



de la littérature



République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE de TLEMCEM

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de
l'Univers

Département de Biologie

Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée et d'Immunologie

MEMOIRE

Présenté par

TAOULI HANAA

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER en IMMUNOLOGIE

**Thème EFFET DE L'ALLAITEMENT SUR L'ACTIVITE PHAGOCYTAIRE CHEZ
LE NOUVEAU-NE**

Soutenu le 27 / 06 / 2023 devant le jury composé de

Président	ARIBI MOURAD	Professeur	Université de Tlemcen
Encadrant	ELMEZOUAR CHAHRAZED	MAA	Université de Tlemcen
Examineur	HADJIDJ ZEYNEB	MCB	Université de Tlemcen

Année universitaire 2022/2023

Revue de la littérature

Avant-propos

Nous tenons à remercier les membres du Jury de notre mémoire pour avoir accepté d'examiner notre travail à la lumière de leur expertise.

Tout d'abord, nous remercions Monsieur Mourad ARIBI, Professeur en Immunologie, et directeur du laboratoire BIOMOLIM pour l'intérêt qu'il a porté à notre travail et les facilités qu'il nous a accordées pour l'accomplir. Il nous a accueilli à bras ouverts dans son équipe et nous a guidé dans nos premiers pas dans le monde de la recherche au laboratoire. Il nous a non seulement fait confiance, mais nous a aussi appris à croire en nos capacités et à repousser nos limites. Il nous a transmis son savoir-faire et son savoir être avec un grand cœur et un immense plaisir.

Ce travail n'aurait pas vu le jour sans l'implication de nos encadrants, Professeur Chahrazed El Mezouar et Docteur Souheila.A Benmansour qui nous ont guidé et facilité les prélèvements des nouveau-nés au sein du service de maternité et de néonatalogie. Et qui nous ont aidé à rédiger ce mémoire.

Nous remercions également,

Madame Rabia MESSALI, Ingénieure de Laboratoire, pour sa gentillesse, son amitié, ainsi que pour sa contribution dans ce travail.

Madame Sara Dahou, Madame Benammar Soumeya, Madame Sahi Lamis.A, et Madame BENARRADJ Houria Immunologistes, de nous avoir assisté dans la technologie de l'imagerie cellulaire, et au logiciel SPSS.

Les parents de tous les nouveau-nés qui nous ont fait confiance et ont soutenu la science et la recherche grâce à leurs consentements.

Je dédie ce travaille,

A mon mari et mon adorable fille Aline qui mon soutenu et encouragé à aller de l'avant, à mes chers parents et mes frères, à mes tendres grands-parents, et a toutes les personnes qui m'ont aidé et encouragé pas seulement pendant mon année de fin d'étude mais aussi le long de mon parcourt universitaire, je vous exprime toute ma gratitude et mon amour.

Revue de la littérature

Résumé

Introduction

L'immunité néonatale est fragile et immature, le nouveau-né est protégé principalement par les anti-corp transféré dans le lait maternel. La phagocytose est un processus vital du système immunitaire ou les phagocytes éliminent les substances étrangères. Notre étude s'est penchée sur l'effet de l'allaitement sur les performances de la phagocytose chez deux groupes de nouveau-nés. Les nouveau-nés nourris au lait maternel, et les nouveau-nés à allaitement mixte, pour évaluer les différences éventuelles.

Matériel et méthodes

L'étude a été effectuée par un prélèvement sanguin, issus des nouveau-nés à allaitement maternel, nouveau-nés à allaitement mixte, recrutés au sein de l'EHS Tlemcen afin d'évaluer la phagocytose au laboratoire BIOMOLIM W0414100.

Résultats

L'allaitement a induit une diminution non significative de la phagocytose ($p=0,662$) chez les nouveau-nés allaités naturellement par rapport à ceux a allaitement mixte après 30 jours. La comparaison des niveaux de phagocytose entre les deux groupes a été effectuée à l'aide du test t de Student pour échantillon apparié, après avoir évalué la normalité par le test de Shapiro-Wilk. Les analyses statistiques et la conception des figures ont été réalisées à l'aide d'Excel. La valeur de p supérieure à 0,05 a été considérée statistiquement non-significative.

Conclusion

Nous avons montré que l'allaitement a un effet immunomodulateur, et ceci en induisant une amélioration notable de la phagocytose chez les nouveau-nés. Il est donc recommandé d'augmenter la taille de l'échantillon nécessaire à la confirmation de mes résultats et à la compréhension des mécanismes de la phagocytose.

Mots clés

Immunité néonatale, nouveau-né, allaitement maternel, phagocytose, allaitement mixte.

Revue de la littérature

Abstract

Introduction

Neonatal immunity is fragile and immature, with the newborn protected mainly by anti-corp transferred in the mother's milk. Phagocytosis is a vital process of the immune system where phagocytes eliminate foreign substances. Our study investigated the effect of breastfeeding on phagocytosis performance in two groups of newborns. Breast-fed neonates, and mixed-feeding neonates, to assess any differences.

Materials and methods

The study was carried out using blood sampling from breast-fed and mixed-feeding neonates recruited from CHU Tlemcen to assess phagocytosis in the BIOMOLIM W0414100 laboratory.

Results

Breastfeeding induced a non-significant decrease in phagocytosis ($p=0.662$) in naturally breastfed neonates compared with mixed-feeding neonates after 30 days. Comparison of phagocytosis levels between the two groups was performed using Student's paired-sample t-test, after assessing normality by Shapiro-Wilk test. Statistical analyses and figure design were performed using Excel. A p-value greater than 0.05 was considered statistically insignificant.

Conclusion

We have shown that breastfeeding has an immunomodulatory effect, inducing a notable improvement in phagocytosis in neonates. It is therefore recommended to increase the sample size necessary to confirm my results and to understand the mechanisms of phagocytosis.

Keywords

Neonatal immunity, newborn, breastfeeding, phagocytosis, mixed feeding.

ملخص**مقدمة**

مناة حديثي الولادة هشة وغير ناضجة، وحديثي الولادة محمي بشكل أساسي عن طريق الأجسام المضادة المنقولة إلى حليب الأم. البلعمة هي عملية حيوية في الجهاز المناعي حيث تقوم البالعات بالتخلص من المواد الغريبة. بحثت دراستنا في تأثير الرضاعة الطبيعية على أداء البلعمة في مجموعتين من الولدان. الرضع الذين يرضعون من الثدي والرضع المختلط لتقييم أي اختلافات

المواد والطرق

تم إجراء الدراسة عن طريق أخذ عينة دم، من حديثي الولادة مع الرضاعة الطبيعية وأولئك من الرضاعة الطبيعية المختلطة، تم تجنيدهم داخل مستشفى تلمسان من أجل تقييم البلعمة في مختبر البيولوجيا الجزيئية التطبيقية وعلم المناعة

نتائج

في الرضع الذين يرضعون طبيعياً مقارنة مع ($p = 0.662$) تسببت الرضاعة الطبيعية في انخفاض غير مهم في البلعمة أولئك الذين يرضعون رضاعة طبيعية مختلطة بعد 30 يوماً. تمت مقارنة مستويات البلعمة بين المجموعتين باستخدام اختبار العينات المزدوجة، بعد تقييم الحالة الطبيعية باستخدام اختبار شابيرو ويلك. تم إجراء التحليلات الإحصائية وتصميم t الطالب أكبر من 0.05 غير ذات دلالة إحصائية p اعتبرت قيمة Excel الأشكال باستخدام برنامج

خاتمة

لقد أظهرنا أن الرضاعة الطبيعية لها تأثير مناعي، وهذا من خلال إحداث تحسن كبير في البلعمة عند الأطفال حديثي الولادة. لذلك يوصى بزيادة حجم العينة اللازمة لتأكيد نتائج وفهم آليات البلعمة.

الكلمات الدالة

مناة حديثي الولادة، حديثي الولادة، الرضاعة الطبيعية، البلعمة، الرضاعة الطبيعية المختلطة

Revue de la littérature

Table des matières

Résumé.....	iii
Abstract.....	iv
ملخص.....	v
Avant-propos.....	vi
Table des matières.....	ix
Liste des abréviations.....	xii
Liste des tableaux.....	xvi
Liste des figures.....	xvii
Liste des annexes.....	xviii
Introduction.....	1
Chapitre 1 Revue de la littérature.....	2
1.1. L'ontogénie du système immunitaire.....	3
1.1.1. Généralités.....	3
1.1.2. Le système immunitaire maternel pendant la période fœtale.....	3
1.1.2.1. Le système immunitaire du fœtus et son développement.....	4
❖ Macrophages et cellules dendritiques.....	5
❖ Les cellules Natural killer (NK).....	5
❖ Les lymphocytes B.....	5
❖ Les lymphocytes T.....	6
1.1.3. Le système immunitaire pendant la période néonatale.....	6
1.1.3.1. L'immunité innée néonatale.....	7
❖ Les barrières physiques.....	7
○ La peau.....	7
○ Les muqueuses.....	8
❖ Les cellules immunitaires innées néonatales.....	8
○ Les neutrophiles.....	9
○ Les monocytes et macrophages.....	10
○ Les cellules Natural killer (NK).....	11
○ Les cellules dendritiques.....	11
○ Les cellules lymphoïdes innées (ILC).....	12
○ Le système du complément.....	12
○ Les PRR.....	13

Revue de la littérature

1.1.3.2.	L'immunité adaptative néonatale.....	13
❖	Les lymphocytes T néonataux.....	13
○	Les cellules T CD4 néonatales.....	13
○	Les cellules T CD8 néonatales.....	14
○	Les cellules Th17 néonatales.....	14
○	Les cellules Treg néonatales.....	15
❖	Les lymphocytes B néonataux.....	15
1.2.	L'allaitement et le système immunitaire du nouveau-né.....	16
1.2.1.	Généralités.....	16
1.2.2.	Les composants du lait maternel.....	16
❖	Les macro et micronutriments.....	17
❖	Les composants bioactifs du lait maternel.....	18
❖	Les Oligosaccharides du lait maternel.....	18
1.2.3.	L'immunité intestinale néonatale.....	18
1.2.3.1.	Le microbiote intestinal néonatal.....	18
1.2.3.2.	La contribution du lait maternel à l'immunité intestinale.....	19
1.2.4.	Le système immunitaire d'un nouveau-né allaité.....	19
❖	L'immunité innée d'un de l'immunité innée.....	19
❖	Les cellules de l'immunité innée.....	20
1.2.4.1.	L'immunité adaptative d'un nouveau-né allaité.....	20
1.2.5.	Le lait maternel et son effet protecteur à long terme.....	20
1.3.	Phagocytose.....	21
1.3.1.	Définition.....	21
1.3.2.	Les étapes clés de la phagocytose.....	21
1.3.3.	Le rôle de l'allaitement sur la phagocytose.....	23
1.4.	Problématique.....	23
	Objectif.....	23
	But.....	23

