fragment variable) et l'autre région est impliquée dans les fonctions effectrices (Fragment constant). La structure de base commune à toutes les Ig consiste en une association de deux chaines polypeptidiques légères identiques à deux chaines polypeptidiques lourdes identiques, reliées par des ponts disulfures (figure 4).

Chez les mammifères, il existe 5 types de chaines lourdes : γ, μ, α, δ et ε. Ces types de chaines lourdes déterminent la classe de l'Ig (ou isotype) : γ = IgG, μ = IgM, α = IgA, δ = IgD et ε = IgE. Il existe également des sous-classes d'Ig, reflétant des différences plus fines entre les chaînes lourdes. Par exemple, des sous-classes d'IgG chez les bovins sont IgG1 et IgG2 (Boullier, 2009). Dans le colostrum animal, quatre classes d'Ig ont été mises en évidence : les IgG, IgM, IgA et IgE (Pastoret, 1990).

- ✓ **Les IgG**

Les IgG sont les immunoglobulines majoritaires du colostrum chez la plupart des espèces de mammifères (concentrations de 30,7 g/L en moyenne, tableau 1). Elles possèdent deux chaines légères de type κ ou λ. L'IgG possède un site de fixation au récepteur FcRn, formé par le 2ème et le 3ème domaine constant de ses deux chaines lourdes.
L'IgG est la plus petite des Ig, avec un poids moléculaire de 180 kDa. De ce fait elle peut s'échapper des vaisseaux sanguins avec plus de facilité que les autres types d'Ig. L'IgG, par sa petite taille, tient d'ailleurs un grand rôle dans le phénomène inflammatoire lors d'une augmentation de la perméabilité vasculaire. La fonction immunologique de l'IgG est l'activation de la voie classique du complément, et l'agglutination des bactéries (Tizard, 2009).

Chez les bovidés, les IgG1 sont les immunoglobulines majoritaires du colostrum, elles peuvent représenter 70 à 80% des protéines colostrales, du fait de la présence d'un transport sélectif via le FcRn (cf. Partie II. A.) (Pastoret, 1990). Les IgG transférées par le colostrum de la mère sont l'historique de son exposition aux antigènes, de la réponse de ses lymphocytes B.

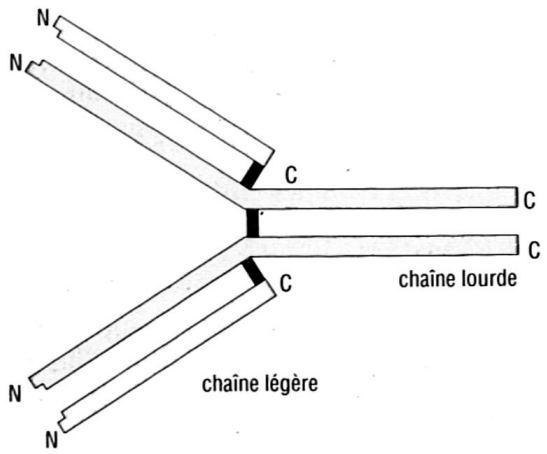


Figure 4 : Structure de base d'une IgG, d'après Roitt (1994).

- ✓ **Les IgM**

Les IgM sont présentes à une concentration moyenne de 2,5 g/L (tableau 1) dans le colostrum des mammifères. D'un poids moléculaire de 870 kDa, l'IgM est composé de 5 pentamères auxquels s'adjoignent une chaine J ainsi que de nombreux glucides (figure 5).

Les monomères d'IgM possèdent des chaines lourdes de type µ.
La fonction immunologique de l'IgM est l'opsonisation, la neutralisation des virus, l'activation du complément et l'agglutination. Elle est plus efficace que l'IgG pour ces fonctions communes.

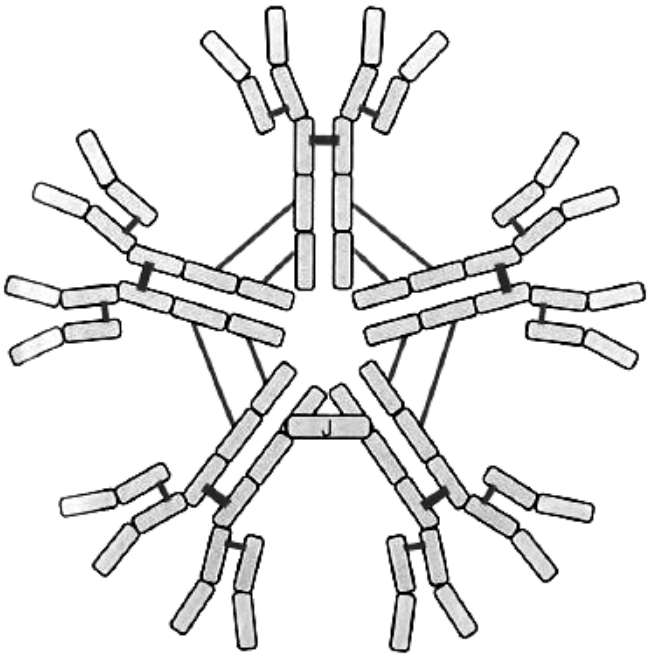


Figure 5 : Structure d'une IgM, d'après Tizard (2009).

- ✓ **Les IgA**

Les IgA sont présentes à une concentration moyenne de 4 g/L dans le colostrum des mammifères (tableau 1). Elles sont constituées à partir d'un protomère de base qui se dimérise, stabilisé par une chaine J, analogue à celle des IgM (figure 6). Une association à des composants sécrétoires leur permet d'être présentes en grande quantité dans les sécrétions.

La fonction immunologique des IgA est d'agglutiner les antigènes et de neutraliser les virus. Elles préviennent la liaison de pathogènes sur les muqueuses. Par exemple, elles peuvent agglutiner le rotavirus porcin dans la lumière intestinale, en formant un complexe qui ne pénètre pas dans le mucus mais y adhère par la pièce sécrétoire rendue mucophile. Ces complexes sont éliminés par le péristaltisme intestinal (Salmon et al. 2010).

Chez les monogastriques, les IgA sécrétoires apparaissent dans le colostrum ou dans le lait après une stimulation antigénique du tractus gastro-intestinal (lien entéromammaire), ou encore par stimulation du tractus aérien supérieur (Salmon et al., 2010).

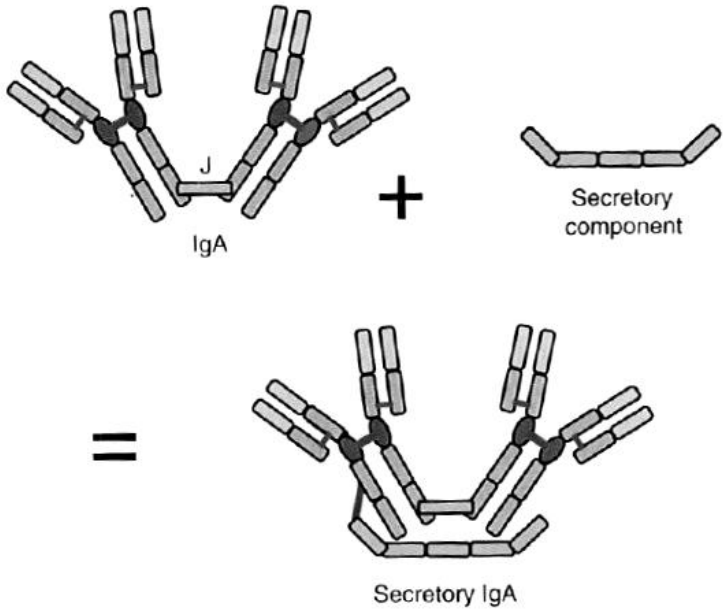


Figure 6 : Structure d'une IgA sécrétoire, d'après Tizard (2009).

- ✓ **Les IgE**

Alors que les concentrations des 3 principales classes d'Ig circulantes (IgG, IgM, IgA) s'expriment en g/L dans le sérum d'un animal sain, celle des IgE est de l'ordre de quelques dizaines ou centaines de µg/L (Tizard, 2009).
L'IgE possède une chaine ε constituée de 4 domaines constants. Ces Ig régissent les phénomènes d'anaphylaxie ou d'hypersensibilité immédiate.

b. Concentrations colostrales en Ig

Le tableau 1 rassemble les concentrations en IgG, IgM et IgA dans le colostrum et le sérum des mères dans les espèces porcine, bovine, équine et canine. Les concentrations de ces trois classes d'Ig sont très hétérogènes, avec des IgG largement prépondérantes chez ces quatre espèces. En revanche, certaines espèces ont des concentrations plus importantes d'IgM que d'IgA dans leur colostrum (bovins), et inversement pour d'autres espèces (porcs, chiens, chevaux).

Les concentrations d'Ig dans le colostrum sont plus importantes quand dans le sérum des mères. Le colostrum bovin contient 4 fois plus d'IgG que le sérum maternel, le colostrum porcin 5,5 fois plus d'IgG, le colostrum équin 1,3 fois plus d'IgG, et le colostrum canin 1,5 fois plus d'IgG.

Espèces	Bovin			Porc			Cheval			Chien		
g/L	IgG	IgM	IgA	IgG	IgM	IgA	IgG	IgM	IgA	IgG	IgM	IgA
Colostrum	~37[1] 68,8[7]	3,85[1] 4,2[8]	1,46[1] 1,66[8]	61,8[1]	3,2[1]	9,7[1]	~30[6]	~1[1]	1,53[1]	~14[1]	2,17[1]	3,31[1]
Sérum maternel	~9[2]	2,5[2]	0,5[2]	11[3]	-	-	~25[5]	-	-	9,8[4]	1,7[4]	0,5[4]

[1]Norcross (1982)
[2]Levieux (1984)
[3]Le Dividich et al. (2004)
[4]Heddle et Rowley (1975)
[5]Genin (1990), Ig totales (IgG+IgM+IgA)
[6]Richet et Lohmann (2005)
[7]Morrill et al. (2012)
[8]Kehoe et al. (2007)

Tableau 1 : Concentrations en immunoglobulines dans le colostrum et le sérum des mères dans plusieurs espèces.

c. Transfert des Ig sériques vers le colostrum

Les Ig du sérum maternel ne sont pas acheminées au colostrum par simple filtration. Elles font l'objet d'un transport spécifique grâce à des récepteurs présents sur les cellules épithéliales mammaires.

✓ Le récepteur à IgG : FcRn

Ce récepteur à IgG (FcRn : Récepteur Fragment constant néonatal) se trouve au niveau de la glande mammaire de nombreuses espèces : il serait impliqué dans le transport des IgG du sérum de la mère vers les sécrétions lactées pendant la colostrogenèse (Kacskovics, 2004 ; Hine, 2010). Ce récepteur se trouve également sur les entérocytes du jeune, permettant un transfert des Ig maternelles vers le sang du nouveau-né (cf. Partie II). Ce récepteur se trouve également au niveau du placenta chez les humains, les rongeurs, et dans une moindre mesure chez les carnivores ; il permet le franchissement par les IgG de la barrière placentaire vers le sang du fœtus (Kacskovics, 2004). Chez les humains, on pourrait de plus retrouver le FcRn au niveau du foie, du rein et des poumons, assurant le transport d'IgG à ces organes, mais aussi au niveau des endothéliums vasculaires, protégeant les IgG circulantes de la dégradation et augmentant significativement leur temps de demi-vie (Kacskovics, 2004).

Ce récepteur possède 3 domaines associés par des liaisons non covalentes à la ß2m (microglobuline), sa structure est similaire à celle d'une molécule d'histocompatibilité de classe I (figure 7).
Le récepteur FcRn se lie à la région Fc formée par le 2ème et le 3ème domaine constant des deux chaines lourdes de l'Ig.

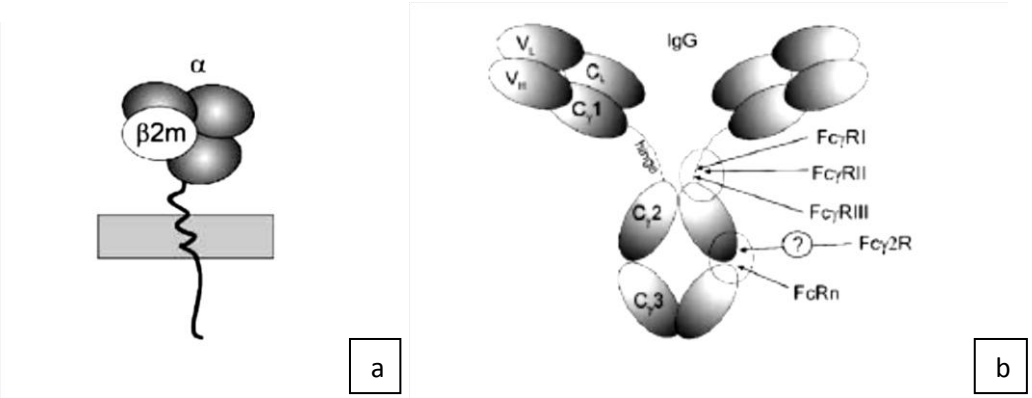


Figure 7 : a. Structure du récepteur néonatal FcRn
b. Le FcRn interagit avec les fragments constants Cγ2 et Cγ3 des chaines lourdes de l'IgG (d'après Kacskovics, 2004).

Chez les bovins, à partir de la 3ème semaine avant vêlage, des IgG1 (classe d'Ig majoritaires chez les bovins) vont commencer à s'accumuler dans la lumière des alvéoles. Ces IgG sont prélevées directement dans le sang maternel et font l'objet d'un transfert actif dans la mamelle par le FcRn présent sur la membrane basale des lactocytes. Ainsi, les IgG1 atteignent des concentrations dans le colostrum beaucoup plus élevées que celles sérum dont elles sont issues (tableau 1) (Pastoret, 1990).

Chez la truie, 3 semaines avant la mise-bas, le taux sérique d'IgG est d'environ 11 g/L, alors que ce même taux s'élève à 40 à 127 g/L dans le premier colostrum (Le Dividich et al., 2004 ; tableau 1).
Ce mécanisme qui s'amplifie progressivement avec l'approche de la mise-bas permet le transfert de quantités considérables d'IgG du sang vers la mamelle.

Le mécanisme de transfert est le suivant : après fixation sélective des IgG sur leur récepteur FcRn, celles-ci sont internalisées par pinocytose dans des vacuoles de transport, en restant fixées à la membrane (figure 8). Ces vacuoles contiennent aussi, mais en moindre proportion, d'autres protéines plasmatiques qui n'ont pas de récepteur membranaire. Le transport vers les sécrétions lactées se fait au niveau de la membrane apicale par pinocytose inverse sans perte de membrane.

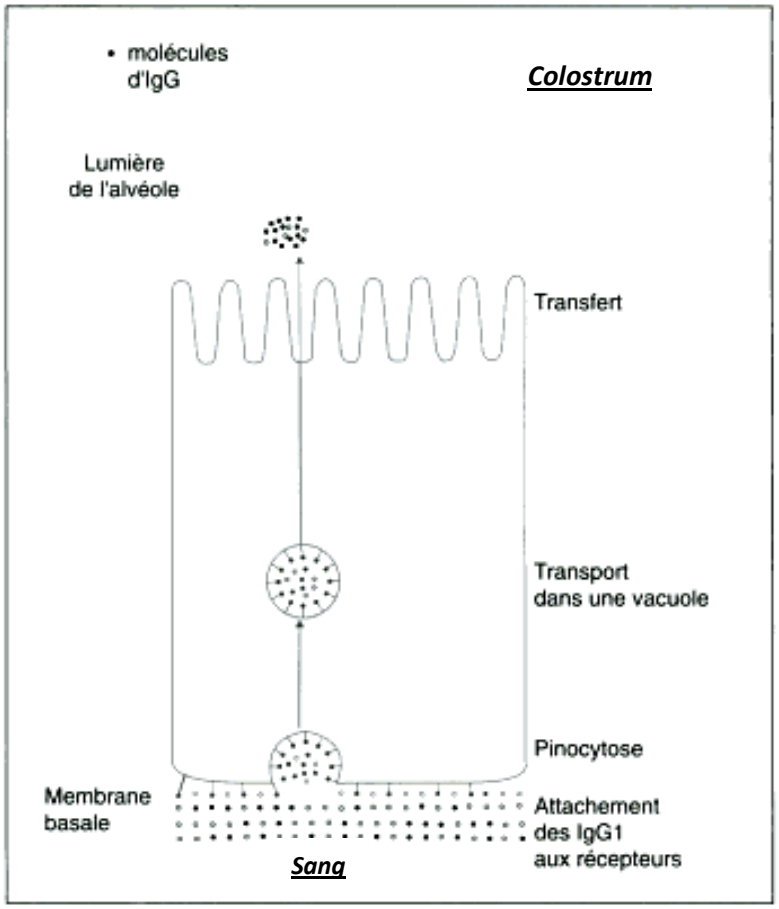


Figure 8 : Mécanisme du transfert sélectif des IgG au travers de l'épithélium sécrétoire lors de la formation du colostrum chez la vache, d'après Lascelles (1979).

Dans les jours qui précèdent la mise-bas, lorsque l'activité de synthèse et de sécrétion des composants du colostrum s'amplifie, les transferts hémato-mammaires s'amenuisent, en particulier le transfert actif et sélectif d'IgG. Au moment du part, ce transfert est réduit et il cesse complètement en quelques jours (Serieys, 1997).

- ✓ **Le récepteur à Ig polymérisées (IgA et IgM) : pIgR**

Outre les IgG, le colostrum contient également, mais à des concentrations plus faibles, des IgM et des IgA provenant du sérum de la mère ou produites localement par les plasmocytes infiltrés sous l'épithélium sécrétoire, dans le parenchyme mammaire. Chez le porc, 85% des IgM et 40% des IgA sont d'origine sérique, et chez le bovin, ce sont 50 à 70% des IgM et 50% des IgA (Pastoret, 1990 ; Salmon et al., 2010).

Le mécanisme de transport des IgA par le pIgR (Récepteur à Ig polymérisées) est similaire à celui décrit précédemment pour les IgG. Le pIgR est exprimé sur la face basolatérale des cellules épithéliales mammaires. Le complexe IgA-pIgR est internalisé et activement transporté au travers de la cellule jusqu'à atteindre la membrane apicale où le complexe subit un clivage protéolytique au

niveau du récepteur (figure 9). Le nouveau complexe d'IgA lié de façon covalente avec le reste du pIgR et avec la pièce sécrétoire est libéré dans la lumière des alvéoles mammaires (Hine et al., 2010). En plus de ce transport d'IgA, ce récepteur peut également transporter les IgM, de la même façon (Kacskovics, 2004 ; Hine et al., 2010).

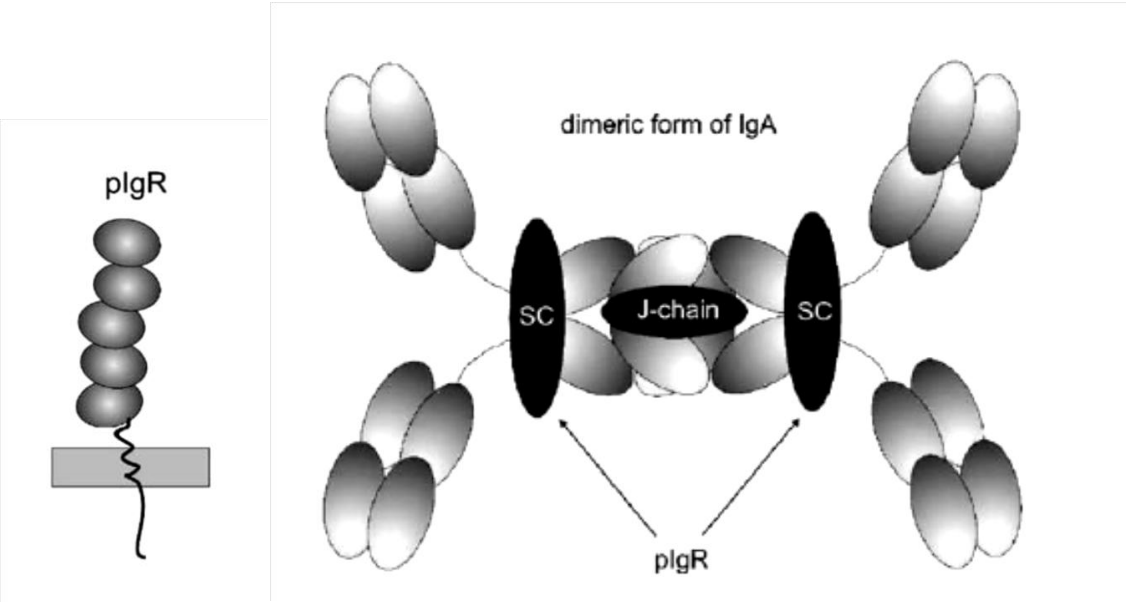


Figure 9 : Structure du récepteur pIgR et liaison à une IgA dimérique au niveau des domaines constants de l'IgA (d'après Kacskovics, 2004).

Sc : secretory component (pièce sécrétoire)

pIgR : récepteur à Ig polymérisées

3. Les autres composants du colostrum

Le colostrum contient environ 75% d'eau et 25% de matière sèche. Cette dernière se divise en plusieurs constituants que sont les matières grasses, les matières protéiques (dont les immunoglobulines), les glucides (sous forme de lactose), les vitamines et les minéraux. Tous les constituants du colostrum sont en concentration plus élevée que dans le lait, sauf le lactose, ce qui confère au colostrum une densité plus élevée que le lait (Serieys, 1993).

Le colostrum contient une gamme de protéines ayant un rôle important dans la lutte contre les agressions microbiennes (Levieux, 1984). Outre les Ig, qui représentent 45% des protéines du colostrum chez la vache (Foley et al. 1981), le colostrum contient :

- des composants du complément ;
- le lysozyme, qui peut interagir avec le complément pour aboutir à la lyse des bactéries Gram négatives ;
- les antitrypsines : leurs concentrations dans le colostrum sont très élevées (environ 1g/L chez la vache, Levieux, 1984). Ces inhibiteurs de la trypsine protègent les Ig colostrales de la dégradation protéolytique digestive ;

- la lactoferrine, présente à des concentrations de 1 à 5 g/L dans le colostrum bovin, soit 10 à 100 fois plus que dans le lait. Elle est bactériostatique par son action complexante sur le fer, élément essentiel pour la multiplication de certaines bactéries telles qu'*E. coli* ;
- les systèmes lactoperoxydase-thiocyanate-peroxyde d'hydrogène, bactériostatiques à pH neutre, bactéricides à pH acide ;
- Les gamma-glutamyltransférases (γGT) et les phosphatases alcalines (PAL) présentes dans le colostrum favorisent la croissance intestinale et la production enzymatique du jeune. Ces enzymes ont une activité normale dans le sérum des mères mais dans le colostrum, les activités des PAL et des γGT y sont supérieures (Ségalini, 2007) ;
- d'autres protéines : caséine, albumine, xanthine-oxydase, properdine, ß- lysine etc.

