

TABLE DES FIGURES.....	8
TABLE DES TABLEAUX	9
INTRODUCTION.....	11
1° partie : LE SYSTEME IMMUNITAIRE DES BOVINS : RAPPELS.....	13
I. ORGANISATION DU SYSTEME LYMPHOÏDE	13
A. Les organes lymphoïdes	13
1) La moelle osseuse	13
2) Les organes lymphoïdes primaires	13
3) Les organes lymphoïdes secondaires	15
B. Les cellules immunocompétentes	15
1) Les lymphocytes.....	15
a) les lymphocytes T	16
b) les lymphocytes B	16
c) les lymphocytes non B-non T.....	16
2) Les cellules du système des phagocytes mononucléés (SPM)	17
a) les macrophages	17
b) les cellules présentatrices d'antigènes	17
II. Les immunoglobulines des bovins.....	18
A. La structure des Immunoglobulines	18
1) Classes et sous-classes d'immunoglobulines	18
a) Les Ig G.....	19
b) Les IgA.....	19
c) Les IgM.....	19
d) Les IgE.....	19
2) La structure de base polypeptidique	20
3) Liaisons disulfures	22
4) Structure primaire des immunoglobulines.....	22
5) Structure secondaire des IgM et des IgA.....	23
a) Les IgM.....	23
b) Les IgA.....	23
6) Le site de fixation de l'antigène	24
B. Propriétés biologiques des Immunoglobulines	24
1) La fonction de reconnaissance de l'antigène	24
2) La fonction effectrice	24
a) La fixation du complément	24
b) La fixation sur les monocytes et les macrophages	24
c) La fixation sur les mastocytes et les granulocytes.....	25
d) La fixation sur les lymphocytes.....	25
3) Le métabolisme des immunoglobulines	25
a) La biosynthèse des immunoglobulines.....	25
b) Répartition des immunoglobulines bovines dans les différents liquides biologiques	28
III. La coopération cellulaire	28
A. La présentation de l'antigène	28
B. La réponse anticorps.....	29
C. La réponse à médiation cellulaire	29
2° partie : L'immunité du veau nouveau-né	31

I.	Ontogénèse du système immunitaire	31
A.	Cinétique de maturation du système immunitaire.....	31
B.	Causes de la fragilité immunitaire néonatale	35
1)	Quiescence du système immunitaire du nouveau-né.....	35
2)	Relations immunologiques foeto-maternelles et déficit immunitaire néo-natal	37
3)	Particularités de la placentation chez les bovins	37
II.	TRANSFERT D'IMMUNITÉ POST-PARTUM.....	38
A.	Colostrum et transfert d'immunité systémique.....	39
1)	Définitions.....	39
a)	Légale.....	39
b)	Biologique.....	39
2)	Composition du colostrum de vache	41
a)	Composition générale du colostrum.....	41
b)	Composition protéique du colostrum	41
c)	Composition minérale du colostrum	42
d)	Composition vitaminique du colostrum	43
3)	Les immunoglobulines colostrales	44
a)	Les différents isotopes.....	44
b)	Origine des immunoglobulines du colostrum.....	44
i)	Transsudation et translocation des Ig maternelles	45
ii)	Synthèse locale des immunoglobulines dans la glande mammaire et excrétion.....	47
iii)	Rôle des séquences hormonales	49
4)	Résorption des immunoglobulines par le veau nouveau-né	49
a)	Sites d'absorption des immunoglobulines.....	49
b)	Les mécanismes d'absorption intestinale des immunoglobulines	50
c)	Cinétique de l'absorption des immunoglobulines	50
i)	Apparition des Ig dans le sérum des veaux nouveau-nés	50
ii)	Influence de la quantité et de la concentration des immunoglobulines colostrales	51
iii)	Influence de l'intervalle entre la naissance et la 1 ^{ère} prise de colostrum.....	53
d)	La « fermeture » de l'intestin du veau nouveau-né	53
e)	La protection des immunoglobulines contre la dégradation digestive	54
5)	Persistance des immunoglobulines d'origine maternelle chez le veau.....	55
6)	Les lymphocytes colostraux	55
B.	Colostrum et immunité locale	57
1)	Les immunoglobulines	57
2)	Les cellules du colostrum.....	58
3)	Les facteurs antimicrobiens non spécifiques du colostrum (67)	58
a)	Le lysozyme	58
b)	La lactoferrine	59
c)	Le complément.....	60
d)	Le système lactoperoxydase/thiocyanate/peroxyde d'hydrogène.....	60
e)	Autres facteurs	60
C.	Effet immunomodulateur du colostrum.....	61
3^o partie :	Variation et optimisation du transfert d'immunité colostrale	63
I.	Variations du transfert d'immunité colostrale	63
A.	Variabilité de la richesse en Immunoglobulines du colostrum	63
1)	La race.....	63
2)	L'individu.....	65
3)	L'âge de la mère.....	65
4)	La durée de tarissement.....	65
5)	La gemmellarité	66
6)	L'alimentation et l'état corporel des vaches en fin de gestation	66

7) L'état sanitaire des mères	67
8) Les conditions du vêlage	67
9) La saison de vêlage	68
10) La vaccination	68
B. L'ingestion du colostrum et ses facteurs de variation.....	69
1) La race du veau	69
2) Le poids des veaux à la naissance	69
3) Les conditions du vêlage	69
a) La facilité de naissance du veau	69
b) Le lieu de naissance du veau	70
c) La saison de vêlage	70
4) Le sexe du veau	70
5) Conformation du pis et de la mamelle	71
6) La gemellarité.....	71
7) La distribution du colostrum au veau	71
a) Les méthodes de distribution.....	71
b) Volume et fréquence de distribution	72
c) La température de distribution	72
II. Optimisation du transfert d'immunité colostrale.....	74
A. Production d'un colostrum de qualité optimale.....	74
1) Maîtrise de l'état sanitaire des mères	74
2) La vaccination des mères	74
a) Intérêts.....	74
b) Conditions de la vaccination	75
c) Efficacité de la vaccination	75
B. maîtrise des paramètres de distribution du colostrum	77
1) Contrôle de la qualité du colostrum	77
2) Utilisation d'une réserve de colostrum.....	77
a) Constitution d'une réserve de colostrum.....	77
b) Distribution d'un colostrum d'une autre espèce.....	78
c) Distribution d'un colostrum déshydraté ou lyophilisé	78
3) Supplémentation parentérale	78
C. Estimation de la qualité du transfert d'immunité passive colostrale	78
1) Dosages sériques chez le veau nouveau-né	79
a) Dosage des immunoglobulines.....	79
b) Autres dosages	79
2) La valeur prédictive des dosages.....	80
CONCLUSION.....	81
BIBLIOGRAPHIE	82

TABLE DES FIGURES

- Figure 1 : Origine, maturations et migrations des cellules lymphoïdes
- Figure 2 : Bases morphologiques de la réponse immunitaire
- Figure 3 : Structure d'un anticorps montrant les deux chaînes lourdes et les deux chaînes légères
- Figure 4 : Dégradation et protéolyse d'une immunoglobuline
- Figure 5 : Topologie et architecture fonctionnelle d'une immunoglobuline
- Figure 6 : Structure d'une immunoglobuline M
- Figure 7 : Structure d'une immunoglobuline A
- Figure 8 : La sélection clonale
- Figure 9 : Origine de la diversité des anticorps
- Figure 10 : Le mécanisme de commutation de classe
- Figure 11 : Les mécanismes de la coopération cellulaire
- Figure 12 : Relations entre maturité physiologique, maturité immunologique et survenue de la naissance
- Figure 13 : Synthèse endogène d'immunoglobulines chez le nouveau-né colostroprivé
- Figure 14 : Evolution des immunoglobulines du lait dans la semaine qui suit la mise-bas
- Figure 15 : Mécanismes de transfert sélectif des immunoglobulines G₁ à travers l'épithélium sécrétoire de la glande mammaire
- Figure 16 : Evolution des immunoglobulines G₁ dans le sérum et les sécrétions lactées dans les semaines qui précèdent et qui suivent la mise-bas
- Figure 17 : Evolution de structure de la glande mammaire, sécrétion des immunoglobulines G₁ et séquences hormonales durant la gestation et jusqu'à la mise-bas chez la vache
- Figure 18 : Cinétique d'apparition des immunoglobulines G₁ dans le sérum des veaux ayant reçu le colostrum dans des conditions standardisées
- Figure 19 : Concentration sérique des immunoglobulines G chez le veau en relation avec leur concentration dans le colostrum consommé
- Figure 20 : Influence de l'intervalle entre la naissance et la première prise de colostrum sur le taux de transfert des immunoglobulines colostrales
- Figure 21 : Evolution de l'efficacité de l'absorption des immunoglobulines G₁ chez le veau dans les heures qui suivent la mise-bas
- Figure 22 : Concentration des cellules totales, des neutrophiles, des macrophages et des lymphocytes dans les sécrétions de quartiers non-infectés, de la période sèche à la période post-partum
- Figure 23 : Histogramme de répartition des concentrations en immunoglobulines de 397 vaches allaitantes
- Figure 24 : Effet de la vaccination des femelles gestantes sur le taux d'anticorps sériques
- Figure 25 : Taux d'anticorps présents dans le lait de femelles vaccinées ou non dans les jours suivants le vêlage
- Figure 26 : Principaux facteurs responsables d'un défaut de prise de colostrum chez le veau

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les cellules présentatrices de l'antigène

Tableau 2 : Propriétés physiques des principales classes d'immunoglobulines

Tableau 3 : Concentrations des classes d'immunoglobulines dans les différents liquides biologiques chez les bovins

Tableau 4 : Relations entre le type de placentation et le transfert d'immunoglobulines

Tableau 5 : Composition du colostrum et du lait

Tableau 6 : teneur en protéines du colostrum

Tableau 7 : Composition minérale du colostrum et du lait

Tableau 8 : Composition vitaminique du colostrum

Tableau 9 : Répartition des immunoglobulines dans le sérum, le colostrum et le lait des bovins

Tableau 10 : Ordre de grandeur des apports à préconiser pour une vache gestante pendant la période de tarissement

Tableau 11 : Recommandations pratiques

INTRODUCTION

Dès sa naissance, période sans doute la plus cruciale de sa vie, le jeune veau comme tous les nouveau-nés est soumis aux agressions du milieu extérieur et en particulier à celles des microbes, dont certains jouent un rôle bénéfique par leur pénétration, puis leur implantation dans les voies aériennes et le tube digestif. D'autres, pathogènes ou susceptibles de le devenir, contribuent au développement d'infections néonatales, responsables de plus de 50% (57) de la mortalité avant sevrage chez le veau. A cette mortalité brute, doivent être ajoutés pour préciser un bilan économique déjà désastreux, les frais thérapeutiques et le coût estimé des retards de croissance et autres séquelles.

Il apparaît alors que l'agression microbienne est, dans les conditions habituelles de l'élevage, pratiquement inévitable. En conséquence, le basculement vers la manifestation pathologique est conditionné non seulement par les agents pathogènes et leur virulence mais surtout par la résistance du nouveau-né. Sa résistance repose sur ses propres capacités de défense et sur les phénomènes de transfert passif d'effecteurs immunitaires provenant de la mère.

Nous verrons dans un premier temps que si le veau naît avec un système immunitaire complet, celui-ci est non rodé et quasiment dépourvu d'anticorps circulants. En effet, la placentation des bovins, si elle protège le veau de la plupart des agressions bactériennes ou virales durant le gestation, empêche également le passage vers le fœtus des protéines sériques maternelles et notamment des immunoglobulines. Le veau nouveau-né est donc presque agammaglobulinémique et de ce fait particulièrement sensible aux infections.

Dans un deuxième temps, nous verrons l'importance et les mécanismes du transfert d'immunité passive de la vache au veau, via le colostrum, produit de sécrétion maternel enrichi en immunoglobulines, effecteurs d'immunité : nous envisagerons les propriétés immunologiques du colostrum en relation notamment avec l'état immunitaire des mères, puis le transfert d'immunité colostrale, la résorption des immunoglobulines, la qualité de la protection obtenue ainsi que, finalement, les moyens de l'évaluer et de l'optimiser dans un but de prophylaxie des maladies néonatales du veau.

1° PARTIE : LE SYSTEME IMMUNITAIRE DES BOVINS : RAPPELS

I. ORGANISATION DU SYSTEME LYMPHOÏDE

Le système lymphoïde est constitué par les cellules lymphoïdes, responsables de l'immunité spécifique et par les organes et les tissus, qui sont leurs sites privilégiés de production, de maturation et d'action : la moelle osseuse et les organes lymphoïdes primaires (ou centraux) et secondaires (ou périphériques) (rappelons que l'on désigne sous le nom de réactions immunitaires spécifiques les réactions de défense de l'organisme faisant appel à la reconnaissance des propriétés antigéniques de l'agent agresseur)(51).

A. LES ORGANES LYMPHOÏDES

1) La moelle osseuse

Les cellules lymphoïdes appartiennent à une même lignée cellulaire de cellules souches multipotentes originaires des tissus hématopoïétiques, qui sont chez le fœtus le foie et la rate ; l'hématopoïèse devient ensuite progressivement et majoritairement médullaire (moelle osseuse hématopoïétique).

2) Les organes lymphoïdes primaires

Ce sont le thymus chez les mammifères et chez les oiseaux la bourse de Fabricius. Les lymphocytes non immunocompétents, qui proviennent de la moelle osseuse, parviennent dans ces organes par voie sanguine, ils les colonisent, s'y multiplient en acquérant une immunocompétence et les quittent, toujours par voie sanguine. Le thymus chez les mammifères est responsable de la maturation des lymphocytes pré-T, qui y développent une immunocompétence de type cellulaire et se transforment en lymphocytes T (51,91).

Les lymphocytes B des mammifères quant à eux présentent leur maturation dans la moelle osseuse (« bone marrow ») (51).

Figure 1 : Origine, maturations et migrations des cellules lymphoïdes (d'après 28).

Figure 2 : Bases morphologiques de la réaction immunitaire (d'après 28).

3) Les organes lymphoïdes secondaires

Ce sont :

- les nœuds lymphatiques,
- la rate (et chez certaines grandes espèces les nœuds hématiques),
- les formations lymphoïdes des muqueuses : amygdales, tissu lymphoïde associé aux bronches (B.A.L.T. : Bronchus Associated Lymphoïd Tissue), tissu lymphoïde associé à l'intestin (G.A.L.T. : Gut Associated Lymphoïd Tissue) qui comprend les Plaques de Peyer de l'intestin grêle et les follicules clos du gros intestin (23,51).

Les lymphocytes colonisent ces organes (ainsi que les tissus conjonctifs) par voie sanguine : ils peuvent également gagner les nœuds lymphatiques par les vaisseaux lymphatiques, en provenance soit du tissu conjonctif, soit des formations lymphoïdes des muqueuses ou d'autres nœuds lymphatiques (51).

C'est dans les organes lymphoïdes secondaires, que se produit la rencontre des antigènes avec les cellules lymphoïdes. La stimulation antigénique se traduit par la multiplication des cellules lymphoïdes et une nouvelle maturation des cellules effectrices de l'immunité en cellules à mémoire (51).

Les lymphocytes peuvent quitter les organes lymphoïdes secondaires par voie sanguine (cas de la rate) ou lymphatique (nœuds lymphatiques et formations lymphoïdes des muqueuses). Ils peuvent également recirculer d'un organe lymphoïde secondaire à un autre en passant éventuellement par des tissus conjonctifs : cette recirculation (51) s'effectue souvent suivant un circuit privilégié, qui fait que les lymphocytes retournent dans leur organe de départ, on parle de « homing » (figure 1). Cela explique l'existence de phénomènes immunitaires limités à un appareil (on parle d'immunité locale) et autorise pour certaines maladies des modes de vaccination par voie locale (digestive ou respiratoire).

B. LES CELLULES IMMUNOCOMPÉTENTES

1) Les lymphocytes

Les lymphocytes sont des cellules effectrices de la réponse immunitaire, hétérogènes (au niveau fonctionnel d'une part et au niveau moléculaire pour les antigènes et récepteurs présents à la surface de leur membrane d'autre part) malgré une apparente unité morphologique.

a) les lymphocytes T

Les lymphocytes T (LT) sont issus des cellules souches de la moelle osseuse, leur maturation et leur différenciation s'effectuent principalement dans le thymus.

On distingue deux principaux types de lymphocytes T effecteurs d'après leurs fonctions immunologiques et leurs marqueurs protéiques de surface ; ils sont responsables des réponses immunitaires de « type cellulaire » (par opposition aux réponses dites de type humoral assurées par les anticorps) (51):

- Les lymphocytes T auxiliaires = LT helpers (LTH) stimulent la réaction immunitaire par la sécrétion de lymphokines.
- Les lymphocytes T cytotoxiques peuvent détruire par cytolysse une cellule porteuse d'antigènes reconnus comme étrangers (ils sont aussi impliqués dans le rejet des greffes).

Par ailleurs, les lymphocytes T sont souvent définis par leurs fonctions particulières. Ainsi, les lymphocytes T impliqués dans les réactions d'hypersensibilité retardée sont en fait principalement des lymphocytes T auxiliaires (LTH). Aux lymphocytes T effecteurs de l'immunité à médiation cellulaire s'ajoutent les lymphocytes T à mémoire, qui recirculent d'un organe lymphoïde à un autre, ainsi que différentes sous-populations lymphocytaires T, qui jouent un rôle dans la régulation des réponses immunitaires, en particulier un rôle de suppression.

b) les lymphocytes B

La maturation et la différenciation des lymphocytes B (LB) s'effectuent dans la moelle osseuse chez les mammifères. Pour la lignée B il existe deux voies de différenciation (figure 2) :

- l'une allant de l'immunoblaste B au plasmocyte, cellule qui sécrète des immunoglobulines (Ig), ou anticorps, protéines effectrices de l'immunité à médiation humorale,
- l'autre allant du centroblaste au lymphocyte B à mémoire .

c) les lymphocytes non B-non T

Leur lignée s'individualise très précocement, ils diffusent dans l'organisme en échappant au schéma de multiplication-différenciation-migration propre aux lymphocytes B et T à activité dépendant des anticorps (ADCC).

2) Les cellules du système des phagocytes mononucléés (SPM)

Elles sont responsables des réactions immunitaires non spécifiques.

a) les macrophages

Ces cellules exercent une importante action phagocytaire, y compris sur des proies volumineuses. Elles jouent également un rôle de présentation d'antigènes aux cellules lymphoïdes, soit directement, soit après transmission de l'information antigénique aux cellules spécialisées du SPM : les cellules présentatrices d'antigènes.

b) les cellules présentatrices d'antigènes

Ce sont notamment les cellules dendritiques interdigitées (observées dans le thymus et les territoires T-dépendants des organes lymphoïdes secondaires), les cellules folliculaires dendritiques (localisées aux centres germinatifs des follicules des organes lymphoïdes secondaires), les cellules de Langerhans de la peau (tableau 1).

Tableau 1 : Les cellules présentatrices de l'antigène (d'après 74).

II. LES IMMUNOGLOBULINES DES BOVINS

Ce sont des globulines glycoprotéiques responsables de la réponse immunitaire à médiation humorale, sécrétées par les plasmocytes, issus de la différenciation des lymphocytes B après stimulation antigénique.

A. LA STRUCTURE DES IMMUNOGLOBULINES

Il y a peu de travaux fondamentaux sur le système immunitaire des bovins, ce qui nous a souvent conduit à évoquer les résultats expérimentaux issus de recherches menées sur d'autres espèces (l'homme et les rongeurs en particulier).

1) Classes et sous-classes d'immunoglobulines

Dans l'espèce humaine on dénombre 5 classes d'immunoglobulines (Ig) (29,51) : les IgG, les IgA, les IgM, les IgD et les IgE, alors que dans le colostrum et le lait des bovins seules les IgM, les IgG et les IgA ont été quantifiées et décrites (tableau 2). La présence d'IgE (ou d'autres immunoglobulines de classe différente mais de même rôle) est inquantifiable en pratique courante (49).