Chapitre 2 Matériel et méthodes

2.1.	Aspect éthique.....	26
2.2.	Type de l'étude.....	26
2.3.	Objectif de l'étude.....	26
2.4.	But de l'étude.....	26
2.5.	Conception de l'étude.....	26
2.6.	Population de l'étude.....	26
2.6.1.	Recrutement des malades.....	26
2.6.2.	Critères d'inclusion.....	27
2.6.3.	Critères d'exclusion.....	27
2.7.	Modalité de l'étude.....	27
2.7.1.	Etude immunologique.....	27
2.7.1.1.	Prélèvement.....	27
2.7.1.2.	Mesure de l'activité phagocytaire.....	27
2.8.	Analyse statistique.....	30

Revue de la littérature

Chapitre 2 Résultats et analyse.....	28
Chapitre 3 Discussion.....	30
Chapitre 4 Conclusion.....	34
Bibliographie.....	37
Annexes.....	38

Revue de la littérature**Liste des abréviations****A**

ARN acide ribonucléique

C

CMH-I Complexe majeur d'histocompatibilité de classe I

CMH-II Complexe majeur d'histocompatibilité de classe II

CD Cluster de différenciation

CPA Cellule présentatrice d'antigène

CD-40L Cluster de différenciation 40 Ligan

CTCF Corrected total cell fluorescence

D

DAMPs Damage Associated Molecular pattern

DC Dendritic cell

F

FOXP3 Forkhead box P3

H

HMO Human Milk Oligosaccharids

I

IL Interleukin

IFN- γ Interferent gamma

IFN-I Interferent de type I

ILC Innate Lymphoid cells

IgA Immunoglobuline A

IgG immunoglobuline G

IgE immunoglobuline E

IgM immunoglobuline M

IgD Immunoglobuline D

J

J jour

L

LB lymphocyte B

LT lymphocyte T

Revue de la littérature

LPT Late Preterm

M

Mat maternel

N

NETs Neutrophils Extracellular Traps

NBT Nitroblue tetrazolium

P

PRR Pattern Recognition Receptor

R

ROS Reactive Oxygen Species

S

SDR Syndrome de détresse respiratoire

T

TCR T cell receptor (récepteur des lymphocytes T)

Tdt désoxynucléotidyltransférase

Treg lymphocyte T régulateur

TLR Toll Like Receptor

TGF- β Transforming Growth factor beta

Th1 lymphocyte T helper 1

Th2 lymphocyte T helper 2

TNF Tumor Necrosis Factor

V

VRS virus syncytial respiratoire

Revue de la littérature

Liste des tableaux

Tableau 3.1. Test de normalité.

Revue de la littérature

Listes des figures

Figure 1.1. L'hématopoïèse apparait en premier lieu dans le sac vitellin puis les cellules pluripotentes vont migrer vers le foie ensuite deviendra exclusivement dans la moelle osseuse après la naissance.

Figure 1.2. les caractéristiques fonctionnelles et quantitatives des cellules immunitaires innées en comparant avec les cellules adultes.

Figure 1.3. Composition du lait maternel et avantage de l'allaitement dans le développement du système immunitaire et une nutrition complète du nourrisson.

Figure 1.4. Schéma montrant les étapes clés du phénomène de la phagocytose d'après.

Figure 2.1. Tube contenant le NBT.

Figure 2.2. Une lame avec un frottis sanguin.

Figure 2.3. Frottis sanguins après une double coloration de May-Grünwald Giemsa.

Figure 2.4. Image montrant un formazan prise à l'aide de la technologie ImageJ.

Figure 3.1. *Niveaux phagocytose en (%) chez les nouveau-nés à allaitement maternel Mann Whitney ($p=0,05$)*

Figure 3.2. *Niveaux phagocytose en (%) chez les nouveau-nés à allaitement mixte manwitni ($p=0,05$)*

Figure 3.3. *Niveaux phagocytose en (%) à la naissance T.Student ($p=0,05$)*

Figure 3.4. *Niveaux phagocytose en (%) chez les nouveau-nés à allaitement mixte et maternel à 21 jours T.Student ($p=0,05$)*

Revue de la littérature

Liste des annexes

Annexe A Consentement éclairé.

Annexe B Questionnaire 1.

Annexe C Questionnaire 2.

Introduction

Beaucoup de phénomènes surgissent lors de la sortie du fœtus de l'utérus maternel, d'un environnement stérile à un environnement amplifié de microbes. (Yu et al., 2018)

Le système immunitaire est dans une phase dormante. Dès la naissance, en contact avec l'environnement extra-utérin, elles deviennent opérationnelles afin de combattre les agents pathogènes (Yoon, 2010).

La protection immunitaire du nouveau-né dépend principalement du transfert passif de l'immunoglobuline G de la mère (Kumar & Bhat, 2016). Les anticorps maternels contre les agents pathogènes spécifiques peuvent être transférés verticalement au fœtus à travers l'allaitement et protègent ensuite le nouveau-né contre les infections (Albrecht & Arck, 2020).

La phagocytose est un processus immunologique par lequel les cellules du système immunitaire engloutissent et éliminent les agents pathogènes et les débris cellulaires. (Gordon, 2016)

Cependant, dans notre étude on s'est intéressé à deux groupes de nouveau-nés. Les nouveau-nés qui ont eu un allaitement maternel, et les nouveau-nés qui sont nourris par un allaitement mixte c.-à-d. qu'ils ont eu du lait artificiel en plus du lait maternel. Et on a comparé les performances de la phagocytose chez les deux groupes de nouveau-nés, on a également analysé si le type d'allaitement avait un impact sur cette fonction immunitaire, afin d'évaluer les différences éventuelles.

CHAPITRE I

REVUE DE LA LITTERATURE

Revue de la littérature

1.1 L'ontogénie du système immunitaire

1.1.1. Généralités

Les cellules immunitaires sont dérivées des cellules souches hématopoïétiques qui apparaissent tôt dans la vie embryonnaire dans le tissu conjonctif entre 1 et 2 mois après la fécondation, vers la fin du premier trimestre les cellules souches hématopoïétiques vont donner les progéniteurs lymphoïdes qui vont se différencier en cellules de l'immunité adaptative, et myéloïdes encore plus engagés pour donner les cellules de l'immunité innée (Lawrence et al., 2018).

Le système immunitaire commence à se développer dans la phase foetale, mais reste toujours immature, naïf (Albrecht & Arck, 2020), et sans mémoire immunitaire (Feyaerts et al., 2022). Puis vers la période néonatale à l'enfance, l'immunité de l'individu est en constante maturation à cause de l'exposition aux différents pathogènes de l'environnement (Ygberg & Nilsson, 2012).

1.1.2. Le système immunitaire maternel pendant la période foetale

Il existe une relation étroite entre la mère et le fœtus qui permet la protection du fœtus contre le système immunitaire de la mère. Ils ne partagent que la moitié de leurs antigènes d'histocompatibilité qui est considérée comme semi allogénique.

Les chercheurs ont pu suggérer des hypothèses comme la protection du fœtus par le placenta, la régulation du CMH semi allogénique, l'absence de l'expression des molécules du CMH du fœtus sur les tissus trophoblastiques, la réduction de la capacité des LT effecteurs et une réduction de la sécrétion des cytokines.

Mais ils ne sont pas encore arrivés à une réponse précise vis-à-vis de la tolérance maternelle des tissus fœtaux (Morelli et al., 2015).

Pendant la grossesse, beaucoup de phénomènes surgissent dans le système immunitaire de la mère. Il sera notamment plus affaibli pour ne pas considérer le fœtus comme un envahisseur étranger, et pour que ce dernier puisse croître et se développer sans être attaqué, et que la grossesse soit réussie (*Santé immunitaire au naturel pendant la grossesse*, s. d.). Plusieurs rapports suggèrent que les cellules Treg CD4+, CD25+, Foxp3+ maternelles jouent un rôle important dans le contrôle de l'allo-réactivité maternelle vis-à-vis du fœtus en développement, et de la tolérance centrale au cours du développement thymique précoce du fœtus (Basha et al., 2014).

Revue de la littérature

1.1.2.1. Le système immunitaire du fœtus et son développement

Le développement des cellules immunitaires commence dès la période embryonnaire. Les cellules souches hématopoïétiques qui sont à l'origine de toutes les cellules du sang apparaissent dans le mésoderme du sac vitellin et le tissu mésenchymateux extra-embryonnaire.

On peut détecter des cellules souches pluripotentes, dont les progéniteurs érythroïdes et granulomacrophages dans le sac vitellin de 3 à 4 semaines de la fécondation, puis vont circuler dans le sang dès la 4ème semaine pour aller vers le foie entre la 5ème et la 6ème semaine, où elles deviendront le site principal de l'hématopoïèse.

De 5 à 10 semaines, le nombre de progéniteurs précoces dont les cellules mononuclées prolifèrent avec l'augmentation de la taille du foie. Ensuite l'apparition d'une population granulocytes /macrophages (Holt & Jones, 2000).

Désormais l'hématopoïèse est localisée dans le foie et la rate du 2e au 6e mois de gestation. A partir du 4e mois elles commencent à devenir médullaires. Après la naissance l'hématopoïèse devient exclusivement dans la moelle osseuse (Lawrence et al., 2018).

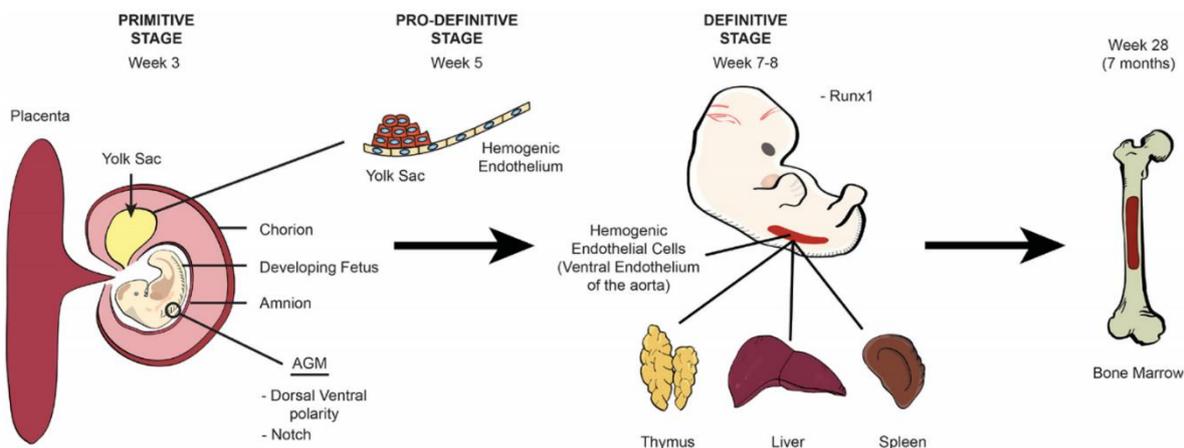


Figure 1.1 L'hématopoïèse apparaît en premier lieu dans le sac vitellin puis les cellules pluripotentes vont migrer vers le foie ensuite deviendra exclusivement dans la moelle osseuse après la naissance (Lawrence et al., 2018).