Un large panel de minéraux compose le colostrum, majoritairement du calcium, phosphore, potassium, magnésium, fer, sodium et chlore (tableau 2). Les vitamines les plus représentées sont les vitamines A, D, E, B1 et B2.

	COLOSTRUM	LAIT
Calcium (%)	0,26	0,13
Magnésium (%)	0,04	0,01
Potassium (%)	0,14	0,15
Sodium (%)	0,07	0,04
Chlore (%)	0,12	0,07
Zinc (mg/100ml)	1,22	0,30
Manganèse (mg/100ml)	0,02	0,004
Fer (mg/100g)	0,2	0,05
Cuivre (mg/100g)	0,06	0,01
Cobalt (µg/100g)	0,5	0,1

Tableau 2 : Composition minérale du colostrum et du lait chez la vache, d'après Foley (1978).

D'autres éléments constituent le colostrum :
- des hormones et des cytokines : prolactine, progestérone, œstrogènes, cortisol... Des facteurs de croissance tels que la Growth Hormone (GH), ou l'Insulin-like Growth Factor (IGF) sont présents dans le colostrum à des concentrations plus importantes que dans le sérum de la mère (jusqu'à 1000 fois supérieures pour l'IGF). De même, le taux d'insuline dans le colostrum est 100 fois supérieur à celui du plasma ; son rôle pour le nouveau-né pourrait être une stimulation de sa croissance, une incitation à la maturation des entérocytes, ou encore une action anabolisante sur les tissus.

Le colostrum renferme une grande quantité d'éléments cellulaires et notamment des leucocytes (macrophages, neutrophiles, lymphocytes). Certains éléments cellulaires contiennent des sphérules lipidiques conférant au colostrum un haut pouvoir calorique (Tableau 3) (Ségalini, 2007).
Les cellules immunitaires contribuent à l'établissement d'une immunité locale à médiation cellulaire chez le nouveau-né. Chez le bovin, chaque millilitre de colostrum contient 2 à 3 millions de cellules appartenant au système immunitaire.

Malgré la nécessité du transfert passif de l'immunité via le colostrum, son rôle immédiat est l'apport d'énergie au jeune qui naît avec extrêmement peu de réserves (tableau 3). Ainsi, chez le

porcelet, ces faibles réserves ne lui procurent qu'une durée de survie théorique de 11 à 15 heures en conditions d'élevage habituelles (Devos, 2006).

Très peu de données sont disponibles quand aux besoins énergétiques des nouveau-nés.

Espèces	Valeurs énergétiques du colostrum	Besoins énergétiques du jeune
Bovins	1513 kcal/L[4]	44,7 cal digestibles /kg/jour [1]
Porcs	1244,4 kcal/L[4]	-
Chevaux	582 kcal/kg[3] 1291,8 kcal/L[4]	-
Chiens	640-1800 kcal/L[2]	250 kcal/kg/jour[2]

[1]Brisson et al. (1957)
[2]Ségalini (2007)
[3]Mariani et al. (2001)(Effectif : 5 juments Haflinger)
[4]Calcul de l'énergie brute (kcal) du colostrum grâce à la formule : 4.2 x glucides(g) + 9.5 x lipides(g) + 5.7 x protéines(g) avec les données de composition du colostrum de Berthelot (2008)

Tableau 3 : Valeurs énergétiques du colostrum et besoins énergétiques du jeune.

4. Evolution de la composition du colostrum

Après la mise-bas, la concentration en immunoglobulines dans le colostrum chute de manière abrupte, probablement en partie du fait de la disparition des récepteurs à Ig sur les cellules acinaires. Cette situation n'est pas préjudiciable au nouveau-né puisque celui-ci ne peut absorber les Ig que durant les premières heures de sa vie (cf. Partie II. C).

D'après Le Dividich et al. (2004), trois heures après la naissance du premier porcelet, la teneur en IgG du colostrum diminue de 31% par rapport à la concentration post-partum. Après six heures, la diminution atteint 60%. Chez la truie et la jument, les IgG et les IgA chutent, mais les IgA deviennent prédominantes dans le lait (autour de 3 g/L dans le lait de truie, d'après Salmon et al. 2010 ; et 9,7 g/L dans le colostrum, Norcross, 1982). En revanche, chez les ruminants, les IgG1 restent les immunoglobulines majoritaires dans le lait (10 g/L d'IgG1 dans le colostrum, moins d'1g/L dans le lait, Levieux 1984) malgré la chute de leur concentration et la présence d'IgA (0,5 g/L d'IgA dans le colostrum, 0,05 g/L dans le lait, Levieux, 1984 ; figure 10). Les IgA du colostrum puis du lait jouent un rôle majeur en période néonatale et pédiatrique. En cas d'une infection virale intestinale (par un coronavirus par exemple), la protection du jeune provient essentiellement des IgA qui tapissent la muqueuse intestinale, elles sont aptes à neutraliser le virus. Les IgA sont bien plus résistantes aux enzymes protéolytiques que les IgG ou les IgM. L'immunité systémique n'a que très peu d'importance vis-à-vis des infections digestives (Chappuis, 1998).

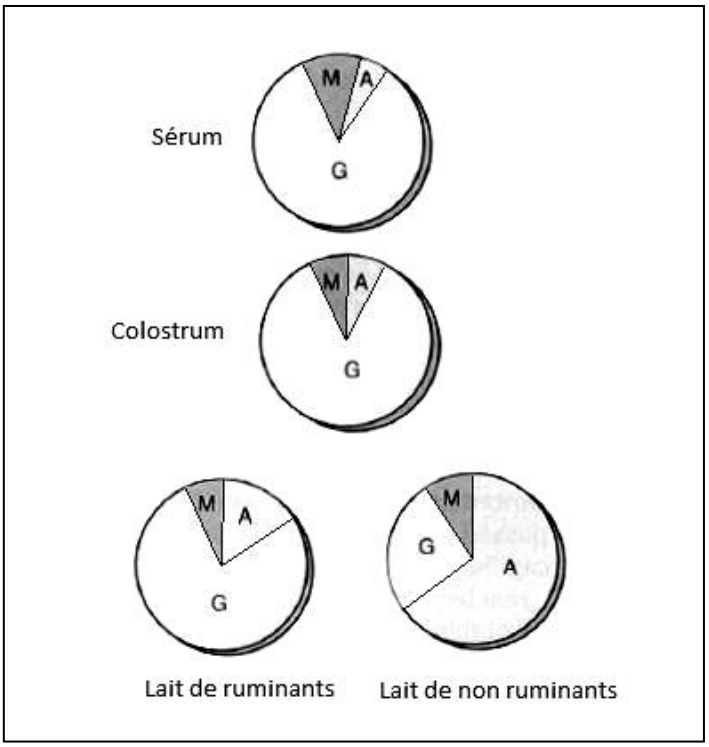


Figure 10 : Concentrations des Ig majeures dans le sérum, le colostrum et le lait des ruminants et non ruminants, d'après Tizard (2009).

Cette évolution de composition concerne également les autres constituants du colostrum. Caractérisée par sa richesse en protéines, la composition du colostrum évolue rapidement vers celle du lait, moins riche en protéines mais contenant une grande quantité de sucres (lactose) dont la synthèse augmente très rapidement quelques jours après la naissance (tableaux 4 et 5).

	Colostrum	Lait
Protéines (g/L)	80 à 143	75
Lactose (g/L)	10 à 44	30 à 58
Lipides (g/L)	24 à 130	25 à 130
Humidité (%)	88	77,3 à 85
Energie brute (kcal/L)	640 à 1800	1460
Calcium (mg/L)	360 à 980	1880 à 2400
Phosphore (mg/L)	935	1400 à 1800
Fer (mg/L)	3,7 à 13	0,7 à 10,5
Cuivre (mg/L)	1,3 à 1,8	0,33 à 1
Zinc (mg/L)	5 à 10	4,1 à 16
Magnésium (mg/L)	59 à 128,5	85,8 à 128
Manganèse (mg/L)	0,15	0,30

Tableau 4 : Comparaison de la composition du colostrum et du lait chez la chienne, d'après Ségalini (2007).

	COLOSTRUM					
	1er jour post-partum	2ème jour post-partum	3ème jour post-partum	4ème jour post-partum	5ème jour post-partum	LAIT
Densité	1,056	1,040	1,035	1,033	1,033	1,032
Matière sèche (%)	23,9	17,9	14,1	13,9	13,6	12,9
Matières grasses (%)	6,7	5,4	3,9	4,4	4,3	4,0
Protéines totales (%)	14,0	8,4	5,1	4,2	4,1	3,1
Lactose (%)	2,7	3,9	4,4	4,6	4,7	5,0
Cendres brutes (%)	1,11	0,95	0,87	0,82	0,81	0,74

Tableau 5 : Composition du colostrum et du lait après la mise-bas chez la vache, d'après Foley (1978).

5. Echec du transfert colostral

Différentes situations peuvent entrainer un apport insuffisant d'Ig au nouveau-né.

a. Un défaut de quantité produite

La quantité de colostrum produite est extrêmement variable et est soumise à de nombreux facteurs de variations. Dans une étude réalisée sur 75 vaches Prim'Holstein multipares, les quantités de colostrum obtenues à la fin de la première traite allaient de 2,8L à 26,5L, avec une moyenne de 11,2L (Morin et al. 2001). Or, outre son rôle dans le transfert de l'immunité passive, le colostrum est essentiel à la fourniture d'énergie aux nouveau-nés. Une faible production colostrale peut alors avoir des conséquences importantes sur la survie, voire la croissance ultérieure des jeunes. De plus, chez les porcs, une faible production colostrale est associée à une faible production laitière par la suite (Le Dividich et al., 2004).

La quantité de colostrum produite par les vaches primipares représente environ 1/3 de la quantité produite par les multipares, quelle que soit la race (Foley et al. 1978). Les césariennes et la prématurité sont des facteurs de diminution de la quantité de colostrum produite par la vache. Un défaut de synchronisation des changements endocriniens avec la mise-bas peut avoir des effets importants sur la colostrogenèse, voire la lactogenèse (Le Dividich et al., 2004).
Les pertes de lait avant la tétée (sphincters lâches, malformation de la mamelle) représentent aussi une quantité de colostrum perdue qui ne sera pas disponible pour le veau (Serieys, 1993).

Toute restriction alimentaire entrainant un déficit énergétique résultera en une diminution de la production laitière et donc du colostrum (Serieys, 1993).

La durée du tarissement chez la vache influe de manière significative à la fois sur la quantité de colostrum produite et sur la concentration en Ig. Un tarissement long (plus de 90 jours) favorisera une augmentation de la quantité de colostrum mais du fait du phénomène de dilution, entrainera une diminution de la concentration en Ig de celui-ci. A l'inverse, un tarissement inférieur à 40 jours favorisera les risques de mammites au vêlage et donc une diminution de quantité et de qualité du colostrum (Serieys, 1993).

b. Un défaut de qualité colostrale

La qualité du colostrum est très variable d'un individu à un autre. De nombreux facteurs peuvent influencer cette qualité, selon les auteurs : l'individu, l'état sanitaire, la race, la génétique, l'alimentation, la vaccination… (Mangin, 2002).

Selon Giguère et Polkes (2005), les juments entre 3 et 10 ans auront un colostrum plus riche en IgG que les autres. Les races pur-sang anglais auront tendance à avoir un colostrum moins riche que les autres races (Dugardin, 2009).
Voisin (2005) a réalisé une étude sur 84 truies et a comparé le taux d'IgG sériques 4 semaines avant la mise-bas et le taux d'IgG colostrales 25 minutes après la mise-bas. Les concentrations sériques en IgG des truies sont homogènes, autour de 9,7 g/L. En revanche, les concentrations en IgG des colostrums varient de 32,5 à 140 g/L (coefficient de variation de 31%). Les limites de cette étude résident dans la réalisation d'une traite unique de colostrum chez chaque truie et du dosage seul des IgG. Or, l'évolution dans le temps de la composition du colostrum peut être différente entre chaque truie (plus ou moins riche initialement).

La prématurité et les gestations gémellaires chez la vache sont des facteurs de diminution de la concentration en IgG contenues dans le colostrum.
Une alimentation déficiente aura aussi un effet de réduction de la concentration en Ig, mais moins important que son effet sur la diminution du volume de colostrum produit (Turban, 2011).
Selon Morrill et al. (2012), la concentration en IgG dans le colostrum de vache augmente avec la parité : 42,4 g/L d'IgG pour les primipares, 68,8 g/L en seconde lactation, 95,9 g/L en troisième lactation et les suivantes. Pour ces auteurs, il ne semble pas y avoir de différence de concentrations en IgG entre les différentes races de vache (Holsteins, Jersiaises, croisées).

Le moment de la collecte du colostrum a aussi un impact sur sa qualité : six à huit heures après le poulinage, le colostrum de jument a perdu 80 à 85% de sa teneur en Ig (Dugardin, 2009).
Lors de naissances multiples, les derniers nés consomment un colostrum de moindre qualité immune. Le Dividich et al. (2004) ont réalisé une étude sur des portées de porcelets d'un groupe de 15 truies. Il apparait qu'à 48 heures d'âge, les premiers nés ont un taux d'IgG sériques de 51% supérieur à celui des derniers nés (figure 11).

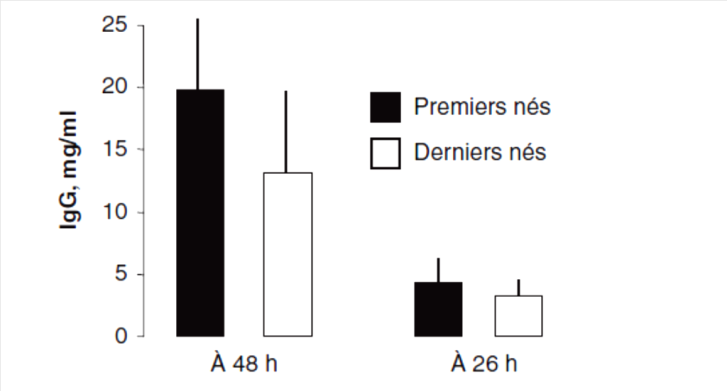


Figure 11 : Concentrations sériques en IgG à 48h et 26 jours d'âge chez les 2 premiers et les 2 derniers porcelets nés de 15 portées, d'après Le Dividich et al. (2004).

c. Un défaut d'ingestion

Chez les femelles primipares - instinct maternel peu présent -, ou lors de dystocies - épuisement de la mère, douleur génitale - on peut observer un retard à la première tétée. Si la femelle présente une mammite, elle ne laissera pas le nouveau-né téter à cause de la douleur.

De plus, s'il y a eu souffrance des jeunes à la mise-bas (hypoxie), ou des nouveau-nés plus faibles, plus légers, ou en hypothermie, l'accès à la mamelle sera retardé. La présence de fentes palatines, ou de macroglossie peuvent également empêcher la bonne ingestion du colostrum.

d. Un défaut d'absorption

L'absorption des Ig par l'intestin du nouveau-né est définie par le passage des immunoglobulines colostrales de la lumière intestinale vers le sang du nouveau-né. L'importance de cette absorption dépend de la perméabilité intestinale, qui peut être diminuée par la prématurité (immaturité du tube digestif), une inflammation intestinale, mais principalement par le délai écoulé depuis la naissance.

Danielsen et al. (2006) ont mis en évidence qu'une inflammation de la paroi intestinale chez le porcelet était associée à une mauvaise absorption des Ig colostrales, et donc étroitement liée à des concentrations très basses d'IgG et d'IgA dans le sérum des porcelets. De même, les veaux nés prématurément auront une absorption d'Ig plus lente et donc moins efficace (Johnston et Stewart, 1986). Les ruminants ont la particularité d'avoir un taux élevé de cortisol à la naissance (Patt, 1977). Johnston et Stewart (1986) suggèrent qu'il existe une dose optimale de glucocorticoïdes endogènes permettant une bonne absorption des Ig colostrales, en dessous de laquelle cette absorption serait diminuée.
De basses températures ambiantes peuvent diminuer l'absorption d'Ig chez des porcelets et des veaux (Kruse, 1983). Les veaux laissés auprès de leur mère après la naissance atteignent de plus hautes concentrations sériques en Ig que ceux qui en sont séparés (Selman, 1973). Même si le veau

n'est pas capable de se nourrir tout seul et qu'il est donc nourri à la main, la présence de la mère semble exercer un effet bénéfique.

Les mécanismes d'absorption des Ig ainsi que le phénomène physiologique de fermeture de la barrière intestinale sont développés ci-après.

II. L'absorption des immunoglobulines

L'absorption des Ig par la paroi intestinale du nouveau-né est la phase déterminante - et le plus souvent l'étape limitante - de l'acquisition de l'immunité passive par le jeune.

Les conditions digestives du nouveau-né sont favorables à la préservation des Ig en vue de leur absorption (Tizard, 2009) :
- à la naissance, l'acidité gastrique et le taux d'enzymes digestives sont faibles, ce qui diminue le niveau de destruction des protéines colostrales ;
- le colostrum possède un très haut pouvoir tampon, ce qui évite aux Ig de subir des modifications brutales de pH ;
- le colostrum contient un facteur antitrypsique capable de limiter la protéolyse des Ig ;
- les IgG1 bovines montrent une résistance très particulière à l'action de la trypsine malgré l'absence de pièce sécrétoire, de sorte qu'on peut rapprocher du point de vue fonctionnel les IgG bovines des IgA sécrétoires des autres espèces de mammifères.

A. Les mécanismes d'absorption

Les protéines colostrales parviennent donc intactes dans l'intestin grêle. L'absorption des macromolécules contenues dans le colostrum se fait au niveau de l'intestin grêle, principalement au niveau du jéjunum, dans une moindre mesure dans l'iléon (Maillard, 2006).

Les IgG colostrales se lient à un récepteur spécifique, le FcRn présent sur la membrane des entérocytes. Ce récepteur possède une propriété unique dans la mesure où il se lie à l'IgG à un pH acide (6,0), comme celui rencontré au niveau de la lumière intestinale, et libère l'Ig à un pH de 7,4 rencontré dans le sang. Cette propriété assure le transport unidirectionnel des Ig de la lumière intestinale vers le sang. La synthèse du récepteur FcRn est transitoire, il n'est présent sur les entérocytes que pendant la période d'acquisition de l'immunité passive (Kacskovics, 2004 ; Baintner, 2007). Dans l'intestin du jeune, les complexes résultant de la liaison entre le récepteur FcRn et l'IgG sont internalisés par pinocytose dans des dépressions de la membrane plasmique qui sont préférentiellement situés à la base des microvillosités, sont relargués en face basolatérale, puis pénètrent dans la circulation lymphatique et enfin dans la circulation sanguine. Il est possible que des molécules de faible poids moléculaire (<70 kDa) passent directement dans les capillaires intestinaux et dans la circulation portale (figure 12) (Kacskovics, 2004).

Certains auteurs suggèrent que malgré la présence du FcRn sur les entérocytes, le transport des Ig pourrait ne pas être effectué via celui-ci. Les IgG, IgM et IgA (à l'exception des IgA sécrétoires) subiraient un transport vésiculaire non sélectif au travers des entérocytes. Ce mécanisme entrainerait l'internalisation de l'intégralité du contenu luminal. Cette théorie est en partie basée sur le manque de preuves de l'utilité du FcRn dans le transport des Ig (Pacha, 2000 ; Kacskovics, 2004 ; Baintner, 2007 ; Salmon et al., 2009).

D'autres auteurs soutiennent la théorie du transport sélectif des Ig maternelles du colostrum. Danielsen et al. (2006) montrent que malgré le fait que certaines protéines du colostrum porcin soient très abondantes (caséines, albumines, lactoglobulines), les IgG sont largement plus absorbées par les entérocytes, ce qui atteste d'un transport sélectif. Jensen et al. (2001) ont observé que chez des porcelets nouveau-nés, les Ig provenant d'un colostrum porcin étaient mieux absorbées que les Ig bovines. En revanche, Payne et Marsh (1962), grâce à des Ig marquées par fluorescence, confirment que l'absorption des Ig est hétérologue : des Ig bovines, équines et humaines données à des porcelets sont toutes absorbées.

Des différences entre espèces subsistent. Chez le jeune ruminant, il n'y a apparemment aucune sélection : toutes les Ig ingérées, y compris les IgA sécrétoires, traversent l'épithélium intestinal (Baintner, 2007). Celles-ci ne subsistent pas plus de 2 jours dans la circulation car elles sont éliminées par un processus de transsudation inverse au niveau des épithéliums sécrétoires. Les intestins du porcelet et du poulain semblent ne laisser filtrer que les IgG et les IgM, les IgA sécrétoires restant fixées à la muqueuse digestive. Les IgA, et dans une moindre mesure les IgM, peuvent se lier à des composants sécrétoires, ce qui inhibe leur absorption (Pastoret, 1990).

Très peu de données sont disponibles dans la littérature quant au transport des IgA et des IgM au travers de la paroi intestinale. Ces dernières profitent-elles du FcRn ou subissent-elles simplement un transport non sélectif comme les autres macromolécules ? Baintner (2007) suggère que le transport des IgM et des IgA (tout comme celui des IgG), se produit grâce à un transport vacuolaire, indépendant des FcRn. L'hypothèse que le récepteur à Ig polymérisées (pIgR) interviendrait au niveau des entérocytes pour transporter les IgM et IgA peut être envisagée car la présence de ce récepteur au niveau de l'intestin a été mise en évidence (Kacskovics, 2004).

Le rendement du transfert des Ig chez le veau peut atteindre les 50% d'Ig absorbées par rapport aux Ig ingérées, mais il est plus souvent de l'ordre de 10 à 30%. Le poulain absorbe 60% des immunoglobulines présentes dans le colostrum qu'il ingère (Dugardin, 2009), le porcelet environ 25% (Levieux, 2004), et le chiot approximativement 40 % (Chastant-Maillard et al., 2012).

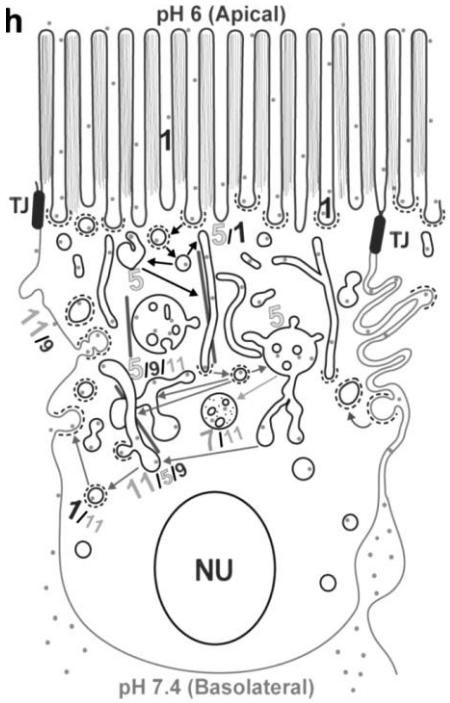


Figure 12 : Transcytose via le FcRn chez le rat, d'après He et al. (2008).