	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Coefficient de sédimentation	7S	7S,9S,11S*	19S	7S	8S
Poids moléculaire	150000	160000	900000	185000	200000
Nombre de sous-unités tétrapeptidiques	1	1, 2*	5	1	1
Chaînes lourdes	γ	α	μ	δ	ϵ
Chaînes légères	$\kappa+\lambda$	$\kappa+\lambda$	$\kappa+\lambda$	$\kappa+\lambda$	$\kappa+\lambda$
Formule moléculaire	$\gamma_2\kappa_2, \gamma_2\lambda_2$	$(\alpha_2\kappa_2)_{1-2}$ $(\alpha_2\lambda_2)_{1-2}$ $(\alpha_2\kappa_2)_2S^*$ $(\alpha_2\lambda_2)_2S^*$	$(\mu_2\kappa_2)_5$ $(\mu_2\lambda_2)_5$	$\delta_2\kappa_2, \delta_2\lambda_2$	$\epsilon_2\kappa_2, \epsilon_2\lambda_2$
Valence	2	2 - 4	5 - 10	2	2
Contenu en sucres (%)	3	8	12	13	12

Tableau 2 : Propriétés physiques des principales classes d'immunoglobulines chez l'homme (d'après 73).

* les dimères dans les sécrétions externes, comportent la pièce sécrétoire S

a) Les Ig G

Ce sont les Ig les plus représentées – 85% des Ig sériques (45) –, et les plus légères avec un poids moléculaire de 150 000 (70). Deux sous-classes ont été caractérisées chez les bovins (quatre chez l'homme) en fonction de leur mobilité électrophorétique et certaines de leurs propriétés biologiques : les IgG₁, les plus abondantes, représentent 90% des Ig colostrales et les IgG₂, 2% (45).

Les IgG diffusent plus rapidement que les autres Ig dans les espaces extra-vasculaires du corps où, en tant qu'espèce prédominante, elles constituent le principal arsenal de neutralisation des toxines bactériennes et de fixation des micro-organismes, favorisant ainsi leur phagocytose par les cellules phagocytaires polynucléées (73).

b) Les IgA

Les IgA apparaissent sélectivement dans la salive, les larmes, le colostrum, le lait et les sécrétions séromuqueuses respiratoires, digestives et urogénitales (23) (surtout respiratoires chez les bovins) où elles ont pour rôle de défendre les surfaces externes exposées du corps contre l'attaque des micro-organismes en inhibant l'adhérence de ces derniers à la surface des cellules des muqueuses, les empêchant ainsi d'accéder aux tissus (73).

Elles représentent 5% des Ig colostrales chez les bovins (45), elles circulent sous forme de dimères dans les sécrétions externes, des dimères résistant aux attaques protéolytiques grâce à leur liaison avec une protéine d'un poids moléculaire de 60KDa : la pièce sécrétoire, synthétisée par les cellules épithéliales locales (23,73).

c) Les IgM

Souvent appelées macroglobulines en raison de leur haut poids moléculaire (900 000), les IgM sont des polymères de 5 sous-unités térapeptidiques (73,75). En microscopie électronique, la coloration négative de la molécule libre donne une image en « étoile » mais lorsqu'elle est combinée sous forme de complexe Ac/Ag membranaire, elle peut adopter une configuration en forme de crabe (73).

Ces anticorps sont d'excellents agents cytotoxiques et agglutinants. De plus, les IgM apparaissent très tôt au cours de la réponse à une infection (elles sont la première ligne de défense contre les bactériémies) et sont globalement peu abondantes dans le sérum des bovins (45).

d) Les IgE

Chez les bovins, les IgE, ou plus exactement des immunoglobulines à fonction d'IgE, sont présentes dans le sérum à de très faibles concentrations (leur présence est inquantifiable en pratique courante) (49). Le contact avec l'antigène provoque une dégranulation des mastocytes,

ce qui libère des amines vasoactives. Ce phénomène est responsable des réactions d'hypersensibilité immédiate de type anaphylactique.

2) La structure de base polypeptidique

La structure de base des anticorps est un tétrapeptide. La molécule d'anticorps est composée de 4 chaînes protéiques identiques deux à deux (figure 3) :

- 2 chaînes lourdes (H pour heavy) formées de l'enchaînement d'environ 450 acides aminés (Aa) pour les IgG
- 2 chaînes légères (L pour Light) formées de l'enchaînement d'environ 220 Aa (73).

Ces 4 chaînes sont liées par des ponts disulfures, qui peuvent être rompus par réduction de ces liaisons ou par acidification.

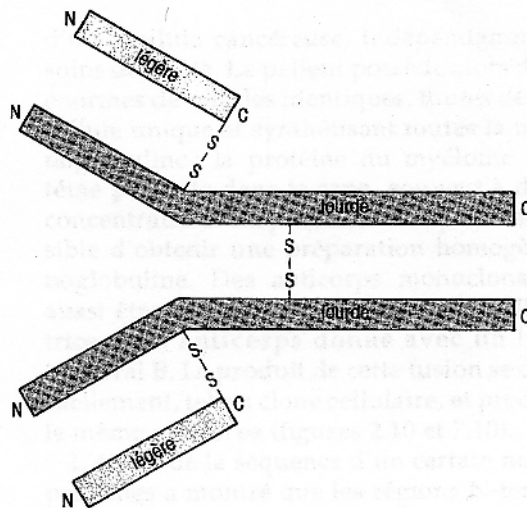


Figure 3 : Structure d'un anticorps montrant les deux chaînes lourdes et les deux chaînes légères (d'après 73).
(sur ce schéma, les résidus N-terminaux sont à l'extrémité gauche des chaînes)

La région charnière exposée a une structure particulièrement étendue du fait de la présence de nombreuses prolines et est donc accessible à la protéolyse (73).

- Ainsi, la digestion de cette molécule par la papaïne produit deux fragments identiques (51), possédant chacun un site de reconnaissance pour l'antigène : Fab (fragment antigen binding) et un troisième fragment incapable de fixer l'antigène : Fc (fragment cristallisable). Les fragments Fc cristallisent en solution aqueuse, ils portent les

déterminants spécifiques de classe et sous-classe et ne proviennent que des chaînes lourdes alors que le fragment Fab comprend la chaîne légère entière et un fragment de la chaîne lourde (figure 4) (29,73).

- La digestion par la pepsine coupe la molécule d'anticorps en un point différent de la région Fc et produit un grand fragment 5S = F(ab')₂, qui est comme la molécule mère, divalent (il porte l'activité anticorps) et un plus petit fragment Fc' rapidement dégradé en petits fragments (figure 4) (29,73).

Place laissée libre pour le collage du document	

Figure 4 : Dégradation et protéolyse d'une immunoglobuline (d'après 73)

La plupart des vertébrés ont deux types de chaînes légères appelées kappa (χ) et lambda (λ). Il existe en revanche un plus grand nombre de chaînes lourdes (α , δ , ϵ , γ , μ), qui portent des déterminants antigéniques spécifiques de classes et qui sont à la base des différentes classes d'Ig (tableau 2) (75).

3) Liaisons disulfures

Dans les molécules monomériques (IgG) les chaînes légères sont reliées aux chaînes lourdes par une liaison stable : un pont disulfure et les chaînes lourdes sont reliées entre elles par deux ponts disulfures. Ces liaisons relient les sous-unités dans les molécules d'anticorps polymériques.

En plus de ces liaisons disulfures intercaténares, il existe des liaisons disulfures intracaténares (29,73), qui permettent la formation de boucles dans la chaîne peptidique (chacune des boucles correspond à une séquence de 60 à 70 résidus). Ces boucles sont repliées de façon compacte et forment des domaines globulaires, qui ont une structure caractéristique en feuillets β (51).

4) Structure primaire des immunoglobulines

La représentation en Y d'un anticorps de classe IgG n'est pas purement conventionnelle : elle a été observée directement au microscope électronique par VALENTINE en 1965. L'analyse biochimique a montré que chaque chaîne comporte une région, qui varie d'un anticorps à un autre (respectivement V_L et V_H) et une région qui reste constante à l'intérieur d'un type de chaîne lourde ou légère (respectivement C_L et C_H) (51).

Les régions constantes des chaînes lourdes comprennent trois à quatre domaines de repliement indépendants, alors que celles des chaînes légères n'en comportent qu'un : ces domaines sont numérotés de 1 à 3 (ou 4). Dans ce cas la chaîne lourde est constituée dans l'ordre de V_H , C_{H1} , C_{H2} , et C_{H3} (figure 5) (75).

Quant aux régions variables, elle comportent notamment des régions hypervariables. Les deux branches du Y portent chacune un site de fixation de l'anticorps à sa cible (l'antigène) ; ce site est constitué par un repliement des régions V_H et V_L , dont l'association détermine la structure du site de liaison à l'antigène (figure 5). L'ensemble des différentes combinaisons V_L - V_H est à la base de la diversité des anticorps (75).

Figure 5 :

Topologie et architecture

fonctionnelle d'une IgG

(d'après 15).

La tige du Y, issue de l'association des régions constantes terminales des deux chaînes lourdes, assure les fonctions des anticorps. Cette organisation de base se retrouve à peu près telle quelle dans les anticorps de classe IgE.

En revanche, les anticorps de classes IgA et IgM circulants possèdent un niveau d'organisation supérieur (75).

5) Structure secondaire des IgM et des IgA

a) *Les IgM*

Les IgM sont des pentamères de la même unité de base à deux chaînes lourdes et deux chaînes légères. Un constituant peptidique supplémentaire est obtenu lors de la réduction de la molécule : la pièce J, peptide très riche en cystéine est impliqué dans la formation du polymère (figure 6) (73).



Figure 6 : Structure d'une IgM (d'après 75).

Figure 7 : Structure d'une IgA (d'après 75).

b) *Les IgA*

Les IgA sont sous forme de monomères α_2L_2 ou de dimères $(\alpha_2L_2)_2 + J$ dans le sérum (figure 7). Dans les sécrétions, le dimère est complexé à un peptide supplémentaire, la pièce sécrétoire, qui n'est pas synthétisée par les cellules du système lymphoïde mais par les cellules épithéliales. Cette pièce sécrétoire sert de récepteur membranaire pour les IgA sériques, protège la molécule d'IgA des attaques enzymatiques et possède une affinité pour les cellules des muqueuses (73).

6) Le site de fixation de l'antigène

Le rapprochement dans l'espace des régions hypervariables des régions variables des chaînes lourdes et légères crée le site de liaison de l'antigène. Ceci a pu être confirmé par analyse cristallographique aux rayons X. L'hétérogénéité des séquences des trois régions hypervariables des chaînes lourdes et des chaînes légères assure une diversité étonnante dans la spécificité antigénique grâce à une immense variabilité dans la forme et les surfaces de contact créées par ces boucles.

Ainsi, chaque région hypervariable peut être considérée comme une structure indépendante contribuant à la complémentarité du site de liaison et de l'antigène (73).

B. PROPRIETES BIOLOGIQUES DES IMMUNOGLOBULINES

1) La fonction de reconnaissance de l'antigène

Les Ig ont le pouvoir de s'unir spécifiquement avec l'Ag qui leur a donné naissance. Le site Ac de l'Ig est porté par les fragments Fab : il y a donc deux sites Ac identiques pour une IgG. La formation du complexe Ag/Ac est stabilisée par des liaisons non-covalentes (forces de Van Der Walls, liaisons hydrogènes,...) rendues possibles par la structure tridimensionnelle du site de fixation formé par simple opposition des boucles contenant les régions hypervariables des chaînes lourdes et légères (73).

2) La fonction effectrice

a) La fixation du complément

L'activation du complément par la voie classique débute par la fixation de la fraction C1q sur la partie Fc des Ig. Il est indispensable que les fractions Fab des Ig soient alors combinées avec l'Ag.

Seules certaines IgG et les IgM peuvent se lier à C_{1q} pour activer le complément.

b) La fixation sur les monocytes et les macrophages

Les monocytes et les macrophages possèdent des récepteurs pour les fragments Fc des IgG et des IgM. Ces Ig dont le site Ac est lié à un déterminant antigénique peuvent se fixer à la surface d'un macrophage et favoriser la phagocytose : c'est l'opsonisation.

c) La fixation sur les mastocytes et les granulocytes

Les IgE peuvent se fixer sur les récepteurs pour le fragment Fc à la surface des mastocytes et des granulocytes basophiles, entraînant la dégranulation de ces cellules et la libération de médiateurs vaso-actifs.

d) La fixation sur les lymphocytes

Ceci entre dans le cadre de la régulation isotypique de la synthèse des Ig, qui a particulièrement été étudiée pour les IgE. Celle-ci est sous la dépendance de lymphocytes T possédant des récepteurs pour le fragment Fc des IgE.

3) Le métabolisme des immunoglobulines

a) La biosynthèse des immunoglobulines

Les Ig sont toutes produites par les plasmocytes issus de la différenciation de certains LB.

Une cellule sait produire au mieux 10 000 protéines différentes alors qu'un animal peut fabriquer 100 millions d'Ac différents. Les Ac ne peuvent donc pas être synthétisés simultanément par les mêmes lymphocytes (75).

L'explication de cette diversité vint en partie dans les années 50 de la théorie dite de la « sélection clonale » (proposée indépendamment par Mc FARLANE BURNET, JERNE N., LEDERBERG J., cités par (75)) selon laquelle chaque lymphocyte B n'exprimerait en fait qu'un type d'anticorps. D'après cette théorie, la population des LB peut être considérée comme une gigantesque collection de clones différents. Les clones sont en perpétuel renouvellement et ils traitent, chacun de façon différente, l'information génétique pour fabriquer des anticorps (75).

La surface de chaque lymphocyte est tapissée de milliers de molécules d'Ig identiques. Ces molécules sont des « récepteurs », qui vont « reconnaître » un Ag donné. En effet, lorsqu'un Ag pénètre dans l'organisme, ses déterminants antigéniques ne se fixent que sur les récepteurs, qui lui sont complémentaires. Par conséquent, seuls les LB possédant les « bons » récepteurs se différencient en plasmocytes sécréteurs d'Ac circulants (figure 8).

Ainsi, la théorie de la sélection clonale présuppose que la mise en place du répertoire des récepteurs (et des Ac) est indépendante de la présence des Ag. L'Ag ne fait que sélectionner des dizaines ou centaines de clones (parmi des millions d'autres), qui expriment un récepteur de surface complémentaire de ses déterminants antigéniques (75).

Figure 8 : La sélection clonale (d'après 74)

De plus, la diversité des anticorps sécrétés par l'ensemble des LB de l'organisme est le résultat de recombinaisons génétiques, qui s'effectuent au cours du développement : de l'ADN des cellules germinales comportant un seul segment codant pour la partie constante d'une chaîne d'Ig et plusieurs segments (parfois plusieurs centaines) codant pour la partie variable, on aboutit avec le remaniement de l'ADN des LB à la production d'un seul type de chaînes légères et d'un seul type de chaînes lourdes (figure 9) (75).

Figure 9 : Origine de la diversité des anticorps (d'après 75).

En l'absence d'Ag, les LB produisent des IgM. Ces molécules sont ancrées dans la membrane du lymphocyte au repos, dont elles constituent le récepteur pour l'Ag. Ce n'est qu'à la suite du 1^{er} contact avec l'Ag, que le LB se divise et se différencie en cellules productrices d'IgM circulantes. En cas de réexposition au même Ag, la cellule sécrétrice d'IgM va produire des Ac de même spécificité mais de classes différentes (IgG, IgA, etc...) : c'est la commutation de classe, switch en anglais (74). Cette commutation correspond à une altération irréversible de l'ADN : la cellule utilise alors les mêmes segments variables, réarrangés mais associés avec d'autres segments constants, caractéristiques de la classe d'Ac, qu'elle sécrète à présent (figure 10).

Figure 10 : Le mécanisme de commutation de classe (d'après 75).

b) Répartition des immunoglobulines bovines dans les différents liquides biologiques

	IgG	IgG ₁	IgG ₂	IgM	IgA
Sérum (adulte)	18,9	11,0	7,9	2,6	0,5
Sérum (veau de 1 jour ayant bu le colostrum)	7,55	/	/	1,75	/
Sérum fœtal (5 à 9 mois)	0,04-0,16	/	/	0,11	/
Colostrum	50,5	47,6	2,9	4,2	3,9
Lait	0,61	0,59	0,02	0,05	0,14
Larmes	0,42-0,64	0,30-0,52	0,12	0,06	0,26-0,38
Salive	0,05	0,04	0,01	0,01	0,23-0,56
Sécrétions nasales	0,06	0,04	0,02	Traces	1,95

Tableau 3 : Concentrations (en g/l) des classes d'Ig dans différents liquides biologiques chez les bovins (d'après 15)

III. LA COOPERATION CELLULAIRE

La réponse immunitaire résulte d'un processus d'interactions entre les divers types de cellules décrits plus haut. Les étapes essentielles en sont les suivantes :

A. LA PRESENTATION DE L'ANTIGENE

- L'Ag est capté par les cellules présentatrices de l'Ag (figure 11, phase 1) puis transformé (fractionnement) et présenté en association avec un antigène d'histocompatibilité aux lymphocytes T (figure 11, phase 2) : en fait il existe deux types de lymphocytes T : les cytotoxiques (CTL), qui tuent les cellules infectées et les auxiliaires (T_a ou T_H), qui collaborent à la réponse de tous les lymphocytes (51).

- Les CPAg stimulent aussi les cellules en sécrétant l'interleukine 1 (IL-1), laquelle est capable d'induire, entre autres, les récepteurs pour l'IL-2 sur les cellules T (51).
- Tous les LT ayant reconnu l'Ag sont alors activés (51).

A cette différence de fonction correspondent des récepteurs de reconnaissance différents. Ainsi les précurseurs des CTL programmés contre un Ag ne reconnaissent celui-ci qu'en association avec un antigène d'histocompatibilité de classe I, molécule présente sur presque toutes les cellules de l'organisme. En revanche, les LT_H ne le reconnaissent qu'en association avec un Ag d'histocompatibilité de classe II. Quant aux LB dirigés contre cet Ag, ils peuvent reconnaître l'Ag intact et le fixer directement (91).

B. LA REPONSE ANTICORPS

Nous n'envisagerons pas à ce stade la réponse à médiation cellulaire, qui fait intervenir les CTL mais seulement la réponse aboutissant à la synthèse d'Ac.

Les LT_H coopèrent avec les cellules B pour la production d'Ac, soit par interactions cellulaires directes par pont antigénique, soit en sécrétant des facteurs spécifiques de l'Ag qui agissent en se fixant d'abord sur les CPAg (51).

L'interaction entre les LT_H et les cellules s'effectue également par des facteurs non spécifiques d'Ag, les lymphokines (51,91) :

- L'IL-2, produite par les LT_H activés, est un facteur de croissance des LT_HB.
- Le BCGF (B Cell Growth Factor), produit par les LT_H activés, stimule la prolifération des LT_H activés par l'Ag.
- Et les BCDF (B Cell Differentiation Factors), facteurs de différenciation qui agissent après la phase de prolifération et induisent la différenciation des LB en cellules sécrétant des Ac.

Les LB vont alors pouvoir se transformer en cellules productrices d'Ac, IgM, ou commuter en cellules portant des IgA, M ou E membranaires ou se différencier en cellules productrices de ces différentes classes d'Ig ou finalement devenir des LB à mémoire (figure 11).

C. LA REPONSE A MEDIATION CELLULAIRE

Elle fait intervenir une coopération entre les cellules T_H et les cellules effectrices (macrophages et cellules T cytotoxiques), qui s'opère par l'intermédiaire de différentes lymphokines. Les macrophages et les cellules cytotoxiques peuvent s'attaquer aux tissus et cellules cibles : les premiers par sécrétion d'enzymes et d'autres facteurs inflammatoires, les secondes par cytotoxicité directe spécifique de l'antigène (figure 11).

Figure 11 : Les mécanismes de la coopération cellulaire (d'après 91).