Revue de la littérature

❖ Macrophages et cellules dendritiques

Les macrophages, cellules dendritiques et LB ont un rôle central dans la présentation antigénique aux LT et la stimulation d'une réponse immunitaire spécifique.

Les cellules dendritiques sont des CPA par excellence, car elles activent les LT naïves, en revanche elles sont très peu explorées dans la période fœtale, mais par conséquent on peut les classer avec les monocytes et les macrophages qui sont les premières cellules immunitaires à apparaître dans la circulation sanguine du fœtus. Ces cellules sont présentes dans le sac vitellin et le mésenchyme de 4 à 6 semaines ayant un CMH de classe II négatif, et aussi une minorité ayant un CMH II positif. A 5 semaines, les monocytes et les macrophages commencent à apparaître dans le foie pré-hématopoïétique.

Les cellules CMH II négatif migrent vers le cortex thymique, les zones marginales des ganglions lymphatiques, la pulpe rouge de la rate et au milieu de l'activité érythropoïétique de la moelle osseuse.

Les cellules CMH II positif sont observées dans le foie de 7 à 8 semaines après fécondation, puis dans les ganglions lymphatiques de 11 à 13 semaines (Holt & Jones, 2000).

❖ Les cellules Natural killer (NK)

Chez l'homme, les cellules hématopoïétiques sont détectées dans le sac vitellin, et vont donner les cellules lymphoïdes fœtales qui comprennent les cellules NK.

Vers 4 semaines de post-conception, les progéniteurs primitifs de type érythromyéloïde qui donneront lieu à des prémacrophages, des mastocytes, des ILC et des cellules Natural killer (NK).

Des poumons fœtaux ont révélé une présence de cellule NK dans le mésenchyme du tissu pulmonaire en développement entre 15 et 22 semaines de gestation.

Les cellules NK sont détectées dans le foie de 9 à 23 semaines de gestation. Les cellules NK fœtales sont les plus différenciées par rapport au foie fœtal, aux ganglions lymphatiques, à la moelle osseuse, et aux NK de la rate, mais restent moins différenciées que les cellules NK adultes en circulation (Feyaerts et al., 2022; Gale, 1987).

❖ Les lymphocytes B

Vers 5 semaines de gestation les SCH migrent vers le foie fœtal et se différencient en progéniteurs des lymphocytes B (Gale, 1987).

Les cellules pré-B et B sont abondantes dans le foie fœtal et dans la moelle osseuse de 12 à 15 semaines (Kamps & Cooper, 1982). Les cellules pré-B ont été

Revue de la littérature

caractérisées comme des cellules lymphoïdes contenant des chaînes lourdes cytoplasmiques mais dépourvues d'IgM de surface.

En fonction de leur taille et de leur aspect morphologique, ces cellules ont été subdivisées en grandes et petites cellules pré-B. Dans le foie des fœtus de 8 semaines, plus de 90 % de la population totale était constituée de cellules pré-B et ce nombre diminuait progressivement avec l'âge gestationnel et, après la 14e semaine, les cellules B étaient plus nombreuses que les cellules pré-B.

De 12 à 20 semaines on trouve des cellules pré-B dans la moelle osseuse.

Au début de la vie fœtale humaine, le foie est un important site de production de cellules pré-B. A partir de 12 semaines, cette fonction est progressivement reprise par la moelle osseuse. Pendant la seconde moitié de la grossesse, la production de cellules pré-B dans le foie du fœtus devient beaucoup moins importante que dans la moelle osseuse. Aucune génération de cellules pré-B n'a lieu dans la rate fœtale, mais une certaine maturation des cellules de la lignée cellulaire B peut avoir lieu dans cet organe(Asma et al., 1984).

❖ Les Lymphocytes T

A partir de la 7^e semaine de fécondation on peut trouver des cellules pro thymocytes dans le foie fœtal, ce sont des cellules très prolifératives qui expriment le CD7, le CD45 et le CD3 cytoplasmique mais n'expriment pas le CD3 membranaire, et la chaîne b du TCR ou Tdt (désoxynucléotidyltransférase terminale, qui intervient dans la diversification de la région DJ de la chaîne lourde des Ig et du récepteur des cellules T [TCR] (T cell receptor)).

Le CD3 membranaire apparaît après la 10^e semaine de gestation.

De 8 à 9 semaines les précurseurs des LT du foie fœtalensemencent le thymus et n'expriment aucun TCR, à partir de 9 semaines et demi, 90 % de ces cellules expriment un TCR.

À partir de 12 à 14 semaines avant la naissance, la muqueuse intestinale fœtale présente des cellules T détectables dans la lamina propria et l'épithélium de l'intestin. Un peu plus tard vers 18-24 semaines on trouve des LT CD45RA+ dans les nœuds lymphatiques et dans la rate (Holt & Jones, 2000).

1.1.3. Le système immunitaire durant la période néonatal

La susceptibilité accrue aux maladies infectieuses est une caractéristique de la période néonatale de la vie qui est généralement attribuée à une relative immaturité du système immunitaire(Papaioannou et al., 2019).

Revue de la littérature

Après la naissance et au cours de leurs premiers mois de vie, les nouveau-nés humains ne sont pas encore équipés d'un système immunitaire complètement mature (Albrecht & Arck, 2020).

Le fœtus est soudain retiré d'un environnement intra-utérin protégé qui est aquatique, chaud et presque stérile, à un monde extérieur sec, froid et chargé de nouveaux antigènes et bactéries intestinales rendant ainsi le nouveau-né très sensible aux infections.

On estime que 40% des 3 millions de décès néonataux dans le monde sont dus à des infections (Yu et al., 2018) (Basha et al., 2014).

1.1.3.1. L'immunité innée néonatale

Le système immunitaire innée est la première ligne de défense de l'hôte (Yu et al., 2018), qui se compose principalement de ligne de défense externe empêchant la pénétration des agents infectieux dans l'organisme. Il est constitué de barrière physique (la peau et la muqueuse) et de barrière chimique tels que le mucus, la salive...

Et de ligne de défense interne empêchant la prolifération des agents infectieux qui ont réussi à pénétrer dans l'organisme. Il est constitué de plusieurs cellules (APC, polynucléaire...) et de plusieurs types de protéines tels que les cytokines, le système du complément...). (*Fonctionnement du système immunitaire - Immunologie de la vaccination - Professionnels de la santé - MSSS, s. d.*)

- **Les barrières physiques**

Parmi les composants du système immunitaire nous avons les barrières physiques dont la peau en fait partie, celle-ci contient des macrophages et des cellules dendritiques qui agissent comme première ligne de défense de l'organisme, et qui reconnaissent le pathogène une fois sous la peau puis s'activent et sécrètent des cytokines pro- inflammatoire pour le recrutement d'autres cellules immunitaires (Yoon, 2010).

- La peau

Dès la naissance la peau et l'intestin sont colonisés par de différents microorganismes qui réveillent directement des mécanismes de défense de la peau et qui sont le vernix caseosa, un revêtement cireux sur les nouveau-nés qui est sécrété par les glandes sébacées fœtales, contient des lysozyme, α -defensins, l'ubiquitine et le psoriasine, ainsi que les acides gras libres antimicrobiens qui peuvent agir en synergie avec les cellules immunitaires pour tuer les microorganismes.

Revue de la littérature

Dans l'ensemble, il est évident que la peau du nouveau-né est initialement couverte avec un bouclier microbicide de surface pour la transition à la vie extra-utérine (Levy, 2007).

- Les muqueuses

Selon le compartiment de l'organisme, on trouve plusieurs types de muqueuses : intestinale, nasale, buccale..., la muqueuse recouvre la paroi interne des organes qui sont en contact avec le milieu extérieur ainsi que de diverses cavités naturelles externes de l'organisme (*Muqueuse (utérine, nasale, intestinale)*, 2019)

La muqueuse doit en même temps tolérer les antigènes environnementaux inoffensifs et développer des réponses immunitaires contre les microorganismes pathogènes (Torow et al., 2017).

L'intestin du nouveau-né est inoculé avec le microbiote commensal de l'environnement qui se multiplie et se peuple en quelques jours. Les nouveau-nés sont protégés par des anticorps maternels à la surface des muqueuses comme les IgA qui protègent l'intestin de l'installation des bactéries commensales sur l'épithélium intestinal néonatal.

Les IgA apparaissent dans la sécrétion muqueuse 1 semaine après la naissance puis se transforme en IgA sécrétoires (Kumar & Bhat, 2016).

Certains types de récepteurs à la surface des muqueuses intestinales servent de récepteurs de reconnaissance des pathogènes dans le système immunitaire inné (Yoon, 2010).

- Les cellules immunitaires innées néonatales

Les cellules immunitaires innées se composent de granulocytes (principalement des neutrophiles), de cellules présentatrices d'antigène (APC), de cellules Natural Killer (NK) et de cellules $\gamma\delta$ -T.

Ces cellules sont immédiatement disponibles pour tuer efficacement un large éventail d'agents pathogènes, étant donné l'exposition limitée aux antigènes intra-utérin et l'immaturation de la réponse immunitaire adaptative chez les nouveau-nés. La réponse immunitaire innée est la plus exploitée dans la période néonatale pour se protéger contre l'infection (Basha et al., 2014).