TJ : jonctions serrées ; NU : noyau ; Flèches : transports vésiculaires ; les nombres accolés aux vésicules font référence aux marqueurs des endosomes (1=EEA1, 5=Rab5, 7=Rab7, 9=Rab9, 11=Rab11)

B. Le mécanisme de la fermeture de la barrière intestinale

Le transfert colostral d'Ig vers le sang du nouveau-né s'opère grâce à la perméabilité du tube digestif. Celle-ci n'est cependant que transitoire et brève, inconvénient compensé par la richesse du colostrum en Ig, qui permet au nouveau-né, en un laps de temps très court, d'acquérir un taux d'Ig sérique comparable à celui de la mère.

Le phénomène de fermeture de la barrière intestinale est défini comme l'arrêt de l'absorption des macromolécules par la paroi intestinale chez le nouveau-né (Lecce et Morgan, 1962). Plusieurs hypothèses ont été proposées quant à son mécanisme.

La problématique est de déterminer si la fermeture de la barrière intestinale résulte d'un changement au niveau des capacités d'absorption des entérocytes existants, ou du remplacement des entérocytes néonataux par des cellules matures, imperméables aux macromolécules (Kruse, 1983). Certains auteurs suggèrent que les entérocytes de remplacement ne portent plus à leur surface le récepteur FcRn, ils ne sont alors plus capables d'internaliser les Ig (Pastoret, 1991). Chez le rat, Clarke et Hardy (1969) montrent que l'arrêt de l'absorption des macromolécules (dont les Ig) par l'intestin grêle provient du remplacement des cellules vacuolées par des cellules incapables d'absorption, produites dans les cryptes de Lieberkhün (figure 13). Ces nouvelles cellules migrent depuis les cryptes vers l'apex des villosités. A l'issue de cette migration, l'intestin n'est plus capable d'absorber les Ig. Néanmoins, chez le porcelet, les entérocytes perdent probablement leur capacité d'absorption de macromolécules avant d'être renouvelées (Moon, 1971). Outre cette maturation de

l'épithélium digestif, un phénomène de saturation des systèmes tubulaires de transport intracellulaire entrainerait également un arrêt de l'absorption par l'intestin (Werhan et al. 1981). Enfin, l'installation progressive de la flore intestinale pourrait dégrader les Ig présentes dans la lumière (Chappuis, 1998), limitant de ce fait leur absorption.

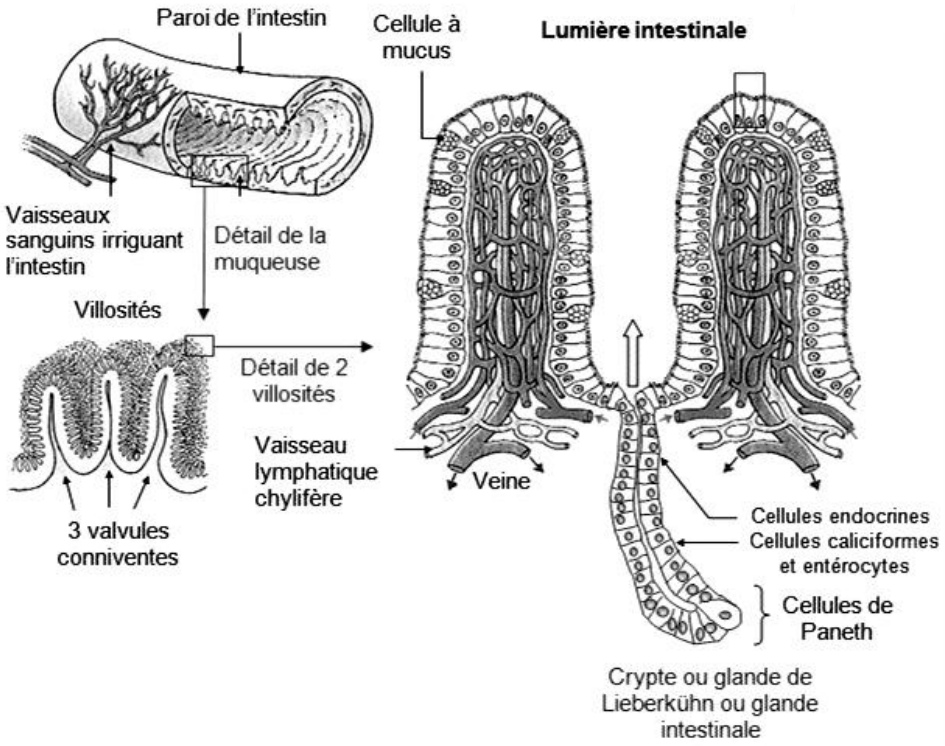


Figure 13 : Anatomie de la paroi intestinale, d'après Dolisi (2012).

C. Les causes de la fermeture de la barrière intestinale

La mise à jeun des rats nouveau-nés entrainerait un retard à la fermeture de la barrière intestinale de 3 à 4 jours (Patt, 1977). D'après leurs observations, Gilette et Filkins (1966) ont conclu que le jeûne des chiots nouveau-nés n'allonge pas la période d'absorption des Ig. De même, concernant les bovins, pour Patt (1977). En revanche, Stott et al. (1979) ont montré que lorsque la prise de colostrum par le veau est retardée après la naissance, la fermeture de la barrière intestinale l'est également. Ils suggèrent que la distribution de colostrum à des veaux immédiatement après la naissance entraine un arrêt précoce de l'absorption intestinale (les veaux ne recevant pas de colostrum subissent une fermeture de la barrière à 24h, contre 12h spontanément). Il n'y a pas de différence significative entre les classes d'Ig. La quantité de colostrum ingéré n'aurait pas d'incidence sur la fermeture (Stott et al., 1979).

Lecce et Morgan (1962) observent que sur un lot d'agneaux mis à jeun, l'absorption de macromolécules peut se faire jusqu'à 54 heures post-partum (contre 30 heures maximum pour le groupe témoin), et jusqu'à 106 heures chez les porcelets mis à jeun (contre 36 heures maximum pour le groupe témoin). Un rôle des hormones contenues dans le colostrum dans le déclenchement de la fermeture est possible. L'injection d'hormone thyroïdienne (thyroxine) à des veaux (à la naissance et

24 heures après) est à l'origine d'une réduction de la durée d'absorption d'Ig chez ces veaux (Cabello et Levieux, 1980). L'injection de 5 UI/kg d'insuline à des porcelets nouveau-nés accélère l'arrêt de l'absorption des macromolécules (12 heures au lieu de 18 heures, Svendsen et al. 1986).

Des auteurs s'accordent sur le fait que l'administration de corticostéroïdes à des jeunes rats induit un arrêt précoce de l'absorption des Ig au niveau de l'intestin grêle (Patt, 1977). Gilette et Filkins (1966) n'ont en revanche observé aucune diminution d'absorption d'Ig chez des chiots auxquels ont été injectées des solutions d'hydrocortisone, de progestérone ou de métyrapone (molécule bloquant la synthèse de cortisol).

D. Durée de l'absorption intestinale

La durée de la perméabilité intestinale varie entre espèces et entre classes d'Ig. En règle générale, la perméabilité est la plus importante immédiatement après la naissance et décline à partir de 6 heures post-partum. L'absorption intestinale cesse totalement après 24 heures post partum chez le veau et le poulain, 16 à 24 heures chez le chiot (Chastant-Maillard et al., 2012) et 36 heures chez le porcelet (Pastoret, 1990).
Chez le veau, six heures après la naissance, la capacité d'absorption des Ig est toujours présente. Après huit heures, ce pourcentage descend à 33%, pour tomber à 0% à 24 heures (Cortese, 2001). En revanche, Penhale et al. (1973) ont montré que chez le veau, un arrêt d'absorption des IgM se produit vers la 16ème heure de vie, celle des IgA s'arrête vers la 22ème heure et celle des IgG vers la 27ème heure. Casal et al. (1996) ont observé qu'au-delà de 16 heures de vie, les IgG administrées à des chatons ne sont plus absorbées. Chez le chiot, le pourcentage d'absorption chute au-delà de 12 heures de vie (Gilette et Filkins, 1966). Cependant, une administration très précoce pourrait ne pas être optimale. Cette observation n'a pas été faite par Chastant-Maillard et al. (2012).

L'arrêt de l'absorption des Ig chez les porcelets n'est pas simultané pour toutes les portions de l'intestin grêle. L'arrêt se produit à partir de la portion proximale vers la portion distale de l'intestin grêle. La capacité de pinocytose semble disparaitre deux heures après la naissance au niveau du duodénum, 24 heures au niveau du jéjunum, mais pas avant 72 heures au niveau de l'iléum (Murata et Namioka, 1977).

E. L'immunité acquise néonatale

1. Evolution dans le temps

Après avoir bu le colostrum, la concentration en Ig dans le sérum du jeune est égale à celle du sérum de la mère, en quantité et en qualité au bout de quelques heures (tableau 6). Compte tenu du faible rendement d'absorption (entre 10 et 60%), les concentrations d'Ig dans le colostrum de la vache doivent être supérieures à 60 g/L, de façon à ce que même les veaux faibles (qui tètent moins de colostrum) puissent avoir un taux sérique en Ig d'au moins 10 g/L (Godson, 2003).

Selon Le Dividich et al. (2005), un niveau suffisant d'IgG peut être acquis par le porcelet grâce à une ingestion de seulement 70 g/kg de poids vif de colostrum de bonne qualité immune (soit 98 g pour des porcelets pesant 1,4 kg, en moyenne) dans les quelques heures suivant la naissance.
Un poulain en bonne santé consomme le colostrum sous 2 heures après sa naissance et les Ig sont détectables dans son sérum 4 à 6 heures post partum (Richter et al., 2003).

	Veau	Porcelet	Poulain	Chiot
Concentration sérique minimale protectrice en Ig (g/L)	10[1]	15-17[2]	8[5]	-
Temps pour atteindre le taux sérique maximum d'Ig (heures)	24-36[3]	34-36[8]	18-24[4]	4-6[9]
Temps de demi-vie des IgG maternelles (jours)	16-32[7]	15[8]	~26,5[4]	8[6]
Temps de demi-vie des IgM maternelles (jours)	4[7]	4[8]	-	-
Temps de demi-vie des IgA maternelles (jours)	<2[7]	3[8]	18[4]	-

[1] Godson (2003)
[2] Coalson et Lecce (1973) (IgG seulement)
[3] Levieux (1984)
[4] Giguère et Polkes (2005)
[5] Richter et al. (2003)
[6] Day (2007)
[7] Mangin (2002)
[8] Salmon et al. (2010)
[9] Chastant-Maillard et al. (2012

Tableau 6 : Concentrations sériques minimales en Ig, temps pour atteindre le taux maximum et temps de demi-vie des IgG, IgM, IgA chez différentes espèces.

Les Ig maternelles subissent un catabolisme, sont progressivement dégradées, et voient leur concentration diminuer. C'est ainsi que les taux d'Ig maternelles atteignent en moyenne 1 à 3% de leur valeur initiale en 30 jours chez le chien, en 40 jours chez le mouton, en 60 jours chez le porc, en 100 jours chez le bovin, et en 115 jours chez le cheval. Plus la vitesse de croissance de l'espèce est rapide, plus l'élimination des Ig maternelles est précoce (Chappuis, 1998). La durée de la protection varie donc dans ces mêmes proportions mais sera d'autant plus longue que la quantité d'Ig absorbées initialement est élevée (Pastoret, 1990). Le nouveau-né étant immunocompétent à la naissance, sa réponse immunitaire se met en place grâce à une stimulation de son système immunitaire au fur et à mesure de la dégradation des Ig colostrales (figure 14). Cependant, les hormones immunosuppressives et les Ig maternelles retardent cette réponse, car dès l'entrée de l'antigène dans l'organisme de jeune, celui-ci est capté par une Ig maternelle et éliminé. Le système immunitaire du jeune n'est alors pas correctement stimulé par cet antigène. Chaque triplet mère-jeune-pathogène est différent et peut créer des immunosuppressions de quelques semaines à quelques mois.

De plus, la réponse immunitaire du jeune est de type Th2 dans les premières semaines de sa vie (réponse immunitaire à médiation humorale). On observe donc un retard dans la réponse contre les pathogènes intracellulaires (certains virus par exemple) nécessitant une réponse Th1 (réponse à

médiation cellulaire). Cette dernière n'est cependant pas inhibée par les Ig maternelles (Tizard, 2009).

Il existe donc une phase de sensibilité accrue, lorsque la concentration des Ig maternelles a fortement diminué mais que le système immunitaire du jeune n'est pas encore assez stimulé pour assurer une protection efficace. Le début et la durée de cette période d'interférence est variable selon les individus. En règle générale, elle apparait vers 6 semaines de vie et dure 3 à 4 semaines. C'est la raison pour laquelle tout programme de vaccination, par exemple chez le chiot, est appliqué à partir du 2ème mois avec un rappel à 3 mois ou seulement à partir du 3ème mois de vie.

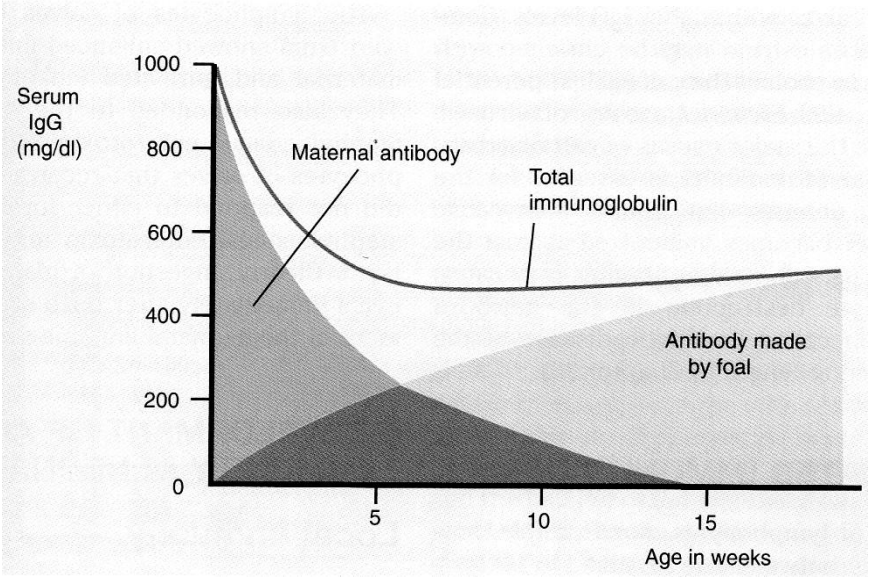


Figure 14 : Concentrations sériques en Ig du poulain pendant ses 15 premières semaines de vie, et détails de la contribution en Ig maternelles et de la synthèse d'Ig par le jeune, d'après Tizard (2009).

2. Inconvénients liés à la prise de colostrum

a. Interférence entre l'immunité acquise et la vaccination du jeune

Les Ig maternelles inhibent la synthèse d'Ig néonatales, elles favorisent de ce fait un échec vaccinal chez le jeune. L'inhibition pouvant persister plusieurs mois, sa durée dépend de la quantité d'Ig transférées et la demi-vie des différentes classes d'Ig.

Prenons l'exemple de la vaccination contre la maladie de Carré chez le chiot (d'après Baker et al, 1959). La vaccination protège contre les signes cliniques mais pas contre l'infection. Un chiot au contact d'un adulte vacciné peut se contaminer. Les Ig maternelles, absorbées par le chiot, atteignent une concentration maximale dans le sérum entre 12 et 24 heures après la prise de colostrum. Le temps de demi-vie des Ig dirigées contre le virus de la maladie de Carré (Ig Anti-VMC) est estimé à 8,4 jours. En moyenne, la concentration d'Ig Anti-VMC ne subit une chute significative qu'entre 10 et 12 semaines de vie du chiot (cet intervalle peut varier entre 6 à 16 semaines). Par

conséquent, la vaccination n'est efficace que sur une faible proportion de la population de chiots, mais le reste de la population semble protégé par les Ig maternelles jusqu'à 12 semaines de vie. Il serait peut être envisageable de différer la vaccination contre la maladie de Carré à 12 semaines de vie, au moment où la réussite vaccinale serait la plus probable.

En pratique, différer la vaccination est trop hasardeux pour les chiots n'ayant pas bénéficié d'un transfert suffisant en période colostrale. Cette situation n'est pas envisageable. La marche à suivre idéale serait de vacciner plusieurs fois le chiot à faibles intervalles de la naissance jusqu'à 12 semaines (schéma peu réalisable en pratique). Chez les chiots qui n'auraient pas reçu l'immunité colostrale, la vaccination doit débuter à 2 semaines de vie (Boullier, 2009).

Les mêmes considérations s'appliquent aux autres espèces.
Le premier facteur influençant la durée de persistance des Ig maternelles dans le sérum du jeune est la concentration initiale d'Ig absorbées. Chez les poulains, par exemple, les Ig dirigées contre la toxine tétanique peuvent persister jusqu'à 6 mois dans l'organisme du jeune, et celles dirigées contre le virus de l'artérite équine jusqu'à 8 mois. Les Ig maternelles dirigées contre le BVD persistent jusqu'à 9 mois chez les veaux. Une vaccination trop précoce peut donc être inefficace. La bonne pratique est de vacciner les jeunes ruminants et les jeunes équidés à partir de 3 ou 4 mois de vie, et d'effectuer un ou deux rappels à quatre semaines d'intervalle (Boullier, 2009). Chez le porc, une interférence a été démontrée pour des vaccins contre l'Aujeszky, le virus de la grippe du porc et le circovirus autour de 8 à 11 semaines de vie (Salmon et al., 2009).

Il existe des vaccins recombinants comme le vaccin à vecteur canary-pox contre la maladie de Carré, la grippe équine ou le vaccin à vecteur adénovirus pour les porcs. Il semblerait que ces vaccins stimulent l'immunité du jeune malgré la présence des Ig maternelles. Une des raisons est que les mères n'ont sans doute aucune Ig dirigée contre ce vaccin recombinant car elles n'ont pas été vaccinées avec ce type de vaccin. Il perdra de l'intérêt quand les mères seront, elles aussi, vaccinées avec ces vaccins à vecteur (Tizard, 2009).

Pour optimiser la santé du chiot, une supplémentation de l'alimentation avec une combinaison synergique d'antioxydants (vitamine C, vitamine E, taurine, lutéine) permettrait d'augmenter significativement le taux d'Ig sériques et d'atteindre plus rapidement des taux protecteurs après une vaccination (Elliot, 2012).

b. La maladie hémolytique du nouveau-né (MHNN)

La MHNN apparait suite à la prise de colostrum par le nouveau-né, dans le cas où le colostrum maternel contient des Ig dirigées contre les antigènes du groupe sanguin portés à la surface des globules rouges du nouveau-né.

Prenons l'exemple du cheval. La première gestation ne pose jamais de problème, le placenta des équidés étant totalement imperméable aux Ig maternelles, les Ig problématiques n'étant transmises que par le colostrum. La MHNN apparait chez le poulain si la mère est du groupe Aa- ou Qa- et qu'elle possède des Ig dirigées contre les antigènes des groupes sanguins A+ ou Q+. Cela peut être le

cas si la mère a subi une transfusion incompatible ou si elle a été immunisée lors d'une première gestation avec un fœtus A+ ou Q+. Suite à la prise colostrale, on assiste à la lyse des globules rouges, le pronostic est sombre lorsque la quantité d'Ig maternelles absorbées est important.
Deux manifestations cliniques sont possibles : soit on observe une mort rapide (environ 6 heures après la prise de colostrum), soit le poulain présente une faiblesse générale, un ictère, une anémie, une anoxie et des convulsions, environ 5 jours après l'absorption de colostrum.

Le même phénomène peut se produire chez le chaton lorsqu'il y a incompatibilité entre les groupes sanguins de la mère avec ses chatons : l'ingestion d'immunoglobulines colostrales dirigées vers la surface des érythrocytes néonataux entraine la destruction de ceux-ci. Le groupe A est le plus fréquemment rencontré chez les chats (73-85%), le groupe B représente 15 à 26% des individus et le groupe AB moins de 1%. Contrairement aux chiens, les chats ont naturellement dans leur plasma des immunoglobulines dirigées contre le type antigénique qu'ils ne possèdent pas. Tous les chats du groupe B présentent de forts taux d'immunoglobulines contre les cellules de type A. Les chatons de type AA ou AB nés d'une mère B et consommant du colostrum risquent de développer une isoérythrolyse pendant les premières semaines. Aucun cas d'isoérythrolyse n'a été décrit avec un chaton de type B né d'une mère de type A, le taux d'immunoglobuline anti-B chez un chat A étant très bas et l'activité des Ig anti-B étant beaucoup plus faible celle des Ig anti-A (Boullier, 2009).

Une MHNN est très rare chez le chien, elle survient seulement si la mère a été transfusée sans vérification de la compatibilité (Ségalini, 2007).

c. La pancytopénie néonatale bovine (PNB)

Depuis 2007, un syndrome hémorragique dû à une thrombocytopénie chez le veau nouveau-né a été décrit en Europe et porte le nom de pancytopénie néonatale bovine (PNB). Le rôle de la vaccination des mères contre le BVD (vaccin inactivé Pregsure - Pfizer) est fortement suspecté car il a été très fréquemment utilisé chez les mères ayant donné naissance à des veaux à PNB. Foucras et al. (2011) montrent que la PNB est due à la présence d'anticorps anti-CMH I (dirigées contre les molécules d'histocompatibilité de classe I) dans le colostrum des mères vaccinées. Lors de l'ingestion du colostrum, ces alloanticorps viennent se fixer sur les molécules CMH de classe I à la surface des plaquettes des veaux, entrainant une thrombocytopénie par destruction plaquettaire par le système immunitaire. Le vaccin inactivé contient des protéines allogéniques provenant des cellules sur lesquelles le virus a été multiplié. Ces protéines induisent le développement d'une réponse immune contre les molécules du CMH de classe I, ce qui est néfaste au nouveau-né lors de la prise colostrale. Les symptômes majeurs sont des pétéchies et des suffusions sur les muqueuses, une sudation de sang, une hématochézie, une hyperthermie, une polypnée. La durée d'évolution est de 1 à 72 heures, suivie dans la majorité des cas un décès de l'animal.

d. Transmission d'agents pathogènes

- ✓ **Bactéries**

Si la mamelle de la mère est touchée par une mammite, il peut y avoir transmission de bactéries au jeune via le colostrum. Dakshinkar et al. (2001) ont étudié le colostrum de chiennes

dont les chiots étaient morts pendant les 48 à 72 premières heures de tétée. Leurs recherches bactériologiques sur le colostrum ont révélé la présence de Staphylocoques et de Streptocoques majoritairement. Gandotra et al. (1991) ont isolé des Streptocoques et des Klebsielles dans du colostrum de chienne dont les chiots sont morts 24 heures après la première tétée. En revanche, ces chiennes ne présentaient pas de mammite. Il est possible que les bactéries aient pénétré la mamelle après translocation intestinale et passage dans la circulation sanguine.