2° PARTIE : L'IMMUNITÉ DU VEAU NOUVEAU-NÉ

La période néonatale, quelque soit l'espèce animale constitue sans doute la période la plus cruciale de la vie de l'individu, celle où l'effort d'adaptation demandé à l'organisme est le plus grand. Celui-ci subit à la naissance une transition brutale de l'environnement parfaitement protégé et stérile des annexes fœtales vers un milieu extérieur hostile et ses fonctions physiologiques doivent rapidement s'y adapter sous peine de mort.

Parmi ces fonctions, la fonction immunitaire est d'importance car elle seule s'oppose à l'agression microbienne immédiate et massive des surfaces cutané-muqueuses du nouveau-né par le microbisme ambiant. Les potentialités de défense immunitaire du jeune animal reposent sur ses propres capacités de défense et sur les phénomènes de transfert passif d'effecteurs immunitaires provenant de la mère (55).

I. ONTOGENESE DU SYSTEME IMMUNITAIRE

Le statut immunitaire du veau nouveau-né est le fruit, d'une part de la cinétique de maturation du système immunitaire au cours de la vie embryonnaire et fœtale, d'autre part des relations immunologiques existant entre mère et fœtus, tout au long de la gestation et jusque dans les mécanismes de la mise-bas. Ces deux aspects bien qu'indissociables dans la nature seront discutés séparément.

A. CINÉTIQUE DE MATURATION DU SYSTEME IMMUNITAIRE

L'étude de la mise en place in utero, et de la cinétique de maturation du système immunitaire avant la naissance a pris son essor dans les années 60. Les méthodes utilisables sont d'abord celles de l'analyse histologique et histochimique : recherche dans les ébauches ou les organes fœtaux de cellules à morphologie lymphocytaire, ou des cellules présentant des marqueurs spécifiques des lignées lymphocytaires B ou T.

Puis on peut s'intéresser aux facultés de réponses immunologiques fonctionnelles et rechercher le potentiel physiologique de ces cellules, soit après les avoir isolées de l'organisme fœtal (tests de transformation lymphoblastique, réactions lymphocytaires mixtes), soit en testant l'aptitude des fœtus in utero à répondre à une immunisation par la production d'anticorps (57).

Figure 12 : Relations entre maturité physiologique, maturité immunologique et survenue de la naissance (d'après 57).

Il a ainsi été possible de préciser la chronologie de l'acquisition du potentiel immunitaire dans les différentes espèces :

- L'organe lymphopoiétique originel est le foie fœtal, qui produit des cellules à morphologie lymphocytaire très tôt dans la vie embryonnaire, puis est relayé vers la migration par la moelle osseuse, qui gardera cette fonction pendant toute la vie de l'animal.
- Les principaux organes lymphoïdes sont ensuite colonisés par les lymphocytes morphologiquement mûrs : dès 42 jours de vie fœtale dans le thymus, 55 jours dans la rate et la moelle, 180 jours dans le tube digestif (plaques de Peyer, amygdales,...) (57).

Parallèlement à l'organisation histologique croissante du système immunitaire fœtal, apparaît l'aptitude aux réponses fonctionnelles.

- Ainsi, les premières IgM sont synthétisées à 4 mois de gestation (118 jours), elles seront pour longtemps les seules Ig synthétisées.
- Une timide production d'IgG se mettant en place vers 180 à 200 jours, les IgM restant majoritaires jusqu'au part (49).

En outre, certains effecteurs immunitaires non spécifiques, comme le complément, sont synthétisés dès le milieu de la vie fœtale.

Le développement ontogénique des systèmes de défense de l'organisme est donc progressif, cette caractéristique étant commune à toutes les espèces. Cependant, il existe des différences importantes dans le stade de maturité physiologique atteint, selon les espèces, à la naissance. Ainsi, chez les bovins, espèce à gestation physiologiquement longue (supérieure à 30 jours), la naissance coïncide avec le gain de poids moyen maximal (figure 12).

Chez ces espèces, le système immunitaire est prêt à fonctionner à la naissance mais le statut immunitaire du VNN reste extrêmement fragile : ses chances de survie sont réduites à néant si on le sépare de sa mère dès la naissance. En effet, le faible degré de stimulation immune in utero (hors possibles BVDV, BHV₁, néospora... dans nos contrées (49)) explique pour partie l'absence de « switch » des IgM vers les IgG, donc une protection de qualité moindre et moins affine pour l'antigène. Le veau naît pratiquement a-gammaglobulinémique, dépourvu de tout stock d'anticorps immédiatement disponibles pour sa défense avec des réactions immunitaires induites qui n'ont ni l'intensité, ni la cinétique d'apparition de celles de l'adulte (57).

Figure 13 : Synthèse endogène d'immunoglobulines chez le nouveau-né colostroprivé
(d'après 57)
(○) en conditions d'élevage axénique
(●) en conditions d'élevage conventionnel († : mort des animaux)
() axénique puisensemencé par une flore fécale d'animal sain.
N= naissance

B. CAUSES DE LA FRAGILITE IMMUNITAIRE NEONATALE

Elles résident entièrement dans les relations anatomiques et physiologiques entre la mère et son produit avant la naissance.

1) Quiescence du système immunitaire du nouveau-né

Le système immunitaire est un système inductible : c'est le stimulus antigénique qui provoque la sélection et la prolifération des cellules, qui lui sont spécifiques et l'apparition des effecteurs de défense : anticorps (Ac), LT effecteurs,.... Or au cours d'une gestation normale, le veau est maintenu dans un environnement étanche aux antigènes (Ag) et son système immunitaire reste quiescent car non stimulé, inexpérimenté.

Cette quiescence peut-être maintenue après la naissance en élevant le nouveau-né privé de colostrum dans des conditions axéniques (naissance par césarienne stérile, élevage en isolateur, alimentation stérilisée et faiblement antigénique) : son système immunitaire conserve alors un statut de type fœtal, a-gamma-globulinémique (57).

Dans des conditions conventionnelles –normales– d'élevage, le nouveau-né acquiert dès la première déglutition une flore saprophyte en 12-24 heures. Cette flore est capable de s'opposer à une colonisation ultérieure, c'est un premier effet de barrière, au rôle immunologique indirect mais essentiel. Elle se compose de lactobacilles (caillette, iléon, cœcum, colon), de streptocoques, de colibacilles (intestin grêle) et de clostridies (*Cl. perfringens*) dans des concentrations élevées jusqu'à 10^9 /ml dès les 12 premières heures de vie. Cette flore stimule ensuite le système immunitaire du VNN comme en témoigne l'apparition progressive dans son sérum de taux croissants d'Ig (57).

Privé de colostrum l'animal, dans des conditions d'élevage conventionnel, ne résiste que peu de temps au microbisme ambiant (figure 13).

Parallèlement, l'acquisition des flores et la stimulation antigénique, qui en résulte permet de parfaire la maturation histologique des organes lymphoïdes : augmentation de taille des plaques de Peyer, différenciation entre cortex et médulla des ganglions lymphatiques, apparition des centres germinatifs (57).

Outre cette raison majeure d'immatunité qu'est la non-stimulation antenatale du système, une autre série de causes réside probablement dans l'effet des relations f+to-maternelles dont nombre d'auteurs pensent qu'elles ont un effet négatif sur l'aptitude aux réponses aussi bien fœtales que néonatales.

ESPECES	PLACENTATION	NOMBRE DE BARRIERES ANATOMIQUES ENTRE CIRCULATIONS MATERNELLE ET FOETALE	TRANSFERT TRANS-PLACENTAIRE	TRANSFERT COLOSTRAL
Porc, cheval, bovins	Epithéiochoriale	6	0	+++
Petits ruminants	Syndesmochoriale	5	0	+++
Carnivores	Endothéiochoriale	4	+	+++
Primates (Homme)	Hémochoriale	3	+++	+
Rongeurs	Hémendothéliale	1	+++	+

Tableau 4 : Relations entre le type de placentation et le transfert d'immunoglobulines de la mère au jeune (d'après 57).

2) Relations immunologiques foeto-maternelles et déficit immunitaire néo-natal

Outre sa non-stimulation, le système immunitaire fœtal subit l'influence, probablement dominante, d'un certain nombre de molécules d'activité immunosuppressive telles l'alpha-f β -to-protéine chez l'homme, la souris, les ovins ou le porc et la fœtuine chez les bovins (57). Le placenta est également la source de facteurs immunosuppresseurs encore mal connus. La cible de ces molécules est probablement le système immunitaire maternel et leur rôle pourrait permettre d'éviter le rejet de la greffe « semi-étrangère », que constitue le fœtus dont la moitié du matériel génétique provient du père. Parallèlement, ces facteurs pourraient être en cause dans le maintien d'un état d'hyporéactivité immunologique de l'organisme nouveau-né.

La mise-bas elle-même est un événement potentiellement immunosuppresseur. Son induction par l'axe hypothalamohypophysaire fœtal, se traduit par une décharge importante de corticostéroïdes par les surrénales fœtales. On sait que, globalement, les corticostéroïdes provoquent une baisse des défenses immunitaires et que leur effet pourrait participer au déficit immunitaire néonatal (57).

3) Particularités de la placentation chez les bovins

Deux grandes modalités de transfert d'effecteurs immunitaires existent et ont une importance variable selon les espèces (tableau 4):

- Un transfert avant la naissance par voie transplacentaire chez certains mammifères.
- Un transfert post-partum par les sécrétions mammaires (colostrum et lait) qui existe chez tous les mammifères et tient une place particulièrement vitale chez les animaux de rente.

Chez les bovins, la placentation est de type épithéliochoriale, 6 couches cellulaires séparent le sang maternel du sang fœtal :

- l'endothélium capillaire maternel
- le conjonctif utérin
- l'épithélium utérin
- le trophoblaste
- le conjonctif fœtal
- l'endothélium capillaire fœtal

Le placenta des bovins constitue donc une barrière imperméable aux anticorps maternels. Ainsi, le veau à la naissance est pourvu d'un système immunitaire complet mais non rôdé (sauf infection intra-utérine). Il est également quasi dépourvu d'Ig circulantes (IgM = 0,126 mg/ml, IgG = 0,044 mg/ml, pour un total supérieur ou égal à 0,29mg/ml en tous cas (62)).

La conjonction de l'inexpérience du système immunitaire fœtal et de l'immunodépression dans laquelle il est maintenu explique que, le nouveau-né ne soit pas immédiatement apte à se défendre contre l'agression microbienne subie dans son nouvel entourage.

Il doit être aidé à cette fin par sa mère, qui lui fournit des effecteurs d'immuno-protection immédiatement disponibles lors de la prise du colostrum. L'immunité acquise par la prise de colostrum est une immunité passive, à la fois locale et systémique. Elle fait intervenir différentes classes d'Ig, des leucocytes et différents facteurs antimicrobiens non spécifiques. Ce fait fondamental conditionne toute la pathologie et la prophylaxie des infections néonatales dans cette espèce.

II. TRANSFERT D'IMMUNITÉ POST-PARTUM

Le transfert via les sécrétions mammaires a deux objectifs :

- un transfert d'immunité générale, systémique, conférant au VNN un stock d'effecteurs immédiatement après la naissance grâce à l'ingestion du colostrum.
- un transfert d'immunité locale, visant la protection de la muqueuse digestive, particulièrement efficace contre les agents infectieux à tropisme ou à pénétration digestifs, assuré par le colostrum dans un premier temps puis par le lait pendant toute la durée de l'allaitement

Dès 1893, JENSEN (cité par 62) a montré l'importance du colostrum pour la prévention de la colibacillose du veau : si les veaux reçoivent seulement du lait bouilli, nombre d'entre eux meurent de diarrhée, tandis que ceux qui reçoivent du colostrum survivent. FAMELUNER (cité par 45,62) a apporté en 1912 la confirmation expérimentale de la transmission colostrale de l'immunité maternelle : les chevreaux nés de mères vaccinées contre les globules rouges de mouton acquièrent des titres élevés en hémolysines seulement après l'administration du colostrum.

Ensuite, depuis 1922 et les travaux de SMITH et LITTLE (cité par 65,78,84,86), il est avéré qu'un veau qui a consommé du colostrum dans les premières heures de sa vie a plus de chances de survivre à la période néonatale qu'un autre.

Depuis ces premiers travaux, l'importance pour la survie du veau de la transmission colostrale de l'immunité maternelle est aujourd'hui bien admise.

A. COLOSTRUM ET TRANSFERT D'IMMUNITÉ SYSTEMIQUE

1) Définitions

a) *Légale*

Le deuxième article du décret du 25 mars 1924, modifié et complété par le décret du 4 janvier 1971, définit indirectement le colostrum. Il stipule en effet :

« ...sera considéré comme lait impropre à la consommation humaine : ... le lait provenant d'une traite opérée moins de 7 jours après le part et, d'une manière générale, le lait contenant du colostrum ».

Le colostrum est donc défini par la réglementation française comme le produit de la traite des six premiers jours après le vêlage et sa livraison dans la collecte laitière constitue une faute. Cette réglementation répond essentiellement à une préoccupation d'ordre technologique : le colostrum est très riche en Ig, non coagulables par la présure, plus hydrophiles et moins stables à la chaleur que les caséines. Le lait présente alors une aptitude moindre à l'acidification, à la coagulation et à l'égouttage ; les rendements fromagers sont alors faibles.

b) *Biologique*

Pour SALMON (76) le colostrum représente les sécrétions accumulées dans la mamelle durant les dernières semaines de la gestation, enrichies des protéines, qui ont transsudé du sang sous l'influence des œstrogènes et de la progestérone.

Pour FOLEY et OTTERBY (27) le colostrum est « le mélange de sécrétions lactées et de constituants du sérum sanguin, qui s'accumulent dans la glande mammaire pendant la période sèche et qui peut être récolté immédiatement avant ou après le vêlage ».

En fait, la définition du colostrum varie selon les préoccupations des auteurs, pour LEVIEUX (45), qui s'intéresse surtout à l'immunité du colostrum, il s'agit strictement du produit de la première traite (et non pas de la première journée). Pour FOLLEY et OTTERBY (27) qui s'intéressent au surplus de colostrum non commercialisable, la définition s'étend au mélange des six premières traites.

Nous retiendrons ici, d'un point de vue immunologique, que le colostrum est le produit de la sécrétion de la glande mammaire de la vache dans les 48 premières heures suivant le part : les cellules et les Ac diminuent régulièrement et rapidement d'une buvée ou d'une traite à l'autre dans ces deux premiers jours ; au delà, leur quantité est très proche de celle du lait, même si un fond d'immunité lactogène, à l'efficacité imprécise, persiste jusqu'au sevrage (figure 14).

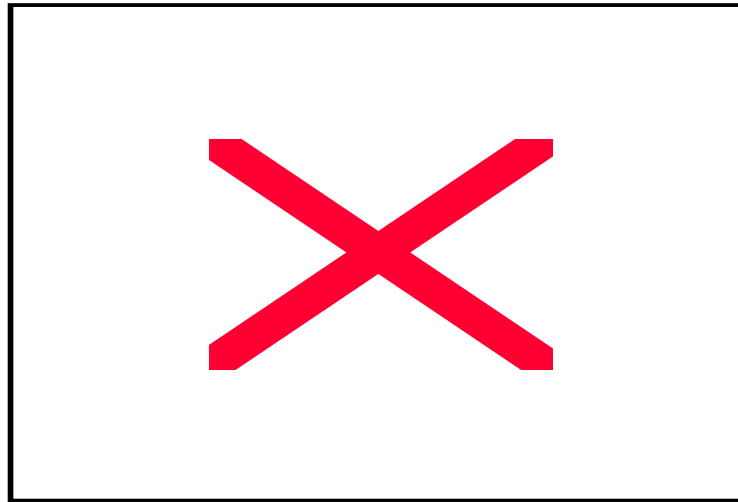


Figure 14 : Evolution des immunoglobulines du lait dans la semaine qui suit la mise-bas (d'après 45).

COLOSTRUM						
	1 ^{er} jour post-partum	2 ^{ème} jour post-partum	3 ^{ème} jour post-partum	4 ^{ème} jour post-partum	5 ^{ème} 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 (d'après 27).

La prise de colostrum est indispensable pour le VNN pour lequel aucun transfert antepartum ne se produit, cette prise contient deux types d'effecteurs d'immunité : des Ac – les Ig – et des lymphocytes, au rôle moins bien connu.

2) Composition du colostrum de vache

La notion de composition moyenne du colostrum est sujette à caution si l'on considère que ce produit biologique est d'une variabilité extrême. Les facteurs de variation seront envisagés dans la troisième partie. On peut toutefois le distinguer du lait par certains constituants chimiques.

a) Composition générale du colostrum

Le colostrum de vache se caractérise par un extrait sec et une densité élevés, du fait notamment de la forte concentration en protéines (tableau 5)

La matière grasse et les minéraux se trouvent également en concentration plus élevée que dans le lait mais il y a moins de lactose que dans ce dernier (tableau 5).

b) Composition protéique du colostrum

La composition en protéines est très élevée (tableau 6), elle confère au colostrum un pH de l'ordre de 6,3 , plus bas que celui du lait (pH=6,50) et un pouvoir tampon élevé.

	COLOSTRUM					
	1 ^{er} jour post-partum	2 ^{ème} jour post-partum	3 ^{ème} jour post-partum	4 ^{ème} jour post-partum	5 ^{ème} jour post-partum	LAIT
Caséine (%)	4,8	4,3	3,8	3,2	2,9	2,5
Immunoglobulines(%)	6,0	4,2	2,4	0,09
Albumine (%)	0,9	1,1	0,9	0,7	0,4	0,5

Tableau 6 : Teneur en protéines du colostrum (d'après 27).

c) Composition minérale du colostrum

A l'exception du potassium, les teneurs en minéraux, oligo-éléments et vitamines du colostrum sont plus élevées que celles du lait (coefficients multiplicateurs compris entre 2 et 10), avec des concentrations particulièrement élevées des composants , qui jouent un rôle dans la résistance aux infections : Vitamine A, Magnésium, Zinc, vitamine E (79).

	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 7 : Composition minérale du colostrum et du lait (d'après 27).

d) Composition vitaminique du colostrum

	COLOSTRUM	LAIT
Vitamine A ($\mu\text{g}/100\text{ml}$)	295	34
Vitamine D (UI/g de mat. grasses)	0,89-1,81	0,41
Vitamine E ($\mu\text{g}/\text{g}$ de mat. grasses)	84	15
Thiamine ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	0,58	0,38
Riboflavine ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	4,83	1,47
Acide nicotinique ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	0,74-0,97	0,80
Acide pantothénique ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	1,73	3,82
Biotine ($\mu\text{g}/100\text{ml}$)	1,0-2,7	2,0
Vitamine B ₁₂ ($\mu\text{g}/100\text{ml}$)	4,9	0,6
Acide folique ($\mu\text{g}/100\text{ml}$)	0,8	0,2
Choline (mg/ml)	0,70	0,13
Acide ascorbique (mg /100ml)	2,5	2,2

Tableau 8 : Composition vitaminique du colostrum et du lait (d'après 27).

3) Les immunoglobulines colostrales

a) Les différents isotypes

Dans le colostrum et le lait des bovins seules les IgG, les IgM et les IgA ont été quantifiées et décrites (tableau 9). La présence d'IgE (ou d'autres Ig de classe différente mais de même rôle) est inquantifiable en pratique courante.

Chez les ruminants l'isotype majeur du colostrum est l'IgG₁.

Les IgG₁ représentent 90% des Ig colostrales et persistent à une concentration élevée durant la lactation (0,8 mg/ml contre 0,05 d'IgA) assurant la protection passive des muqueuses du jeune veau jusqu'au sevrage.

Les IgM sont la deuxième classe d'Ig représentées dans le colostrum, mais à un taux beaucoup plus faible (moins de 6%). Les IgA sont les Ig les moins représentées dans le colostrum des bovins (moins de 5%).