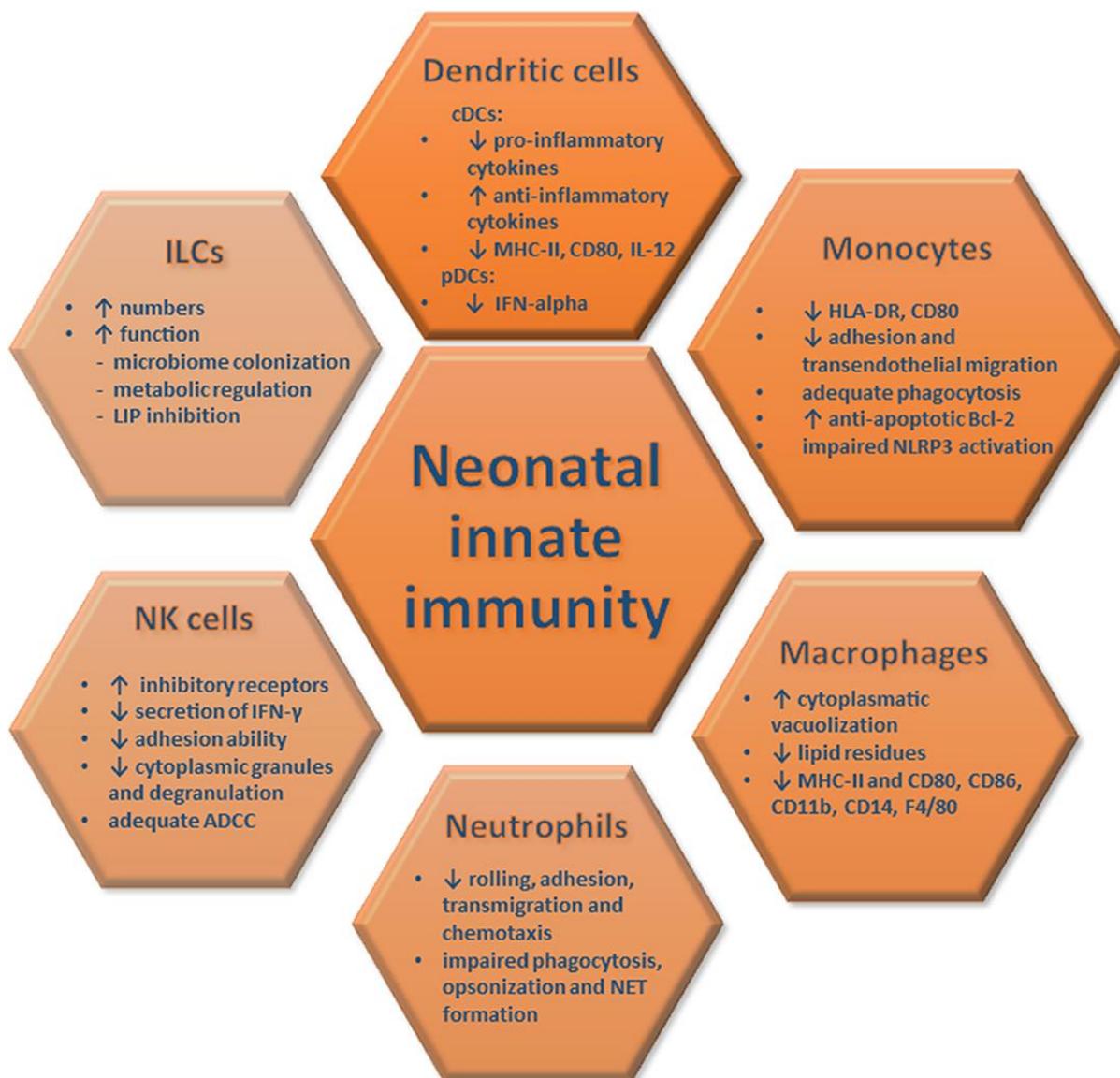


Figure 1.2 les caractéristiques fonctionnelles et quantitatives des cellules immunitaires innées en comparant avec les cellules adultes.(Tsafaras et al., 2020)

❖ Les neutrophiles

Les neutrophiles sont des cellules polymorphonucléaires (PMNs), ce sont les premières cellules intervenant dans l'inflammation(Lawrence et al., 2018).

Les neutrophiles néonataux présentent des déficits tant quantitatifs que qualitatifs(Levy, 2007).

De 24 à 72h après la naissance les neutrophiles augmentent puis se stabilisent après une semaine.

Lors d'une infection chez le nouveau-né, le nombre de polymorphonucléaires diminue dans la moelle osseuse pendant que les neutrophiles immatures sont libérées, ceux-ci n'ont pas la capacité de migration, de phagocytose, et de digestion des

Revue de la littérature

agents microbiens, ainsi qu'une faible expression des molécules d'adhésion comme L-selectine et CD11b/CD18 (Mac-1), en plus de la chimiotaxie et de la diapédèse qui sont diminuées (Kumar & Bhat, 2016).

Les neutrophiles ingèrent, par phagocytose, et tuent les pathogènes en libérant des enzymes de leurs granules cytoplasmiques (Melville & Moss, 2013).

La phagocytose des neutrophiles néonataux est plus réduite à la naissance, puis atteint le niveau des neutrophiles chez les adultes 3 jours après la naissance (Kumar & Bhat, 2016).

Les neutrophiles néonataux ont des capacités antibactériennes très faibles, grâce à leur expression réduite de TLR4, et sont défectueux dans la fabrication des Neutrophils Extracellular Traps (NETs), composés de granules et de constituants nucléaires utilisés par les neutrophiles pour tuer les bactéries extracellulaires (Basha et al., 2014).

❖ Les monocytes et macrophage

Lors de la période néonatale les monocytes se trouvent en grande quantité dans le sang avec une expression de CD14+ et CD16+ et une faible expression de HLA-DR, CD80 durant les premiers mois puis l'exposition aux LPS augmente progressivement l'expression de ces molécules entre le 6^e et le 9^e mois après la naissance, et augmente aussi l'expression du TLR4.

La migration, le chimiotactisme, l'extravasation et la phagocytose sont atténués, ainsi une variable expression des molécules d'adhésion (Kumar & Bhat, 2016).

Les monocytes sont des cellules sanguines phagocytaires qui se différencient en macrophages ou en DC dans les tissus, ils ont des mécanismes bactéricides et sont impliqués dans la présentation d'antigènes aux cellules T (Melville & Moss, 2013).

Les monocytes deviennent des macrophages en traversant les capillaires sanguins et s'installent dans les tissus (Kumar & Bhat, 2016).

Les macrophages néonataux augmentent leurs vacuoles cytoplasmiques, et réduisent l'expression des résidus lipidiques CD11b, CD14 et F4/80, le complexe d'histocompatibilité CMH-II, les molécules d'adhésion CD80/CD86 sont aussi réduits.

Cependant, lors de la rencontre avec un agent pathogène, ils produisent des quantités abondantes d'IL-6 et de CCL2/3/4.

Les réponses phagocytaires des macrophages néonataux sont normaux et semblables à celles des adultes (Tsafaras et al., 2020).

Revue de la littérature

❖ Les cellules Natural killer (NK)

Le nombre de cellules NK augmente pendant la gestation, atteignant leur maximum à la naissance (Tsafaras et al., 2020).

Chez le nouveau-né Les niveaux de cellules NK sont élevés dans le cordon ombilical, et rapidement diminués au cours des prochains jours, suivis d'un déclin graduel durant l'enfance, atteignant les niveaux d'âge adulte à 5 ans.

Les cellules NK activées par des APC, celles-ci secrètent des cytokines, principalement IFN- γ et facilitent la protection contre les pathogènes en tuant les cellules infectées.

Il existe deux sous-ensembles matures fonctionnellement distincts de cellules NK, CD56bright CD16 qui se trouve principalement dans les nœuds lymphatiques, celles-ci secrètent des niveaux élevés de cytokines et ont une faible activité cytotoxique, et CD56dim+CD16+ sont principalement des cellules effectrices cytotoxiques qui infiltrent les tissus enflammés.

La fonction de la cellule NK est régulée par la diversité des récepteurs d'activation et d'inhibition présents sur sa surface cellulaire, or les cellules NK retrouvées dans

le sang du cordon ombilical expriment des niveaux plus élevés de récepteurs inhibiteurs CD94/NKG2A et un niveau plus faible du récepteur d'activation NKG2C (Kumar & Bhat, 2016).

❖ Les cellules dendritiques

il a été suggéré que les cellules dendritiques néonatales sont fonctionnellement immatures par rapport à leurs homologues adultes (Papaioannou et al., 2019).

Il existe deux sous-types de cellules dendritiques selon le phénotype, la fonction, et le tissu où elles résident. Les cellules dendritiques néonatales classiques (cDCs) qui recrutent les lymphocytes T, et les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDCs) qui assurent la première ligne de défense contre l'infection virale en secrétant l'IFN I.

Les cellules dendritiques peuvent exister dans les tissus lymphoïdes, non lymphoïdes, et aussi en circulation sanguine.

Il existe dans le cordon ombilical les deux sous types de cellules dendritiques, mais n'ont pas la capacité de produire l'IFN I.

Les (pDCs) néonatales ont une faible expression de molécules d'adhésion CD40, CD80, CD83 et CD86, tandis que l'expression de HLA-DR et CD54 reste comparable aux pDCs adultes.

Les DC néonatales classiques (cDCs) sont moins efficaces dans la présentation antigénique et produisent moins d'IL12. Une fois stimulées avec un agent

Revue de la littérature

pathogène, elles secrètent IL-12p40/70 une cytokine vitale pour le recrutement d'une réponse Th1(Kumar & Bhat, 2016).

❖ Les cellules lymphoïdes innées (ILC)

Les cellules lymphoïdes innées occupent l'intersection clé entre l'immunité adaptative et innée(Yu et al., 2018).

Ils se caractérisent par la libération de cytokines associées aux cellules Th et par l'absence de récepteurs spécifiques à l'antigène, ils font partie des réponses précoces lors d'une infection ou une inflammation, ces fonctions immunitaires augmentent pendant la petite enfance en contribuant à la formation du tissu lymphoïde et à l'homéostasie intestinale en régulant l'installation du microbiome et des processus métaboliques. Il existe trois sous-groupes de cellules lymphoïdes innées ILC1, ILC2, ILC3 en fonction de leurs cytokines secrétées et de leurs facteurs de transcription(Tsafaras et al., 2020).

Les ILC1 expriment le CD127 et secrètent différentes cytokines telles que le TNF α et de l'IFN γ (Yu et al., 2018).

L'épithélium buccal du nourrisson humain présente une prédominance d'ILC2 qui produisent des cytokines Th2, importantes pour la défense contre les bactéries extracellulaires et les parasites.

Les ILC3 inhibent la prolifération des LT provoquée par la lymphopénie, la destruction des tissus et la perte de la diversité des récepteurs des cellules T(Tsafaras et al., 2020).

❖ Le système du complément

Le système du complément a un rôle important dans la susceptibilité aux infections bactériennes(McGreal et al., 2012).

Les nouveau-nés normaux présentent des taux de complément inférieurs à ceux des adultes(Drew & Arroyave, 1980).