Chez les bovins, les bactéries importantes pouvant être transmises via le colostrum sont : *Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis (*paratuberculose)*, Salmonella spp* (salmonellose)*, Mycoplasma spp, Listeria monocytogenes* (listériose)*, Campylobacter spp., Mycobacterium bovis* (tuberculose), *Brucella abortus* (brucellose) et *Escherichia coli* (Godden, 2009).
Philippon et al. (1971) ont placé en culture le colostrum de 54 génisses ayant reçu par inoculation conjonctivale la bactérie *B. abortus.* Cette dernière est retrouvée dans le colostrum de 91% des vaches. Aucune mammite clinique n'a été observée.

Steeter et al. (1995) ont réalisé des cultures de mycobactéries sur le colostrum, le lait et les selles de 126 vaches cliniquement saines dans un élevage à forte prévalence de paratuberculose. Il en ressort que 36 vaches (28,6%) hébergent *Mycobacterium paratuberculosis* dans leurs fèces. Sur ces 36 vaches, la mycobactérie a été isolée sur le colostrum de 8 vaches (22,2%) et sur le lait de 3 (8,3%). Plus la vache héberge un grand nombre de mycobactéries, plus la probabilité de transmission au colostrum est forte.

Ces bactéries peuvent entrainer une morbidité ou une mortalité via des septicémies, des entérites, des arthrites septiques, ou peuvent contribuer à des infections subcliniques dont l'expression se fera plus tard dans leur vie (paratuberculose à *Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis* par exemple).

- ✓ **Virus**

La transmission du virus de l'Hépatite de Rubarth au cours de l'allaitement par la chienne est possible. L'évolution est rapide, le chiot meurt en quelques heures (Boullier, 2009).
Le TGEV du porc (Transmissible Gastroenteritis Coronavirus) et le virus reproducteur et respiratoire porcin (SDRP) sont libérés dans le lait des truies infectées (Salmon et al. 2010).
Le virus de la leucose bovine et du BVD peuvent infecter le veau via le colostrum. Mayo et al. (2010) ont montré que le virus de la fièvre catarrhale ovine (Blue Tongue virus) pouvait lui aussi se transmettre via la prise de colostrum.

- ✓ **Parasites**

Chez la chienne, les larves d'ankylostome en diapause peuvent infester les mamelles autorisant une infestation des chiots via le colostrum et le lait, pendant plus de 3 semaines de lactation. Ces parasites entrainent une action spoliatrice du sang ainsi qu'une action irritative (Ségalini, 2007). Les ascaris et les strongles, de la même façon, s'enkystent dans le parenchyme mammaire et peuvent être transmis via les sécrétions lactées au jeune. *Neospora caninum* peut être transmis au veau via le colostrum de sa mère.

e. Passage de médicaments

Chez le nouveau-né, l'immaturité des fonctions organiques contribue à augmenter le risque de toxicité des médicaments ingérés avec le lait. Le péristaltisme intestinal est irrégulier, la vidange gastrique plus longue, et l'activité des enzymes digestives est plus faible que chez l'adulte. Les immaturités hépatique et rénale diminuent l'excrétion du médicament. Certaines drogues qui ne sont normalement pas absorbées par le tractus intestinal se retrouvent dans la circulation générale.
Il est donc déconseillé d'administrer à la mère un médicament qu'il ne conviendrait pas de donner au nouveau-né. S'il est nécessaire d'administrer un produit à la mère, on prendra soin de la traire plusieurs heures après la prise de la molécule, avant toute tétée par les jeunes (Ségalini, 2007). Une liste des molécules dont l'administration à la chienne ou la chatte peut être néfaste au fœtus est disponible dans l'ouvrage « Canine and Feline theriogenology » (Johnston, Root Kustritz et Olson, 2001).

Les immunoglobulines maternelles sont donc indispensables à la bonne défense immunitaire des nouveau-nés, y compris le chiot, et leur évolution dans le temps conditionne à la fois la morbidité/mortalité et la réponse vaccinale du jeune. Nous nous sommes donc intéressés à l'évolution dans le temps des trois classes d'Ig dans le sérum des chiots jusqu'au sevrage, à l'influence de différents facteurs de variation sur ces concentrations sériques, et leur lien avec la qualité du colostrum ingéré post-partum.

Deuxième partie : étude expérimentale

I. Matériels et méthodes

A. Animaux

L'étude a été conduite sur 54 chiots issus de 8 chiennes de race Beagle. Les chiennes vivaient toutes dans le même environnement au chenil du laboratoire de Biologie de la Reproduction (UMR 1198 INRA/ENVA Biologie du Développement et Reproduction). Elles avaient entre 1 et 4 ans et demi. La parité des chiennes est inconnue.

Les chiennes bénéficiaient d'un protocole vaccinal classique contre la maladie de Carré, la parvovirose, l'hépatite de Rubarth, et la leptospirose. Les chiennes ont toutes été vaccinées contre l'herpès virus CHV1. Le vaccin EURICAN Herpès 250 (Merial, Lyon, France) a été administré le jour de la saillie et 1 mois avant la mise-bas.

Le moment de l'ovulation a été déterminé par frottis vaginal, dosage de la progestérone et échographie trans-abdominale. Deux et trois jours après l'ovulation, une insémination intra vaginale avec de la semence issue d'un mâle Beagle de la même colonie, de fertilité connue et bonne, a été réalisée. Une césarienne a été pratiquée à 61 jours post ovulation. Les chiots ont ensuite été laissés avec leur mère, avec accès libre aux mamelles.

B. Prélèvements

Les prélèvements de sang des chiots sont réalisés à la veine jugulaire à J0, J+1, J+2, J+7 et tous les 7 jours jusqu'à J+56 post-partum (J0 étant le jour de la naissance). La zone de prélèvement est nettoyée avec de l'eau distillée. La quantité de sang prélevée est d'environ 1 mL. Les échantillons sont gardés une heure à température ambiante, puis le caillot est décollé. Après une nuit à 4°C, le sérum est prélevé, centrifugé et le surnageant est congelé à -80°C.

C. Dosage des immunoglobulines

1. Principe

Le dosage des immunoglobulines G, M et A est réalisé grâce à la technique ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay). Ce test immunoenzymatique permet de détecter et/ou de doser une protéine dans un liquide biologique. Dans la technique de dosage dite « en sandwich », les puits d'une microplaque sont tapissés avec un anticorps dit « de capture » capable de lier spécifiquement l'antigène recherché. Lors de cette opération appelée « coating », l'anticorps de capture se fixe au plastique des puits par des interactions de type électrostatique.

Après lavage et saturation de la plaque, la solution à tester est déposée dans les puits de la microplaque et si l'antigène recherché est présent, il va se lier à l'anticorps de capture. Un deuxième

anticorps couplé à une enzyme de révélation comme la peroxydase, capable de se lier à l'antigène capturé est alors ajouté dans les puits et les anticorps de révélation non fixés sont éliminés par lavage.

La réaction peut être quantifiée par colorimétrie à partir d'une courbe étalon, réalisée avec des concentrations connues d'antigène puisque le nombre de molécules d'anticorps de révélation fixées dépend du nombre de molécules d'antigènes immobilisées par l'anticorps de capture.

2. Protocole

Le protocole suit le principe du test ELISA.

- ✓ Coating

Le coating est réalisé avec un anticorps polyclonal purifié de la classe d'Ig canine recherchée. Il est utilisé à une concentration de 0,01 mg/mL et un volume de 100µL par puits. L'anticorps est dilué dans une solution de carbonate-bicarbonate (référence : BethylND C3041) à 0,05M pH9,6. On incube ensuite la plaque à 30°C durant une heure.

- ✓ Lavages

On vide la plaque. On réalise 3 lavages avec 200µL de PBS-Tween 20 à 0,05% (pH8) (référence : BethylND T9039).

- ✓ Saturation

On sature la plaque avec 200µL par puits de PBS-BSA 1% (pH8) (référence : BethylND T6789). L'incubation dure 30 minutes à 30°C.

- ✓ Lavages

On vide la plaque. On réalise 3 lavages avec 200µL de PBS-Tween 20 à 0,05% (pH8) (référence : BethylND T9039).

- ✓ Dilution des échantillons et dépôts

La gamme et les échantillons sont préalablement dilués dans du PBS-BSA 1% + 0,05% de Tween 20 (tableaux 7 et 8). La gamme et les échantillons sont déposés dans les puits sous un volume de 100µL. On incube une heure à 30°C.

ELISA	Concentration sérum étalon	Concentration de la gamme étalon
Ig G	31 mg/mL	De 500 à 7,8 ng/mL
Ig A	1,5 mg/mL	De 1000 à 15,625 ng/mL
Ig M	2,5 mg/mL	De 1000 à 15,625 ng/mL

Tableau 7 : Dilution des gammes

Type	Jours après mise-bas	Dilutions Ig A	Dilutions Ig M	Dilutions Ig G
Colostrum/lait	J 0 à J+2	1/50000 et 1/100000	1/2500 et 1/5000	1/50000 et 1/100000
Colostrum/lait	J+7 à J+14	1/50000 et 1/100000	1/2500 et 1/5000	1/25000 et 1/50000
Colostrum/lait	J+21 à J+56	1/50000 et 1/100000	1/2500 et 1/5000	1/10000 et 1/25000
Sérum chiots	J 0	1/100 et 1/1000	1/100 et 1/1000	1/100 et 1/1000
Sérum chiots	J+2	1/8000 et 1/16000	1/1000 et 1/2000	1/50000 et 1/100000
Sérum chiots	J+7	1/8000 et 1/16000	1/1000 et 1/2000	1/50000 et 1/100000
Sérum chiots	J+14	1/1000 et 1/2000	1/1000 et 1/2000	1/25000 et 1/50000
Sérum chiots	J+35	1/1000 et 1/2000	1/2000 et 1/4000	1/25000 et 1/50000
Sérum chiots	J+42 à J+56	1/2000 et 1/4000	1/2000 et 1/4000	1/25000 et 1/50000
Sérum chienne	J 0 à J+56	1/8000 et 1/16000	1/32000 et 1/64000	1/100000 et 1/200000

Tableau 8 : Dilution des échantillons

- ✓ Lavages

On vide la plaque. On réalise 5 lavages avec 200µL de PBS-Tween 20 à 0,05% (pH8) (référence : BethylND T9039).

- ✓ Anticorps de révélation

L'anticorps monoclonal de révélation couplé à l'HRP (Horseradish Peroxydase) est dilué dans du PBS-BSA 1% + 0,05% de Tween 20 (tableau 9). 100µL de cette solution sont ensuite déposés dans tous les puits. On incube une heure à 30°C.

	Anticorps	Références chez Bethyl®	Animal	Type	Couplage	[C]	Dilution de travail	Concentration finale
Coating	Anti dog IgG	A40-118A	Mouton	Polyclonal purifié	-	1 mg/mL	1/100	10 µg/mL
	Anti dog IgM	A40-116A	Chèvre	Polyclonal purifié	-	1 mg/mL	1/100	10 µg/mL
	Anti dog IgA	A40-104A	Chèvre	Polyclonal purifié	-	1 mg/mL	1/100	10 µg/mL
Révélation	Anti dog IgG - HRP	A40-118P	Mouton	monoclonal	Peroxydase	1 mg/mL	1/50 000	20 ng/mL
	Anti dog IgM - HRP	A40-116P	Chèvre	monoclonal	Peroxydase	1 mg/mL	1/100 000	10 ng/mL
	Anti dog IgA - HRP	A40-104P	Chèvre	monoclonal	Peroxydase	1 mg/mL	1/50 000	20 ng/mL

Tableau 9 : Anticorps de coating et de révélation

- ✓ Lavages

On vide la plaque. On réalise 5 lavages avec 200µL de PBS-Tween 20 à 0,05% (pH8) (référence : BethylND T9039).

- ✓ Révélation

On dépose 100µL de TMB (substrat de la peroxydase, référence : BethylND T080831). La durée de révélation est fonction de la classe d'Ig dosée : 8 minutes pour les IgG et les IgM, 12 minutes pour les IgA.

- ✓ Arrêt de la révélation

On ajoute 100µL d'acide sulfurique H_2SO_4 (référence : KPLND 50-85-04) pour arrêter la révélation.

- ✓ Lecture

La lecture de l'absorbance se fait grâce à un spectrophotomètre avec un laser émettant une longueur d'onde de 450 nm.

3. Analyse statistique

Les résultats sont exprimés sous la forme moyenne ± SEM (standard error of the mean), qui représente l'erreur type de la moyenne (SEM = $\sigma/\sqrt{(n)}$, σ étant l'écart-type et n le nombre d'échantillons de la population).
Des comparaisons de moyennes ont été menées grâce au test de Student. On compare deux groupes de données, on émet l'hypothèse nulle H_0 que ces deux groupes sont égaux, et on calcule la probabilité de faire une conclusion erronée (accepter H_0 alors que c'est faux ou rejeter H_0 alors qu'elle est vraie). On ne conclut que lorsque $p < 0,05$, dans ce cas les résultats sont considérés comme significativement différents.
Pour évaluer la corrélation entre deux variables aléatoires, nous avons calculé le coefficient de corrélation linéaire R^2. Nous avons conclu à une corrélation significative entre les variables lorsque $R^2 \geq 0,7$.

II. Résultats

A. Population étudiée

1. Nombre de chiots

L'étude a été réalisée sur 54 chiots de race Beagle issus de 8 chiennes Beagle du laboratoire de Biologie de la reproduction de l'ENVA. Dix mises-bas ont eu lieu entre le 12 février 2006 et le 12 août 2008.

2. Mortalité

64 chiots sont nés, sept chiots sont morts entre J0 et J+56, et trois chiots ont été écartés de l'étude, leur poids de naissance étant jugé trop faible pour le prélèvement sanguin (inférieur à 140 g). Le taux de mortalité des chiots s'élève à 10,9% au cours de l'étude.

3. Taille de portée

Le nombre moyen de chiots par portée est de 6,4 ± 0,35 par portée (minimum 2, maximum 11).

4. Poids à la naissance

Le poids moyen des chiots à la naissance est de 276 ± 7,86g (minimum 168g, maximum 368g).

5. Sexe ratio

L'étude comprend 53,7% de femelles (n=29) et 46,3% de mâles (n=25).

B. Cinétique de la concentration sérique des Ig chez le chiot

Les dosages d'IgG, d'IgM et d'IgA présentes dans le sérum des chiots à J0, J+1, J+7, J+14, J+21, J+28, J+35, J+42, J+49 et J+56 post-partum sont utilisés pour étudier l'évolution des concentrations de ces 3 classes d'Ig jusqu'à deux mois post-partum.

A J0, c'est-à-dire avant la première tétée, le taux moyen d'IgG est de 0,27 ± 0,01 g/L, celui des IgM est de 0,049 ± 0,03 g/L, et celui des IgA de 0 g/L. Dans notre étude, les chiots sont donc quasiment agammaglobulinémiques avant la première prise de colostrum, ce qui est en accord avec les données publiées par Bouchard et al. (1992) et Chastant-Maillard et al. (2012).

1. Cinétique des IgG

La concentration moyenne en IgG dans le sérum des chiots atteint son maximum à J+1 post-partum, elle est de 6,38 ± 0,73 g/L (minimum 0,17, maximum 19,05).

A J+1 post partum, donc suite à la prise de colostrum par les chiots, on note une très forte augmentation de la concentration en IgG (6,38 ± 0,73 g/L) (figure 15). Dès J+7, on observe une forte diminution de la concentration en IgG (2,76 ± 0,31 g/L), qui se poursuit jusqu'à J+21 (1,53 ± 0,13 g/L). Puis, on note une légère augmentation de cette concentration jusqu'à J+56 (3,46 ± 0,24 g/L).

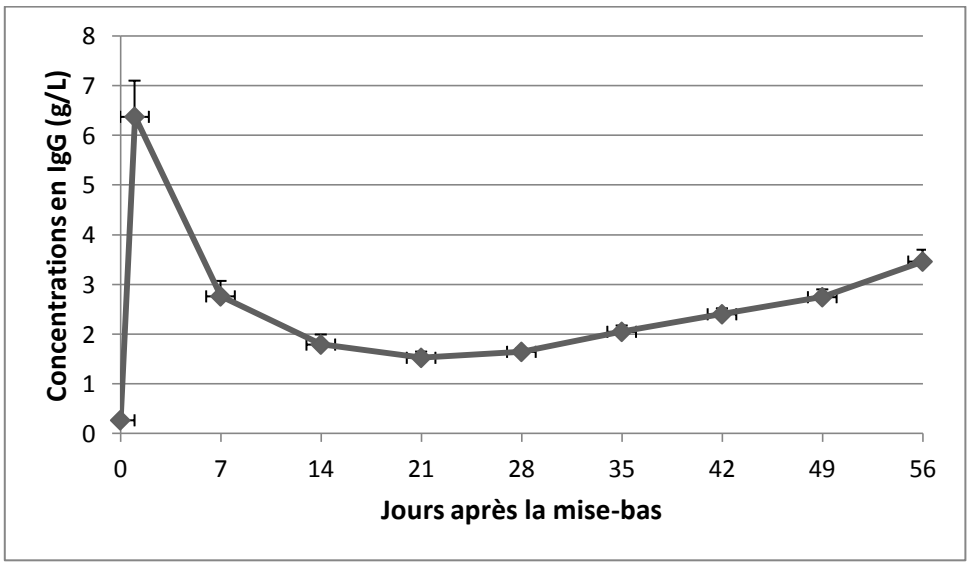


Figure 15 : Evolution de la concentration en IgG dans le sérum des chiots au cours des deux premiers mois de vie (n= 54 chiots)

2. Cinétique des IgM

La concentration moyenne en IgM dans le sérum des chiots atteint son maximum à J+56 post-partum, elle est de 1,30 ± 0,07 g/L (minimum 0,74, maximum 2,44). En comparaison, le taux maximum d'IgG (à J+1) s'élève à 6,38 ± 0,73 g/L.

La concentration en IgM augmente de façon continue de J+1 (0,26 ± 0,03 g/L) jusqu'à J+35 (1,45 ± 0,09 g/L), puis se stabilise jusqu'à J+56 (1,30 ± 0,07 g/L). On n'observe pas de pic de concentration à J+1, après la prise de colostrum (figure 16).

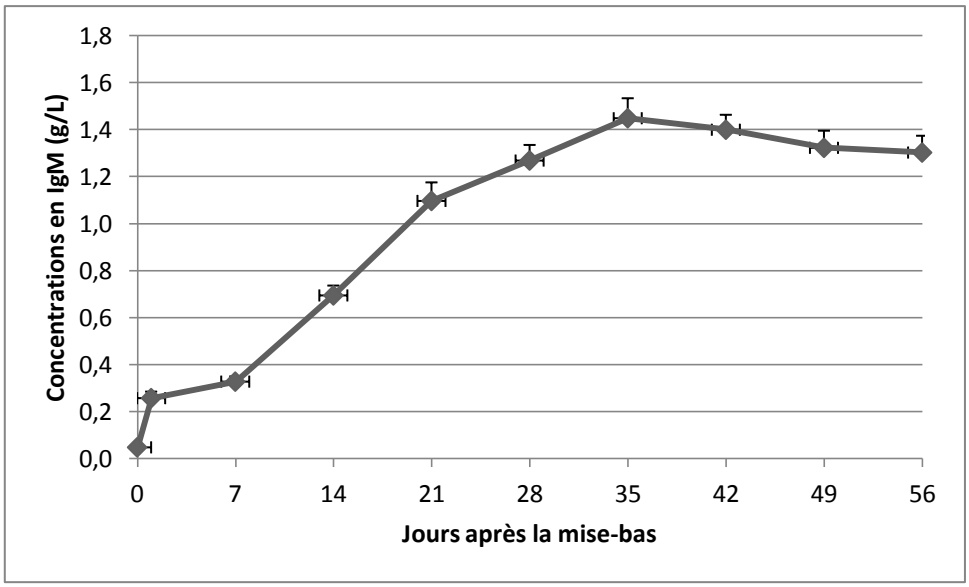


Figure 16 : Evolution de la concentration en IgM dans le sérum des chiots au cours des 2 premiers mois de vie (n= 54 chiots)

3. Cinétique des IgA

La concentration moyenne en IgA dans le sérum des chiots atteint son maximum à J+1 post-partum, elle est de 2,65 ± 0,39 g/L (minimum 0,006, maximum 10,5). A son maximum, le taux d'IgA se situe entre les taux maximums d'IgG (6,38 ± 0,73 g/L) et d'IgM (1,30 ± 0,07 g/L).

A J+1, on note un pic de concentration d'IgA (2,65 ± 0,39 g/L), juste après la prise de colostrum (figure 17). A J+7, on observe une forte diminution de la concentration en IgA (0,25 ± 0,05 g/L), qui se poursuit jusqu'à J+14 (0,04 ± 0 g/L). Puis, on observe une légère augmentation de cette concentration jusqu'à J+56 (0,32 ± 0,04 g/L).