Immunoglobulines	Sérum	Colostrum	Lait
IgG ₁	10	80	0,8
IgG ₂	8	2	0,03
IgA	0,5	4,5	0,05
IgM	2,5	5	0,05

Tableau 9 : Répartition des immunoglobulines (en mg/ml) dans le sérum, le colostrum et le lait des bovins (d'après 45).

b) Origine des immunoglobulines du colostrum

Quelque soit l'espèce animale, il n'y a qu'une seule origine cellulaire possible aux Ig, c'est le plasmocyte, qui dérive des LB précurseurs par des stades de différenciation englobant des étapes d'activation (lymphoblaste) et de multiplication. Cette cellule ne sécrète qu'une classe d'Ig et d'une seule spécificité antigénique (76).

Chez les monogastriques, les plasmocytes se localisent dans les compartiments anatomiques suivant leurs isotopes : les plasmocytes à IgG dans le territoire systémique (rate, ganglions mésentériques), les plasmocytes à IgA dans les territoires muqueux (76).

Cependant chez les polygastriques, on trouve que les plasmocytes à IgG₁ sont plus nombreux que les plasmocytes à IgA dans l'intestin bien que dans les sécrétions intestinales, il y ait autant d'IgG₁ que d'IgA dus à une filtration plasmatique des IgG₁ s'ajoutant à la production locale des IgA par les plasmocytes de l'intestin (76).

i) Transsudation et translocation des Ig maternelles

A partir du tarissement, des constituants du sérum sanguin, notamment des Ig, s'accumulent progressivement dans la mamelle. Les Ig colostrales dérivent en partie du sérum par filtration ainsi que l'ont révélé les études de transfert d'Ig radio-marquées (60,80). On a pu évaluer que chez les bovins 100% des IgG, 50 à 70 % des IgM et 50 % des IgA (60) sont dues à la filtration à partir du sérum et le reste (50 % des IgA, 30 à 50 % des IgM) est du à la synthèse locale par les plasmocytes de la mamelle.

La prééminence, chez les ruminants, des IgG₁ sur les IgG₂ dans les sécrétions mammaires s'explique par un passage transépithélial sélectif des IgG₁, qui permet à ces Ig d'atteindre dans le colostrum des concentrations beaucoup plus élevées que dans le sérum dont elles sont issues.

Ce mécanisme, qui s'accélère dans les jours qui précèdent le vêlage, permet le transfert de quantités considérables d'IgG₁ du sang vers la mamelle : en moyenne 1,5 kg chez la vache laitière dans les trois dernières semaines précédant le vêlage (11).

Ce transfert fait intervenir des récepteurs spécifiques des IgG₁ -qui apparaissent après l'involution normale de la mamelle, sur la membrane basale ou intercellulaire des cellules épithéliales nouvellement formées des acini de la glande mammaire (11,21,35).

La fixation des IgG₁ par leur région Fc est suivie de la formation d'une vésicule englobant également un peu d'IgG₂ passivement (35). Cette vésicule de transport traverse le cytoplasme pour déverser son contenu dans la lumière alvéolaire, résultant en une plus grande libération d'IgG₁ que d'IgG₂ dans le colostrum (figure 15). Cette activité de transport est maximale deux à trois semaines avant le part et résiduelle jusqu'au sevrage (figure 16).

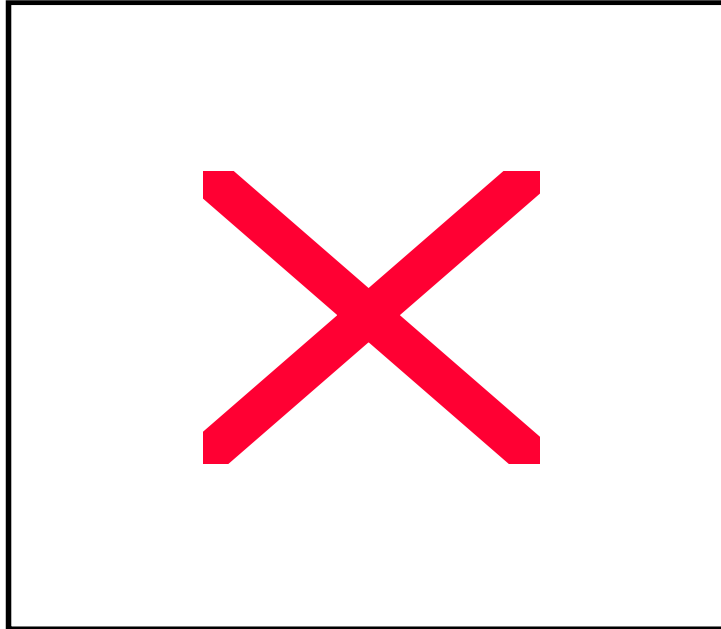


Figure 15 : Mécanisme de transfert sélectif des IgG₁ à travers l'épithélium sécrétoire de la glande mammaire (d'après 79).

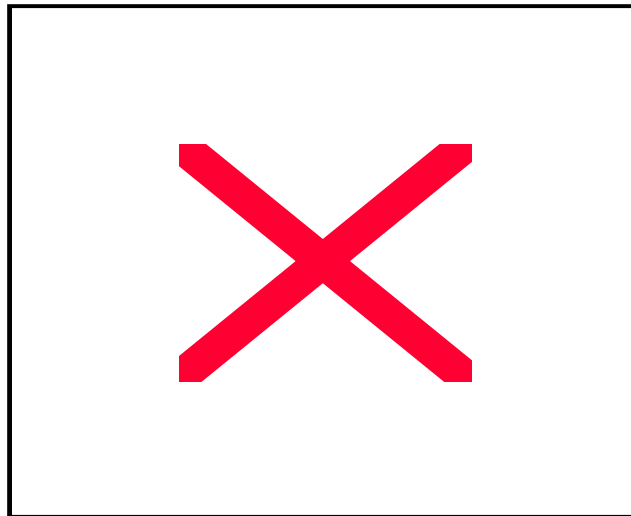


Figure 16 : Evolution des IgG₁ dans le sérum et les sécrétions lactées dans les semaines qui précèdent et qui suivent la mise-bas (d'après 11).

Le colostrum est également plus riche que le sérum en IgA et IgM ; en effet, chez les ruminants, toutes les IgA du sang sont sous forme dimérique (IgA)₂ et sont presque entièrement d'origine intestinale. Arrivant au contact des cellules épithéliales mammaires, elles sont captées par le composant sécrétoire puis les traversent pour être déversées à l'autre pôle cellulaire dans la sécrétion lactée. Ces IgA ayant donc une spécificité contre les agents infectieux intestinaux peuvent contribuer à la protection locale de l'intestin du jeune ruminant à la mamelle (66)

ii) Synthèse locale des immunoglobulines dans la glande mammaire et excrétion

Une partie des IgG₂, IgA et IgM est synthétisée localement par des plasmocytes du parenchyme mammaire des bovins. L'existence de cette synthèse locale d'Ig surajoutée à la transsudation est étayée par des méthodes de détection immunohistologique de plasmocytes à IgG₁ et IgA. Ainsi, les plasmocytes à IgA prédominent dans le parenchyme de la glande, tandis que les plasmocytes à IgG₁ (avérées comme les cellules productrices d'Ig les plus nombreuses de la mamelle) prédominent dans le canal du trayon (17).

Les précurseurs de plasmocytes s'accumulent dans la mamelle en développement selon une cinétique propre à l'espèce : c'est lors de l'involution de la mamelle que les plasmocytes sont les plus abondants avec prédominance des plasmocytes à IgG₁ sur ceux à IgA (17,80) chez les ruminants, alors que chez la truie et la souris cela est observé en fin de lactation.

Les différentes voies de migration des lymphocytes dans l'organisme conduisent à la division du système immunitaire en compartimentalisation systémique et locale. Alors que chez la truie, les lymphocytes mammaires dérivent à la fois du ganglion mésentérique –c'est à dire du territoire muqueux– grâce à des phénomènes de recirculation orientée des cellules et du ganglion inguinal –c'est-à-dire du territoire systémique–, chez la vache la communication immunitaire entéro-mammaire est médiocre (49). En effet, il n'y a pas de migration préférentielle des lymphocytes intestinaux dans le ganglion mammaire. De surcroît, les lymphocytes du ganglion mammaire se comportent plutôt comme des lymphocytes somatiques et ce, quelque soit la période envisagée, puberté, gestation ou lactation (49).

Alors que chez la truie les IgA sécrétoires sont le principal support de la protection des muqueuses et qu'elles sont le reflet de microorganismes présents dans le tube digestif, le colostrum de vache sera plus facilement le reflet d'une infection générale que muqueuse : selon les études les titres en Ac neutralisants anti-rotavirus « naturels » (hors vaccination) du colostrum et du lait sont compris entre le 1/40^{ème} et le 1/160^{ème}, soit très bas et en deçà des seuils de protection du veau estimés (protection partielle contre la maladie : à partir du 1/256^{ème}, protection totale : à partir du 1/1024^{ème}) (49).

Le développement de la glande mammaire (passage d'une structure tubulaire à une structure lobulo-alvéolaire), la sécrétion du colostrum et la montée laiteuse surviennent alors que des équilibres endocriniens particuliers sont réalisés pendant la gestation et la lactation chez la vache.

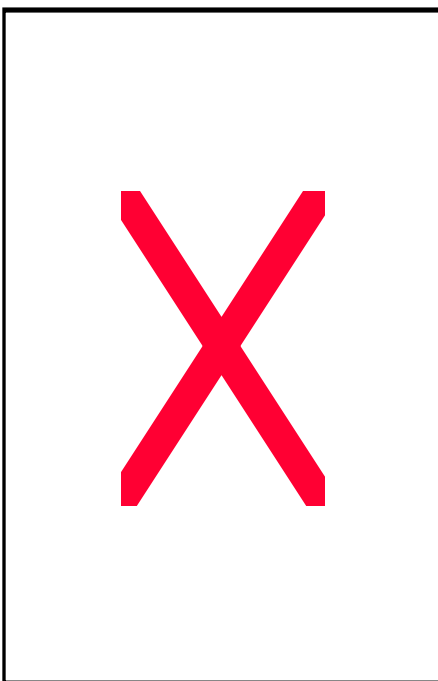


Figure 17 : Evolution de la structure de la glande mammaire, sécrétion des IgG₁ et séquences hormonales durant la gestation et jusqu'à la mise-bas, chez la vache (d'après 21).

iii) Rôle des séquences hormonales

L'apparition de la structure lobulo-alvéolaire est assurée par des séquences hormonales comprenant, dans l'ordre, des hormones d'origine ovarienne et feto-placentaire –œstrogène et progestérone–, puis des hormones antéhypophysaire –prolactine– et surrénalienne –corticoïdes–. Ces séquences sont réalisées pendant la gestation et autorisent un développement pratiquement complet de la glande mammaire au moment de la mise bas.

Au moment de la parturition, la sécrétion du colostrum se produit alors que les concentrations plasmatiques de la progestérone diminuent très rapidement et que celles des œstrogènes augmentent et passent par un maximum. Dans les heures qui suivent, la prolactinémie et la cortisolémie augmentent très significativement (figure 17).

La sécrétion du colostrum, l'apparition de récepteurs à haute affinité pour les IgG₁ et le prélèvement sélectif des IgG₁ dans le sérum maternel coïncident donc avec une séquence hormonale complexe dans laquelle la diminution de la progestéronémie et l'augmentation de la prolactinémie semblent jouer un rôle essentiel (21).

Les œstrogènes –et surtout l'œstradiol 17β dont la concentration sérique augmente au cours de la période sèche pour atteindre un pic juste avant le vêlage– ont un rôle essentiel pour la mise en place de nouvelles cellules épithéliales mammaires, qui posséderont ultérieurement des récepteurs IgG₁. Un apport exogène d'œstradiol 17β et de progestérone à des vaches non gravides et tarées (80) induit un développement lobulo-alvéolaire de la glande mammaire, une production de colostrum, une lactation et la sécrétion des IgG₁ survient alors que les concentrations plasmatiques de ces hormones diminuent.

A l'inverse, les vaches qui sont traitées pendant toute la période de gestation ne renouvellent pas leur épithélium sécrétoire et sont incapables de concentrer les IgG₁ dans leur sécrétion (11).

Par ailleurs, lorsque la parturition est provoquée rapidement en fin de gestation chez la vache par des administrations de corticoïdes ou d'une association de corticoïdes et d'œstradiol, la sécrétion du colostrum est normale (21).

4) Résorption des immunoglobulines par le veau nouveau-né

a) Sites d'absorption des immunoglobulines

Chez les veaux nouveau-nés (VNN), les Ig colostrales sont résorbées intactes et donc fonctionnelles (c'est-à-dire non chauffées intempestivement) par les cellules épithéliales de l'intestin grêle (24,47), sans aucune participation de l'œsophage, des réservoirs gastriques, du cœcum ou du gros intestin.

Aucune absorption n'a été constatée dans le segment antérieur du duodénum. Dans la partie postérieure du duodénum, des traces de globulines sont absorbées par les cellules

épithéliales et cela d'autant plus qu'on se rapproche du jéjunum. Dans le jéjunum l'intensité de l'absorption est à son maximum. L'absorption décroît dans l'iléon, aucune trace n'en a été décelée dans sa partie terminale (24).

b) Les mécanismes d'absorption intestinale des immunoglobulines

Les Ig colostrales sont transportées dans des vésicules de pinocytose du plateau strié vers la membrane basale de l'épithélium, d'où elles rejoignent la circulation générale du VNN par voie lymphatique puis veineuse (25) et participent alors à la protection systémique.

Cette absorption n'est pas réellement sélective et concerne aussi bien les polysaccharides que des protéines, telles la sérulalbumine, la β lactoglobuline et l' α lactalbumine présentes dans le colostrum à des concentrations supérieures à celles du lait (45,46).

Il n'y a apparemment pas non plus de sélection d'isotypes, ce qui explique que le profil en Ig sériques du veau après l'ingestion de colostrum soit semblable à celui du colostrum.

Cependant si l'on tient compte de la répartition intra et extra-vasculaire des IgG et uniquement intra-vasculaire des IgM, l'efficacité de l'absorption est plus élevée pour les IgG (65%) que pour les IgM (17%). Les variabilités individuelles sont très élevées et s'il existe une relation entre l'efficacité de l'absorption des IgG et celle des IgM pour un même animal, il n'en est pas moins vrai que certains veaux absorbent beaucoup mieux que d'autres les IgM pour un taux d'IgG identique (45).

c) Cinétique de l'absorption des immunoglobulines

i) Apparition des Ig dans le sérum des veaux nouveau-nés

Dans les deux heures qui suivent une prise précoce de colostrum, la concentration des Ig dans le sérum du VNN augmente et atteint son maximum (figure 18) au bout de 24 à 36 heures (avec une variabilité importante pour des veaux de même race, placés dans des conditions expérimentales bien définies).

Outre les variations individuelles, l'efficacité de ce transfert dépend principalement des quantités d'Ig ingérées, de leur concentration dans le colostrum et de l'intervalle de temps entre la naissance du veau et la première prise de colostrum.

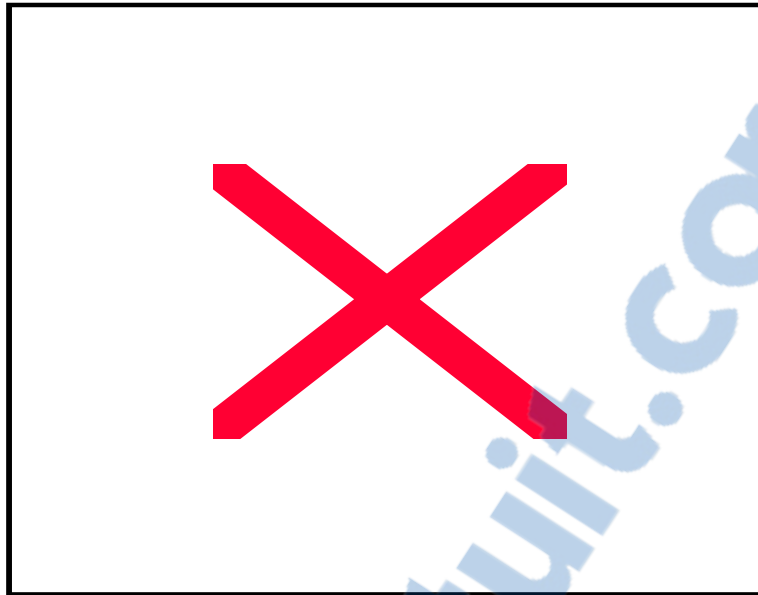


Figure 18 : Cinétique d'apparition des IgG₁ dans le sérum des veaux ayant reçu le colostrum dans des conditions standardisées (d'après 45).

ii) Influence de la quantité et de la concentration des immunoglobulines colostrales

Les concentrations sériques d'Ig colostrales augmentent avec les quantités ingérées mais pour une même quantité d'IgG ou d'IgA ingérée, l'efficacité de leur transfert dans le sérum du VNN dépend de leur concentration dans le colostrum (8,85).

Ainsi avec un litre de colostrum contenant 100g. d'IgG, on obtient des concentrations sériques plus élevées qu'avec deux litres de colostrum à 50 g d'IgG par litre (figure 19).

Par ailleurs, lorsque la masse d'Ig ingérées augmente, efficacité de leur transfert sérique diminue, suggérant un phénomène de saturation physiologique (8).

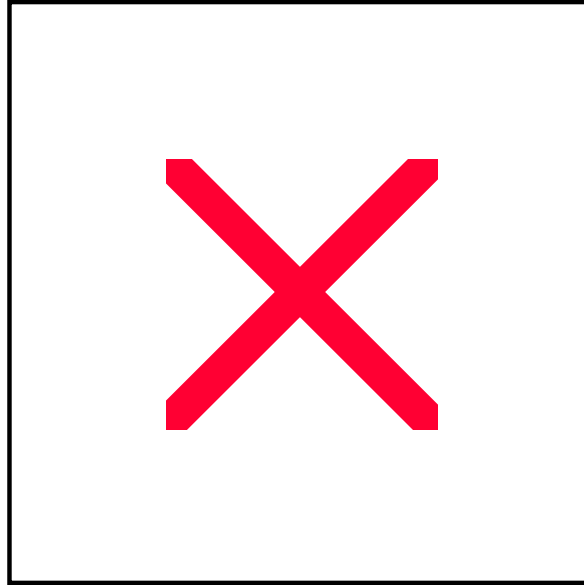


Figure 19 : Concentration sérique des IgG chez le veau en relation avec leur concentration dans le colostrum consommé (d'après 85).

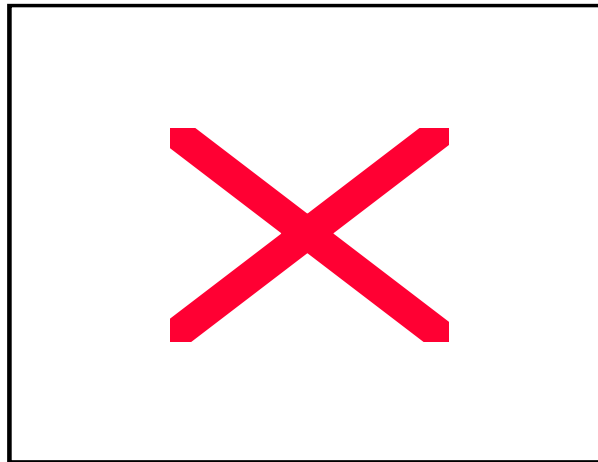


Figure 20 : Influence de l'intervalle entre la naissance et la première prise de colostrum sur le taux de transfert des IgG colostrales (d'après 52).

iii) Influence de l'intervalle entre la naissance et la 1^{ère} prise de colostrum

Lorsque l'intervalle entre la naissance du veau et la 1^{ère} prise de colostrum augmente, le taux de transfert des trois classes d'Ig dans le sérum du veau diminue très rapidement : après 6 heures, 66% des IgG colostrales sont transférées dans le sérum contre seulement 7% après 36 heures (figure 20).