Le sous-développement du système du complément du nouveau-né se traduit par une capacité bactéricide réduite, un chimiotactisme altéré, un recrutement moindre des leucocytes sur les sites d'infection et une faible capacité phagocytaire (opsonisation)(Kumar & Bhat, 2016).

L'activité totale du complément (CH50) et les niveaux de certains composants des voies classiques (C1q, C4, C3) et alternatives (facteur B et properdine) ont été déterminés chez des nouveau-nés non infectés avec un taux supérieur à celui des nouveau-nés infectés, les différences sont dues au développement et non à l'activation du système du complément.

Les taux du complément étaient plus faibles chez les nourrissons infectés, ce qui est dû à l'activation du système du complément, puisque des produits de

Revue de la littérature

séparation C3 sont présents chez eux. En raison de l'incidence élevée des produits fractionnés chez les nourrissons infectés, l'incorporation d'un test permettant de déterminer leur présence pourrait être utile pour diagnostiquer la présence d'une infection chez les nouveau-nés(Drew & Arroyave, 1980).

❖ **Pattern recognition receptor (PRR)**

Les PRR sont des récepteurs de reconnaissance des pathogènes, ils peuvent être solubles ou présents à la surface des cellules immunitaires innées, ils peuvent reconnaître les PAMPs et les DAMPs en déclenchant des réponses pro-inflammatoires et antimicrobiennes par l'activation de diverses voies de signalisation.

Les récepteurs Toll Like Receptor (TLR) sont les plus étudiés parmi les PRR et jouent un rôle important dans la reconnaissance des pathogènes et dans la lutte contre les maladies infectieuses. Les nouveau-nés présentent une diminution de la réponse TLR et de la production de cytokines(Kumar & Bhat, 2016).

1.1.3.2. L'immunité adaptative

❖ **Les lymphocytes T néonataux**

Les lymphocytes T sont présents en deux sous-types selon l'expression des molécules de surfaces soit γ/δ ou α/β .

Les cellules qui expriment un TCR γ/δ ne migrent pas vers le thymus pour la maturation, ces cellules jouent un rôle important dans la protection contre les infections causées par des microbes au début du développement, elles interviennent aussi dans la stimulation des cellules dendritiques à produire des cytokines et des chimiokines pour aboutir à l'activation du système immunitaire adaptatif(Basha et al., 2014).

Les cellules qui expriment un TCR α/β sont générées depuis le thymus par une série d'évènements aboutissant à une population TCR+ engagée dans la lignée CD4 ou CD8 capables de reconnaître l'antigène, Les cellules LT sortent d'abord du thymus dans un état immature et nécessitent environ trois semaines pour leur maturation(Fink, 2013).

❖ **Les cellules T CD4 néonatales**

Les lymphocytes T CD4+ produisent des niveaux élevés d'IL-4 et d'IL-13, d'où la polarisation vers le profile Th2.(Zaghouani et al., 2009) et de faibles concentrations de cytokines menant vers le profile Th1 (IFN- γ , IL-2, et TNF- α)(Basha et al., 2014) cette polarisation vers Th2 se reflète au niveau de la structure de la chromatine, car le locus des cytokines Th2 est hypo-méthylé et favorable à une transcription rapide.

Revue de la littérature

Des études récentes menées par Yoshimoto et al montrent que le profil épigénétique du locus Th2 subit des modifications dans les cellules de la lignée T à partir du milieu de la gestation du fœtus et se prolonge tout au long de la première semaine de vie.

Plusieurs études ont également montré que les signaux co-stimulateurs environnementaux in utero influencent la balance Th1/Th2 et établissent des profils génomiques spécifiques à un sous-ensemble à un stade précoce du développement du système immunitaire. En outre, des études menées sur des souris infectées par le VRS ont également démontré que les compléments alimentaires, les galacto-oligosaccharides et les fructo-oligosaccharides, contribuent à un changement Th1/Th2 accéléré du système immunitaire néonatal en réduisant les cellules T CD4+ à cytokine Th2 spécifiques du VRS dans les poumons et en augmentant les cellules T CD4+ produisant de l'IFN- γ (Basha et al., 2014).

❖ Les cellules T CD8 néonatales

Les cellules T CD8+ néonatales sont déficientes dans leur ampleur et leur fonctionnalité, et cela est due à une faible production de IL-12 par les CPA néonatales par rapport aux CPA adultes (Basha et al., 2014).

L'activation des lymphocytes T CD8(+) néonataux est significativement altérée par rapport à celle des adultes. Des études récentes ont démontré que l'interleukine IL-12 est nécessaire comme troisième signal, en plus de l'antigène et de la co-stimulation, pour autoriser la différenciation des lymphocytes T CD8(+) naïfs. Les lymphocytes T CD8+ néonataux humains actifs produisent de l'interféron- γ et du granzyme B intracellulaire et ne sont cytotoxiques qu'en présence d'IL-12 (Mj & Dj, 2010).

❖ Les cellules Th17 néonatales

Les cellules Th17 humaines proviennent de l'activité combinée des interleukines l'IL-1 β et de l'IL-6 sur les lymphocytes T CD4+ naïfs ou mémoire. Ces cellules expriment un facteur de transcription différent de ceux des cellules Th1 et Th2, le récepteur orphelin lié à l'acide rétinoïque γ t (ROR γ t). Dans une autre étude il a été rapporté que l'IL-1 β et l'IL-6 régulaient à la hausse l'expression de ROR γ t. Les cellules Th17 expriment CD161+ et ont un rôle important dans les infections antibactériennes et antifongique dans les barrières épithéliales (Cosmi et al., 2008).

Ces cellules secrètent IL-17A et IL-17F ainsi que le IL-21 et IL-22. Il a été démontré que les cellules Th17 sont très faibles ou absentes dans les premiers jours de la vie du nouveau-né, alors qu'elles jouent un rôle important dans

Revue de la littérature

l'immunité néonatale contre les infections aux espèces bactériennes *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Salmonella*, et *Candida*.

Les recherches suggèrent que l'absence des Th17 néonatales pourrait être due à des niveaux significativement plus faibles d'ARNm RORC entraînant une production réduite du facteur de transcription ROR γ T. Et cela peut aider à surmonter les réponses inflammatoires et les réactions immunitaires indésirables contre les agents microbiens commensaux au cours des premières étapes du développement du répertoire des cellules T (Basha et al., 2014).

❖ Les cellules Treg néonatales

Les cellules T naïves traitées au TGF- β et l'IL-2 se différencient en cellules Treg Foxp3+. Les Treg qui expriment le CD4, CD25 et Foxp3, maintiennent l'autotolérance immunologique et régulent négativement diverses réponses immunitaires. Les Tregs sont présents en grande quantité dans le sang du cordon ombilical humain (~12% des cellules T CD4+) et dans les ganglions lymphatiques néonataux avec un taux de (~8%). Les cellules Treg fœtales humaines reflètent une plus grande proportion de cellules T fœtales naïves à se différencier en Treg en réponse aux antigènes maternels qui traversent le placenta. Il a été démontré que les cellules T naïves non différenciées néonatales humaines (CD4+CD8-Foxp3-) ont un mécanisme intrinsèque par défaut pour devenir des cellules Treg en réponse à la stimulation du TCR, se différenciant en cellules Treg CD4+Foxp3+ et suppriment les réponses immunitaires (Basha et al., 2014).

❖ Les lymphocytes B néonataux

L'immunité humorale fait intervenir les cellules B, qui reconnaissent les molécules pathogènes entières par le biais d'anticorps liés à la membrane, notamment les IgM, IgG, IgA et IgE. Les immunoglobulines IgM et IgD sont coexprimées sur les cellules B naïves, lors de l'activation, les cellules B changent de classe pour exprimer un autre isotype d'anticorps et perdent l'expression de l'IgD. Les cellules B, lorsqu'elles sont activées, sécrètent des anticorps pour combattre l'agent pathogène par opsonisation. Chez les nouveau-nés, la capacité à changer de classe est réduite, ce qui fait que les cellules B sécrètent principalement des anticorps IgM. Le changement de classe des cellules B est facilité par l'activation des cellules B dépendant des cellules T, par la liaison du CD40 et du CD40L (ligand du CD40). Les cellules T néonatales ont une expression réduite de CD40L, même lorsqu'elles sont activées, ce qui entraîne une production réduite d'anticorps IgG et IgA par les cellules B néonatales par rapport aux cellules B adultes (Melville & Moss, 2013).

Revue de la littérature

1.2. L'allaitement et le système immunitaire du nouveau-né

1.2.1. Généralités

Le lait maternel humain est considéré comme la nutrition optimale pour les nourrissons, en fournissant des nutriments essentiels et une large gamme de composés bioactifs, ainsi que son propre microbiote (Boix-Amorós et al., 2016).

Le lait maternel est proposé pour promouvoir la programmation immunologique des nourrissons grâce à la délivrance de microbes viables (Smilowitz et al., 2013).

L'établissement du microbiome du nourrisson a des implications tout au long de la vie sur la santé et l'immunité. Le microbiote intestinal des individus allaités par rapport aux individus non allaités diffère pendant la petite enfance ainsi qu'à l'âge adulte. Le lait maternel contient une population diversifiée de bactéries, mais on sait peu de choses sur le transfert vertical de bactéries de la mère à l'enfant par l'allaitement. (*Pannaraj : Association entre les bactéries du lait maternel... - Google Scholar*, s. d.)

Des études utilisant le lait humain ont montré qu'il contient des cellules immunomodulatrices et des cytokines qui protègent les nouveau-nés et les nourrissons des infections respiratoires telles que la bronchiolite à virus syncytial respiratoire (VRS) et les allergies. Le lait humain contient également de la lactoferrine, une glycoprotéine liant le fer qui est importante pour les défenses immunitaires innées à la naissance, car elle présente une activité antimicrobienne à large spectre et prévient les infections fongiques invasives (Basha et al., 2014).

1.2.2. Les composants du lait maternel

Le lait maternel est un fluide biologique dynamique dont la composition change au cours de la lactation pour répondre aux besoins du nourrisson en croissance.

Il est composé d'une quantité adaptée de nutriments et de composés bioactifs pour fournir une nutrition complète au nourrisson en développement ainsi que de bactéries bénéfiques qui protègent les systèmes immunitaires vulnérables contre les maladies (**Figure 1.3**)

Revue de la littérature

Les cellules, les microbes et les facteurs bioactifs rendent le lait vivant, et les interactions du lait humain avec son hôte naturel, le nourrisson, créent une relation symbiotique commensale (Cacho & Lawrence, 2017).