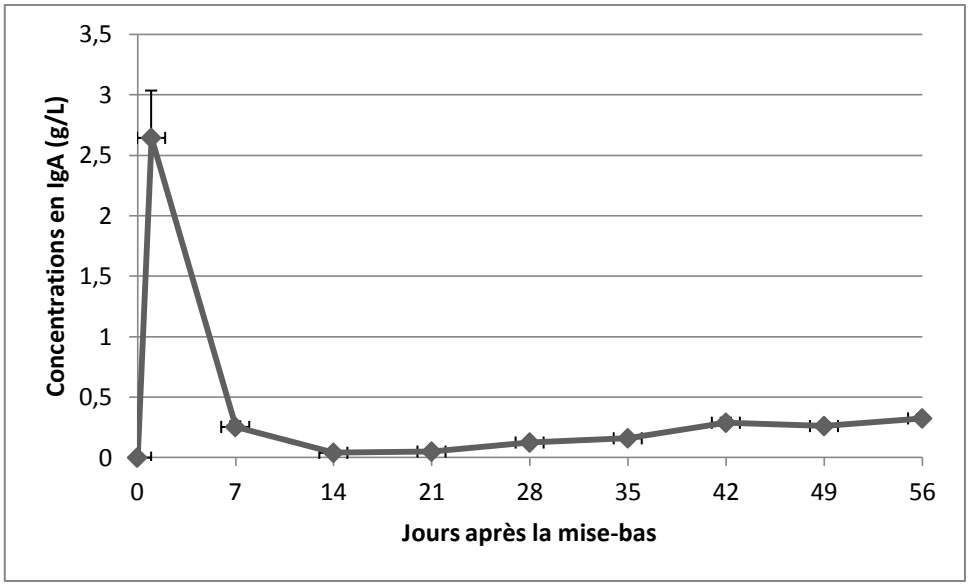


Figure 17 : Evolution de la concentration en IgA dans le sérum des chiots au cours des 2 premiers mois de vie (n= 54 chiots)

4. Evolution des proportions relatives

La figure 18 représente les proportions des trois classes d'Ig à J+1, J+28, et J+56 post-partum. On observe que la proportion d'IgG est la plus grande des 3 classes tout au long des deux premiers mois de vie des chiots. Sa proportion est la plus basse à J+28 (54,3%) et remonte à 68% à J+56, au-delà de sa proportion initiale après absorption du colostrum à J+1 (65,5%). Les variations de proportions d'IgG restent néanmoins faibles, une baisse de 11 points entre J+1 et J+28, et une hausse de 13 points entre J+28 et J+56.

Les proportions d'IgM et d'IgA varient fortement entre J+1 et J+56. Entre J+1 et J+28 (période de plus fortes variations), on note une croissance de 39 points pour les IgM, et une baisse de 24,5 points pour les IgA. Après absorption de colostrum, les IgA sont présentes en une plus grande proportion que les IgM (28,6% d'IgA contre 2,8% d'IgM à J+1). En revanche, cette tendance s'inverse à J+28 (41,7% d'IgM et 4,1% d'IgA). A J+56, la proportion d'IgM domine toujours celle d'IgA mais l'écart s'est amoindri (25,5% d'IgM et 6,9% d'IgA).
Les résultats à J+1 sont en accord avec l'étude de Bouchard et al. (1992), dans laquelle la proportion d'IgG est de 83,9%, celle d'IgM d'1,8% et celle d'IgA de 14,3% dans le sérum de 5 chiots représentant la population témoin de l'étude.

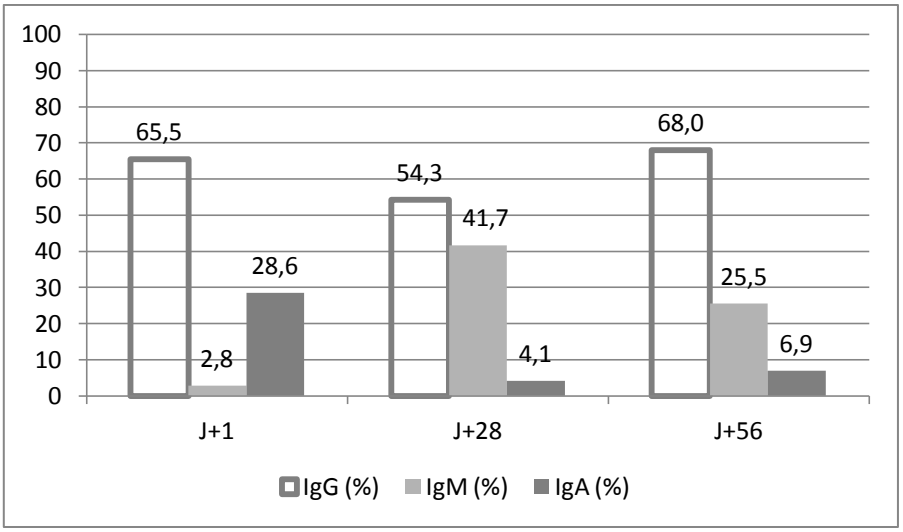


Figure 18 : Proportions des IgG, IgM et IgA en pourcentages de la quantité totale d'Ig sériques pendant les deux premiers mois de vie des chiots (n= 54 chiots)

C. Facteurs de variation du transfert passif à J+1 post partum

1. Variabilité

✓ Entre les chiots et intra-portées

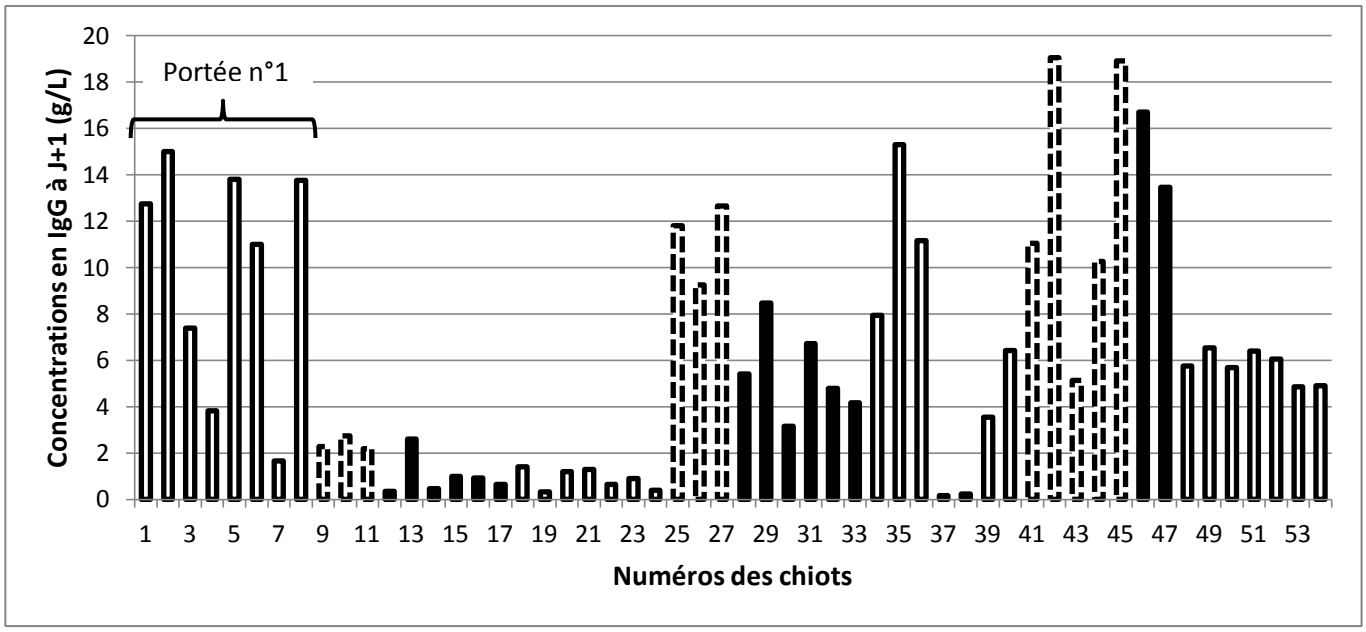
Il existe une très forte variabilité des concentrations en Ig entre les chiots (figures 19).
A J+1, le ratio entre la concentration d'IgG la plus faible (0,17 g/L) et la plus élevée (19,05 g/L) entre les 54 chiots est de 110 (figure 19.A). Ce même ratio pour les IgM s'élève à 3 (figure 19.B), il est de 1722 pour les IgA (figure 19.C).

Les variations de concentrations d'IgG sont également importantes entre les chiots d'une même portée (figure 19.A). Par exemple, concernant les IgG, au sein de la portée numéro 7, la valeur minimum est de 0,17 g/L et la valeur maximum 19,05 g/L. Un des chiots a donc 88 fois plus d'IgG qu'un autre chiot de sa fratrie. Cette même variabilité tant entre les chiots qu'au sein d'une même portée existe également concernant les concentrations en IgM et en IgA (figures 19.B et 19.C respectivement).

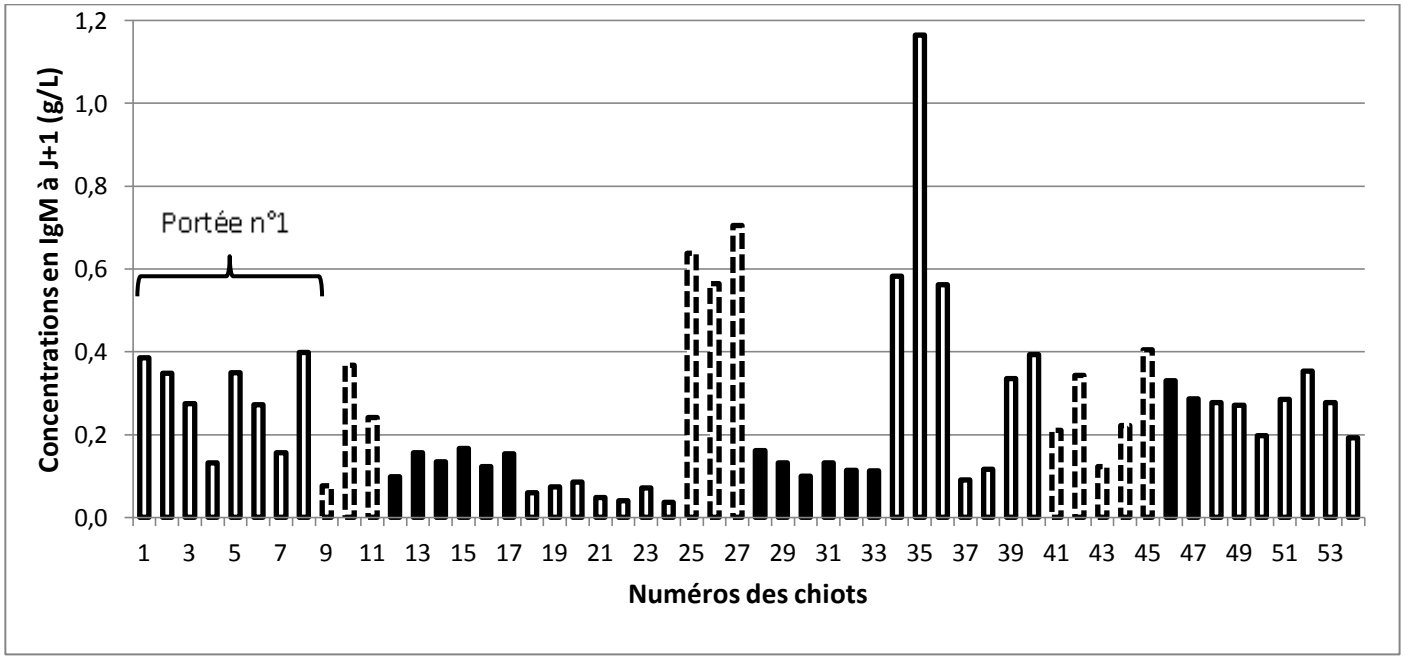
Figure 19 : Variation de la concentration sérique en Ig à J+1 en fonction des chiots et au sein de chaque portée

Les chiots d'une même portée sont représentés par des barres de la même couleur

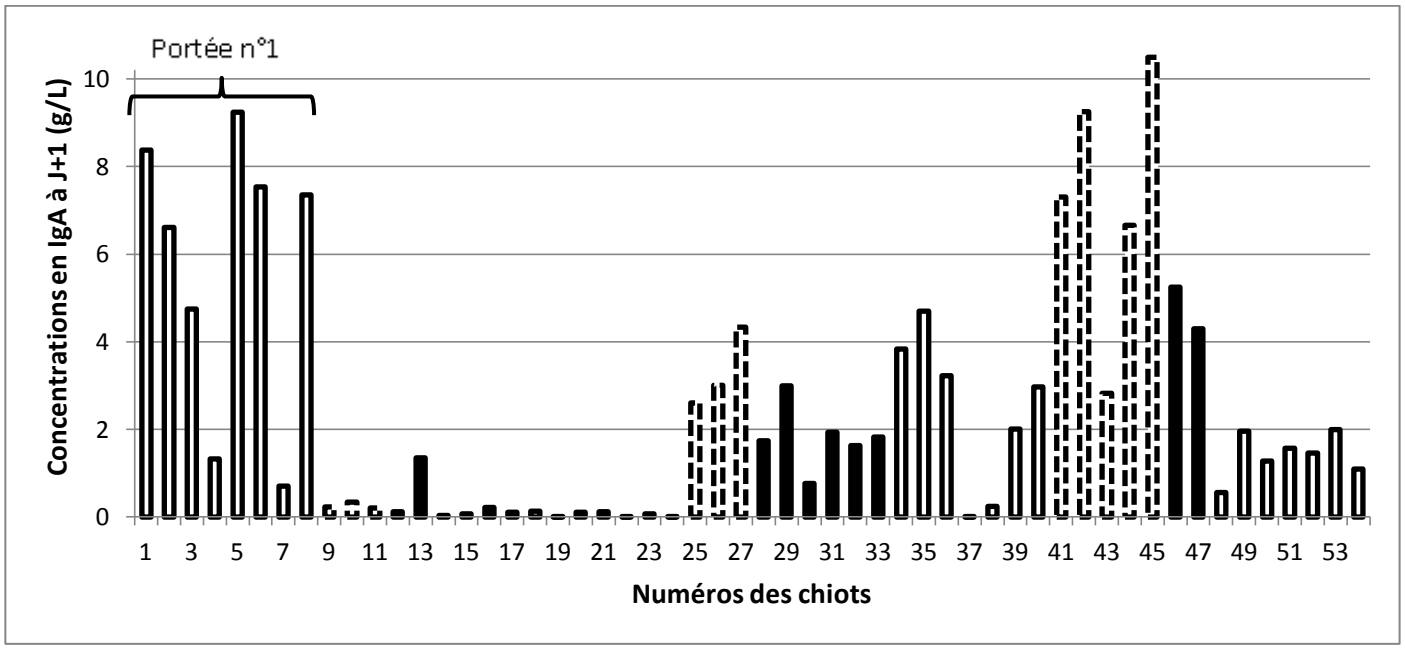
19.A : IgG



19.B : IgM



19.C : IgA

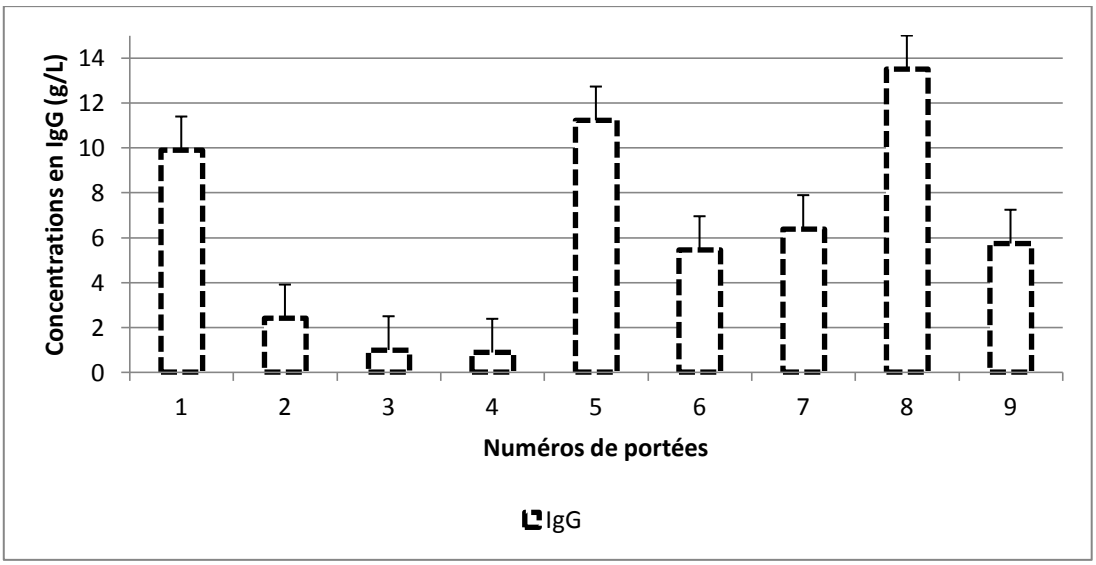


✓ **Entre les portées**

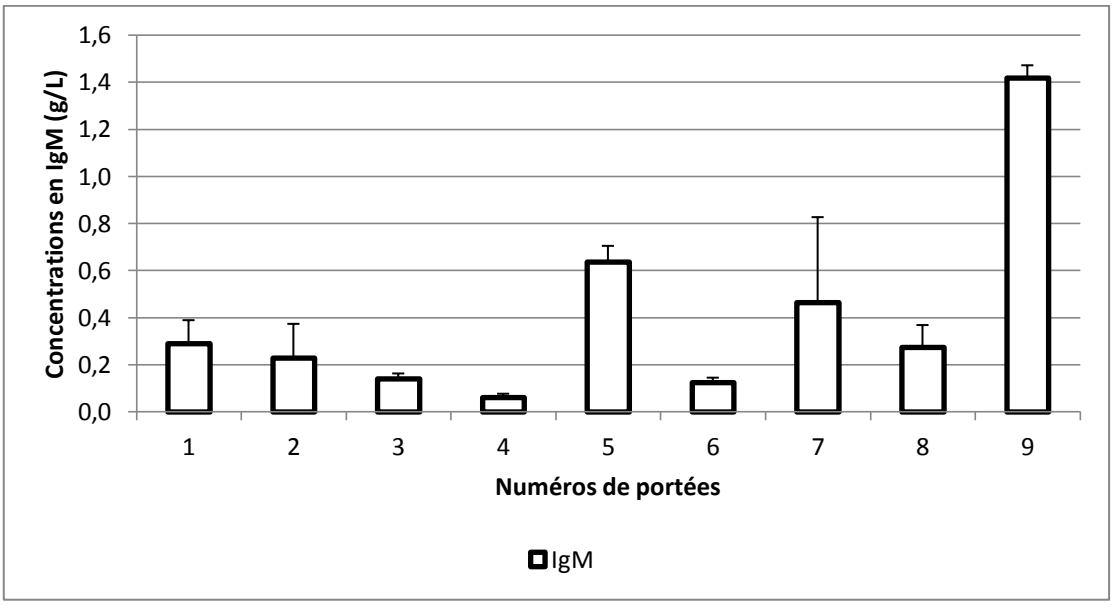
Il existe de grandes variations de concentrations des 3 classes d'Ig entre les portées (figure 20). Ainsi, le taux moyen d'IgG de la portée numéro 4 est de 0,88 ± 0,17 g/L (n=4 chiots) et celui de la portée numéro 8 de 13,51 ± 1,93 g/L (n=8 chiots) (figure 20.A). La portée numéro 8 aura donc en moyenne 15 fois plus d'IgG que la portée numéro 4.
Ces variations sont également observées les IgM (figure 20.B) et les IgA (figure 20.C).

Figure 20 : Variations de la concentration en Ig à J+1 dans le sérum des chiots en fonction de la portée de naissance

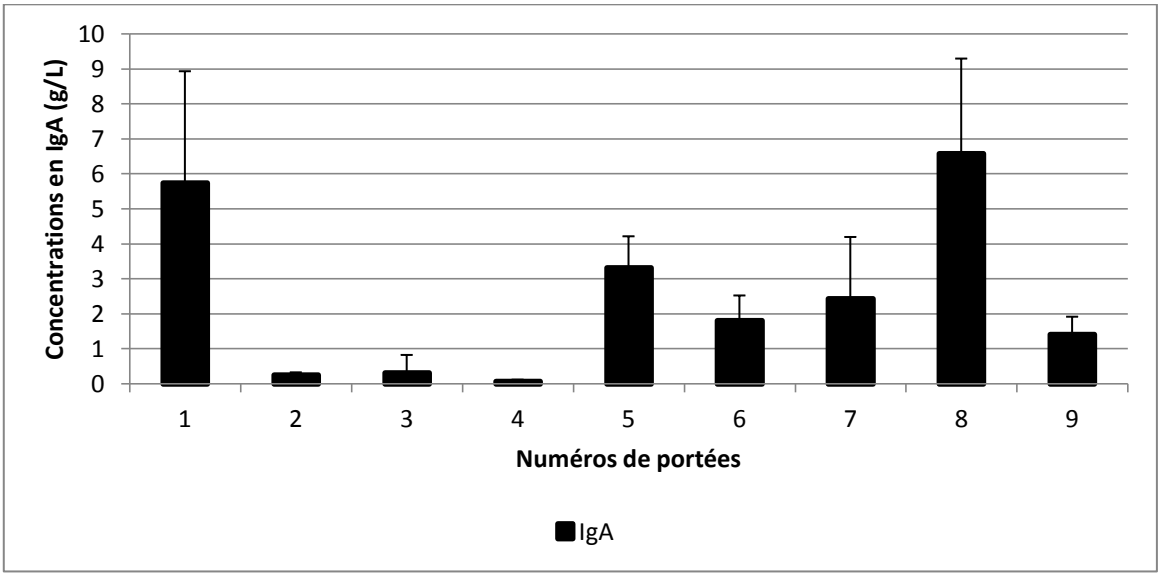
20.A : IgG



20.B : IgM



20.C : IgA



2. Influence du sexe du chiot

La concentration en Ig dans le sérum des chiots à J+1 n'est pas différente entre les mâles (n= 25 mâles) et les femelles (n= 29 femelles) (figure 21).

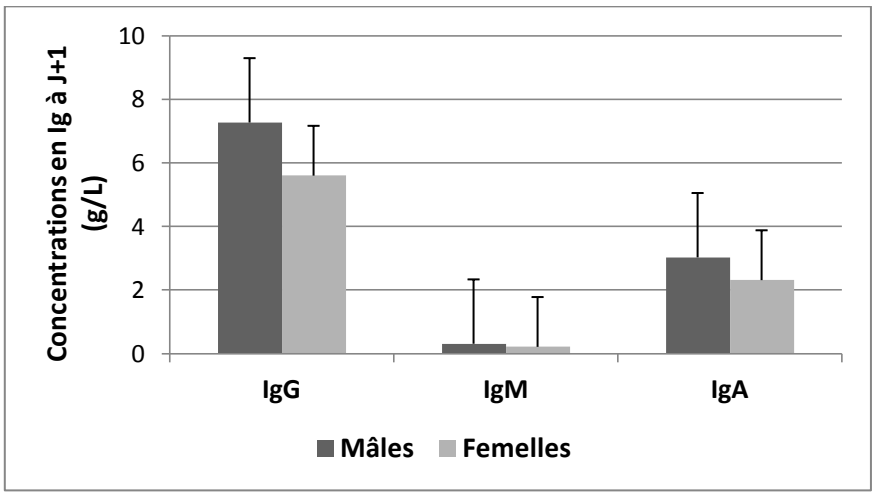


Figure 21 : Influence du sexe sur la concentration en Ig à J+1 dans le sérum des chiots (n= 25 mâles ; n= 29 femelles)

3. Influence du poids de naissance du chiot

Aucune corrélation n'est observée entre le poids de naissance et la concentration en IgG dans le sérum des chiots à J+1 (R^2=0,24) (figure 22). Il n'en existe pas non plus avec les IgM (R^2= 0,02), ni avec les IgA (R^2= 0,34).