La surveillance de la précocité de la 1^{ère} buvée de colostrum est donc primordiale, au même titre que la quantité ingérée pour la survie du VNN.

Selon PENHALE *et al* (63) le taux d'absorption intestinale, plus élevé à la naissance pour les IgG que pour les IgA et les IgM, décroîtrait ensuite plus rapidement pour les IgG que pour les IgM et les IgA. En extrapolant leurs résultats, ils concluent que cette absorption deviendrait nulle après 16 heures pour les IgM, 22 heures pour les IgA et 27 heures pour les IgG : c'est le phénomène de « fermeture » (closure en anglais) de l'intestin.

A titre de curiosité mais le calcul peut s'avérer utile dans le cadre d'une fourniture artificielle d'immunoglobulines, la quantité Y de globulines absorbée par un veau est liée à la quantité ingérée X par l'équation (49,50):

$$Y = 0,16 X + 0,58$$

les quantités étant exprimées en g/kg. Cette équation n'est pas valide dans le temps quelque soit l'isotype, compte tenu des variations d'absorption de ces dernières au cours du temps (cf supra).

d) La « fermeture » de l'intestin du veau nouveau-né

La fermeture de la barrière intestinale aux macromolécules vers la 36^{ème} heure de vie (49) dépend essentiellement du renouvellement des cellules épithéliales après la naissance.

L'épithélium est le lieu d'une activité mitotique intense, qui aboutit au renouvellement complet en moins de deux jours des cellules immatures de l'intestin grêle par de nouvelles cellules dépourvues de capacité de pinocytose, mettant un terme définitif à l'absorption des macromolécules. Mais, préalablement, les cellules immatures elles-mêmes subissent une maturation enzymatique, qui réduit à 50% l'absorption des Ig après la 12^{ème} heure (figure 21).

Cependant, la distribution des quantités de colostrum suffisamment faibles permet d'éviter la saturation physiologique évoquée par BESSER *et al* (8) et le taux de transfert des Ig dans le sérum du veau reste alors élevé pendant plus de 24 heures après la naissance (56).

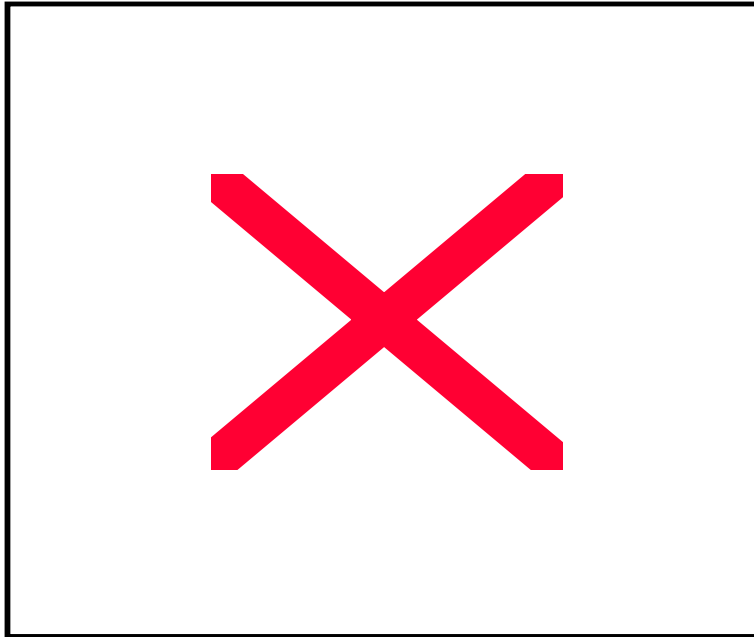


Figure 21 : Evolution de l'efficacité de l'absorption des IgG₁ chez le veau dans les heures qui suivent la mise-bas (d'après 79).

e) La protection des immunoglobulines contre la dégradation digestive

L'absorption intestinale des Ig est favorisée par la perméabilité de la muqueuse jéjunale aux macromolécules colostrales et par plusieurs autres facteurs (79) :

- Dans les premières heures, l'acidité de la caillette n'a pas atteint son niveau normal et le colostrum possède un fort pouvoir tampon, qui minimise la dénaturation des protéines.
- Le transit des Ig dans la caillette est très rapide.
- Les IgG et A du colostrum de vache possèdent peu de liaisons peptidiques sensibles à l'action de la pepsine, de la trypsine et de la chymotrypsine.
- Enfin, le colostrum contient en grande quantité (1g/l) un inhibiteur de la trypsine qui diminue la protéolyse des Ig et des facteurs antimicrobiens non spécifiques dans l'intestin du veau.

5) Persistence des immunoglobulines d'origine maternelle chez le veau

Après l'ingestion précoce par le VNN de quantités suffisantes d'Ig colostrales et après que 10 à 30% de ces dernières ont traversé sans dommage la barrière intestinale pour se retrouver intactes dans la circulation du jeune, les concentrations sériques en Ig de ce dernier sont dès sa 24^{ème} heure de vie supérieures ou égales à celles de sa mère (57).

La protection générale conférée par ce stock d'Ig au VNN est de courte durée, les Ig subissant un catabolisme normal dans l'organisme et disparaissant en fonction de leur $\frac{1}{2}$ vie :

- Les IgM persistent moins longtemps dans le sérum que les IgG₁ et IgG₂ ($\frac{1}{2}$ vie de 4 jours contre 16 à 32 jours) , de plus, les IgM non absorbées protégeront directement la muqueuse digestive (pouvoir neutralisant des bactéries et des virus) (76).
- Les IgA présentes sous forme de S(IgA)₂ dans le sérum du veau ont une $\frac{1}{2}$ vie très courte, inférieure à 2 jours, vraisemblablement à cause d'un mécanisme particulier de transsudation reverse, à travers les épithéliums sécrétoires, qui permet de pourvoir les muqueuses bronchiques et conjonctivales du VNN en IgA colostrales (66).

Pendant ce laps de temps, la synthèse endogène d'Ig du jeune prend le relais après la première semaine de vie. La résultante de ces deux phénomènes peut se traduire aux alentours de la troisième à quatrième semaine de vie chez le veau, par l'existence d'un taux global d'Ig sériques inférieur à la normale. Ceci explique en partie l'existence d'une recrudescence des problèmes pathologiques dans cette période de « trou » immunitaire lors du passage de relais entre l'immunité passive colostrale et l'immunité active.

6) Les lymphocytes colostraux

La composante cellulaire du colostrum a longtemps été négligée en terme d'immunité. En l'absence de toute infection mammaire, le colostrum de vache contient de l'ordre de 1 million de cellules somatiques par ml . Les polynucléaires (40 à 85%) et les macrophages (10 à 50%) dominent, avec également les lymphocytes (39)

Les sous-populations lymphocytaires dans les sécrétions mammaires changent pendant la lactation (figure 21). Dans la glande en involution (dry gland), approximativement 80 à 90% des lymphocytes sont des lymphocytes T, pour un taux de 50% au stade colostrale et un taux de 50 à 60% dans le lait normal. Tout au long de la lactation, moins de 5% des lymphocytes sont des LB. Les LT CD4 constituent 55% (30-40% pour les CD8) des lymphocytes des sécrétions de la glande sèche, ils diminuent à la mise bas (40-50% pour les CD8) pour se maintenir à 20% (30 à 40% pour les CD8) durant la lactation (76).

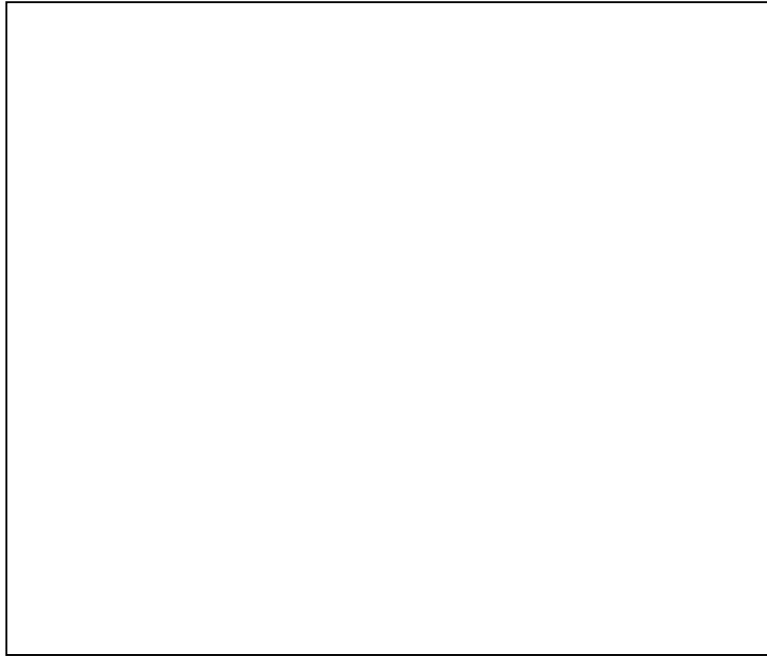


Figure 22 : Concentration des cellules totales, des neutrophiles, des macrophages et des lymphocytes dans les sécrétions de quartiers non infectés de la période sèche à la période post-partum (d'après 39).

Une faible proportion (0,1%) de ces cellules semble capable de traverser les muqueuses gastriques ou intestinales du VNN (57) et pourrait contribuer à des transferts d'immunité spécifique. De plus, seules les cellules viables sont absorbées (77), on peut donc s'interroger sur le devenir des lymphocytes lors de distribution de colostrum préalablement congelé.

Il semble que l'absorption de lymphocytes colostraux par le VNN stimule son système immunitaire soit directement par les cellules absorbées, soit peut-être par le biais de facteurs solubles (72).

Il y a quelques preuves d'une possibilité de transfert d'immunité cellulaire. Ainsi, des veaux, qui reçoivent du colostrum avec cellules, après avoir été oralement contaminés par une source d'E.coli entéropathogènes, excrètent moins de bactéries que ceux n'ayant reçu qu'un colostrum sans cellules. De même, le premier lot de veaux possède des Ac spécifiques anti-E.coli (IgA et IgM) en plus grande concentration que le second (71).

Si les leucocytes colostraux contribuent à la protection du VNN, leur rôle est toutefois, lors d'infection intestinale à E.coli (71) ou à rotavirus (2), nettement moins important que celui des Ac colostraux.

B. COLOSTRUM ET IMMUNITE LOCALE

On peut attribuer au colostrum un rôle de protection locale du tube digestif et d'exclusion des agents pathogènes pénétrant par cette voie. Ce rôle est tenu par trois types de facteurs : les Ig, des cellules et des facteurs antimicrobiens non spécifiques.

1) Les immunoglobulines

Les Ig agissent à plusieurs niveaux : dans la lumière de l'intestin, à la surface de celui-ci et dans la muqueuse après absorption. Vis-à-vis des souches d' E.coli entéropathogènes, les trois classes d'Ig. présentes dans le colostrum apportent une protection –prévention des décès–, les IgA paraissant cependant les moins efficaces d'après LOGAN *et al* (48).

Les Ig présentes à la surface des muqueuses ont pour première fonction d'empêcher l'adhésion des bactéries entéropathogènes sur les bordures en brosse des entérocytes, ce qui inhibe la colonisation de la paroi intestinale. Ainsi, l'immunisation des vaches gestantes avec une formule vaccinale contenant des antigènes d'attachement (K₉₉, F₄₁, CS_{31A}, F_{17A}) permet d'enrichir le colostrum en Ac protecteurs (18).

Les Ig peuvent également neutraliser les bactéries entéropathogènes et les virus dans la lumière intestinale : leur activité agglutinante favorise l'élimination de ces micro-organismes par le péristaltisme intestinal. En absence de colostrum, les cellules épithéliales immatures de l'intestin du VNN absorbent les bactéries de la même manière que les macromolécules. Lorsque le colostrum est ingéré avant ou en même temps que l'inoculum bactérien, il sature le système de transport des entérocytes et la pénétration des bactéries n'est plus observée (19).

Les S(IgA)₂ (dimères associés à la pièce sécrétoire S) peuvent avoir une activité bactéricide. Cette dernière ne survient qu'en présence de complément et de lysozyme : alors que les IgM peuvent activer directement le complément, les S(IgA)₂ passent par la voie alterne, ce qui constitue un garant de l'intégrité des muqueuses (76).

La prédominance d'IgM dans l'intestin du jeune, jointe à leur propriété d'activer le complément, les rend plus aptes que les IgA à opsoniser les germes pathogènes de l'intestin (76). BESSER *et al* (9) ont montré que les anticorps passifs antirotavirus, présents dans le compartiment vasculaire des veaux après ingestion précoce de colostrum, sont éliminés progressivement par voie biliaire, sans altération fonctionnelle. Ces Ac –les IgG₁ sont

prédominantes– issus du pool d'Ig absorbées pendant les premières heures, se retrouvent alors dans la lumière intestinale, où ils peuvent pleinement jouer un rôle de protection locale prolongée (pendant 5 à 10 jours).

2) Les cellules du colostrum

Les cellules des sécrétions peuvent également apporter une protection locale, ainsi les lymphocytes provenant du colostrum d'une vache immunisée par du rotavirus sont à même de protéger le veau lorsqu'il les a ingérés (76).

Enfin, la prédominance des IgG₁ dans le colostrum des ruminants pourrait être reliée à leur cytophilie pour les macrophages jouant un rôle dans la phagocytose des bactéries de l'intestin tandis que les IgG₂ cytophiles pour les neutrophiles joueraient un rôle opsonisant, analogue à celui rapporté pour le porc (76).

Ainsi, la qualité et la quantité des leucocytes présents dans le colostrum sont importants pour la résistance du VNN. Ils semblent contribuer à l'immunité passive, à la fois générale et locale, humorale et cellulaire.

Des préparations d'IgG, A et M administrées seules à des VNN se révèlent moins efficaces dans la prévention des diarrhées que le colostrum dont elles sont issues (48). Si l'efficacité de la protection colostrale résulte sans doute de la coopération entre effecteurs humoraux et cellulaires de l'immunité spécifique, on attribue également un rôle important à des facteurs non spécifiques à effet bactériostatique agissant localement dans l'intestin du VNN.

3) Les facteurs antimicrobiens non spécifiques du colostrum (67)

REITER (70) comparait les sécrétions lactées (lait et colostrum) à un « leucocyte liquide » car on y retrouve en solution des facteurs antimicrobiens proches de ceux rencontrés dans ces cellules. Parmi ceux-ci on peut citer le lysozyme, la lactoferrine, les composants du complément, le système lactoperoxydase/thiocyanate/péroxyde d'hydrogène.

a) Le lysozyme

Enzyme lytique, cette petite protéine basique de poids moléculaire 15 000 a été découverte en 1922 par FLEMING et se trouve en bien moins grande quantité dans le lait et le colostrum bovin que dans le lait humain (13 µg/100 ml contre 30mg/100 ml) (33).

Quoique considéré comme un important facteur de la bactéricidie intracellulaire et de digestion des bactéries phagocytées, le lysozyme semble être complètement absent des polynucléaires des bovins.

Le lysozyme du lait de vache a un effet lytique bactérien plus important que celui du lait humain et trois fois plus important que celui isolé du blanc d'œuf ; il a de plus un spectre bactérien plus large.

Le lysozyme hydrolyse les peptidoglycanes de la paroi bactérienne, soit directement dans le cas des bactéries Gram+, soit en présence du complément et d'Ig dans le cas des bactéries Gram- dont la paroi présente une couche externe lipoprotéique, qui masque les peptidoglycanes.

Outre la présence de certains électrolytes, le pH semble jouer un rôle important dans l'activité lytique du lysozyme, cette dernière est augmentée par le passage d'un pH initialement bas (3-5) à un pH moyen ou élevé (>7), comme lors du transit de la caillette à l'intestin du veau.

b) La lactoferrine

La LF est une simple glycoprotéine fortement basique, de poids moléculaire 76 500 , elle possède deux sites de fixation pour l'ion ferrique Fe^{3+} . La concentration de la LF dans le colostrum est élevée (2 à 5 mg/ml) mais elle diminue rapidement après le vêlage (20 à 200 μ g/ml de lait).

La LF exerce une activité bactériostatique à l'égard de certaines bactéries en fixant le fer nécessaire à leur métabolisme et en inhibant ainsi leur croissance. Certaines espèces bactériennes telles les lactobacilles et les streptocoques, qui ont de faibles besoins en fer ne sont alors pas gênées dans leur croissance, à la différence d'E.coli, qui a de gros besoins.

L'activité bactériostatique de la LF via la fixation de fer est subordonnée d'une part à la présence de bicarbonates et d'autre part à l'absence de citrates qui entrent en compétition pour la fixation du fer et le rendent disponible pour la croissance bactérienne. Ces conditions ne sont réunies dans la mamelle qu'au milieu de la période sèche, la reprise de l'activité de la glande mammaire se traduisant par la disparition des bicarbonates et une forte augmentation de la teneur en citrates. C'est pour cette raison qu'après une phase de résistance au milieu de la période sèche, la mamelle redevient beaucoup plus sensible aux infections par des colibacilles à la fin de la période sèche et au début de la lactation, malgré les concentrations alors élevées en LF.

Si la LF perd son activité à des pH acides, elle peut la retrouver en quelques heures à pH=7 ; de même, qu'inactive dans le colostrum elle retrouve son activité bactériostatique après suppression des citrates par dialyse. Ainsi, l'absorption rapide des citrates dans la partie supérieure du duodénum du VNN, associée à l'effet tampon des bicarbonates sécrétés dans la lumière intestinale tendraient à prouver que les conditions dans l'intestin du veau seraient favorables à l'action inhibitrice de la LF.

c) Le complément

Le système du complément est un ensemble enzymatique de onze composants dont l'action en cascade –bien connue, nous ne la rappellerons pas– aboutit notamment à la lyse des bactéries à Gram négatif.

d) Le système lactoperoxydase/thiocyanate/peroxyde d'hydrogène

Ce système de trois composants exerce une action oxydative, bactériostatique à pH neutre ou bactéricide à pH acide.

La lactopéroxydase est une simple chaîne polypeptidique de poids moléculaire compris entre 77 000 et 100 000, on la trouve en grande quantité dans le lait de vache (30mg/ml) pour un maximum entre le 4^{ème} et le 14^{ème} jour post-partum. La LP présente des caractéristiques de résistance à des pH bas et à l'attaque par des enzymes digestives : elle peut rester intacte plusieurs heures dans l'abomasum du veau.

Le thiocyanate a une origine à la fois exogène et endogène : il est en partie issu de la détoxification dans le foie et les reins des thiosulfates et des cyanides, mais il est essentiellement libéré par l'hydrolyse des glucosides de certaines plantes (crucifères, trèfle... : le lait de vaches sur prairies naturelles où poussent du trèfle et des crucifères renferme des concentrations en TC plus importantes que le lait de vaches à l'étable en hiver) (33).

Le peroxyde d'hydrogène peut être produit par des bactéries dépourvues de catalase (catalase (-)), lactobacilles et streptocoques par exemple. Cet apport de pH est indispensable pour qu'une action sur des bactéries catalase (+) telles que les coliformes, les salmonelles et les shigelles, soit possible.

La présence simultanée des trois composants du système aboutit à l'oxydation de l'ion thiocyanate en produits d'oxydation intermédiaires de courte durée de vie présentant une activité antibactérienne (l'ion hypothiocyanite OSCN^- et l'acide hypothiocyanique HOSCN^-) et des acides à pouvoir oxydant plus élevé, tel que l'acide cyanosulfureux H_2OSCN et l'acide cyanosulfurique H_3SCN . Les produits finaux de l'oxydation (dioxyde de carbone, sulfates et ammoniac) sont inertes et ne présentent aucune activité antibactérienne.

e) Autres facteurs

D'autres protéines du colostrum telles la properdine, la conglutinine, la β lysine, l'ubiquitine et la xanthine-oxydase (source de H_2O_2) seraient susceptibles d'exercer une activité antibactérienne.