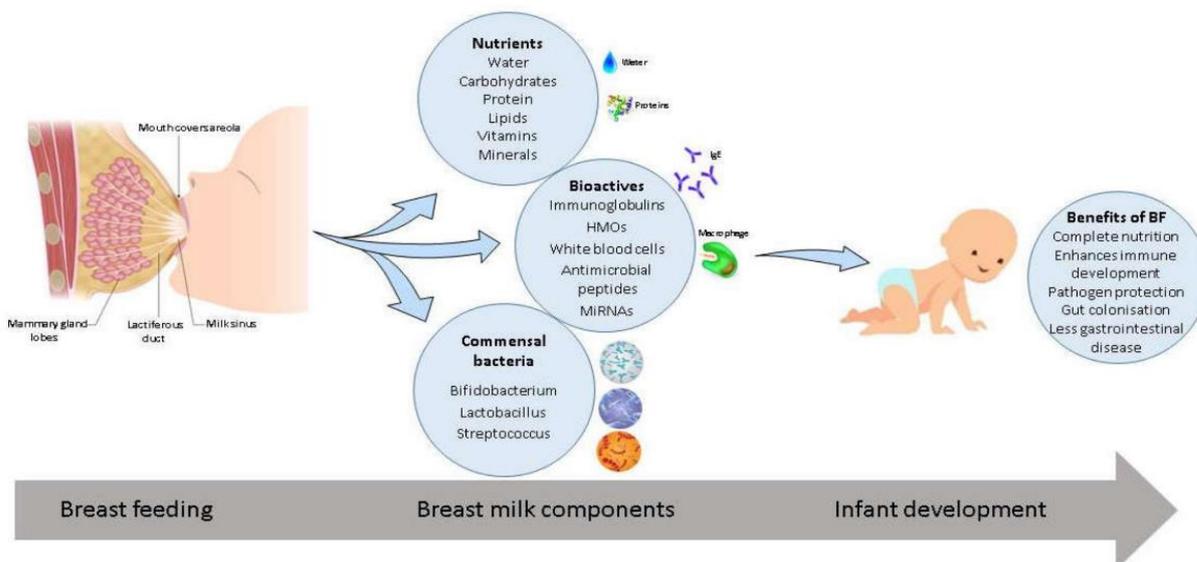


Figure 1.3 composition du lait maternel et avantage de l'allaitement dans le développement du système immunitaire et une nutrition complète du nourrisson (Lyons et al., 2020a).

❖ Les macro et micronutriments

Le lait humain change de composition du colostrum au lait de transition au lait mature au cours de la lactation. Le colostrum, le premier liquide produit par les mères après l'accouchement, se produit en petites quantités au cours des deux à quatre premiers jours. Le colostrum est riche en protéines de lactosérum et en minéraux, cependant, il contient des niveaux inférieurs de lactose et de graisses et certaines vitamines par rapport au lait mature. Bien qu'il ait des niveaux plus élevés de chlorure, de sodium et de magnésium, il a des niveaux inférieurs de calcium et de potassium par rapport au lait mature.

Le lait de transition apparaît entre 1 et 2 semaines après l'enfantement, ces composants nutritionnels sont les mêmes que ceux du colostrum et répondent aux besoins du développement du nouveau-né (Lyons et al., 2020b).

Le lait mature se présente après 2 semaines, sa composition en nutriments est comparable au colostrum et au lait de transition, mais il existe une différence dans les concentrations. La teneur en protéines est nettement plus élevée ainsi que la teneur en glucides, alors que la teneur en matières grasses n'est pas constante

Revue de la littérature

pendant la lactation, elle varie et augmente au cours de chaque allaitement(Jenness, 1979).

❖ Les composants bioactifs du lait maternel

Le lait maternel contient des composants bioactifs et des facteurs immunitaires tels que les anticorps, les immunoglobulines, la lactoferrine, le lysozyme, les peptides antimicrobiens, les facteurs de croissance, les globules blancs, les microARN et les oligosaccharides du lait humain (HMO) qui jouent un rôle vital dans la stimulation du développement du système immunitaire du nourrisson et dans la défense contre les agents pathogènes. Les immunoglobulines, les cytokines et les cellules immunitaires sont abondantes dans le colostrum par rapport au lait mature. Ces composés bioactifs varient au cours de la lactation(Lyons et al., 2020a).

❖ Les Oligosaccharides du lait maternel

C'est le troisième composant le plus abondant du lait maternel, après le lactose et les lipides, qui servent à nourrir les communautés bactériennes dans le tractus gastro-intestinal du nourrisson, donc ils ont un rôle de prébiotiques.

Ces HMO sont des glycanes complexes, qui stimulent les cellules immunitaires, et protègent l'épithélium intestinal de l'invasion des agents pathogènes(Lyons et al., 2020a).

1.2.3. L'immunité intestinale néonatale

À la naissance, l'intestin néonatal a soudainement deux nouvelles tâches : nutritive et défensive, les deux sont essentielles à la survie(Lyons et al., 2020b).

L'immunité intestinale néonatale peut être modifiée par l'allaitement, par l'immunomodulation des cellules immunitaires dans les cas des infections infra-cliniques en stimulant progressivement la mémoire immunologique et en réduisant l'inflammation(Levy, 2007).

Le lait maternel contient divers facteurs immunologiques, et des molécules immunitaires innées comme les protéines et les peptides antimicrobiens, la lactoferrine et le lysozyme(Yoon, 2010).

1.2.3.1. Le microbiote intestinal néonatal

L'intestin néonatal est stérile et doit cultiver sa propre flore microbienne(Yu et al., 2018).

le premier microbiote intestinal néonatal est dérivé de la communauté microbienne urogénitale de la mère qui est transmise au nouveau-né pendant la naissance(Torow et al., 2017).

Revue de la littérature

Le microbiote intestinal est complètement différent dans sa composition entre le nouveau-né et l'adulte.

On estime que les nourrissons allaités consomment jusqu'à 8×10^5 bactéries par jour considérées comme des probiotiques, le lait maternel étant la deuxième source intégrale de microbes pour le nourrisson, après le canal de naissance chez les nourrissons nés par voie vaginale (Lyons et al., 2020a).

1.2.3.2. La contribution du lait maternel à l'immunité intestinale

De multiples aspects de la reconnaissance immunitaire innée et adaptative et de la fonction effectrice, diffèrent dans la muqueuse de l'intestin entre le nouveau-né et l'adulte, bien évidemment la composition du microbiote, la composition cellulaire et la maturation fonctionnelle de la barrière épithéliale. Le rôle du lait maternel est de combler ces différences en apportant un grand nombre de facteurs bioactifs non nutritifs tels que les immunoglobulines (IgA, IgG) qui offrent une protection efficace contre les maladies infectieuses courantes telles que le rotavirus. Ainsi que les facteurs de croissance, les hormones, les cellules maternelles, les cytokines, les peptides antimicrobiens et les oligosaccharides complexes tels que le lysozyme, la lactoferrine et les mucines, modulent la signalisation immunitaire innée et influencent le développement de l'interaction hôte-microbe en compensant la production réduite de mucus et le spectre plus restreint de peptides antimicrobiens sécrétés chez le nouveau-né (Torow et al., 2017).

1.2.4. Le système immunitaire d'un nouveau-né allaité

Le système immunitaire du nouveau-né est immature, pour sa protection contre l'envahissement des agents étrangers, le colostrum lui fournit des anticorps sécrétoires IgA et autres composants bioactifs qui agissent comme anti-inflammatoires et soutiennent le système immunitaire du nourrisson.

Les composants du lait maternel changent à travers le temps selon le développement du nourrisson et continue de s'adapter extraordinairement à l'ontogenèse et aux besoins immunitaires et nutritionnels du nouveau-né (Palmeira & Carneiro-Sampaio, 2016).

1.2.4.1. L'immunité innée d'un nouveau-né allaité

❖ Barrières chimiques de l'immunité innée

Le tractus gastro intestinal est protégé par une couche de mucus qui neutralise les microorganismes et bloque leur contact avec les cellules épithéliales. Le lait maternel ajoute une autre couche protectrice à la couche muqueuse innée grâce

Revue de la littérature

aux oligosaccharides qui fonctionnent en se liant directement aux agents pathogènes et en tant que prébiotiques facilitant l'établissement d'un microbiome infantile sain (Cacho & Lawrence, 2017).

❖ Les cellules de l'immunité innée

L'intestin du nouveau-né est constitué de cellules épithéliales ayant des jonctions serrées, les cellules caliciformes spécialisées, les cellules de Paneth et les microplis, la lamina propria et les plaques de Peyer avec les macrophages, les neutrophiles et les cellules dendritiques. Ces cellules de l'immunité innée stimulent l'immunité adaptative (Cacho & Lawrence, 2017).

Le lait maternel contient plusieurs cellules innées : les neutrophiles, les macrophages, les lymphocytes, les cellules souches, les cellules épithéliales et les microbes. Un nouveau-né ingère environ 10^8 cellules maternelles par jour, dont 80 % sont des macrophages, provenant des monocytes du sang périphérique maternel, probablement d'origine gastro-intestinale, en cas d'infection chez la mère ou le nourrisson, ce nombre de cellule transféré augmente. Ces cellules développent la maturation du système immunitaire néonatal (Yu et al., 2018).

1.2.4.2. L'immunité adaptative d'un nouveau-né allaité

A la naissance, les cellules T CD4 + et T CD8 + immatures sont abondantes dans les plaques de Peyer du nourrisson.

Les leucocytes présents dans le lait maternel comprennent, 80 % des cellules myéloïdes et 20 % lymphoïdes, ce têt de cellules est comparable aux leucocytes du sang périphérique, ces leucocytes sont présents dans les tissus lymphoïdes muqueux du nouveau-né.

L'origine des lymphocytes du lait, provient des plaques de Payer maternelles. Dans les plaques de Peyer d'un nourrisson allaité, la plupart des cellules d'origine maternelle sont des lymphocytes CD8+ exprimant le CCR9 la molécule du homing intestinal et sont deux à quatre fois plus efficaces dans la production du TNF α , d'IFN γ et d'IL18. (Palmeira & Carneiro-Sampaio, 2016) (Yu et al., 2018).