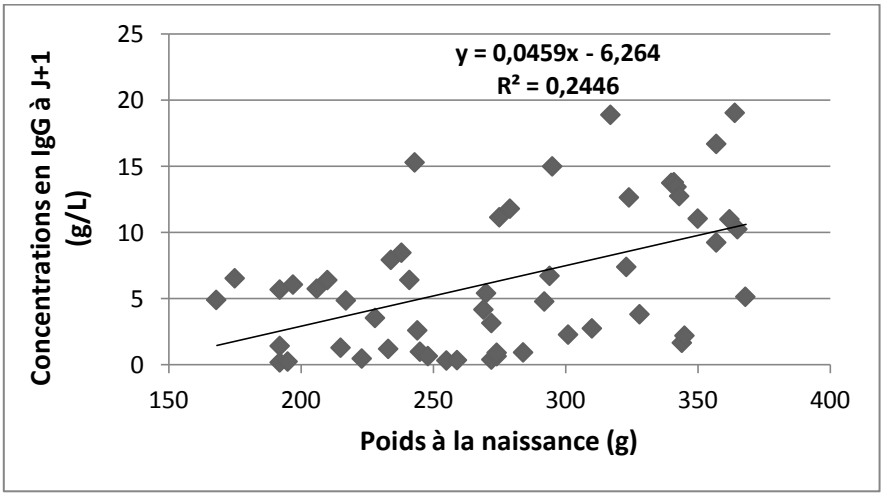


Figure 22 : Relation entre le poids de naissance des chiots et les concentrations en IgG dans leur sérum à J+1 (n= 54 chiots)

4. Influence du poids total de la portée à la naissance

Il n'existe pas de corrélation entre le poids de naissance des chiots et la concentration en IgG dans leur sérum à J+1 (figure 23). Il n'en existe pas non plus avec les concentrations en IgM, ni avec les concentrations en IgA.

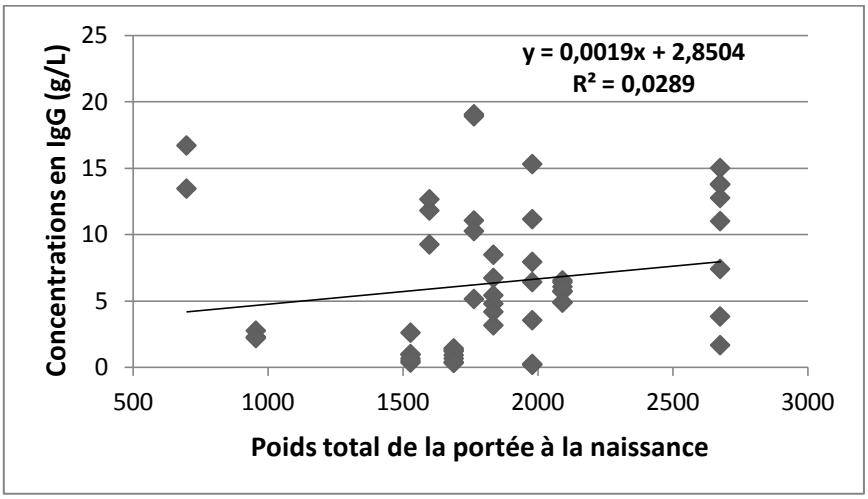


Figure 23 : Relation entre le poids total de la portée et la concentration en IgG dans le sérum des chiots (n= 54 chiots et n= 9 portées)

5. Influence du nombre de chiots dans la portée

Aucune corrélation ne peut être établie entre le nombre de chiots par portée et la concentration en IgG dans leur sérum à J+1 (figure 24). Il n'en existe pas non plus avec la concentration en IgM, ni avec la concentration en IgA.

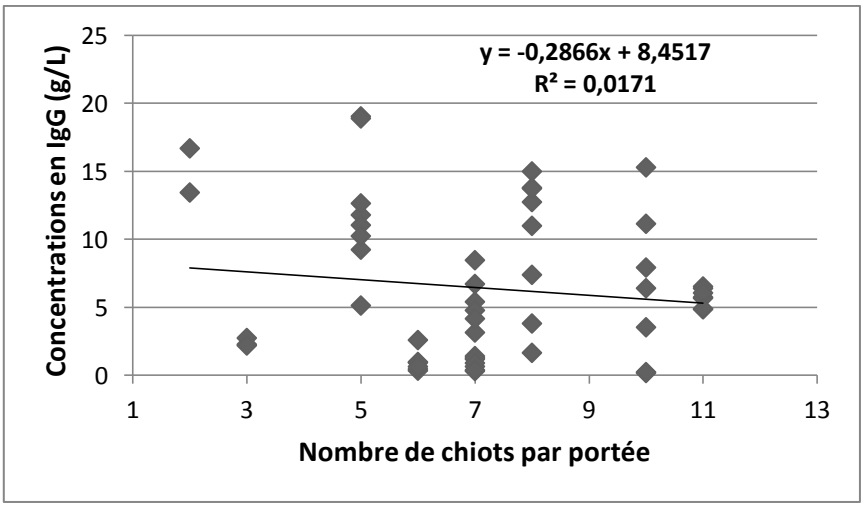


Figure 24 : Relation entre le nombre de chiots par portée et la concentration en IgG dans le sérum des chiots (n= 54 chiots et n= 9 portées)

6. Influence de la qualité du colostrum maternel

Aucune corrélation ne peut être établie entre la concentration sérique des chiots en Ig à J+1 et la concentration en Ig à J0-1 du colostrum ingéré par les chiots (figure 25).

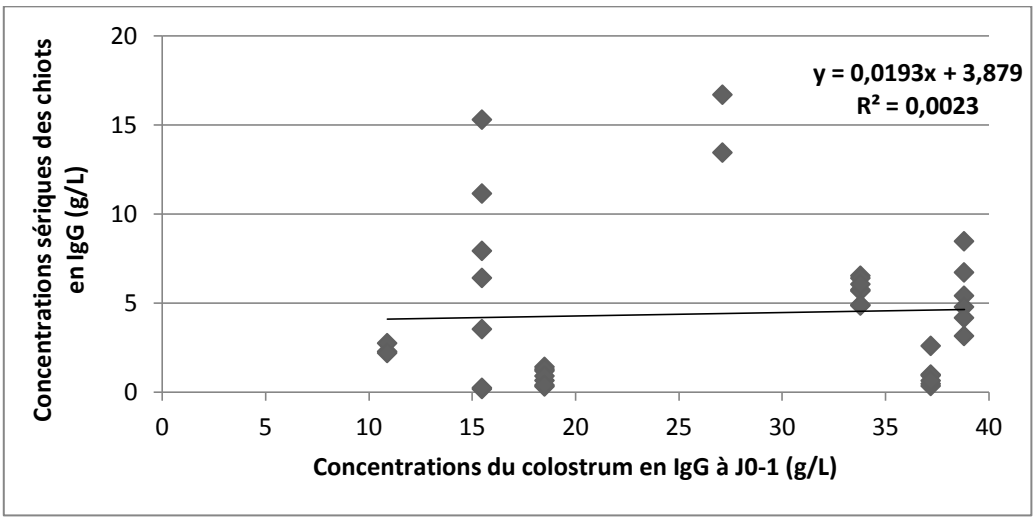


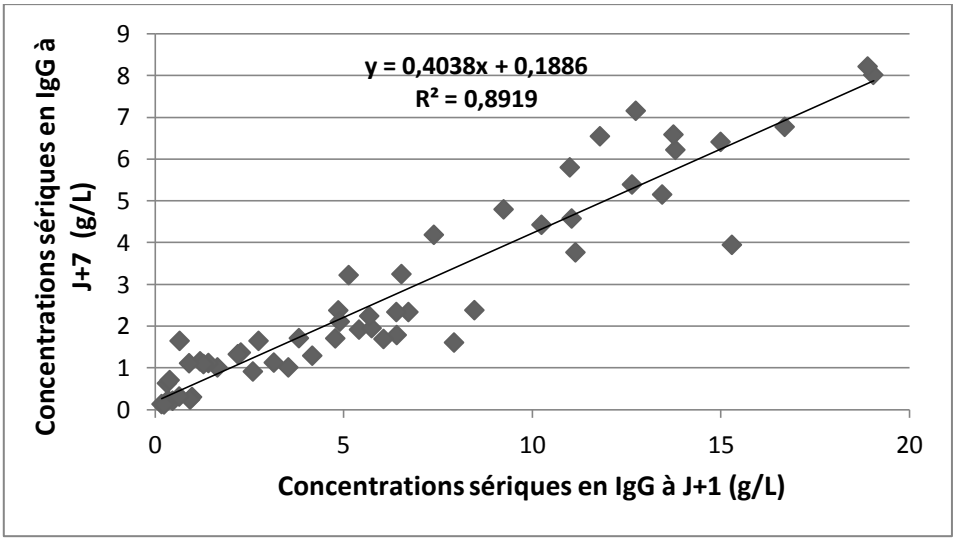
Figure 25 : Relation entre la concentration en IgG dans le colostrum à J0-1 et la concentration sérique des chiots en IgG à J+1 (n= 54 chiots ; n= 7 chiennes)

7. Influence du transfert passif à J+1 sur les concentrations sériques ultérieures en Ig

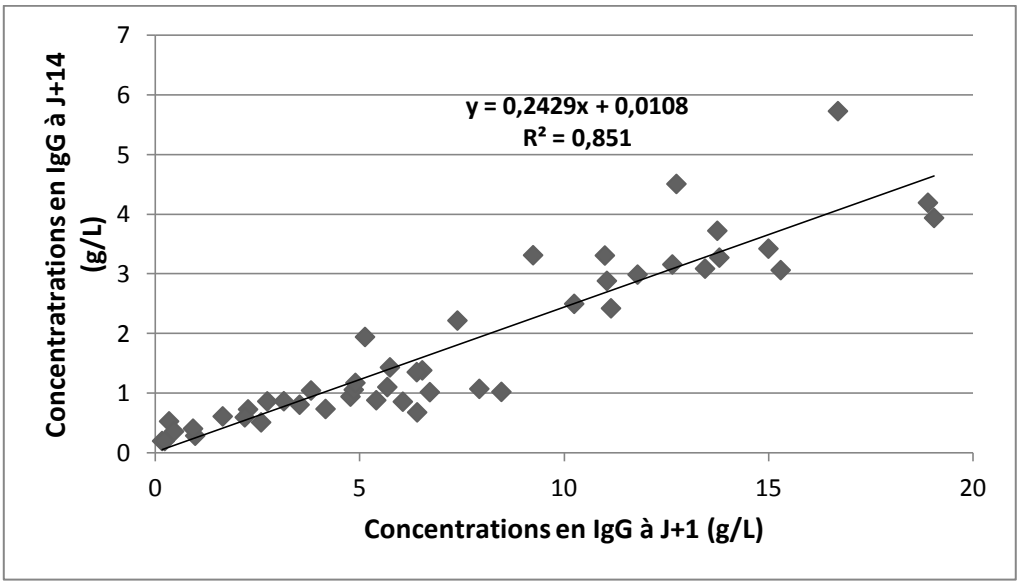
Il existe une corrélation entre la concentration sérique en IgG des chiots à J+1 et la concentration en IgG à J+7 (R^2=0,89 ; figure 26.A), à J+14 (R^2=0.851 ; figure 26.B) et à J+21 (R^2=0,786 ; figure 26.C). En revanche, il n'en existe pas à J+28 (figure 26.D) ni à J+56 (figure 26.E).

Figure 26 : Relation entre les concentrations sériques en IgG des chiots à J+1 avec les concentrations sériques ultérieures (n= 54 chiots)

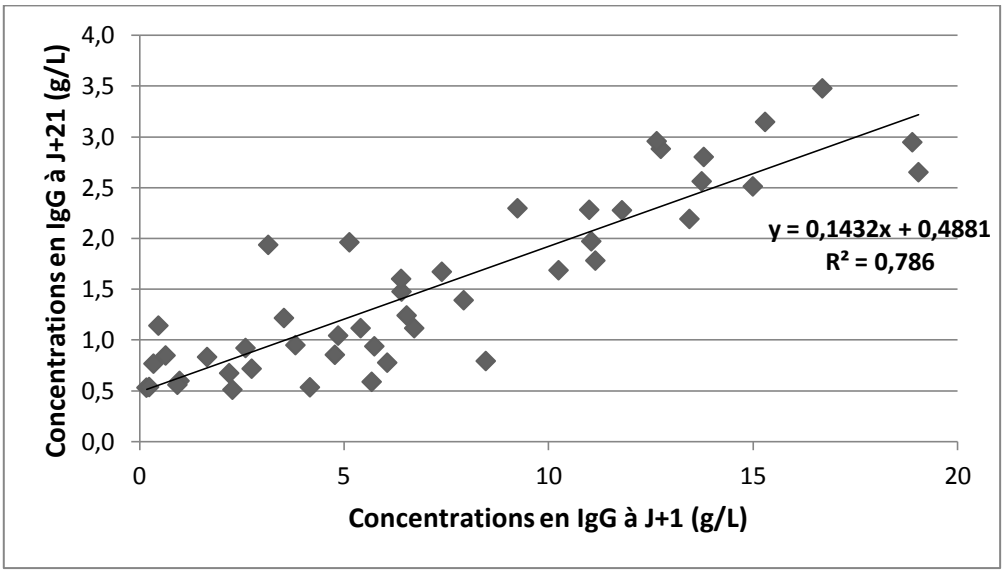
26.A : Entre J+1 et J+7



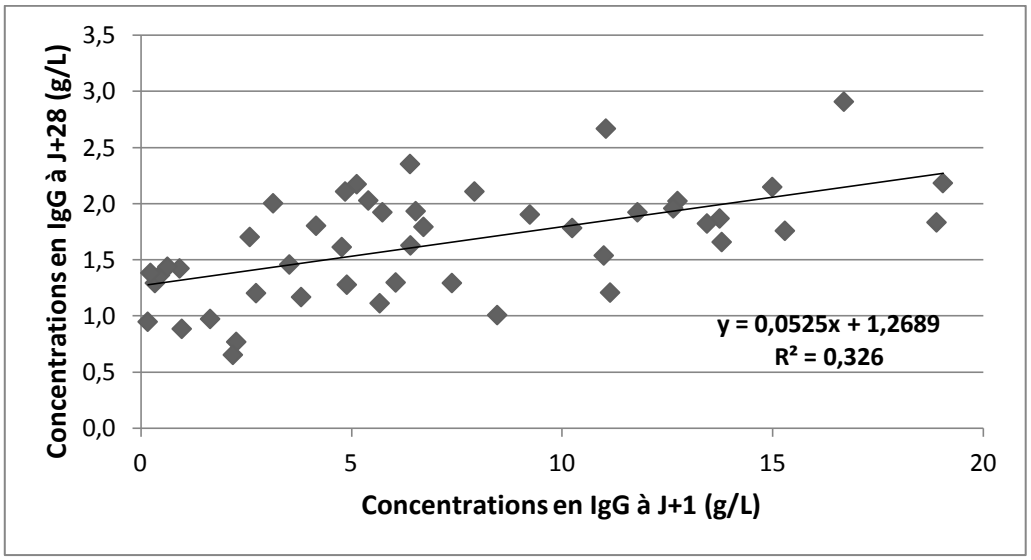
26.B : Entre J+1 et J+14



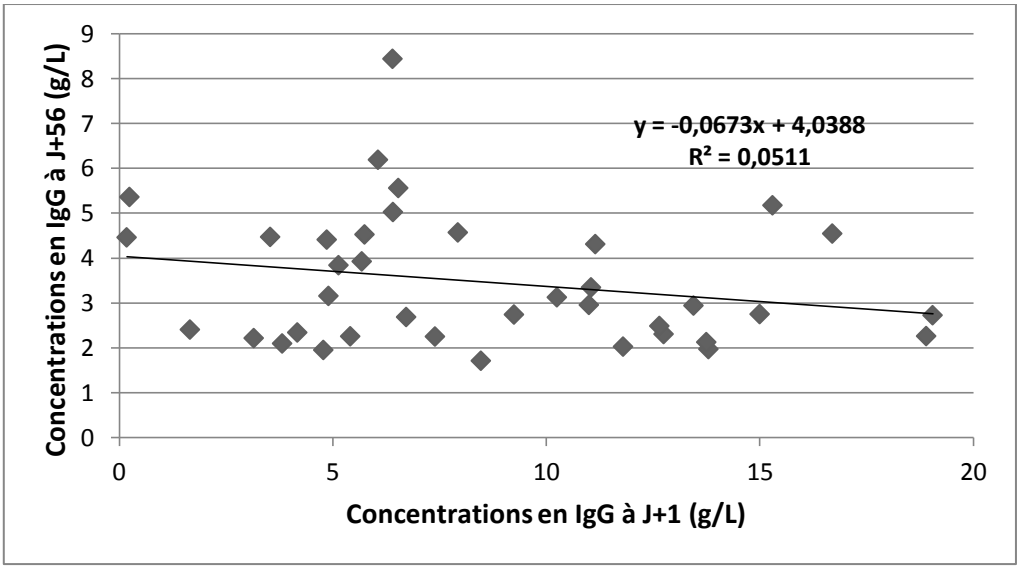
26.C : Entre J+1 et J+ 21



26.D : Entre J+1 et J+28



26.E : Entre J+1 et J+56



III. Discussion

A. Limites de l'étude

1. Population étudiée

L'étude a été réalisée dans un environnement contrôlé (température, logement) et d'un bon niveau sanitaire (visites limitées, nettoyage quotidien). La pression d'infection est donc plus faible qu'en conditions d'élevage commercial. Or, les conditions environnementales influent sur le transfert de l'immunité et sur le développement de l'immunité acquise. Stott et al. (1978) suggèrent que des veaux placés sous de fortes températures ont une concentration en IgG1 plus basse que le groupe témoin à 2 et 10 jours post-partum.

Le choix d'une race unique (Beagle) a permis de s'affranchir des variations liées à la race mais les résultats ne sont certainement pas extrapolables à toutes les races de chien, particulièrement celles de formats différents de celui du Beagle. Chez certaines grandes races, telles que le berger allemand et le danois, l'absorption des minéraux et l'importante activité de fermentation reflèteraient une perméabilité intestinale plus grande et un transit colique allongé dans le temps (Elliot, 2012 ; Grellet et al., 2012). Nous pouvons donc imaginer que l'absorption des Ig puisse être plus importante chez ces races de grand format.

En ce qui concerne le colostrum, des variations entre les races canines peuvent exister, affectant de ce fait les taux sériques d'Ig chez leurs chiots. Voisin (2005) a montré que les truies Large-White et Landrace ont un colostrum plus riche en IgG que les truies de race Piétrain.
De même, des variations individuelles de capacité d'absorption intestinale du colostrum pourraient exister, et se transmettre génétiquement. Les 8 chiennes Beagle ont toutes été inséminées par les 2 mêmes mâles Beagle, qui pourraient transmettre à leur descendance leur capacité à absorber les Ig.

2. Période de suivi

Nos résultats montrent que la concentration en Ig dans le sérum des chiots subit de grandes variations entre J+1 post-partum (juste après la prise du colostrum) et J+7. Ces résultats sont cohérents avec ceux de Penhale (1973) chez le veau, ou Kruse (1983) chez la truie. Or, aucun dosage d'Ig n'a été réalisé entre J+1 et J+7. Le facteur limitant a été la quantité de sang qu'il est possible de prélever sur les nouveau-nés. En effet, 1 mL était prélevé à chaque prise de sang, quantité non négligeable pour des chiots de 300 g en moyenne. Ces prises de sang ne pouvaient donc pas être trop rapprochées dans le temps. Il aurait été intéressant de réduire la quantité de sang prélevée pour augmenter la fréquence des dosages entre J+1 et J+7.

3. Gestion de la naissance et de l'allaitement

Les chiots de cette étude sont tous nés par césarienne programmée 61 jours après l'ovulation des mères. On peut s'interroger sur l'impact de cette gestion de la parturition sur l'absorption des Ig par les chiots.

La césarienne systématique a le grand avantage pour l'étude d'homogénéiser l'instant de la première prise de colostrum chez tous les chiots d'une même portée.
Frerking et Aeikens (1978) ont montré que les veaux nés par césarienne lors d'une dystocie avaient des concentrations plus faibles en Ig que ceux nés spontanément, ou avec un autre type d'assistance. En revanche, une césarienne programmée, comme celle pratiquée sur les chiots de l'étude, évite une potentielle dystocie et donc une situation d'anoxie qui aurait pu se produire pour certains nouveau-nés, les rendant moins aptes à ingérer le colostrum, et donc pouvant mener à un défaut d'absorption des Ig.

On peut se demander si une influence du poids de naissance sur la concentration en Ig dans le sérum des chiots n'aurait pas été masquée par le fait que la mise des chiots à la mamelle était très assistée. En effet, les chiots les plus légers, souvent les plus faibles, auraient pu avoir, en conditions d'élevage, plus de difficulté à ingérer le colostrum sans aide et donc auraient potentiellement absorbé moins d'Ig.

4. Choix des classes d'immunoglobulines dosées

Le dosage des IgE a été écarté de l'étude car cette classe étant très peu représentée dans le colostrum de chienne (Bertieri, 2012), elle n'a pas été recherchée dans le sérum des chiots.
Thatcher et Gershwin (1989) ont montré la présence d'IgE dans le sérum des veaux dans leur premier jour de vie, indiquant un transfert colostral de cette classe d'Ig. Les IgE diminuent rapidement sous 3 semaines post-partum et augmentent ensuite à 12 semaines d'âge. Les auteurs suggèrent que les IgE apportent une protection précoce et spécifique contre les parasites intestinaux.

B. Evolution des concentrations sériques des chiots en Ig

1. Concentrations des Ig dans le sérum des chiots

Le tableau 10 synthétise les concentrations sériques canines en Ig de J0 à J+56 post-partum disponibles dans la littérature et celles de notre étude. On note une nette différence entre la concentration en IgG à J+1 de Bouchard et al. (1992) de 33,66 g/L et celle mesurée par Poffenbarger et al. (1991) (7,67 g/L) et dans notre étude (6,38 ± 0,73 g/L) (tableau 10). Une raison probable à cette grande différence est la petite taille de l'effectif de Bouchard et al. (1992), 5 chiots, entrainant certainement une faible représentativité. La variabilité au sein de la moyenne n'est pas précisée dans l'article de Bouchard et al. (1992) alors que l'écart-type est relativement grand (tableau 10) dans celui de Poffenbarger et al. (1991) (7,81) ainsi que dans notre étude (5,36).