C. EFFET IMMUNOMODULATEUR DU COLOSTRUM

En dépit du rôle bénéfique du transfert des Ac colostraux, on observe un effet inhibiteur de ces Ac sur la mise en route de la réponse immunitaire spécifique propre du jeune ruminant, tant au niveau systémique que local ; ainsi des veaux recevant un colostrum riche en Ac anti-E.coli développent des anticorps anti-E.coli plus tardivement que les veaux n'ayant pas reçu ce colostrum (48).

De même, les veaux recevant un colostrum riche en IgG₁, IgG₂ et IgA contre le coronavirus bovin montrent des titres élevés des mêmes Ac dans les fèces et les sécrétions bronchiques mais s'ils sont immunisés par voie orale et nasale par du coronavirus, ils répondent avec un retard dans la production d'Ac par rapport aux veaux, qui n'ont rien reçu (76). Inversement des veaux n'ayant pas pris de colostrum développent une production endogène d'Ig plus précocément que les VNN en ayant pris.

Ce phénomène est très net avec les IgA : alors que les IgA sont à peine détectables dans le sérum entre 16 et 32 jours post-partum chez des veaux, qui ont reçu du colostrum, elles le sont franchement et de façon croissante dès la naissance chez les veaux colostroprivés (38).

Il apparaît alors que l'absence de réponse immune chez les VNN n'est pas seulement due à l'immaturation du système lymphoïde mais surtout aux effets des Ac maternels sur les cellules de ce système, en inhibant la production d'Ac spécifiques. Une importante conséquence pratique est l'altération de la réponse vaccinale chez les VNN ayant pris du colostrum par rapport aux VNN colostroprivés (1, 38).

3° PARTIE : VARIATION ET OPTIMISATION DU TRANSFERT D'IMMUNITE COLOSTRALE

La protection du jeune pendant la période néonatale repose donc sur une cascade d'événements physiologiques, dont on peut retenir les grandes lignes :

Π les capacités de réponse immune propre du veau nouveau-né sont nulles ou faibles par rapport à celles de l'adulte. La maturation finale de son système immunitaire n'a lieu que dans les semaines suivant la naissance, grâce à la stimulation induite par l'acquisition des flores cutanéomuqueuses

Π la mère subvient aux besoins de protection du nouveau-né par un transfert passif d'immunité via le colostrum. Ce transfert passif de l'immunité maternelle, s'il est mal réalisé, laisse un VNN hypo-gamma-globulinémique et particulièrement sensible à l'infection.

Un bon transfert colostrale dépend d'une série de paramètres responsables de variation dans :

- la composition (richesse en Ig) du colostrum
- la qualité du transfert d'immunité passive (quantité ingérée et précocité de l'ingestion).

S'il n'est pas toujours possible d'influer sur certains de ces paramètres, leur connaissance et la maîtrise des autres sont nécessaires à l'éleveur et au vétérinaire pour pratiquer une prophylaxie raisonnée des infections néonatales.

I. VARIATIONS DU TRANSFERT D'IMMUNITE COLOSTRALE

A. VARIABILITE DE LA RICHESSE EN IMMUNOGLOBULINES DU COLOSTRUM

De nombreux facteurs sont directement corrélés à la composition (richesse en Ig) du colostrum et la font varier de moins de 5g/l à plus de 200g/l (figure 23) :

1) La race

D'une manière générale, les Ig sont plus concentrées dans le colostrum des vaches de races à viande que dans celles des races laitières (7) ; GUY *et al* (34) observent des

concentrations en IgG1 allant de 43mg/ml pour des Holstein à 113 mg/ml pour des Charolaise et des croisées Hereford.

Chez les races laitières, la quantité de colostrum produit, notamment en première lactation, est négativement corrélée à la concentration en IgG1 (61,67). Il est à noter également qu'une vache de race Holstein produit régulièrement plus de colostrum que son veau ne peut en boire (27).

Le colostrum des vaches Danoises Pie Noir est plus riche en Ig que celui des Pie Rouge (43).

Le colostrum des vaches de race Guernesey est plus riche en IgG que celui des Holstein : en moyenne 36g d'IgG/l de plus que chez ces dernières. (95).

Le colostrum des vaches de race Angus est plus riche en Ig que celui des Red Poll, lui-même plus riche que celui des Hereford (59) .

Si des variations interraciales existent bien, elles apparaissent cependant d'une importance mineure par rapport aux variations entre individus à l'intérieur d'une même race.

Figure 23 : Histogramme de répartition des concentrations en immunoglobulines de 397 colostrums de vaches allaitantes (d'après 45).

2) L'individu

La qualité du colostrum en Ig d'une année sur l'autre est répétable pour un individu donné (44) et relativement héritable : l'héritabilité paternelle pour la concentration en IgG₁ dans le sérum du veau entre 24 et 36 heures après la naissance a été estimée à 0,18 en race Holstein (12) et l'héritabilité maternelle en race Charolaise à 0,18 également (55).

Malgré ces coefficients d'héritabilité suffisamment élevés pour envisager un programme d'amélioration génétique, la sélection n'est pas orientée vers ce paramètre, qui fait pourtant partie au sens large des « qualités maternelles » .

Les paramètres génétiques sont donc multiples et plus ou moins imbriqués, puisque des facteurs maternels influent sur la composition du colostrum, sa quantité et certaines des conditions de son transfert (affections mammaires, qualités maternelles, facilité de vêlage) et que les facteurs paternels ou mixtes influent sur le poids du veau à la naissance, les conditions de vêlage et la vitalité du veau immédiatement après le part, donc « l'envie de buvée » du veau et l'absorption intestinale des Ig.

3) L'âge de la mère

Les primipares produisent moins de colostrum (environ 30% de moins) et celui-ci est moins riche de 50 à 70% par rapport à un colostrum de multipares (45,49).

Plusieurs études ont montré qu'il n'y avait pas de différence significative en termes de concentration en IgG entre les 1^{ères} et les 2^{èmes} lactations (67,92). Ces études ont également montré une augmentation (de l'ordre de 20g/l d'après une étude menée par (95)) de la concentration en Ig à partir de la 3^{ème} lactation (59,61,67,92), pour atteindre une valeur « plateau » et décroître après un âge moyen de 7ans (59,61,65), l'âge au premier vêlage ne semblant avoir aucune influence (20).

4) La durée de tarissement

La durée de tarissement n'a que peu d'influence sur la concentration du colostrum en IgG₁ (67,79) ; une lactation prolongée, de même que la traite des vaches avant le vêlage, appauvrissent cependant le colostrum en Ig (62).

Une durée minimale de 25 jours de tarissement est à respecter pour permettre le renouvellement des cellules de l'épithélium mammaire, indispensable pour le transfert sélectif et l'accumulation des IgG₁ dans la mamelle. A l'inverse, lorsque la durée de tarissement dépasse 90 jours, le transfert d'immunité au veau est plus faible (79).

5) La gemmellarité

Les mères de veaux jumeaux semblent produire un colostrum moins concentré (20).

6) L'alimentation et l'état corporel des vaches en fin de gestation

Le tableau 10 récapitule une partie des recommandations alimentaires pour une vache gestante pendant son tarissement :

ELEMENTS	NIVEAU D'APPORT
UFL	6 à 8
PDIN	550 à 700
Calcium (g)	55 à 75
Phosphore (g)	35 à 45
Magnésium (g)	22 à 25
Sodium	40 à 45 g de chlorure de sodium
Cuivre	100 à 120 mg, soit l'apport pour 100 g de CMV en contenant 1200 ppm
Zinc	260 à 300 mg, soit l'apport pour 100 g de CMV en contenant 3000 ppm
Vitamine A	30000 à 50000 UI

Tableau 10 : Ordre de grandeur des apports à préconiser pour une vache gestante pendant la période de tarissement (animal/jour) (d'après 96).

L'alimentation des vaches pendant la gestation semble avoir peu d'influence sur la qualité du colostrum et le transfert d'immunité passive. Cela reste vrai dans le cas d'une restriction énergétique alimentaire de 15% (20).

Dans le cas d'une restriction protéique importante durant les 90 derniers jours de la gestation (-40% de l'apport quotidien recommandé en protéines), ODDE (61) a observé une diminution de la production de colostrum, en partie compensée par une augmentation des concentrations colostrales en IgM et IgG₁.

La plupart des auteurs s'accorde à recommander une couverture en énergie et matières protéiques supérieure à 90% des apports préconisés et une supplémentation par précaution en vitamines A, D, E et oligo-éléments (Se, Cu, Co, Zn) (14,96).

Une alimentation carencée en certains nutriments et oligo-éléments (Se, Cu, Zn, Vitamines A et E, β carotène) diminue l'immunité propre de la glande mammaire et accroît le risque d'apparition de mammites (83).

L'influence de l'alimentation peut aussi être appréhendée à travers l'état d'engraissement des vaches au moment du vêlage. ODDE (61) a observé une diminution des taux d'Ig dans le sérum des veaux issus de primipares maigres mais il a noté la non-corrélation entre l'état corporel de la mère et les taux d'Ig du colostrum et du veau, lorsque des mères de tous âges étaient utilisées.

L'optimum pour l'état d'engraissement des mères au vêlage correspond à une note de 3 : cette note d'état d'engraissement constitue le meilleur critère synthétique sur l'optimisation des apports énergétiques (96).

7) L'état sanitaire des mères

D'une manière générale, un mauvais état sanitaire de la mère diminue la quantité de colostrum produite, sa qualité immunitaire et quelques fois son ingestion par le veau (79,96).

Dans le cas de vaches à mammites, une diminution de la concentration en Ig dans le sérum de leurs veaux a été observée (65).

D'après DARDILLAT *et al* (20), en cas de mammite au vêlage, le colostrum est moins riche en Ig et la mortalité des veaux est plus élevée.

Le parasitisme intestinal, et notamment la fasciolose, pénalise la teneur du colostrum en Ig par perturbation ou détournement de la synthèse protéique et permettent le transfert passif d'anticorps de la classe des IgE, allergisants pour le veau (79).

8) Les conditions du vêlage

Dans le cadre de mise-bas induites, entre 3 et 22 jours avant le terme estimé, par des injections de corticoïdes, HOERLEIN et JONES (37) n'ont noté aucune différence significative pour les concentrations en IgG dans le colostrum et chez le veau.

En cas de naissance par césarienne, la production de colostrum de la vache est souvent très faible voire nulle (79).

9) La saison de vêlage

Il y a peu de variations saisonnières, pour une vache donnée, de la qualité du colostrum (42,67).

10) La vaccination

La vaccination des femelles gestantes a pour but de faire augmenter le taux d'anticorps sériques (81) (figure24) , enrichissant le colostrum et le lait à la mise-bas (IgG1 principalement) et ce de façon plus durable que chez les vaches non vaccinées (82) (figure 25).

Figure 24 :
Effet de la vaccination des
femelles gestantes sur le taux
d'anticorps sériques
(d'après 10).

Figure 25 :
Taux d'anticorps présents
dans le lait de femelles
vaccinées ou non, dans les
jours suivant le vêlage
(d'après 10).

D'autres facteurs que la composition seule du colostrum influent de façon prépondérante sur le transfert d'immunité passive colostrale : la quantité de colostrum ingérée et la précocité de l'ingestion.

B. L'INGESTION DU COLOSTRUM ET SES FACTEURS DE VARIATION

1) La race du veau

La capacité d'absorption intestinale des Ig est plus grande chez les veaux Danois Pie Noir que chez les Pie Rouge, également plus grande chez les Ayshire X Frisons que chez les Frisons purs, chez les Frisons que chez les Salers (79).

Deux fois plus de veaux Frisons que de veaux Salers sont capables d'ingérer au moins 2kg de colostrum dans les huit heures, qui suivent la mise-bas (45).

D'une manière générale, les veaux de race laitière qu'on laisse têter, pour des raisons multifactorielles (qualités maternelles de la vache, appétit du veau, quantité d'Ig dans le colostrum de la mère, ...) « valorisent » mieux le colostrum que ceux de race allaitante (49), même si les vaches de races à viande ont un comportement maternel plus développé.

2) Le poids des veaux à la naissance

Si le poids du veau à la naissance n'a pu être corrélé aux valeurs sériques d'Ig (65), il semble cependant intervenir sur le comportement alimentaire du VNN. Les veaux petits sont plus vigoureux et boivent le colostrum plus aisément que les plus gros (45).

Les veaux trop petits manquant de vigueur ou trop gros, issus d'un vêlage difficile, absorbent moins bien le colostrum (49).

3) Les conditions du vêlage

a) La facilité de naissance du veau

Les vêlages difficiles sont décrits comme des facteurs de diminution du transfert d'immunité passive colostrale (59,61). La dystocie, en effet, peut être à l'origine d'une hypoxie cérébrale puis d'une hypoxémie et d'une acidose respiratoire (40). Le nouveau-né, alors affaibli, tarde à se lever, à têter et consomme moins de colostrum qu'un autre veau, d'où le défaut de transfert d'immunité.

De même, les nouveau-nés prématurés, souvent faibles, ingèrent très difficilement un litre de colostrum dans les quatre 1^{ères} heures de leur vie (45).

Les veaux nés par césarienne ont des concentrations en Ig plus faibles que ceux nés spontanément ou avec un autre type d'assistance (30).

Cependant, STOTT et REINHARD (84) ont montré l'absence de corrélation entre la dystocie et la concentration sérique en Ig chez les VNN, lorsque ces derniers sont nourris avec un litre de colostrum 4 et 12 heures après leur naissance. De même, dans une autre étude de PERINO (65) et après ajustement de certains facteurs tels le sexe des VNN et l'âge des mères, la dystocie ne modifie pas le transfert passif d'Ig.

Cela suggère qu'une surveillance du vêlage et qu'une intervention précoce dans les 24 heures post-partum peuvent compenser l'influence négative de la dystocie sur le transfert d'immunité colostrale.

b) Le lieu de naissance du veau

La concentration en Ig sériques des veaux nés à l'étable est plus faible que celle des veaux nés au pré à la même époque (78), la raison semblant être la précocité et la facilité de la première tétée.

Les températures basses et une forte hygrométrie favorisent l'absorption des IgG (45,86), dont l'absorption peut être accrue de 30 à 70% du seul fait de la présence de la mère (26,78).

c) La saison de vêlage

La saison ne semble pas avoir une influence directe importante sur le transfert d'immunité colostrale, dont les variations semblent être sous l'influence de facteurs, eux-mêmes variables selon les régions et les circonstances (79).

On observe cependant une baisse de la concentration des Ig sériques du veau entre décembre et avril (30).

4) Le sexe du veau

Si pour certains chercheurs, le sexe du veau n'est pas une source significative de variation de la concentration en IgG dans le sérum du veau (59,65), ODDE (61) quant à lui, trouve des taux sériques d'IgG1 significativement plus élevés chez les veaux femelles que chez les veaux mâles et aucune différence significative pour les taux sériques d'IgM chez les deux sexes. Il imagine cependant que ce résultat a pu être influencé par une facilité de vêlage moindre chez les veaux mâles, plus gros, ayant souffert lors du vêlage et tardant à se lever et à téter.

5) Conformation du pis et de la mamelle

La conformation du pis et de la mamelle est rarement prise en considération chez les vaches allaitantes ; chez les races laitières, une mamelle pendante ou décrochée a une influence négative sur la durée de la tétée et la précocité de la première tétée (97).

La mauvaise conformation des trayons représente un risque d'apparition de mammites, ces dernières et diverses affections douloureuses des trayons (crevasses, ulcères, plaies...) rendent quelque fois difficile ou impossible la tétée ou la traite du colostrum (79).

6) La gemellarité

Dans une étude menée par PERINO *et al* (65) sur 263 veaux nés de 203 mères, les jumeaux se sont avérés posséder 24 heures après leur naissance des taux en IgG significativement supérieurs autres veaux, alors que l'inverse était observé 10 heures après le vêlage.

Cela suggère que si la gemellarité semble être a priori préjudiciable à la réussite d'un transfert passif d'immunité colostrale (veaux plus petits, plus faibles, mortalité plus élevée, ...), l'intervention de l'éleveur après surveillance des vêlages peut optimiser le transfert d'immunité de la mère au veau (notamment grâce à la tétée assistée ou à la prise de colostrum à la sonde) et contrarier ce qui semblait inéluctable.

7) La distribution du colostrum au veau

a) Les méthodes de distribution

Le colostrum peut être consommé lors d'une tétée libre de la mère ou distribué artificiellement au seau, à la tétine ou encore en prise forcée avec une sonde œsophagienne.

Si initialement, le tétée libre de la mère a semblé permettre un meilleur transfert d'immunité colostrale qu'une distribution à la bouteille, grâce à une augmentation du phénomène de pinocytose au niveau de l'épithélium intestinal du VNN (89), des différences inter- raciales sont apparues dans les études ultérieures.

Ainsi dans trois troupeaux de vaches laitières de race Holstein, le défaut de transfert passif d'immunité colostrale (objectivé par un taux sérique en IgG1 < 10mg/ml chez le veau à 48 heures post-partum) concerne :

- 61% des veaux, qui ont directement tété leur mère dès la naissance
- 19% des veaux nourris à la tétine (1,9 litre de colostrum à la naissance et 12 heures plus tard) et seulement
- 11% des veaux nourris de force avec une sonde œsophagienne (2,8 litres de colostrum en prise forcée à la naissance) (7).

A l'inverse, la tétée naturelle donne de meilleurs résultats pour la majorité des veaux allaitants en pâture (5).

Dans le cas de races allaitantes, alors que les mères produisent souvent de petites quantités de colostrum, l'efficacité du transfert se révèle meilleure avec une tétine (les phénomènes de déglutition sont alors proches de ceux observés en tétée libre) qu'avec une sonde (6).

L'utilisation du seau sans tétine ne doit pas être encouragée, la majorité des veaux n'apprenant pas suffisamment vite à boire de cette façon pour permettre un transfert optimal d'immunité colostrale (6).

b) Volume et fréquence de distribution

La concentration en Ig sériques chez le veau est non seulement dépendante de l'intervalle entre la naissance et le premier repas compte tenu du phénomène de « closure » mais également de la masse d'Ig consommées (85,88), qui est déterminée par le volume de colostrum bu, la concentration colostrale en Ig et l'efficacité d'absorption de ces dernières par le veau.

KRUSE (42,43) suggère donc qu'un veau de 40kg consomme au moins 100g d'Ig durant les 12 premières heures de sa vie (même si une absorption résiduelle d'Ig persiste après 24 heures (87)), ce qui correspond à 2 litres de colostrum à 50-60g d'Ig /l (43) (concentration équivalente à une densité de 1,050 (5)), qui permettront au veau d'obtenir des concentrations sériques en IgG1 de l'ordre de 15 à 20mg/l après 48h de vie (55) et d'éviter une hypo-gamma-globulinémie (IgG1<10mg/l). La valeur de 10mg/l est un seuil en dessous duquel les veaux présentent un risque accru de pathologies digestives ou respiratoires, potentiellement mortelles (32).

Si le volume de colostrum ingéré est un facteur de variation important, la fréquence de distribution l'est aussi.

En effet, dans le cadre d'une étude menée par MORIN *et al* (58) et pour un colostrum pauvre en IgG1 (24mg/ml), le transfert d'immunité (estimé par le taux sérique d'Ig chez le veau) est plus efficace avec 2 prises colostrales de 2 litres chacune (une à la naissance et une 6 heures plus tard), qu'avec un volume double de 4 litres en une prise unique à la naissance.

De même, des veaux nourris avec un colostrum riche en Ig (60mg/ml) en un seul repas de 4 litres à la naissance bénéficient d'un transfert d'immunité plus efficace, qu'avec un unique repas de 2 litres, sans que la prise unique volumineuse administrée à la sonde ou à la bouteille ait engendré un quelconque inconfort (*a priori*) ou trouble digestif chez le veau (58).

c) La température de distribution

Il est à noter que la distribution du colostrum à une température ambiante de 14°C ne réduit significativement ni son ingestion, ni le taux sérique d'Ig dans le sang du veau (26).