1.2.5. Le lait maternel et son effet protecteur à long terme

De nombreuses études récentes ont examiné le rôle possible de l'allaitement maternel sur le risque de développer de nombreuses maladies courantes dans lesquelles l'inflammation joue un rôle central dans la pathogenèse. Il existe une grande variété de composants du lait qui affectent le développement et la fonction du système immunitaire et qui pourraient exercer cet effet, comme cela a déjà été démontré pour les maladies allergiques, certains montrent une protection,

Revue de la littérature

d'autres non. Cet effet protecteur à long terme peut également être observé dans des études épidémiologiques qui suggèrent que le lait humain diminue le risque de développement de maladies auto-immunes telles que le diabète sucré de type 1 et 2, la polyarthrite rhumatoïde, la maladie coéliquaue, la colite ulcéreuse, et la maladie de Crohn. Certaines études indiquent que l'allaitement a un effet protecteur contre les maladies vasculaires chroniques, y compris l'hypertension, l'obésité et/ou la résistance à l'insuline. Une méta-analyse a montré que l'allaitement protège contre les tumeurs infantiles telles que la leucémie lymphoblastique aiguë, la maladie de Hodgkin et le neuroblastome.(Palmeira & Carneiro-Sampaio, 2016).

1.3. Phagocytose

1.3.1. Définition

La phagocytose est un processus cellulaire permettant d'ingérer et d'éliminer des particules d'un diamètre supérieur à 0,5 μm , notamment des micro-organismes, des substances étrangères et des cellules apoptotiques, ainsi la phagocytose devient essentiel non seulement pour l'élimination microbienne mais aussi pour l'homéostasie des tissus(Rosales & Uribe-Querol, 2017). Les macrophages, les neutrophiles, les monocytes, les cellules dendritiques et les ostéoclastes sont des cellules spécialisées appelées phagocytes professionnels qui accomplissent la phagocytose avec une grande efficacité(Uribe-Querol & Rosales, 2020).

1.3.2. Les étapes clés de la phagocytose

I. La détection de la particule à ingérer

La détection de la particule à ingérer est effectuée par les récepteurs exprimés sur les cellules phagocytaires qui activent des voies de signalisation aboutissant à l'initiation de la phagocytose(Uribe-Querol & Rosales, 2020).

II. L'activation du processus d'internalisation

La signalisation déclenchée par l'interaction des récepteurs avec la particule, un changement dans le cytosquelette d'actine se produit conduisant à la formation des pseudopodes qui entoure la particule(Rosales & Uribe-Querol, 2017).

Revue de la littérature

III. Formation du phagosome

Les pseudopodes entourent complètement la particule à ingérer jusqu'à formation d'une vacuole à l'intérieur de la cellule. Cette vacuole contenant la particule est appelée phagosome (Rosales & Uribe-Querol, 2017).

IV. Maturation du phagosome

Le nouveau phagosome à l'intérieur de la cellule transforme sa composition membranaire et son contenu pour devenir une nouvelle vésicule, pour dégrader la particule ingérée. Cette transformation est connue sous le nom de maturation du phagosome les phagosomes fusionnent avec les lysosomes pour devenir des phagolysosomes (Uribe-Querol & Rosales, 2020).

V. Destruction de la particule ingérée

Le phagolysosome est l'organite microbicide fondamental, doté de mécanismes sophistiqués de dégradation des micro-organismes. Tout d'abord, les phagolysosomes sont très acides ($\text{pH}=4,5$) en raison de l'accumulation de nombreuses molécules de V-ATPase sur leur membrane. La membrane des phagolysosomes présente également le complexe NADPH oxydase d'après la **(figure 1.4)**, qui est responsable de la production d'espèce d'oxygène réactifs (ROS) dans les phagocytes qui est une substance microbicide très puissante. Le phagolysosome contient plusieurs enzymes hydrolytiques, telles que des lysozymes (Uribe-Querol & Rosales, 2020).

VI. Expulsion de la particule ingérée

Une fois la particule ingérée est dégradée à l'aide d'enzymes hydrolytiques, les peptides issus de la dégradation sont chargés sur des molécules de CMH II puis présentés aux LT pour déclencher une réponse immunitaire spécifique (Gordon, 2016)

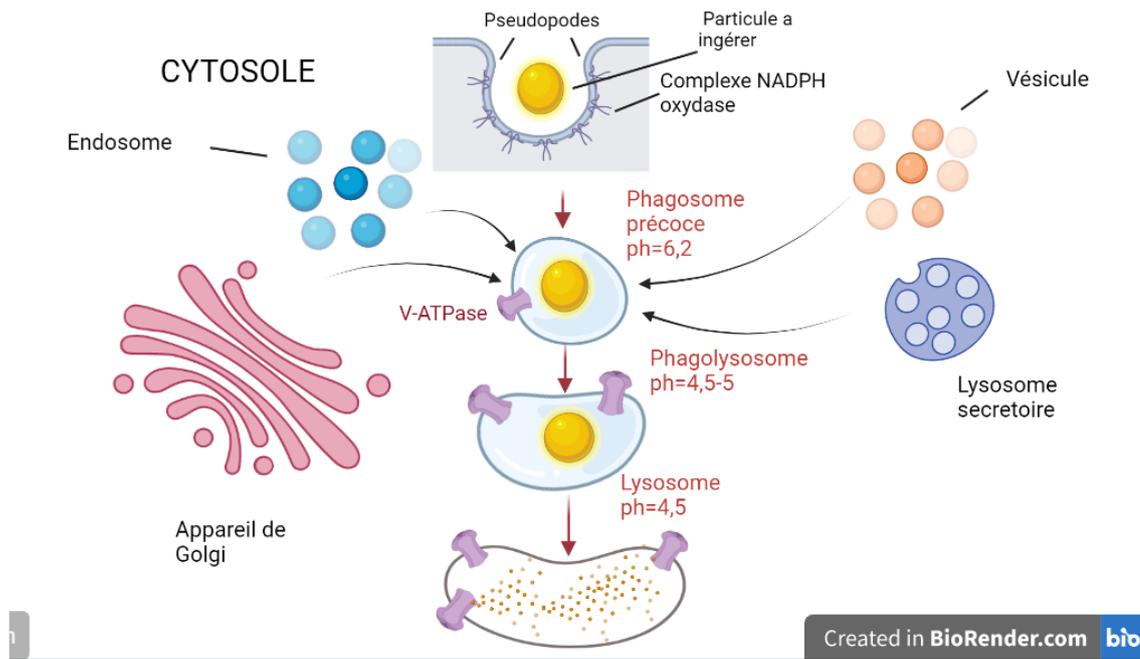


FIGURE 1.4. schéma montrant les étapes clés du phénomène de la phagocytose d'après(Gordon, 2016).

1.3.3. Le rôle du lait maternel dans la phagocytose

Des études utilisant le lait humain ont montré qu'il contient des cellules immunomodulatrices et des cytokines qui protègent les nouveau-nés et les nourrissons contre les infections et les allergies. Le lait humain contient également de la lactoferrine, une glycoprotéine liant le fer qui est importante pour les défenses immunitaires innées de l'hôte à la naissance, car elle présente une activité phagocytaire et antimicrobienne à large spectre et prévient les infections fongiques invasives(Basha et al., 2014)

1.4. Problématique

Depuis tout temps l'allaitement maternel est fortement recommandé par rapport à l'allaitement artificiel en raison de sa composition qualitative et quantitative adaptée aux nouveau-nés qu'il soit prématuré ou à terme, jusqu'à ce qu'il accomplisse à deux ans.

Contenue cette préférence, l'immunité néonatale est immature, qu'elle est renforcée par l'immunité que le lait maternel lui confère.

Les études récentes sont basées sur l'effet clinique des pathologies.

Mais aucune étude comparative entre nouveau-nés à allaitement naturel et artificiel ne s'est approfondie allors jusqu'à la phagocytose, d'où

Revue de la littérature

l'objectif de notre étude, Quels sont les effets de l'allaitement maternel exclusif versus allaitement mixte sur la phagocytose chez les nouveau-nés ?

Objectif

Déterminer l'activité phagocytaire des cellules immunitaires (monocytes et neutrophiles) dans le sang total.

But

Evaluation de la phagocytose dans le sang total des nouveau-nés avant et après l'allaitement maternel et mixte.

CHAPITRE V
CONCLUSION

Conclusion

Conclusion

L'allaitement maternel potentialise le système immunitaire néonatal, compte tenu des résultats obtenus de notre étude sur la phagocytose.

De plus, l'allaitement maternel est associé à une amélioration de l'immunité néonatale en générale et plus précisément du phénomène de la phagocytose chez les nouveau-nés.

Le lait maternel contient des composants bioactifs qui peuvent renforcer les fonctions immunitaires, y compris la phagocytose.

Cependant, davantage de recherches sont nécessaires pour confirmer ces conclusions et en comprendre les mécanismes précis.

Il est donc recommandé d'augmenter la taille de l'échantillon nécessaire à la confirmation de mes résultats et à la compréhension des mécanismes de la phagocytose.

En termes de perspectives, cette étude mérite d'être étendue vu les effets importants de l'allaitement sur la phagocytose qui est nécessaire à l'activité anti-infectieuse et au maintien de l'homéostasie tissulaire.

CHAPITRES VI
BIBLIOGRAPHIE

References

- Albrecht, M., & Arck, P. C. (2020). Vertically Transferred Immunity in Neonates: Mothers, Mechanisms and Mediators. *Frontiers in Immunology*, *11*, 555.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00555>
- Asma, G. E., Langlois van den Bergh, R., & Vossen, J. M. (1984). Development of pre-B and B lymphocytes in the human fetus. *Clinical and Experimental Immunology*, *56*(2), 407-414.
- Basha, S., Surendran, N., & Pichichero, M. (2014). Immune responses in neonates. *Expert Review of Clinical Immunology*, *10*(9), 1171-1184.
<https://doi.org/10.1586/1744666X.2014.942288>
- Boix-Amorós, A., Collado, M. C., & Mira, A. (2016). Relationship between Milk Microbiota, Bacterial Load, Macronutrients, and Human Cells during Lactation. *Frontiers in Microbiology*, *7*. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2016.00492>
- Cacho, N. T., & Lawrence, R. M. (2017). Innate Immunity and Breast Milk. *Frontiers in Immunology*, *8*. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2017.00584>
- Cosmi, L., De Palma, R., Santarlasci, V., Maggi, L., Capone, M., Frosali, F., Rodolico, G., Querci, V., Abbate, G., Angeli, R., Berrino, L., Fambrini, M., Caproni, M., Tonelli, F., Lazzeri, E., Parronchi, P., Liotta, F., Maggi, E., Romagnani, S., & Annunziato, F. (2008). Human interleukin 17-producing cells originate from a CD161+CD4+ T cell precursor. *Journal of Experimental Medicine*, *205*(8), 1903-1916.
<https://doi.org/10.1084/jem.20080397>
- Drew, J. H., & Arroyave, C. M. (1980). The Complement System of the Newborn Infant. *Neonatology*, *37*(3-4), 209-217. <https://doi.org/10.1159/000241276>
- Feyaerts, D., Urbschat, C., Gaudillière, B., & Stelzer, I. A. (2022). Establishment of tissue-resident immune populations in the fetus. *Seminars in Immunopathology*, *44*(6), 747-766. <https://doi.org/10.1007/s00281-022-00931-x>