En revanche, les concentrations sériques en IgA et IgM publiées par Poffenbarger et al. (1991) se rapprochent sensiblement de celles de notre étude.

Etudes	Poffenbarger et al. (1991)*			Bouchard et al. (1992)**			Notre étude***		
Nombre de chiots prélevés	8			5			54		
Race	Beagle			Inconnue			Beagle		
Type d'Ig (g/L)	G	M	A	G	M	A	G	M	A
Jours post-partum									
0	1,28 (0,47)	0,04 (0,01)	-	0,35	0,08	0	0,27 ± 0,01	0,05 ± 0,003	0
1	7,67 (7,81)	0,11 (0,12)	-	33,66	0,71	1,8	6,38 ± 0,73	0,26 ± 0,028	2,65 ± 0,39
7	3,33 (1,45)	0,29 (0,13)	-	-	-	-	2,76 ± 0,31	0,33 ± 0,02	0,25 ± 0,05
14	2,2 (0,68)	0,42 (0,16)	-	-	-	-	1,79 ± 0,20	0,70 ± 0,04	0,04 ± 0,004
21	2,17 (0,52)	0,64 (0,18)	-	-	-	-	1,53 ± 0,13	1,10 ± 0,08	0,05 ± 0,01
28	2,51 (0,77)	0,99 (0,39)	-	-	-	-	1,65 0,07	1,27 ± 0,07	0,13 ± 0,01
35	2,8 (1,17)	1,39 (0,84)	-	-	-	-	2,05 ± 0,13	1,45 ± 0,08	0,16 ± 0,02
56	-	-	-	-	-	-	3,46 ± 0,24	1,30 ± 0,07	0,32 ± 0,04

*Les données sont sous la forme moyenne et (écart type).

** L'écart type ou le SEM ne sont pas précisés

**Les données sont sous la forme moyenne ± SEM

Tableau 10 : Synthèse bibliographique. Concentrations sériques en IgG, IgM et IgA de J0 à J+56 jours post-partum chez les chiots

- ✓ **Cinétique des IgG**

Lors de l'ingestion du colostrum, une forte augmentation de la concentration en IgG dans le sérum des chiots atteste d'une absorption massive des Ig au travers de la paroi intestinale, jusqu'à la fermeture de la barrière intestinale. Les IgG colostrales sont ensuite dégradées et/ou éliminées, avec une concentration minimale à J+21. Puis leur concentration remonte progressivement, très probablement le résultat de la production endogène d'IgG par le chiot entre 3 semaines et 2 mois d'âge.

La figure 27 montre l'évolution de la concentration en IgG dans le sérum des chiots au cours du temps dans l'étude de Poffenbarger et al. (1991) et notre étude. On note la concordance des tendances des deux courbes.

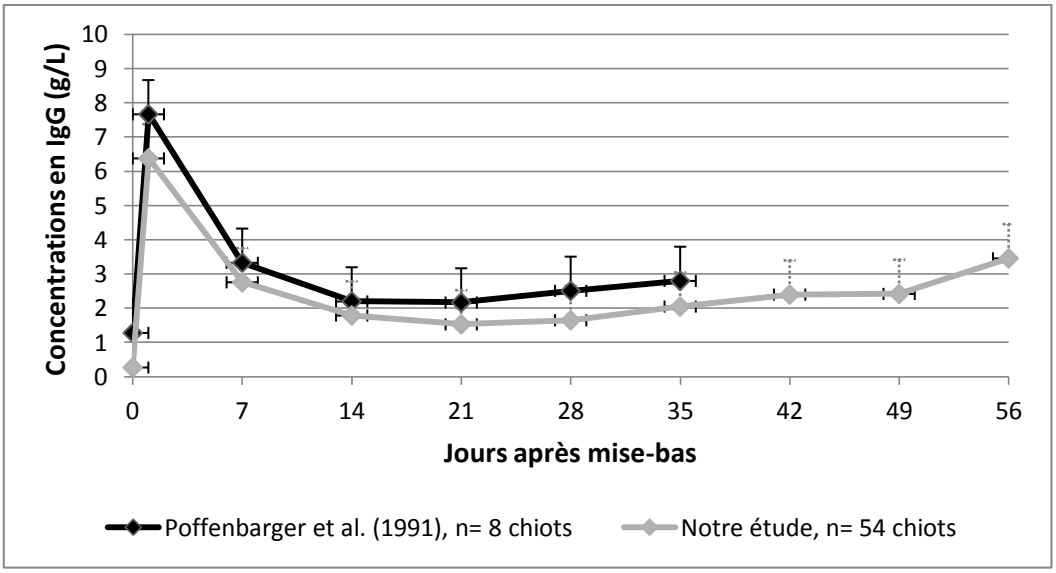


Figure 27 : Evolution de la concentration en IgG dans le sérum des chiots au cours du temps

✓ **Cinétique des IgM**

Lors de l'absorption du colostrum, nous n'observons pas de pic de concentration d'IgM dans le sérum des chiots. Deux hypothèses peuvent être envisagées. La première est que les IgM sont continuellement absorbées par la paroi intestinale, qu'elles ne subissent pas le phénomène de fermeture de la barrière intestinale. La seconde hypothèse, la plus probable, est que les IgM sont synthétisées très précocement par le chiot, même avant la naissance, et que leur concentration augmente graduellement et rapidement, masquant un pic d'absorption des IgM colostrales.

La figure 28 compare les concentrations sériques des chiots en IgM dans notre étude et celle de Poffenbarger et al. (1991). La tendance des deux courbes est similaire.

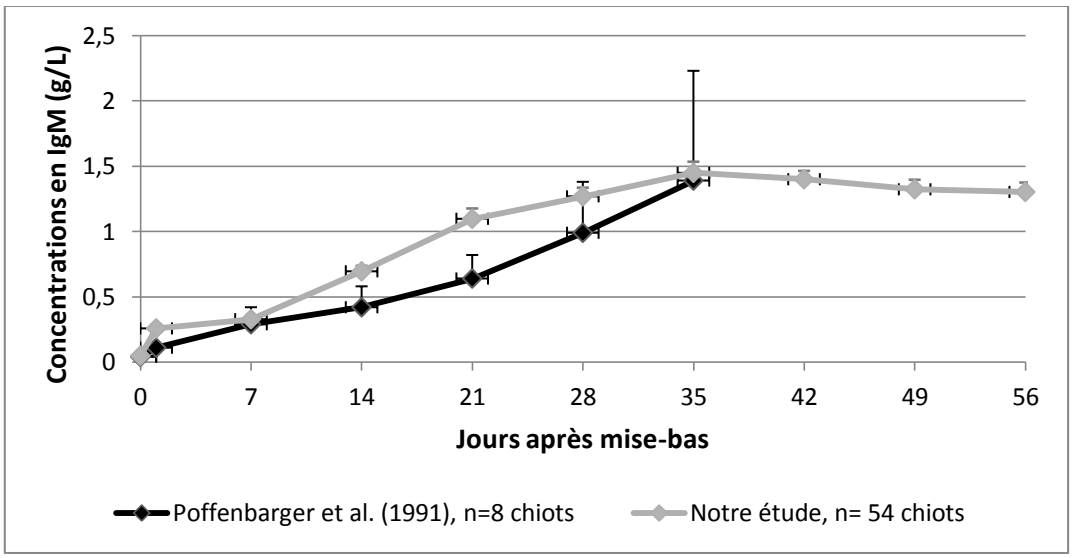


Figure 28 : Evolution de la concentration en IgM dans le sérum des chiots au cours du temps

✓ **Cinétique des IgA**

Tout comme celle des IgG, la concentration en IgA s'élève elle aussi en pic lors de l'ingestion du colostrum, les IgA sont absorbées par la paroi intestinale. Leur concentration chute ensuite brutalement après cette absorption et ne remonte que faiblement jusqu'à 2 mois post-partum. Aucune autre étude n'ayant réalisé le suivi de la concentration en IgA chez le chiot, nous ne pouvons comparer notre courbe. Les IgA sont des immunoglobulines de l'immunité locale, excrétées pour protéger les épithéliums, par exemple au niveau digestif ou dans le tractus aérien supérieur (Salmon et al., 2010). Cette réexcrétion pourrait contribuer à la chute du taux sérique après J+1. Cette fonction particulière expliquerait leur faible concentration dans le sérum.

2. Comparaison des concentrations sériques des chiots à J+1 avec celles du chien adulte

Le tableau 11 synthétise les concentrations sériques de ces 3 classes d'Ig dans le sérum des chiots à J+1 post-partum.

Concernant la concentration sérique des chiots en IgG, les concentrations de Bouchard et al. (1992) sont supérieures à celles à celles obtenues par d'autres auteurs ainsi que celles de notre étude. En se basant sur les études d'Herbert et al. (1970), d'Heddle et Rowley (1975), et de Poffenbarger et al. (1991), on note que de manière générale, les chiots ont une concentration sérique en IgG à J+1 du même ordre de grandeur (légèrement inférieures) que celle des chiens adultes.

La concentration sérique des chiots en IgM est également moins importante que celle des adultes (1,5 g/L en moyenne pour les adultes, 0,3 g/L chez les chiots). L'hypothèse d'une synthèse continue d'IgM est cohérente.

Les concentrations sériques en IgA sont globalement plus élevées chez les chiots que chez les adultes. Cette dernière constatation permet de conforter l'hypothèse de réexcrétion des IgA dans les 24-48 heures suivant la naissance, et leur faible présence dans le sang ; leur rôle étant principalement de fournir une immunité locale.

Concentrations sériques en Ig chez le chiot à J+1 (g/L)	IgG	IgM	IgA
Poffenbarger et al. (1991)*	7,67 (7,81)	0,11 (0,12)	-
Bouchard et al. (1992)**	33,66	0,71	1,8
Notre étude***	6,38 ± 0,73	0,26 ± 0,03	2,65 ± 0,39

* Les données sont sous la forme moyenne et (écart type).
**L'écart type n'est pas précisé.
*** Les données sont sous la forme moyenne ± SEM

Tableau 11 : Synthèse bibliographique. Concentrations sériques en Ig du chiot à J+1 post partum

Etudes	Heddle & Rowley (1975)			Herbert et al. (1970)			Herbert et al. (1970)			Poffenbarger et al. (1991)*		
Nombre de chiens prélevés	14			21 à 37			20 à 35			10		
Race	Croisés			Foxhounds, Colleys			Croisés			inconnues		
Type d'Ig	**G**	**M**	**A**	**G**	**M**	**A**	**G**	**M**	**A**	**G**	**M**	**A**
Concentrations sériques en Ig chez l'adulte (g/L)	**9,8** (5,2-17,3)	**1,7** (0,7-2,7)	**0,5** (0,2-1,2)	**≈9,4** (4,1-19,1)†	**1,56** (0,7-3,0)	**0,83** (0,4-2,4)	**≈14,4** (2,5-30)†	**1,45** (0,8-2,1)	**0,79** (0,3-2,4)	**21**	**1,6**	**2**

* Le dosage d'Ig a été réalisé sur un pool de sérums canins.
† Valeurs approximatives issues du dosage des IgGa, IgGb, IgGc et IgGd et leurs intervalles de variation (minimum – maximum).

Tableau 12 : Synthèse bibliographique. Concentrations sériques en Ig du chien adulte
Les résultats sont sous la forme de la moyenne suivie de l'intervalle de variation (minimum - maximum)

3. Facteurs de variation des concentrations sériques en Ig des chiots à J+1

La variabilité des concentrations sériques en Ig à J+1 entre les chiots est très grande. Elle l'est également entre les différentes portées et à l'intérieur d'une même portée. Cette variabilité peut s'expliquer soit par une moindre consommation du colostrum (au moins dans les premières heures post-partum), soit par une moindre qualité du colostrum ingéré.

La qualité du colostrum ne semble pas avoir d'influence sur la concentration sérique en Ig des chiots. Il serait intéressant de tester de nouveau cette corrélation sur un effectif de chiennes et de chiots plus important.

Dans cette étude, les chiots tètent le colostrum de façon naturelle, de ce fait, la quantité de colostrum ingérée n'est pas maitrisée. Cette quantité de colostrum est probablement plus importante que la qualité de celui-ci dans le transfert passif de l'immunité. Le Dividich et al. (2005) ont étudié l'effet de la quantité de colostrum consommée sur l'acquisition de l'immunité passive chez le porcelet. Leurs résultats montrent que plus la quantité de colostrum ingérée est grande, plus le taux d'IgG sérique chez le nouveau-né sera grand (figure 29).
Stott et al. (1979) suggèrent une corrélation significative entre la quantité de colostrum ingérée et le taux d'absorption des 3 classes d'Ig chez le veau.

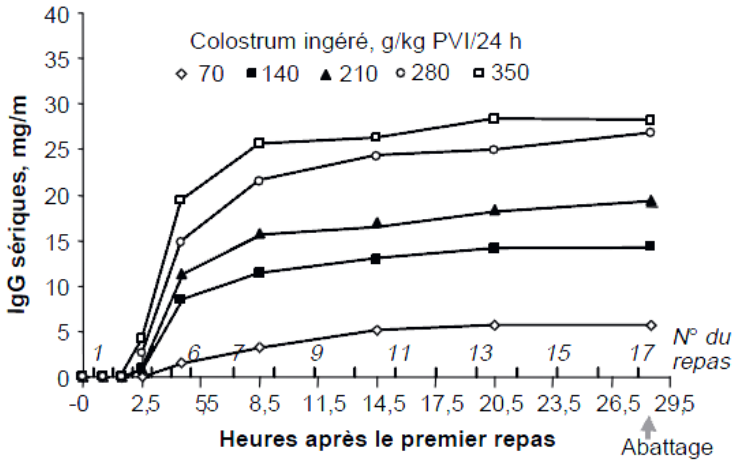


Figure 29 : Influence de la quantité de colostrum consommé sur les concentrations sériques en IgG (g/L) des porcelets, d'après le Dividich et al. (2005)

Parmi les facteurs qui auraient pu avoir une influence sur la quantité de colostrum ingéré, le poids de naissance et le sexe du chiot ne semblent pas avoir d'impact.
Il n'apparait aucune influence du poids de naissance, du poids total de la portée et du nombre de chiots par portée. Ces influences pourraient être masquées par une mise à la mamelle très assistée lors de la mise-bas. Le Dividich et al. (2004) soulignent que la survie des porcelets est liée à leur poids relatif dans la portée. De plus, ils montrent qu'il existe une différence de 50% entre les concentrations sériques en IgG des premiers nés et celles des derniers nés, à 48 heures d'âge, chez des porcelets laissés avec leur mère.

4. Evolution dans le temps

La concentration sérique en IgG à J+1 a une influence sur les concentrations sériques ultérieures à J+7, J+14 et J+21 post-partum. En revanche, il n'y a pas de corrélation avec les concentrations sériques à J+28 et J+56. Ces résultats peuvent s'expliquer par le fait qu'au-delà de 3 semaines de vie, l'immunité colostrale devient minoritaire (les Ig colostrales sont dégradées), et que l'immunité acquise du chiot prend le relais. Chaque chiot aura une capacité différente à synthétiser ses Ig, influencée par les agressions microbiennes qu'il rencontre. Le chiot va alors entrer progressivement dans la période dite « d'interférence », qui commence aux environs de 5 semaines de vie et peut s'étendre jusqu'à 10 semaines, pendant laquelle les Ig colostrales neutralisent les agressions au détriment du développement du système immunitaire du jeune. Il serait intéressant de pouvoir différencier les Ig colostrales des Ig acquises lors du dosage des 3 classes, afin de déterminer plus finement cette période d'interférence.

Si le colostrum de la mère est abondant, qu'il contient beaucoup d'Ig et qu'il est consommé précocement, le jeune absorbera une forte quantité d'Ig. Son immunité passive sera donc de très bonne qualité et lui assurera sans doute d'être correctement protégé. On peut imaginer que de ce fait, plus il y a d'Ig colostrales en circulation dans le sérum du jeune, plus la période d'interférence sera longue, le temps que toutes les Ig colostrales soient éliminées. Le jeune n'aura donc une

immunité acquise complète que tardivement, ce qui le rendrait plus sensible aux affections autour de 6 semaines de vie.

C. Perspectives

De nombreux facteurs tenant à la mère ou aux jeunes peuvent être responsables d'une absence ou d'une mauvaise prise de colostrum par ceux-ci. Certains de ces facteurs sont liés à la production laitière de la mère (présence de mammite, agalactie, colostrum de mauvaise qualité). D'autres facteurs peuvent être liés à des maladies de la mère, ou à un défaut comportemental, d'ambiance, ou d'habitude (mort de la mère, métrite, nervosité, température ambiante trop basse). D'autres facteurs sont intrinsèques aux nouveau-nés : chiots faibles ou en hypothermie, malformations (fentes palatines).

Afin d'assurer au chiot nouveau-né un apport en Ig et en énergie suffisant, il serait intéressant d'évaluer la quantité de colostrum à distribuer dans une des situations citées ci-dessus. Aucune recommandation n'est disponible dans la littérature.

La précocité de la prise de colostrum est également un élément majeur. La fermeture de la barrière intestinale surviendrait 4 à 8 heures après la naissance chez le chiot, la fermeture étant complète entre 16 et 24 heures (Chastant-Maillard et al., 2012). Ce phénomène apparait particulièrement tôt chez le chiot par rapport aux autres espèces : 24 à 36 heures chez le porcelet (Lecce et Morgan, 1962) et 25 à 26 heures chez le veau (Stott et al. 1979a).

De plus, la concentration minimale d'Ig dans le sérum des chiots assurant une protection immunitaire efficace au nouveau-né (ou « seuil de protection ») est à ce jour inconnue. Il serait intéressant de réaliser une étude sur une large population de chiots, issus de mères de différentes races, et différents gabarits. Le dosage des Ig circulantes dans le sérum des chiots serait effectué à J+1 post-partum. Il s'agirait ensuite de relier la concentration sérique en Ig avec la morbidité et la mortalité de cette population de chiots, sur une période de plusieurs semaines post-partum.
La connaissance de ce seuil de protection chez le chiot permettrait de détecter les échecs du transfert passif de l'immunité sur une portée de chiots.

- ✓ **Quels sont les moyens d'évaluer l'échec du transfert passif chez le chiot ?**

Dans plus de 50% des cas, la mortalité des chiots survient dans les 3 premières semaines après la naissance. Des infections à *E. coli, Bordetella bronchoseptica*, *Streptococcus sp* sont responsables d'au moins 30% de la mortalité néonatale canine (Nielen et al., 1998). L'herpès virus canin, transmis par la mère via les sécrétions génitales, orales ou nasales joue aussi un rôle majeur dans la mortalité des chiots.

Il serait donc intéressant de pouvoir évaluer le transfert passif de l'immunité chez les chiots.
La meilleure façon de déterminer la concentration en Ig dans le sérum des chiots est d'utiliser des méthodes directes telles que l'immunodiffusion radiale (test de référence) ou le test ELISA. Cependant, ces méthodes fournissent des réponses tardives (plusieurs jours), et ne sont donc pas adaptées à des conditions de terrain.

La concentration sérique totale en Ig peut être obtenue via le dosage simultané des protéines totales et de l'albumine dans le sang du chiot (protéines totales – albumines = Ig).

Il existe une grande différence d'activité sérique des phospatases alcalines (PAL) et des gamma glutamyl transférase (γGT) entre les chiots ayant consommé du colostrum et ceux qui en ont été privés. Le fort taux sérique de ces enzymes peut être utilisé pour vérifier la prise de colostrum pendant les 24 à 72 premières heures de vie chez les chiots nouveau-nés. On peut donc savoir si les chiots ont ingéré du colostrum, mais aucune corrélation n'a été rapportée entre le taux de ces enzymes et la quantité de colostrum absorbée (Center et al., 1991).

Chez le poulain, il existe plusieurs tests semi-quantitatifs, permettant de détecter un mauvais transfert colostral : Gamma Check-E (Plassvacc), FoalCheck (Centaur), SNAP Foal IgG Test (Idexx). Par exemple, le test rapide SNAP Foal IgG Test (Idexx) permet, grâce aux pastilles de nuances de gris, de connaitre le statut immunitaire du poulain : un taux d'IgG ≤ 400 mg/dL, ou compris entre 400 mg/dL et 800 mg/dL, ou enfin ≥ à 800 mg/dL. Il serait intéressant de posséder ce genre d'outil adapté aux chiots.

L'inconvénient de ces méthodes est qu'il faut prélever du sang aux nouveau-nés, geste technique délicat pour un éleveur ou un particulier au chevet du chiot.

- ✓ **Quelles sont les alternatives au colostrum pour l'acquisition de l'immunité passive ?**

  - **Utilisation d'une mère de substitution**

L'administration de colostrum provenant d'une autre chienne de l'élevage paraît être la meilleure solution. Un des grands avantages de cette solution réside dans le fait que la chienne prélevée est soumise au même microbisme que la mère et le chiot. Néanmoins, cette solution n'est envisageable que dans les élevages de très grande taille.

  - **Utilisation d'un substitut colostral**

Le colostrum prélevé sur une mère rapidement après la parturition peut être stocké au congélateur pendant 12 mois environ sans perte d'activité. Le colostrum bovin est deux fois plus riche en matières protéiques que le lait de chienne. Il contient en outre plus de sels minéraux, plus de lipides, et jusqu'à 100 fois plus de vitamines A, B et E. Il représente donc un substitut nutritionnel intéressant au colostrum de chienne, mais son intérêt immunitaire reste à démontrer (Ségalini, 2007).

  - **Utilisation de préparations colostrales**

Il existe un substitut de colostrum pour chiots et chatons, disponible dans le commerce sous le nom déposé Immustrum (Laboratoire Orsco, Neyron, France), colostrum de synthèse en poudre. Il est fabriqué à partir d'un colostrum bovin séché et enrichi. Il contient de l'énergie, des vitamines, des facteurs de croissance et des ingrédients antimicrobiens (lactoferrine, lactoperoxydase, lysozyme). Il apporte un panel d'Ig non spécifiques.

Dans l'espèce canine, l'utilisation d'immunoglobulines provenant d'autres espèces peut être envisagée pour la protection contre certaines bactéries non spécifiques, comme par exemple E. *coli*. D'ailleurs, des concentrés d'Ig bovines sont déjà commercialisés. Par exemple le LocatimND (Merial, Lyon, France) est un lactosérum bovin concentré contenant des IgG spécifiques dirigées contre *E. coli* porteur du facteur d'adhésion F5 (K99). On peut donc penser que celui-ci pourrait être utilisé dans l'espèce canine, mais aucun essai clinique n'est actuellement disponible.

Le rythme de distribution de l'aliment de remplacement doit être régulier sans dépasser six heures entre chaque repas, tout en laissant le temps à l'estomac de se vidanger (3 à 4 heures). L'aliment doit être réchauffé à 30-35°C, distribué au biberon ou via une sonde gastrique.