Finalement, la qualité du transfert passif d'immunité colostrale repose sur trois paramètres : la qualité intrinsèque du colostrum, la quantité ingérée par le veau et la précocité de

cette ingestion. Il est possible pour l'éleveur et/ou le praticien de les contrôler et de les faire jouer dans le but d'optimiser le transfert d'immunité colostrale (figure 26)

Figure 26 : Principaux facteurs responsables d'un défaut de prise de colostrum chez le veau (d'après 45).
o : surtout chez les primipares
□ : surtout chez les multipares

II. OPTIMISATION DU TRANSFERT D'IMMUNITE COLOSTRALE

A. PRODUCTION D'UN COLOSTRUM DE QUALITE OPTIMALE

La qualité du colostrum tient non seulement à sa richesse en Ig, dont nous avons détaillé les facteurs de variation mais également à la présence d'Ig induites par la vaccination de la mère durant la gestation, conférant au veau après la prise colostrale une protection spécifique d'un agent infectieux et souvent même, d'une souche ou d'un antigène particulier

1) Maîtrise de l'état sanitaire des mères

Le traitement contre la douve doit être réalisé systématiquement chez les vaches allaitantes et de manière circonstancielle dans les élevages laitiers, lorsque le risque parasitaire pendant la saison de pâture, notamment à l'automne, a été élevé (79).

Les autres infestations parasitaires sont en général bien supportées par les bovins adultes et il vaut mieux ne pas envisager des traitements systématiques, qui pourraient en fait avoir des conséquences par perte de l'immunité. Il est bien évident toutefois, que le parasitisme clinique doit donner lieu à des traitements (96).

En élevage laitier, si les fièvres de lait sont fréquentes, il est recommandé de réduire les apports en calcium un quinzaine de jours avant le vêlage (79,96).

Le traitement au tarissement avec un antibiotique à longue durée d'action, actif sur les bactéries Gram+, doit être appliqué systématiquement chez les vaches laitières ; chez les vaches allaitantes moins sensibles aux infections mammaires, la décision de traitement sera prise en fonction de l'importance des risques (79).

2) La vaccination des mères

a) Intérêts

Elle permet d'installer chez le VNN un état d'immunité passive consécutif à la buvée colostrale. La présence d'anticorps spécifiques et leur intérêt clinique ont été démontrés, par exemple, dans le cas de pathologies digestives (2,16,53) ou respiratoires (22,36,54).

Ainsi les veaux ayant consommé un colostrum (même dépourvu de leucocytes) issu de vaches vaccinées contre un rotavirus (injections 8, 5 et 2 semaines avant le part) étaient protégés

contre une attaque virale dès leur 3^{ème} jour de vie et aucun rotavirus n'était détectable dans leurs selles (2).

De même, dans d'autres études, les mères vaccinées contre l'IBR (54) ou le RSV (3) transmettent à leurs veaux, via le colostrum, des anticorps permettant de diminuer la sévérité des symptômes de ces deux pathologies.

b) Conditions de la vaccination

La vaccination des mères gravides doit intervenir en fin de gestation, avant la période de colostrogénèse, en général un mois avant la mise-bas et doit concerner toutes les vaches du troupeau.

La vaccination doit être motivée par une augmentation de la morbidité/mortalité néonatale due à un agent infectieux bien identifié : en effet, une des principales causes de ce qui est considéré par l'éleveur comme « échec » vaccinal est l'inadéquation entre les antigènes vaccinaux et les agents pathogènes réellement responsables des affections. De plus, l'association de différents agents pathogènes sur un même veau est assez fréquente, ce qui rend discutable la représentativité des résultats microbiologiques obtenus à partir d'un petit nombre, voire d'un seul prélèvement (77).

La vaccination se fait presque toujours en milieu déjà infecté , ainsi la plupart des colostrums contiennent des anticorps anti-rotavirus (2) et anti-coronavirus, compte tenu d'une prévalence sérologique de l'ordre de 90-100% sur les adultes (77).

Dans tous les cas, les vaches doivent être rentrées assez tôt dans l'étable où elles vèlent, si possible au moins un mois avant la date du part, de façon à ce qu'elles aient le temps de synthétiser des anticorps contre la flore microbienne environnante (79).

c) Efficacité de la vaccination

Dans de bonnes conditions de transfert de l'immunité passive, l'efficacité de la vaccination (appréciée par des critères cliniques, la morbidité, la mortalité) est considérée comme :

- excellente vis à vis des colibacilloses dues à E.coli F5(=K99+) et des virus BHV1 et BVD
- bonne vis à vis du coronavirus digestif (existence d'un seul séro groupe) , du rotavirus (sous réserve, compte tenu de l'existence de 7 sérogroupes, de l'adéquation entre la souche vaccinale et celle de l'exploitation, malgré la protection hétérotypique existant chez les multipares) et de l'IBR (5,49,54,77).

MESURES	CIRCONSTANCES	MISE EN OEUVRE
Vaccination des mères	Pathologies à E.coli, rotavirus, coronavirus, BVD lors de la dernière saison de vêlage	-Vaccination de toutes les vaches -Injections au 7 ^{ème} ou 8 ^{ème} mois de gestation
Maîtrise de l'alimentation	Attention particulière à la période sèche	-Respect des normes d'apport d'énergie et d'azote -Complémentation en minéraux majeurs, oligoéléments et vitamines
Traitement douvicide	-Vaches allaitantes: systématique -Vaches laitières : en cas de risque parasitaire élevé	-Traitement de toutes les vaches du troupeau -Après la rentrée à l'étable
Traitement au tarissement	-Vaches laitières : systématique -Vaches allaitantes : en cas de risque élevé	-Produit diffusant dans le tissu mammaire et actif sur les bactéries à Gram + -Injection intra-mammaire unique
Hygiène du logement	Attention particulière au -local de vêlage -logement des vaches taries	-Entretien :nettoyage, paillage, désinfection -Ambiance :ventilation, densité animale
Qualité du colostrum	Contrôle systématique	Pèse-colostrum
Réserve de colostrum	A prévoir systématiquement	-Congélation des surplus de colostrum riches (>75g d'Ig/l) -Décongélation lente (<50°C) -Enrichissement des colostrum pauvres (<50g d'Ig/l) ou complément des productions insuffisantes
Assistance au vêlage et à la tétée	Autant que possible	-Aide aux vêlages difficiles -Premiers soins au veau -Aide au lever, à la tétée, à la buvée
Distribution du colostrum	-Précoce : au moins 75g d'Ig dans les deux premières heures -Suffisante : au moins 200g d'Ig dans les 24 heures	-Repas d'1,5 l maximum -Au moins 50g d'Ig/l -Tétée, buvée ou sonde oesophagienne

Tableau 11 : Principales recommandations pratiques (d'après 79).

B. MAITRISE DES PARAMETRES DE DISTRIBUTION DU COLOSTRUM

1) Contrôle de la qualité du colostrum

C'est un paramètre peu coûteux et simple à évaluer, la richesse en Ig doit être systématiquement contrôlée dès que possible après le vêlage (pour éliminer le facteur dilution dans le temps) avec un pèse-colostrum (la densité du colostrum est liée de façon linéaire à la concentration en immunoglobulines) : une densité inférieure à 1,050 correspond à moins de 30g/l d'IgG₁ (40), concentration insuffisante pour que ce colostrum soit proposé à un veau (50-100g/l : colostrum bon, >100g/l : colostrum excellent) (79). Cette technique présente l'avantage d'un coût modique, l'appareillage nécessaire dépassant à peine les 100 francs (16 euros) (50).

Il est également possible d'utiliser un réfractomètre à alcool (Colotest, commercialisé par Poly-Labo) ; la méthode est rapide, facile et les résultats sont précis (50).

Cette méthode ne permet évidemment pas de juger des proportions des différents isotypes.

2) Utilisation d'une réserve de colostrum

L'utilisation d'un colostrum stocké congelé ou réfrigéré (on parle de « colostrothèque ») ou de préparations commerciales déshydratées ou lyophilisées peut permettre à l'éleveur de lutter contre les défauts de transfert d'immunité colostrale.

a) Constitution d'une réserve de colostrum

Une réserve de colostrum de bonne qualité doit être constituée pour suppléer une mère, dont la production est trop faible ou de qualité insuffisante (<50g d'Ig/l) lors de césarienne ou de mammites au tarissement par exemple, son absorption sera comparable à celle d'un colostrum frais.

Il faudra congeler à -20/-25°C en fraction de 1 à 1,5l (les bouteilles en plastique d'eau minérale conviennent très bien) le colostrum excédentaire de première traite de vaches en bonne santé (27,45) contenant si possible plus de 100g/l d'Ig (79).

Ainsi congelé, le colostrum pourra être conservé au moins un an sans problème (conservation de ses propriétés) (40).

Pour une conservation de courte durée, il est possible de conserver le colostrum au réfrigérateur (7) ou au freezer (27). La pasteurisation (15 minutes à 76°C) a un effet néfaste sur la concentration en lactoferrine (diminution) et la préservation des neutrophiles, elle ne doit pas être utilisée (44).

Ce colostrum sera décongelé à une température inférieure à 50°C pour ne pas dénaturer les Ig (45), au bain-marie plutôt qu'au micro-ondes (40,79).

b) Distribution d'un colostrum d'une autre espèce

Le colostrum d'autres espèces (hors problèmes sanitaires dans le cas d'échanges inter-ruminants par exemple) est moins efficace car toujours moins absorbé et les Ig ont une demi-vie réduite (50).

c) Distribution d'un colostrum déshydraté ou lyophilisé

Au contraire des colostrums lyophilisés, en principe de qualité analogue (même si leur coût peut être un facteur limitant de leur utilisation) à celle du colostrum congelé (50), les colostrums déshydratés sont contestés.

Ainsi, GARRY *et al* (31), testant trois préparations commerciales de colostrum deshydraté, les trouvaient moins efficaces (efficacité estimée par le taux sérique en IgG du VNN, 24h après sa naissance) qu'un « vrai » colostrum bovin, fut-il congelé, dans le transfert passif d'Ig de la vache au veau.

3) Supplémentation parentérale

Une supplémentation par voie intra-veineuse de plasma ou de sérum d'un animal adulte, que l'on collecte soi-même et que l'on transfuse, permet d'augmenter la teneur sérique du jeune veau en immunoglobulines. Cette technique présente l'avantage de donner des immunoglobulines reflétant le microbisme de l'élevage (50).

L'utilisation d'une préparation constituée d'Ig de différentes sources (donc non spécifiques des pathologies de l'élevage, dont les veaux testés sont issus), si elle permet d'augmenter la concentration sérique en IgG chez les veaux traités, n'a par ailleurs aucune influence sur la morbidité, la mortalité et le gain de poids (68).

C. ESTIMATION DE LA QUALITE DU TRANSFERT D'IMMUNITE PASSIVE COLOSTRALE

L'évaluation a posteriori de la prise colostrale et de la qualité du transfert d'immunité colostrale peut se faire par dosage des Ig sériques du VNN. Outre sa valeur prédictive, sur les risques de morbidité, mortalité et sur la croissance du veau, cette méthode peut aussi permettre de lutter contre les défauts de transfert d'immunité colostrale.

1) Dosages sériques chez le veau nouveau-né

a) Dosage des immunoglobulines

De nombreuses méthodes, utilisables sur le terrain, existent, comme les tests au sulfate de zinc ou au sulfite de sodium, fondés sur la capacité de certains sels à précipiter les immunoglobulines, avec une mesure optique semi-quantitative des résultats mais il existe de rares faux-positifs (50).

Ces méthodes ont été peu à peu remplacées par des dosages par analyseurs, automatisables et peu coûteux (la prise de sang doit être réalisée à plus de 6 heures et moins de 8 heures après la première buvée colostrale, ce qui est assez souple pour permettre une utilisation facile en élevage) et par des kits immuno-enzymatiques (un test, qui mesure le taux d'IgG à partir d'un prélèvement de sang total sur anticoagulant, est commercialisé par IPA) aux nombreux avantages : coût modique (environ 4,5 Euros), utilisables sur le terrain, fiabilité et facilité d'emploi (50).

Il est encore possible d'affiner le dosage et de quantifier chaque classe d'Ig par la méthode d'immunodiffusion radiale en gélose (dite de Mancini) : à 48 heures de vie, il faudra suspecter un défaut de transfert d'immunité colostrale pour des concentrations en IgG, IgM et IgA respectivement inférieures à 10g/l, 0,8g/l et 0,22g/l (49,50).

Enfin, la méthode de choix au laboratoire reste l'électrophorèse des protéines plasmatiques, à partir d'un prélèvement sur tube EDTA. Seuls les délais de réalisation de la technique et de réception des résultats, alliés à un coût relativement élevé (7,5 à 13,5 Euros par échantillon) limitent son utilisation sur le terrain. C'est toutefois le meilleur compromis exhaustivité des résultats/coût/réalisation pratique, que seule l'impossibilité d'obtenir des résultats au chevet du malade pénalise (50).

b) Autres dosages

On peut estimer indirectement la prise colostrale par le dosage des protéines totales par réfractométrie : en soustrayant la valeur obtenue pour l'albumine, on obtient le total des globulines. Cette mesure indirecte reste trop grossière, il faut lui préférer les méthodes de dosage direct des immunoglobulines, d'un coût et d'une rapidité équivalents mais d'une fiabilité supérieure (50).

Il est également possible de doser la γ -glutamyl transférase (GGT), qui est présente dans le colostrum à 300 fois la valeur sérique de la vache adulte et qui est absorbée par le VNN en même temps que les immunoglobulines (49). Sa concentration dans le sérum du veau est corrélée à la quantité de colostrum ingérée et absorbée. On peut déterminer aisément les veaux hypogammaglobulinémiques avec une spécificité de 100% par une simple mesure de la GGT plasmatique : après 24 heures de vie un taux de GGT inférieur à 200UI/l correspond à un taux sérique d'IgG inférieur à 10g/l chez le VNN (4).

2) La valeur prédictive des dosages

REA *et al* (69) ont cherché à évaluer la valeur prédictive des tests précédents notamment sur la mortalité : aucun des différents tests évalués (tests au sulfate de zinc ou au sulfite de sodium, immunodiffusion radiale en gélose et test de coagulation au glutaraldehyde) n'a semblé être un indicateur infaillible de mortalité, même si la concentration sérique en IgG a semblé être le paramètre le plus étroitement corrélé au risque de mortalité.

WITTUM et PERINO (98) ont mis en évidence une corrélation directe entre le statut immunitaire du veau 24 heures après sa naissance (estimé par le dosage des IgG sériques) et sa croissance et la morbidité pendant les 28 premiers jours de sa vie : les concentrations en IgG < 8g/l sont considérées comme insuffisantes (et témoignent d'un défaut de transfert passif d'immunité colostrale) et adéquates si > 16g/l.

DONOVAN *et al* (22) ont utilisé le taux sérique de protéines totales (TP), déterminé par réfractométrie et étroitement corrélé ($r = 0,88$) au taux d'Ig chez un veau à 24-48h d'âge (estimation la plus juste de l'absorption des Ig colostrales), mesuré par immunodiffusion radiale en gélose. Leurs résultats sont les suivants :

TP < 5,0 g/l = risque de mortalité élevé
TP > 5,4 g/l = risque faible
5,0 < TP < 5,4 g/l = risque intermédiaire

Les veaux avec un risque de mortalité élevé ont 3 à 6 fois plus de chances de mourir dans les 6 premiers mois de leur vie.

Ce test leur a également permis à TYLER *et al* (94) d'illustrer le fait qu'un tiers des veaux testés souffrait d'un défaut de transfert passif d'immunité colostrale, dont les conséquences peuvent se manifester au-delà de la seule période juvénile.

Dans le cas d'un agent pathogène identifié tel le rotavirus, la mesure chez le veau des anticorps sériques neutralisants spécifiques reflète à la fois la qualité du colostrum de la mère et la quantité ingérée, et est un signe pronostique du degré de protection obtenue (41).

CONCLUSION

La placentation épithéliochoriale des bovins et donc l'absence de stimulation antigénique in utero rend le veau incapable, avant sa naissance, de développer sa propre immunité. Ce n'est qu'après trois semaines minimum de vie, que la part des anticorps activement synthétisés par le veau et présents dans son sérum en quantité mesurable après sa première semaine de vie, dépassera celle des anticorps d'origine colostrale. Ce trou immunitaire par défaut d'immunité active rend le veau dépendant des phénomènes de transfert passif d'effecteurs immunitaires colostraux provenant de la mère : l'ingestion du colostrum est donc un élément fondamental de la protection du veau nouveau-né.

La qualité du transfert d'immunité colostrale repose donc sur de nombreux éléments, qui concourent à définir trois paramètres-clés : la qualité du colostrum (au moins 50g d'Ig/l), la quantité de colostrum ingérée (10% du poids vif du veau) et la précocité de cette ingestion (le plus tôt possible dans les 24 premières heures de la vie du veau) du fait de l'existence de mécanismes de « closure ».

Ces paramètres soumis à de multiples aléas spécifiques et individuels, qui s'ils ne sont pas tous maîtrisables (césarienne, saison de vêlage,...) sont en tout cas suffisamment bien connus pour autoriser à la fois une prévention efficace des affections néonatales, un contrôle (via un dosage sérique des immunoglobulines chez le veau à 48h post partum) et parfois même une correction des défauts de transfert passif d'immunité colostrale. De plus, lors d'expérience d'infections néonatales épizootiques et une fois le diagnostic étiologique posé, la connaissance des mécanismes de transfert d'immunité colostrale peut également permettre la mise en place d'une protection néonatale spécifique par vaccination des vaches gestantes.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALDRIDGE BM, Mc GUIRK SM, LUNN DP. Effect of colostral ingestion on immunoglobulin positive cells in calves. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 1998, **62**, 51-64.
2. ARCHAMBAULT D, MORIN G, ELAZHARY Y, ROY RS, JONCAS JH. Immune response of pregnant heifers and cows to bovine rotavirus inoculation and passive protection to rotavirus infection in newborn calves fed colostral antibodies or colostral lymphocytes. *Am. J. Vet. Res.*, 1988, **49**, 1084-1091.
3. BELKNAP EB, BAKER JC, PATTERSON JS, WALKER RD, HAINES DM, CLARK EG. The role of passive immunity in bovine respiratory syncytial virus-infected calves. *J. Infect. Dis.*, 1991, **163**, 470-476.
4. BEN ROMDHANE S, KHIARI D, MAKRAM J, ROMDANE MN, LOUZIR H, M'BAZAA A. Estimation du transfert des immunoglobulines colostrales par la recherche de l'activité de la GGT et des protéines sériques chez le veau nouveau-né. *Revue Med. Vet.*, 1997, **148**, 627-632 .
5. BESSER TE, GAY CC. Colostral transfer of Immunoglobulins to the calf. *Veterinary – Annual*, 1993, **33**, 53-61.
6. BESSER TE, GAY CC. The importance of colostrum to the health of the neonatal calf. *Vet. Clin. North Am. (Food Anim. Pract.)*, 1994, **10**, 107-117.
7. BESSER TE, GAY CC, PRITCHETT L. Comparison of three methods of feeding colostrum to dairy calves. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1991, **198**, 419-422.
8. BESSER TE, GARMEDIA AE, Mc GUIRE TC, GAY CC. Effect of colostral Immunoglobulin G1 and Immunoglobulin M concentrations on Immunoglobulins absorption in calves. *J. Dairy Sci.*, 1985, **68**, 2033-2037.
9. BESSER TE, GAY CC, Mc GUIRE TC, EVERMANN JF. Passive immunity to bovine rotavirus infection associated with transfer to serum antibody into the intestinal lumen. *Journal of virology*, 1988 ,**62**, 2238-2242.
10. BONAL C, MOUSSA A. Les entérites néonatales virales du veau. *Le Point Vétérinaire*, 1993, **25**, 625-630.
11. BRANDON MR, LASCELLES AK. The effect of prepartum milking on the transfer of Ig into mammary glands of cows. *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.*, 1975, **53**, 197-204.
12. BURTON JL, KENNEDY BW, BURNSIDE EB, WILKIE BN, BURTON JH. Variation in serum concentrations of immunoglobulins in canadian holstein-fresian calves. *J. Dairy Sci.*, 1989, **72**, 135-139.