References

- Fink, P. J. (2013). The biology of recent thymic emigrants. *Annual review of immunology*, 31, 31-50.
- Fonctionnement du système immunitaire—Immunologie de la vaccination—Professionnels de la santé—MSSS*. (s. d.). Consulté 9 mars 2023, à l'adresse <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-immunologie-de-la-vaccination/fonctionnement-du-systeme-immunitaire/>
- Gale, R. P. (1987). Development of the immune system in human fetal liver. In J.-L. Touraine, R. P. Gale, & V. Kochupillai (Éds.), *Fetal liver transplantation* (p. 45-56). Springer Netherlands. https://doi.org/10.1007/978-94-009-3365-1_6
- Gordon, S. (2016). Phagocytosis: An Immunobiologic Process. *Immunity*, 44(3), 463-475. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.02.026>
- Holt, P. G., & Jones, C. A. (2000). The development of the immune system during pregnancy and early life. *Allergy*, 55(8), 688-697. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2000.00118.x>
- Jenness, R. (1979). The composition of human milk. *Seminars in Perinatology*, 3(3), 225-239.
- Kamps, W. A., & Cooper, M. D. (1982). Microenvironmental studies of pre-B and B cell development in human and mouse fetuses. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 129(2), 526-531.
- Kumar, S. K. M., & Bhat, B. V. (2016). Distinct mechanisms of the newborn innate immunity. *Immunology Letters*, 173, 42-54. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2016.03.009>
- Lawrence, S. M., Corriden, R., & Nizet, V. (2018). The Ontogeny of a Neutrophil: Mechanisms of Granulopoiesis and Homeostasis. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 82(1), 10.1128/mnbr.00057-17. <https://doi.org/10.1128/mnbr.00057-17>

References

- Levy, O. (2007). Innate immunity of the newborn: Basic mechanisms and clinical correlates. *Nature Reviews Immunology*, 7(5), Art. 5.
<https://doi.org/10.1038/nri2075>
- Lyons, K. E., Ryan, C. A., Dempsey, E. M., Ross, R. P., & Stanton, C. (2020a). Breast Milk, a Source of Beneficial Microbes and Associated Benefits for Infant Health. *Nutrients*, 12(4), Art. 4. <https://doi.org/10.3390/nu12041039>
- Lyons, K. E., Ryan, C. A., Dempsey, E. M., Ross, R. P., & Stanton, C. (2020b). Breast Milk, a Source of Beneficial Microbes and Associated Benefits for Infant Health. *Nutrients*, 12(4), Art. 4. <https://doi.org/10.3390/nu12041039>
- McGreal, E. P., Hearne, K., & Spiller, O. B. (2012). Off to a slow start: Under-development of the complement system in term newborns is more substantial following premature birth. *Immunobiology*, 217(2), 176-186.
<https://doi.org/10.1016/j.imbio.2011.07.027>
- Melville, J., & Moss, T. (2013). The immune consequences of preterm birth. *Frontiers in Neuroscience*, 7. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2013.00079>
- Mj, M., & Dj, R. (2010). Neonatal CD8+ T-cell differentiation is dependent on interleukin-12. *Human immunology*, 71(12). <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2010.09.004>
- Morelli, S. S., Mandal, M., Goldsmith, L. T., Kashani, B. N., & Ponzio, N. M. (2015). The maternal immune system during pregnancy and its influence on fetal development. *Research and Reports in Biology*, 6, 171-189.
<https://doi.org/10.2147/RRB.S80652>
- Muqueuse (utérine, nasale, intestinale): Définition et rôle.* (2019, juillet 4).
<https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-anatomie-et-examens/2543942-muqueuse-uterine-nasale-intestinale-definition-role/>

References

- Palmeira, P., & Carneiro-Sampaio, M. (2016). Immunology of breast milk. *Revista Da Associacao Medica Brasileira (1992)*, 62(6), 584-593. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.62.06.584>
- Pannaraj: Association entre les bactéries du lait maternel...* - Google Scholar. (s. d.). Consulté 24 mars 2023, à l'adresse https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Association+between+breast+milk+bacterial+communities+and+establishment+and+development+of+the+infant+gut+microbiome&author=P.+S.+Pannaraj&author=F.+Li&author=C.+Cerini&author=J.+M.+Bender&author=S.+Yang&author=A.+Rollie&journal=JAMA+Pediatrics&publication_year=2017&volume=171&pages=647%E2%80%93654&doi=10.1001/jamapediatrics.2017.0378&pmid=28492938
- Papioannou, N. E., Pasztoi, M., & Schraml, B. U. (2019). Understanding the Functional Properties of Neonatal Dendritic Cells: A Doorway to Enhance Vaccine Effectiveness? *Frontiers in Immunology*, 9. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.03123>
- Rosales, C., & Uribe-Querol, E. (2017). Phagocytosis: A Fundamental Process in Immunity. *BioMed Research International*, 2017, 9042851. <https://doi.org/10.1155/2017/9042851>
- Santé immunitaire au naturel pendant la grossesse.* (s. d.). Consulté 26 février 2023, à l'adresse <https://www.avogel.ca/blog/fr/sante-immunitaire-au-naturel-pendant-la-grossesse/>
- Smilowitz, J. T., O'sullivan, A., Barile, D., German, J. B., Lönnerdal, B., & Slupsky, C. M. (2013). The Human Milk Metabolome Reveals Diverse Oligosaccharide Profiles. *The Journal of Nutrition*, 143(11), 1709-1718. <https://doi.org/10.3945/jn.113.178772>

References

- Torow, N., Marsland, B. J., Hornef, M. W., & Gollwitzer, E. S. (2017). Neonatal mucosal immunology. *Mucosal Immunology*, *10*(1), 5-17.
<https://doi.org/10.1038/mi.2016.81>
- Tsafaras, G. P., Ntontsi, P., & Xanthou, G. (2020). Advantages and Limitations of the Neonatal Immune System. *Frontiers in Pediatrics*, *8*.
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2020.00005>
- Uribe-Querol, E., & Rosales, C. (2020). Phagocytosis: Our Current Understanding of a Universal Biological Process. *Frontiers in Immunology*, *11*.
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.01066>
- Ygberg, S., & Nilsson, A. (2012). The developing immune system—From foetus to toddler. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*, *101*(2), 120-127.
<https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2011.02494.x>
- Yoon, H. S. (2010). Neonatal innate immunity and Toll-like receptor. *Korean Journal of Pediatrics*, *53*(12), 985-988. <https://doi.org/10.3345/kjp.2010.53.12.985>
- Yu, J. C., Khodadadi, H., Malik, A., Davidson, B., Salles, É. da S. L., Bhatia, J., Hale, V. L., & Baban, B. (2018). Innate Immunity of Neonates and Infants. *Frontiers in Immunology*, *9*, 1759. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01759>
- Zaghouani, H., Hoeman, C. M., & Adkins, B. (2009). Neonatal immunity: Faulty T-helpers and the shortcomings of dendritic cells. *Trends in immunology*, *30*(12), 585-591.
<https://doi.org/10.1016/j.it.2009.09.002>

References

ANNEXES

Annexes

Annexe A Consentement éclairé.

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SIENTIFIQUE



UNIVERSITE ABOU-BEKR DE TLEMCEN

CENTRE HOSPITALIAIRE ET UNIVERSITAIRE DE TLEMCEN

LABORATOIRE DE RECHERCHE N°51 : Biologie Moléculaire Appliquée et Immunologie

**CONSETEMENT ECLAIRE CONCERNANT UNE ETUDE SUR L'EFFET DE
L'ALLAITEMENT MATERNEL SUR L'IMMUNITE DES PREMATURES.**

CONSETEMENT ECLAIRE

Mr, Mme :

.....

Né(e) le :

.....à

Demeurant à :

.....

J'autorise Melle :.....

1. A recruter mon nouveau né en tant que patient éligible dans cette étude.
2. A prendre tous les renseignements relatifs à son statut nutritionnel.
3. A prélever des échantillons sanguins.
4. A publier les résultats obtenus.

Signature du Tuteur/ Tutrice

Tlemcen, le :

Lu et approuvé

Annexes



وزير التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة أبو بكر تلمسان

المستشفى والمركز الجامعي تلمسان

مختبر البحث رقم 51: البيولوجيا الجزيئية التطبيقية وعلم المناعة

موافقة متعلقة بدراسة عن تأثير الرضاعة الطبيعية على مناعة الأطفال حديثي الولادة

السيد (ة):

.....

المولود (ة): ب:

.....

القطن ب:

.....

انا أوافق

- 1) لتسجيل طفلي كمريض مؤهل في هذه الدراسة.
- 2) لأخذ جميع المعلومات المتعلقة بالحالة الغذائية.
- 3) لالتقاط جميع العينات اللازمة لطفلي لدراستهم.
- 4) لنشر النتائج التي تم الحصول عليها.

توقيع الوصي (ة)

تلمسان
في:

تمت قراءته والموافقة عليه

Annexes

Annexe B Questionnaire 1

Fiche de renseignements

- Nom :
- Date de naissance :
- Taille :
- Terme : SA
- Le périmètre crânien (PC) :

Prénom :

Age :

Poids :

Absar : /10

- Sexe :

Féminin	Masculin
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Informations sur la mère :

- Nom :
- Numéro de téléphone :
- Maman a une/des maladies :

Prénom :

- Maman sous traitement :

NON	OUI
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Le traitement :

- Grossesse :

Normale gestationnel	Diabète gestationnel	hypertension
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
- Accouchement :

Annexes

Annexe C Questionnaire 2

Fiche de renseignements

Post-questionnaire

- Nom : Prénom :
- Date de naissance : Age : par jours
- Taille : Poids :
- Le périmètre crânien (PC) :

- Allaitement :

Maternel	Artificiel	Mixte
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

- Lait artificiel :

Lait 1ere âge	Lait pré
<input type="text"/>	<input type="text"/>

- Allaitement mixte :
 - Quantité du LA /jr : fois/jr.
 - Quantité/biberon : cuillère / ml biberon.

- Autre aliment que le lait :
 - Fréquence :
 - Quantité :

- Médicament :

- Bébé malade au cours des 20 derniers jrs :

OUI	NON
<input type="text"/>	<input type="text"/>

- | | |
|----------------------|----------------------|
| Infection | Autre maladie |
| <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| Traitement : | Traitement : |

- Information sur la mère allaiter :
 - Traitement (antibiotique) :