- **Utilisation de plasma sanguin**

Lorsqu'il est impossible d'avoir accès à du colostrum, ou pour compléter l'apport immunologique du lait administré en substitut, il est possible d'administrer du plasma sanguin aux nouveau-nés. Le sérum de chien adulte (en bonne santé et correctement vacciné) peut être administré par voie orale, sous-cutanée, intramusculaire ou par voie intra-péritonéale. Bouchard et al. (1992) proposent l'administration de 16mL de sérum, à la naissance et 12h après, par voie sous-cutanée. Les chiots ayant ainsi reçu le sérum présentent les taux d'Ig proches du groupe de chiots ayant reçu du colostrum par leur mère. Inversement, Poffenbarger et al. (1991) n'ont pas réussi à démontrer l'utilité de l'utilisation du sérum chez les chiots privés de colostrum (aucune augmentation des taux sériques en Ig chez ces chiots) mais les quantités administrées étaient beaucoup plus faibles que dans l'étude de Bouchard et al. (1992) : 22mL/kg, soit 2,2 mL pour 100g.

Le problème reste la constitution du sérum à administrer. Il doit provenir d'animaux de statut sanitaire connu, et qui possèdent un taux suffisant d'anticorps contre les pathogènes spécifiques de l'espèce grâce à la vaccination ou à l'exposition naturelle.

Conclusion

Le colostrum est nécessaire pour l'apport d'immunoglobulines permettant une protection systémique par les IgG, ou locale par les IgA et les IgM. Il apporte également des éléments nutritifs et énergétiques indispensables au nouveau-né.

La qualité du transfert passif de l'immunité repose sur de nombreux éléments, qui concourent à définir trois paramètres-clés : la qualité du colostrum, la quantité de colostrum ingérée et la précocité de cette ingestion, du fait de l'existence du mécanisme de fermeture de la barrière intestinale. Ces éléments sont soumis à de multiples aléas spécifiques et individuels, qui ne sont pas tous maîtrisables mais certains sont bien connus et gagnent à être contrôlés pour assurer une prévention efficace des affections néonatales, un contrôle des défauts de transfert passif d'immunité colostrale et parfois même une correction de l'échec du transfert.

La connaissance de la valeur « seuil » (concentrations sériques en Ig à atteindre par le chiot en post-partum pour assurer une bonne protection immunologique) nous permettrait de diagnostiquer et traiter les échecs de transfert passif de l'immunité en complémentant les chiots.

INP ECOLE NATIONALE VETERINAIRE

Université Paul Sabatier TOULOUSE III

AGREMENT SCIENTIFIQUE

En vue de l'obtention du permis d'imprimer de la thèse de doctorat vétérinaire

Je soussignée, **Sylvie CHASTANT**, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de ***ROBIC Chloé*** intitulée ***« Le transfert passif de l'immunité : Etude expérimentale chez le chiot »*** et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

Fait à Toulouse, le 14 Novembre 2012
Docteur Sylvie CHASTANT
Enseignant chercheur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Vu :
Le Directeur de l'Ecole Nationale
Vétérinaire de Toulouse
Professeur Alain MILON

Vu :
Le Président du jury :
Professeur Antoine BLANCHER

Vu et autorisation de l'impression :
Le Président de l'Université
Paul Sabatier
Professeur Bertrand MONTHUBERT

Mlle ROBIC Chloé
a été admis(e) sur concours en : 2007
a obtenu son diplôme d'études fondamentales vétérinaires le : 30/06/2011
a validé son année d'approfondissement le : 25/09/2012
n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

Université de Toulouse

Bibliographie

BAINTNER K.
Transmission of antibodies from mother to young : evolutionary strategies in a proteolytic environment. Vet. Immunol. Immunopathol., 2007, 117, 153-161.

BAKER J.A, ROBSON D.S., GILLEPSIE J.H.
Distemper vaccination of dogs : factors which could cause vaccine failure. Cornell vet, 1959, 49, 158-167.

BERTIERI M-B.
Etude de la concentration en immunoglobulines des sécrétions mammaires de la chienne. Thèse Doctorat vétérinaire Toulouse, 2012, 4036, 79 p.

BOLET G.
Analyse des causes de mortalité des porcelets sous la mère : influence du type génétique et du numéro de portée. Ann. Zootech., 1982, 31 (1), 11-26.

BOUCHARD G., PLATA-MADRID H., YOUNGQUIST R.S., BUENING G.M., GANJAM V.K.
Absorption of an alternate source of immunoglobulin in pups. Am. J. Vet. Res., 2002, 53, 230-233.

BRISSON G.J., CUNNINGHAM H.M., HASKELL S.R.
The protein and energy requirements of young dairy calves. Can. J. Anim. Sci., 1957, 37, 157-167.

CABELLO G., LEVIEUX D.
Comparative absorption of colostral IgG1 and IgM in the newborn calf. Ann. Rech. Vet., 1980, 11(1), 1-7.

CASAL M.L., JEZYK P.F., GIGER U.
Transfer of colostral antibodies from queens to their kittens. Am. J. Vet. Res., 1996, 57(11), 1653-1658.

CENTER S.A., RANDOLPH J.F., MANWARREN T., SLATER M.
Effect of colostrum ingestion on gamma-glutamyl transferase and alkaline phosphatase activities in neonatal pups. Am. J. Vet. Res., 1991, 52, 499-503.

CHASTANT-MAILLARD S., FREYBURGER L., MARCHETEAU E., THOUMIRE S., RAVIER J.F., REYNAUD K.
Timing of the intestinal barrier closure in puppies. Reprod. Dom. Anim., 2012, 47(6), accepté pour publication.

CLARKE R.M, HARDY R.N.,
An analysis of the mechanism of cessation of uptake of macromolecular substances by the intestine of the young rat ('closure'). J. Physiol., 1969, 204, 127-134.

COALSON J.A., LECCE G.
Influence of nursing intervals on changes in serum proteins (immunoglobulins) in neonatal pigs. J. Anim. Sci., 1973, 36(2), 381-385.

CORBIERE F.
Formation et composition du colostrum chez la brebis. Journées des GTV, Nantes, 2012.

CORTESE V.S.
Immunologie néonatale. Méd. vet. Québec, 2001, 31, 80-81.

DANIELSEN M., THYMANN T., JENSEN B.B., NORREGAARD JENSEN O., SANGILD P.T., BENDIXEN E.
Proteome profiles of mucosal immunoglobulin uptake in inflamed porcine gut. Proteomics, 2006, 6, 6588-6596.

DAKSHINKAR N.P., KALOREY D.R., HARNE S.D., BHOJNE G.R., SARODE D.B.
Bacteriological investigation of canine colostrums. Ind. Vet. J., 2001, 78, 172-173.

DAY M.J.
Immune system development in the dog and cat. J.Comp. Path., 2007, 137, S10-S15.

DELOUIS C.
Physiology of colostrum production. Ann. Rech. Vet., 1978, 9, 193-203.

DEVOS N.
La qualité immune du colostrum chez les truies présente une grande variabilité individuelle. La Semaine vétérinaire, 2006, 1211, 38.

DOLOSI G.
www.médicalorama.com, juillet 2012.

DUGARDIN D.
Le colostrum : quoi de neuf ? Journées nationales GTV, Nantes, 2009, 739-742.

ELLIOT D.
Considérations nutritionnelles pour une croissance optimale des chiots. Veterinary Focus, 2012, 22(2), 2-8.

OLEY J.A., OTTERBY D.E.
Availability, storage, treatment, composition and feeding value of surplus colostrums, J. Dairy Sci., 1978, 61, 1033-1060.

FOUCRAS G., CORBIERE F., TASCA C., PICHEREAUX C., CAUBET C., TRUMEL C., LACROUX C., FRANCHI C., BURLET-SCHILTZ O., SCHELCHER F.
Alloantibodies against MCH class I : a novel mechanism of neonatal pancytopenia linked to vaccination. J. Immunol., 2011, 187, 6564-6570.

FRERKING H., AEIKENS T.
About the importance of colostrum for the newborn calf. Ann. Rech. Vet., 1978, 9(2), 361-365.

GENIN C.
Le transfert de l'immunité passive chez le poulain nouveau-né. Thèse Doctorat vétérinaire Toulouse, 1990, 6617, 75 p.

GIGUERE S., POLKES A.C.
Immunologic disorders in neonatal foals. Vet. Clin. Equine, 2005, 21, 241-272.

GILETTE D.D., FILKINS M.
Factors affecting antibody transfer in the newborn puppy. Am. J. Physiol., 1966, 210(2), 419-422.

GODDEN S.M.
Microbial hazards associated with feeding colostrum. Proceeding 24th Annual Southwest Nutrition and Management Conference, University of Arizona, Tucson, 2009, 26-27.

GODSON DL., STEPHEN D., HAINES D.M.
Echec du transfert passif et gestion efficace du colostrum chez les veaux. Département des sciences cliniques des grands animaux du Western College of veterinary medecine, Rondes cliniques, Université de Saskatchewan, 2003, 3(10).

GRELLET A., FEUGIER A., CHASTANT S., CARREZ B., BOUCRAULT-BARALON C., CASSELEUX G., GRANDJEAN D.
Validation of fecal scoring scale in puppies during the weaning period. Prev. Vet. Med., 2012.

HE W., LADINSKY M.S., HUEY-TUBMAN K.E., JENSEN G.J., MCINTOSH R.J., BJÖRKMAN P.J.
FcRn-mediated antibody transport across epithelial cells revealed by electron tomography. Nature, 2008, 455(7212), 542-546.

HEDDLE R.J., ROWLEY D.
Dog immunoglobulins. Immunology, 1975, 29, 185.

HINE C., HUNT P.W., BEASLEY A.M., WINDON S.A., GLOVER S.A., COLDITZ I.G.
Selective transport of IgE into ovine mammary secretions. Research in Veterinary Science, 2010, 89, 184-190.

INDREBO A., TRANGERUD C., MOE L.
Canine neonatal mortality in four large breeds. Acta Vet. Scand., 2007, 49(1), S2.

JENSEN A.R., ELNIF J., BURRIN D.G., SANGILD P.T.
Development of intestinal immunoglobulin absorption and enzyme activities in neonatal pigs is diet dependent. J. Nutr., 2001, 131, 3259-3265.

JOHNSTON S.D., ROOT KUSTRITZ M.V., OLSON P.N.S.
Canine and feline theriogenology. Saunders, Philadelphia, 2001, Chapter 5 : canine pregnancy, 66-104.

KACSKOVICS I.
Fc receptor in livestock species. Vet. Immunol. Immunopathol., 2004, 102, 351-362.

KEHOE S.I., JAYARAO B.M., HEINRICHES A.J.
A survey of bovine colostrum composition and colostrum management practices on Pennsylvania dairy farms. J. Dairy Sci., 2007, 90, 4108-4116.

KRUSE P.E.
The importance of colostral immunoglobulins and their absorption from the intestine of the newborn. Ann. Rech. Vet., 1983, 14(4), 349-353.

LE DIVIDICH J., MARTINEAU G.P., THOMAS F., DEMAY. H.,
Acquisition de l'immunité passive chez les porcelets et production de colostrum chez la truie. Journées Recherche Porcine, 2004, 36, 451-456.

LE DIVIDICH J., THOMAS F., RENOULT H., OSWALD I.
Acquisition de l'immunité passive chez le porcelet : rôle de la quantité d'immunoglobulines ingérées et de la perméabilité intestinale. Journées Recherche Porcine, 2005, 37, 443-448.

LECCE J.G., MORGAN D.O.
Effect of dietary regimen on cessation of intestinal absorption of large molecules (closure) in the neonatal pig and lamb. J. Nutr., 1962, 263-268.

LEJAS I.
La mortalité des veaux laitiers. La France agricole, 2006, numéro 3123.

LEVIEUX D.
Physiologie et pathologie périnatales chez les animaux de ferme. Paris, INRA, 1984, 474 p.

MAILLARD R.
Le transfert de l'immunité colostrale chez le veau. Point Vét. N° spécial Reproduction des Ruminants : gestation, néonatalogie et post-partum, 2006, 37, 110-114.

MANGIN S.
Transfert d'immunité colostrale chez le veau. Thèse Doctorat Vétérinaire Alfort, 2002, 107, 92 p.

MARIANI P., SUMMER A., MARTUZZI F., FORMAGGIONI P., SABBIONI A., CATALANO A.L.
Physicochemical properties, gross composition, energy value and nitrogen fractions of Haflinger nursing mare milk throughout 6 lactation months. Anim. Res., 2001, 50, 415-425.

MAYO C.E., CROSSLEY B.M., HIETALA S.K., GARDNER I.A., BREITMEYER R.E., MACLACHLAN N.J.
Colostral transmission of bluetongue virus nucleic acid among newborn dairy calves in California. Transboundary and Emerging Diseases, 2010, 57, 277-281.

MCGUIRK S.M., COLLINS M.
Managing the production, storage, and delivery of colostrum. Vet. Clin. North Am. Food Anim., 2004, 20, 593-603.

MILA H., GRELLET A., CHASTANT-MAILLARD S.
Pronostic value of birth weight and early weight gain on neonatal and pediatric mortality : a longitudinal study on 984 puppies. International symposium on canine and feline reproduction, Whistler, Canada, 26-29 juillet 2012, 163-164.

MILON A.
Ontogénèse du système immunitaire et immunité néonatale. Bull. GTV, 1986, 4, 53-66.

MOON H.W.
Epithelial cell migration in the alimentary mucosa of the suckling pig. Exp. Biol. Med., 1971, 137(1), 151-154.

MORRILL K.M., CONRAD E., LAGO A., CAMPBELL J., QUIGLEY J., TYLER H.
Nationwide evaluation of quality and composition of colostrum on dairy farms in the United States. J. Dairy Sci., 2012, 95, 3997-4005.

MORIN D.E., CONSTABLE P.D., MAUNSELL F.P., MCCOY G.C.
Factors associated with colostral specific gravity in dairy cows. Journal of Diary Science, 2001, 2(4), 937‑943.

MURATA H., NAMIOKA S.
The duration of colostral immunoglobulin uptake by the epithelium of the small intestine of neonatal piglets. J. Comp. Path., 1977, 87(3), 431‑439.

NIELEN A.L.J., VAN DER GAAG I., KNOL B.W., SCHUKKEN Y. H.
Investigation of mortality and pathological changes in a 14-month birth cohort of boxer puppies. Vet Rec, 1998, 142, 602-606.

NORCROSS N. L.
Secretion and composition of colostrum and milk. J. Am. Vet. Med. Assoc., 1982, 181, 1057-1060.

OUTTERIDGE P. M.
Veterinary immunology. London, Academic Press, 1985. 280 p.

PACHA J.
Development of intestinal transport function in mammals. Phys. Rev., 2000, 80(4), 1633-1667.

PATT J.A.
Factors affecting the duration of intestinal permeability to macromolecules in newborn animals. Biol. Rev., 1977, 52, 411-429.

PASTORET P., GOVAERTS A., BAZIN H.
Immunologie animale. Flammarion, Paris, 1990. 740 p.

PENHALE W.J., LOGAN E.F., SELMAN I.E., FISHER E.W., MCEWAN A.D.
Observations on the absorption of colostral immunoglobulins by the neonatal calf and their significance in colibacillosis. Ann. Rech. Vet., 1973, 4, 223-233.

POFFENBARGER E.M., OLSON P.N., CHANDLER M.L., SEIM H.B., VARMAN M.
Use of adult dog serum as a substitute for colostrum in the neonatal dog. Am. J. Vet. Res., 1991, 52(8), 1221-1224.

QUEMERE P., COUSEIN J., FLAMENT J., JACOB B., MICHEL G., POQUET P., RICHARD S., SIBILLE J.C.
Approche multifactorielle de la mortalité des porcelets de la naissance au sevrage, enquête dans 53 élevages en Nord Picardie et résultats d'un centre expérimental. Journées Recherche Porcine, 1993, 25, 113-122.

RAIDAL S.L.
The incidence and consequences of failure of passive transfer of immunity on a thoroughbred breeding farm. Aust. Vet. J., 1996, 73, 201-206.

RICHTER C., LOHMANN K.
L'échec du transfert passif chez les poulains : une revue. Département des sciences cliniques des grands animaux du Western College of veterinary medecine, Rondes cliniques, Université de Saskatchewan, 2005, 5(10).

ROITT, I., BROSTOFF, J., MALE, D.
Immunologie, 3ème édition. De Boeck, Bruxelles, 2002. 480 p.
SALMON H., BERRI M., GERDTS V., MEURENS F.
Humoral and cellular factors of maternal immunity in swine. Dev. Comp. Immunol., 2009, 33, 384-393.

SALMON H., VERRI M., MEURENS F.
Immunité maternelle colostrale et lactée : facteurs humoraux et cellulaires d'induction et de transmission au porcelet jusqu'au sevrage. Journées Recherche Porcine, 2010, 241-250.

SEGALINI V.
Le colostrum des carnivores domestiques. Thèse Doctorat Vétérinaire Alfort, 2007, 57, 118 p.

SELMAN I.E.
The absorption of colostral globulins by newborn calves. Ann. Rech. Vet., 1973, 4(1), 213-221.

SERIEYS F.
Le colostrum des vaches laitières, bien le connaitre pour mieux l'utiliser. Smithkline Beecham Editions, Ploufragan, 1993, 88 pp.

SERIEYS F.
Le tarissement des vaches laitières. France Agricole, Paris, 1997, 224 p.

SHEORAN A.S., TIMONEY J.F., HOLMES M.A., KARZENSKI S.S., CRISMAN M.V.
Immunoglobulin isotypes in sera and nasal mucosal secretions and their neonatal transfer and distribution in horses. Am. J. Vet. Res., 2000, 61(9), 1099-1105.

SNODGRASS D.R., FAHEY K.J., WELLS P.W., CAMPBELL I., WHITELAW A.
Passive immunity in calf rotavirus infections: maternal vaccination increases and prolongs immunoglobulin G1 antibody secretion in milk. Infect. Immun. , 1980, 28(2), 344-349.

STOTT G.H., WIERSMA F., MENEFEE B.E., RADWANSKI F.R.
Influence of environment on passive immunity in calves. J. Dairy Sci., 1976, 59(7), 1306-1311.

STOTT G.H., MARX D.B., MENEFEE B.E., NIGHTENGALE G.T.
Colostral immunoglobulin transfer in calves – I. Period of Absorption. J. Dairy Sci., 1979a, 62(10), 1632-1638.

STOTT G.H., MARX D.B., MENEFEE B.E., NIGHTENGALE G.T.
Colostral immunoglobulin transfer in calves - II. The rate of absorption. J. Dairy Sci., 1979b, 62, 1766-1773.

STREETER R. N., HOFFSIS G. F., BECH-NIELSEN S., SHULAW W. P., RINGS D. M.
Isolation of *Mycobacterium paratuberculosis* from colostrum and milk of subclinically infected cows. Am. J. Vet. Res., 1995, 56(10), 1322-1324.

THIBAULT, C., LEVASSEUR, M-C.
La reproduction chez les Mammifères et l'Homme. Ellipses, Paris, 2001, 917 p.

TIZARD I.R.
Veterinary immunology an introduction, 5th édition. Saunders-Elsevier, St Louis, 2009, 531 p.

TØNNESSEN R., SVERDRUP BORGE K., NØDTVEDT A, INDREBØ A.
Canine perinatal mortality : a cohort study of 224 breeds . Theriogenology, 2012, 77(9), 1788-1801.

TURBAN H.
Etude des variations de la qualité de colostrum de vache et du transfert de l'immunité passive aux veaux. Thèse Doctorat Vétérinaire Oniris, 2011, 2011-064, 89 p.

TYLER J.W., HANCOCK D.D., WIKSIE S.E., HOLLER S.L., GAY J.M., GAY C.C.
Use of serum protein concentration to predict mortality in mixed-source dairy replacement heifers. J. Vet. Intern. Med., 1998, 12, 79-83.

VOISIN F.
Estimation de la qualité immune du colostrum de truie en élevage. Thèse Doctorat Vétérinaire, 2005, Toulouse, TOU3-4040, 94 p.

WERHAN E., KLOBASA F., BUTLER J.E.
Investigation of some factors which influence the absorption ig IgG by the neonatal piglet. Vet. Immunol. Immunopathol., 1981, 2, 35-51.

NOM : Chloé ROBIC

TITRE DE LA THÈSE : Le transfert passif de l'immunité : étude expérimentale chez le chiot.

RESUMÉ :

La cinétique des immunoglobulines et les facteurs faisant varier leurs concentrations dans le sérum des chiots nouveau-nés sont mal connus. Le colostrum joue un rôle capital dans cette espèce puisque seulement 10% des immunoglobulines passent par voie transplacentaire chez les carnivores. Notre étude, menée 54 chiots Beagle, décrit l'évolution des concentrations en immunoglobulines dans le sérum des chiots au cours des deux premiers mois de vie. L'étude a également pour objectif d'examiner les facteurs de variation des concentrations en immunoglobulines dans le sang des chiots. Trois classes d'immunoglobulines ont été dosées (G, M et A). La variabilité de la qualité du transfert passif (taux d'immunoglobulines circulantes 24 heures après la naissance) entre les chiots est très forte, ainsi qu'entre les portées et à l'intérieur d'une même portée. Les concentrations sériques du chiot à 24 heures post-partum affectent les concentrations ultérieures à 7, 14 et 21 jours de vie, mais pas au delà. Aucune relation n'a été mise en évidence entre le taux d'immunoglobulines 24 heures après à la naissance et le poids du chiot, le poids de la portée, le nombre de chiots dans la portée, le sexe des chiots, ou la qualité du colostrum maternel.

MOTS CLÉS : colostrum, immunité, chiot, sérum, immunoglobuline.

TITLE : Passive immune transfer : experimental study on dog species.

ABSTRACT :

Immunoglobulines kinetics and factors affecting serum concentrations in puppies are not well-known. Colostrum is playing a major role in carnivorous because only 10% of immunoglobulins of the circulating immunglobulins in the puppy are acquired during pregnancy. Our study describes the evolution of G, M and A immunoglobulins concentrations in 54 Beagle puppies serum during the two first months of life. The aim was also to identify variation factors of immunoglobulins circulating concentrations in puppies. There is a huge variability of passive immune transfer between puppies, between litters, and also within each litter. Serum concentrations 24 hours post-partum are affecting later concentrations of immunoglobulins at 7, 14, and 21 days of life, but not beyond. No other relationship was established between immunoglobulins concentrations 24 hours post-partum and birth weight, litter weight, numbers of puppies per litter, puppies gender, or maternal colostrum quality.

KEY WORDS : colostrum, immunity, puppy, serum, immunoglobulin.