13. BUSH LJ, STALEY TE. Absorption of colostral immunoglobulins in newborn calves. *J. Dairy sci.*, 1980, **63**, 672-680.
14. CARRAUD A. Comment juger et améliorer la qualité du colostrum. *in Pathologies et chirurgie néonatales, Journées Nationales des G.T.V.*, Angers, 1995, 31-35.
15. CHAUVEAU E. *Contribution à l'étude des corrélations entre la transmission de l'immunité colostrale et le devenir zootechnique et pathologique du veau en atelier collectif*. Thèse Med. Vet., Nantes, 1989, n°41, 108 p.
16. COHEN J. Les rotaviroses du veau : vaccination et protection passive. *Renc. Rech. Ruminants*, 1996, **3**, 127-130.
17. COLLINS RA, PARSONS KR, BLAND AP. Antibody-containing cells and specialised epithelial cells in the bovine teat. *Res. Vet. Sci.*, 1986, **41**, 50-55.
18. CONTREPOIS M. Vaccinations contre les colibacilles entérotoxigènes du veau. *Renc. Rech. Ruminants.*, 1996, **3**, 131-138.
19. CORLEY LD, STALEY TE, BUSH LJ, JONES EW. Influence of colostrum on transepithelial movement of Escherichia coli 055. *J. Dairy Sci.*, 1977, **60**, 1416-1421.
20. DARDILLAT J, TRILLAT G, LARVOR P. Colostrum immunoglobulin concentration in cows : relationship with their calf mortality and with the colostrum quality of their female offspring. *Ann. Rech. Vet.*, 1978, **9**, 375-384.
21. DELOUIS C. Physiology of colostrum production. *Ann. Rech. Vet.*, 1978, **9**, 193-203.
22. DONOVAN GA, DOHOO IR, MONTGOMERY DM, BENNETT FL. Associations between passive immunity and morbidity and mortality in dairy heifers in Florida USA. *Prev. Vet. Med.*, 1998, **34**, 31-46.
23. DUHAMEL GE, OSBURN BI. Neonatal immunity in cattle. *The bovine practitioner*, 1984, **19**, 71-78.
24. EL-NAGEH M. Siège de l'absorption intestinale des gammaglobulines du colostrum chez le veau nouveau-né. *Ann. Med. Vet.*, 1967, **3**, 380-383.
25. EL-NAGEH M. Voies d'absorption des gammaglobulines du colostrum au niveau de l'intestin grêle du veau nouveau-né. *Ann. Med. Vet.*, 1967, **3**, 384-389.
26. FALLON RJ. The effect of immunoglobulin levels on calf performance and methods of artificially feeding colostrum to the newborn calf. *Ann. Rech. Vet.*, 1978, **9**, 347-352.

27. FOLEY JA, OTTERBY DE . Availability, storage, treatment, composition and feeding value of surplus colostrum. *J. Dairy Sci.*, 1978, **61**, 1033-1060.
28. FONTAINE JJ. Organisation générale du système lymphoïde. ENVA histologie, 1990.
29. FRANKLIN EC. Immunoglobulins *in* : MIESHER PA, MÜLLER-EBERHARD HJ, editors. *Textbook of immunopathology*. 2nd ed. GRÜNE & SRATTON, 31-40, 554p.
30. FRERKING H, AEIKENS T. About the importance of colostrum for the newborn calf. *Ann. Rech. Vet.*, 1978, **9**, 361-365.
31. GARRY FB, ADAMS R, CATTELL MB, DINSMORE RP. Comparaison of passive immunoglobulin transfer to dairy calves fed colostrum or commercially available colostrum-supplement products. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1996, **208**, 107-110.
32. GAY CC. The role of colostrum in managing calf health. *Proc. Am. Assoc. Bovine Pract.*, 1984, **16**, 79-84.
33. GUERRA M. *Contribution à l'étude des facteurs antibactériens du colostrum bovin. Transmission de l'immunité colostrale : applications pratiques*. Thèse Med. Vet, Lyon, 1987, n°126, 108p.
34. GUY MA, McFADDEN TB, COCKRELL DC, BESSER TE. Regulation of colostrum formation in beef and dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 1994, **77**, 3002-3007.
35. HAMMER DK, MOSSMANN H. The importance of membrane receptors in the transfer of immunoglobulins from plasma to the colostrum. *Ann. Rech. Vet.*, 1978, **9**, 229-234.
36. HODGINS DC, SHEWEN PE. Passive immunity to pasteurella haemolytica A1 in dairy calves : effects of preparturiente vaccination of the dams. *Can. J. Vet. Res.*, 1992, **58**, 31-35.
37. HOERLIN MB, JONES DL. Bovine immunoglobulins following induced parturition. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1977, **170**, 325-326.
38. HUSBAND AJ, LASCELLES AK. Antibody responses to neonatal immunisation in calves. *Res. Vet. Sci.*, 1975, **18**, 201-207.
39. JENSEN DL, EBERHART RJ. Total and differential cell counts in secretions of nonlactating bovine mammary gland. *Am. J. Vet. Res.*, 1981, **42**, 743-747.
40. KERSTING K. Neonatal disease and passive transfer of immunity. *In : Proceedings Society for Theriogenology*. Baltimore, Maryland USA, 4-6 Décembre 1998, 44-47.
41. KOHARA J, TSUNEMITSU H. Correlation between maternal serum and protection against bovine rotavirus diarrhea in calves. *J. Vet. Med. Sci.*, 219-221.

42. KRUIZE V. Yield of colostrum and immunoglobulin in cattle at the first milking after parturition. *Anim. Prod.*, 1970, **12**, 619-626.
43. KRUIZE V. A note on the estimation by simulation technique of the optimal colostrum dose and feeding time at first feeding after the calf birth. *Anim. Prod.*, 1970, **12**, 661-664.
44. LAKRITZ J, TYLER JW, HOSTETLER DE, MARSH AE, WEAVER DM, HOLLE JM, *et al.* Effects of pasteurization of colostrum on subsequent serum lactoferrin concentration and neutrophil superoxide production in calves. *Am. J. Vet. Res.*, 2000, **61**, 1021-1025.
45. LEVIEUX D. Transmission de l'immunité colostrale chez le veau. *Le Point Vétérinaire*, 1984, **16**, 311-316.
46. LEVIEUX D, OLLIER A. Bovine IgG, β lactoglobuline, α lactalbumine and serum albumine in colostrum and milk during the early postpartum period. *J. Dairy Res.*, 1999, **66**, 421-430.
47. LOGAN EF, PEARSON GR. The distribution of immunoglobulins in the intestine of the neonatal calf. *Ann. Rech. Vet.*, 1978, **9**, 319-326.
48. LOGAN EF, STENHOUSE A, ORMROD DJ. The role of colostral immunoglobulins in intestinal immunity to enteric colibacillosis in the calf. *Res. Vet. Sci.*, 1974, **17**, 290-301.
49. MAILLARD R. Immunité, diarrhée, vaccination. *XV^{ème} Journée Technique des GTV Bourgogne*, Autun, 2000, 5-19.
50. MAILLARD R, BOULOUIS H. Transferts d'immunité chez les espèces domestiques d'intérêt vétérinaire. *Journées Nationales GTV*, Clermont-Ferrand, 2001, 19-25.
51. MALE D, CHAMPION B, COOKE A. Immunité : le système immunitaire et sa régulation. Paris, MEDSI / Mc GROW-HILL, 1988, 110p.
52. MATTE JJ, GIRARD CL, SEOANE JR, BRISSON GJ. Absorption of colostral IgG in the newborn dairy calf. *J. Dairy Sci.*, 1982, **65**, 1765-1770.
53. Mc NULTY MS, LOGAN EF. Effect of vaccination of the dam on rotavirus infection in young calves. *Vet. Rec.*, 1987, **120**, 250-252.
54. MECHOR GD, ROUSSEAUX CG, RADOSTITS OM, BABIUK LA, PETRIE L. Protection of newborn calves against fatal multisystemic infectious bovine rhinotracheitis by feeding colostrum from vaccinated cows. *Can. J. Vet. Res.*, 1987, **51**, 452-459.
55. MENISSIER F, LEVIEUX D, SAPA J, CIGARET H, SOUVENIR ZAFIDRAJOZANA P. Maternal genetic determinism of colostral passive immunity in the newborn calf of charolais breed. *38th meeting of the European Association of Animal Production*, Lisbonne, 1987.

56. MICHANEK P, VENTORP M. Intestinal transmission of macromolecules in newborn dairy calves of different ages at first feeding. *Res. Vet. Sci.*, 1989, **46**, 375-379.
57. MILON A. Ontogénèse du système immunitaire et immunité néonatale. *Bull. G.T.V.*, 1986, n°4, 53-66.
58. MORIN DE, Mc COY GC, HURLEY WL. Effects of quality, quantity and timing of colostrum feeding and addition of a dried colostrum supplement on immunoglobulinG. Absorption in holstein bull calves. *J. Dairy Sci.*, 1977, **80**, 747-753.
59. MUGGLI NE, HOHENBOKEN WD, CUNDIFF LV, KELLEY KW. Inheritance of maternal immunoglobulin G1 concentration by the bovine neonate. *J. Anim. Sci.*, 1984, **59**, 39-48.
60. NEWBY TJ, BOURNE J. The nature of the local immune system of the bovine mammary gland. *J. immunol.*, 1977, **118**, 461-465.
61. ODDE KG. Survival of the neonatal calf. *Vet. Clin. North Am. (Food Anim. Pract.)*, 1988, **4**, 501-508.
62. OUDAR J, LARVOR P, DARDILLAT J, RICHARD Y. L'immunité d'origine colostrale chez le veau. *R. M. V.*, 1976, n°10, 1310-1346.
63. PENHALE WJ, LOGAN EF, SELMAN IE, FISHER EW, Mc EWAN AD. Observations on the absorption of colostral immunoglobulins by the neonatal calf and their significance in colibacillosis. *Ann. Rech. Vet.*, 1973, **4**, 223-233.
64. PERINO LJ. A guide to colostrum management in beef cows and calves. *Vet. Med.*, 1997, **92**, 75-82.
65. PERINO LJ, WITTUM TE, ROSS GS. Effects of various risk factors on plasma protein and serum immunoglobulin concentrations of calves at postpartum hour 10 and 24. *Am. J. Vet. Res.*, 1995, **56**, 1144-1148.
66. PORTER P. Structural and functional characteristics of immunoglobulins of the common domestic species. *Adv. Vet. Sci. Comp. Med.*, 1979, **23**, 1-21.
67. PRITCHETT LC, GAY CC, BESSER TE, HANCOCK DD. Management and production factors influencing immunoglobulin G1 concentration in colostrum from Holstein cows. *J. Dairy Sci.*, 1991, **74**, 2336-2341.
68. QUIGLEY JD III, WELBORN MG. Influence of injectable immunoglobulin on serum immunoglobulin concentrations in dairy calves. *J. Dairy Sci.*, 1996, **79**, 2032-2037.
69. REA DE, TYLER JW, HANCOCK DD, BESSER TE, WILSON L, KRYTENBERG DS, SANDERS SG. Prediction of calf mortality by use of the tests for passive transfer of colostral immunoglobulin. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1996, **208**, 2047-2049.

70. REITER B. Review of nonspecific antimicrobial factors in colostrum. *Ann. Rech. Vet.*, 1978, **9**, 205-224.
71. RIEDEL-CASPARI G. The influence of colostrum leucocytes on the course of an experimental *Escherichia coli* infection and serum antibodies in neonatal calves. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 1993, **35**, 275-288.
72. RIEDEL-CASPARI G, SCHMIDT FW. The influence of colostrum leucocytes on the immune system of the neonatal calf. Effects on lymphocyte responses. *Dtsch. Tierärztl. Wschr.*, 1991, **98**, 102-107.
73. ROITT IM. Les molécules qui reconnaissent l'antigène. *In : Immunologie*. Pradel, 1990, 31-68, 360p.
74. ROITT IM, BROSTOFF J, MALE DK. *Immunologie*. 3^{ème} ed : DeBoeck Université, 1994, 370p.
75. ROUGEON F. La diversité des anticorps. *La Recherche*, 1986, n°**177**, 680-689.
76. SALMON H. Colostrum et immunité passive du jeune ruminant. *In : NAVETAT H, SCHELCHER F, editors. Troubles digestifs du veau pré-ruminant*. S. F. B., 1999, 202-210.
77. SCHELCHER F, BICHET H, VALARCHER JF, FOUCRAS G, BOUISSET S. Les vaccinations contre les gastroentérites diarrhéiques du veau nouveau-né : que peut-on en attendre ? *Le Point Vétérinaire*, 1998, n°**189**, 35-42.
78. SELMAN IE. The absorption of colostrum globulins by newborn calves. *Ann. Rech. Vet.*, 1973, **4**, 1306-1311.
79. SERIEYS F. *Le colostrum de vache*. Ploufragan, Smith Kline Beecham, 1994, 88p.
80. SHELDRAKE RF, HUSBAND AJ, WATSON DL, CRIPPS AW. Selective transport of serum-derived IgA into mucosal secretions. *J. Immunol.*, 1984, **132**, 363-368.
81. SMITH KL, SCHANBACHER FL. Hormone induced lactation in the bovine. Lactational performance following injections of 17 β Estradiol and progesterone. *J. Dairy Sci.*, 1973, **56**, 738-743.
82. SNODGRASS DR, FAHEY KJ, WELLS PW, CAMPBELL I, WITHELAW A. Passive immunity in calf rotavirus infections : maternal vaccination increases and prolongs IgG1 antibody secretion in milk. *Infect. Immun.*, 1980, **28**, 344-349.
83. SORDILLO LM, SHAFFER-WEAVER K, De ROSA D. Immunobiology of mammary gland. *J. Dairy Sci.*, 1997, **80**, 1851-1865.
84. STOTT GH, REINHARD EJ. Adrenal function and passive immunity in the dystocical calf. *J. Dairy Sci.*, 1978, **61**, 1457-1461.

85. STOTT GH, FELLAH A. Colostral Ig absorption linearly related to concentration for calves. *J. Dairy Sci.*, 1983, **66**, 1319-1328.
86. STOTT GH, WIERSMA F, MENEFEER BE, RADWANSKI FR. Influence of environment on passive immunity in calves. *J. Dairy Sci.*, 1976, **59**, 1306-1311.
87. STOTT GH, MARX DB, MENEFEER BE, NIGHTENGALE GT. Colostral immunoglobulin transfer in calves. I : Period of absorption. *J. Dairy Sci.*, 1979, **62**, 1632-1638.
88. STOTT GH, MARX DB, MENEFEER BE, NIGHTENGALE GT. Colostral immunoglobulin transfer in calves. III : Amount of absorption. *J. Dairy Sci.*, 1979, **62**, 1902-1907.
89. STOTT GH, MARX DB, MENEFEER BE, NIGHTENGALE GT. Colostral immunoglobulin transfer in calves. IV : Effect of suckling. *J. Dairy Sci.*, 1979, **62**, 1908-1913.
90. THATCHER EF, GERSHWIN LJ. Colostral transfer of bovine immunoglobulin E and dynamics of serum IgE in calves.
91. TRUFFA-BACHI P, LECLERC C. Comment les cellules coopèrent pour défendre l'organisme. *La Recherche*, 1986, n°177, 702-717.
92. TYLER JW, PARISH SM. Strategies to maximize the health of genetically superior calves. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.*, 1992, **14**, 265-270.
93. TYLER JW, BESSER TE, WILSON L, HANCOCK DD, SANDERS S, REA DE. Evaluation of a whole blood glutaraldehyde coagulation test for the detection of failure of passive transfer in calves. *J. Vet. Intern. Med.*, 1996, **10**, 82-84.
94. TYLER JW, HANCOCK DD, WIKSIE SE, HOLLER SL, GAY JM, GAY CC. Use of serum protein concentration to predict mortality in mixed-source dairy replacement heifers. *J. Vet. Intern. Med.*, 1998, **12**, 79-83.
95. TYLER JW, STEEVENS BJ, HOSTETLER DE, HOLLE JM, DENBIGH JL. Colostral immunoglobulin concentration in Holstein and Guernsey cows. *Am. J. Vet. Res.*, 1999, **60**, 1136-1139.
96. VALLET A. La visite d'élevage dans les cas des maladies des jeunes veaux. *Journées nationales des GTV, Angers*, 1995, 209-218.
97. VENTROP M, MICHANEK P. The importance of udder and teat conformation for teat seeking by the newborn calf. *J. Dairy Sci.*, 1992, **75**, 263-268.
98. WITTUM TE, PERINO LJ. Passive immune status at postpartum hour 24 and long-term health and performance of calves. *Am. J. Vet. Res.*, 1995, **56**, 1149-1154.

TRANSFERT D'IMMUNITE COLOSTRALE CHEZ LE VEAU

(ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE)

NOM et Prénom : MANGIN Stéphan

RESUME :

La placentation épithéliochoriale des bovins protège le veau de la plupart des agressions bactériennes et virales durant la vie fœtale mais empêche le transfert transplacentaire d'immunoglobulines de la mère au veau. Le nouveau-né, quasi agammaglobulinémique durant sa première semaine de vie, est donc dépendant des phénomènes de transfert passif d'anticorps colostraux provenant de sa mère.

Les mécanismes de transfert d'immunité colostrale de la vache au veau sont abordés, de la production du colostrum par la vache jusqu'à son absorption par le veau.

Les facteurs de variation sont ensuite détaillés ainsi que les moyens d'optimiser le transfert d'immunité colostrale, notamment par une vaccination spécifique des gestantes et par un respect des trois consignes suivantes : le veau nouveau-né doit consommer un colostrum de 1^{ère} traite de qualité – au moins 50g d'Ig/l - , en quantité suffisante – 10% du poids vif du veau – et le plus tôt possible dans les 24 premières heures de sa vie.

La détection, la prévention et la correction des défauts de transfert passif d'immunité colostrale sont ensuite envisagés dans en but de prophylaxie des maladies néonatales du veau.

Mots-clés :

IMMUNITE

COLOSTRUM

BOVIN

IMMUNOGLOBULINES

VEAU

JURY :

Président Pr

Directeur Dr MAILLARD

Assesseur Pr BOULOUIS

Adresse de l'auteur :

M. Stéphan MANGIN

13 avenue de Marengo

77500 CHELLES

TRANSFER OF COLOSTRAL IMMUNITY IN THE CALF

(BIBLIOGRAPHICAL ESSAY)

NAME and SURNAME : MANGIN Stéphane

SUMMARY :

The epitheliochorial bovine placentation protects the calf from the most of the bacterial or viral diseases during the intrauterine life but prevents the transfer of maternal immunoglobins across the placenta to the fetus. The newborn calf, almost agammaglobulinemic during the first week of life, is therefore dependent upon the passive transfer of maternal antibodies through the colostrum.

The mechanisms of colostral transfer of immunity from the cow to his calf are described from the colostrum production by the dam to the calf absorption.

The factors of variation are next related in detail as the way to optimize the transfer of colostral immunity, more particularly by the vaccination program of the pregnant cows and by the three following requirements : the newborn calf should ingest a high quality first milk colostrum –containing more than 50g of Ig/l -, of sufficient quantity –10% of the calf's body weight-, as soon as possible during the first 24 hours of life.

The detection, prevention and correction of failure of passive transfer of colostral immunity are next described with a prophylactical concern for the newborn calf diseases.

Key-words :

IMMUNITY
COLOSTRUM
BOVIN
IMMUNOGLOBINS
CALF

JURY :

President Pr
Director Dr MAILLARD
Assessor Pr BOULOUIS

Author's Address :

M. Stéphane MANGIN
13 avenue de Marengo
77500 CHELLES

4° PARTIE : M. STEPHAN MANGIN

13 avenue de Marengo
99. 77500 CHELLES

Rapport-Gratuit.com

