

TLEMCEM

N° d'ordre



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

BEKHTI RACHIDA

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En Immunologie

Intitulé

**L'effet de l'allaitement maternel sur les biomarqueurs de burst respiratoire
H₂O₂, NO de nouveau-né**

Soutenu le 27 juin 2023, devant le jury composé de

Président	ARIBI Mourad	Professeur	Univ. Tlemcen
Encadreur	BENMANSOUR Souheila Amal	MAA	Univ. Tlemcen
Examinatrice	EI MEZOUAR Chahrazed	MAA	Univ. Tlemcen

27/juin/2023

Résumé

Introduction : L'allaitement maternel est considéré comme un moyen optimal de fournir les nutriments nécessaires au développement des nouveau-nés et de façonner leur système immunitaire. En effet, le système immunitaire d'un nourrisson mûrit en apprenant à combattre les infections. Le lait maternel contient son propre système immunitaire et un large éventail de facteurs solubles et cellulaires, qui facilitent probablement le développement et la maturation immunitaires des nouveaux nés.

Objectif : Comparer les taux de NO et H₂O₂ chez les nouveaux nés allaités exclusivement ou pas à 21 j de vie

Matériel et méthodes : Notre étude s'est concentrée sur deux parties, la première est la prise de sang des nouveau-nés dont l'âge est inférieur à 24 heures, et la seconde est la prise de sang des mêmes nouveau-nés après 21 jours. Le test de burst respiratoire (H₂O₂, NO) a été déterminé sur le sérum puis nous avons lu les densités optiques sur le lecteur de plaque ELISA.

Résultats : Niveau élevé de H₂O₂ chez les nouveau-nés qui ont été allaités naturellement et ceux qui ont reçu un allaitement mixte, mais la différence n'est pas significative et il n'y avait pas de différence dans le niveau de NO chez les nouveaux nés allaités naturellement comparés avec les nouveaux nés qui suivent un allaitement mixte.

Conclusion : Notre travail n'a pas mis en évidence d'effet du mode alimentaire sur le burst respiratoire chez le nouveau-né, cela car nous avons limité par une faible taille d'échantillon.

Mots clés : système immunitaire de nouveau-né, lait maternel, burst respiratoire.

Abstract

Introduction: Breastfeeding is considered an optimal way to provide the nutrients necessary for the development of newborns and to shape their immune system. This is because an infant's immune system matures as it learns to fight infection. Breast milk contains its own immune system and a wide range of soluble and cellular factors, which probably facilitate the immune development and maturation of newborns.

Objective: To compare NO and H₂O₂ levels in exclusively or not breastfed newborns at 21 days of life

Materials and methods: Our study focused on two parts, the first is the blood sampling of newborns whose age is less than 24 hours, and the second is the blood sampling of the same newborns after 21 days. The respiratory burst test (H₂O₂, NO) was determined on the serum then we read the optical densities on the ELISA plate reader.

Results: Elevated level of H₂O₂ in neonates who were naturally breastfed and those who received mixed breastfeeding, but the difference was not significant and there was no difference in the level of NO in the neonates. Born naturally breastfed compare with newborns who follow mixed breastfeeding.

Conclusion: Our work did not show any effect of food mode on respiratory burst in newborns, because we limited by a small sample size.

Keywords: newborn immune system, breast milk, respiratory burst.

ملخص

مقدمة: تعتبر الرضاعة الطبيعية الطريقة المثلى لتوفير العناصر الغذائية اللازمة لنمو الأطفال حديثي الولادة وتشكيل جهاز المناعة لديهم. وذلك لأن الجهاز المناعي للرضيع ينضج بينما يتعلم مكافحة العدوى. يحتوي حليب الثدي على جهاز المناعة الخاص به ومجموعة واسعة من العوامل القابلة للذوبان والخلوية، والتي من المحتمل أن تسهل نمو المناعة ونضج الأطفال حديثي الولادة.

الهدف: مقارنة مستويات بيروكسيد الهيدروجين وأكسيد النيتريك في حديثي الولادة الذين تلقوا رضاعة طبيعية بشكل حصري أو لا في 21 يوماً من العمر.

المواد والطرق: ركزت دراستنا على جزأين، الأول هو أخذ عينات دم لحديثي الولادة الذين تقل أعمارهم عن 24 ساعة، والثاني هو أخذ عينات دم من نفس الأطفال حديثي الولادة بعد 21 يوماً. تم تحديد اختبار انفجار الجهاز التنفسي (بيروكسيد الهيدروجين وأكسيد النيتريك) على المصل ثم قرأنا الكثافة البصرية.

النتائج: ارتفاع مستوى بيروكسيد الهيدروجين عند حديثي الولادة الذين تم إرضاعهم طبيعياً وأولئك الذين تلقوا إرضاعاً مختلطاً، ولكن لم يكن الاختلاف كبيراً ولم يكن هناك فرق في مستوى أكسيد النيتروجين في حديثي الولادة الذين يرضعون طبيعياً مقارنة بالمواليد الذين يتبعون الرضاعة الطبيعية المختلطة.

الخلاصة: لم يُظهر عملنا أي تأثير للنمط الغذائي على انفجار الجهاز التنفسي عند الأطفال حديثي الولادة، لأننا مقيدون بحجم عينة صغير.

الكلمات المفتاحية: الجهاز المناعي لحديثي الولادة، حليب الأم، انفجار الجهاز التنفسي.

Avant-propos

D'abord et avant tout, je veux remercier Dieu pour toutes les bénédictions qu'il m'a accordées, je le remercie pour la patience et la détermination qui m'ont permis de terminer ma carrière universitaire et surtout de terminer mon mémoire de Master.

Ce travail ne serait pas riche et n'aurait pas pu avoir le jour sans l'aide de l'encadrement de docteur BENMANSOUR Souheila Amel, je la remercie pour son encadrement professionnel et ses conseils importants, je la remercie pour sa patience et son professionnalisme tout au long de la période de préparation du mémoire du master.

Je tiens à remercier les membres du Jury de mon mémoire pour avoir accepté d'examiner mon travail à la lumière de leur expertise.

Tout d'abord, je tiens à remercier le professeur ARIBI Mourad pour avoir présidé les membres du jury, pour sa présence honorable et pour ses importants commentaires et conseils professionnels.

J'adresse mes remerciements au Dr. EL MAZOUAR Chahrazed pour sa présence et sa présence honorable et aussi pour ses conseils.

J'adresse mes sincères remerciements aux membres de l'équipe du laboratoire BIOMOLIM, dont le premier est l'ingénieur de laboratoire, Mme MESSALI Rabia , pour son dévouement et son travail acharné ainsi que pour avoir fourni les bonnes directions à l'intérieur du laboratoire

Je tiens également à remercier Dr.DAHOU Sara pour son aide et son dévouement à donner les informations les plus importantes qui nous ont aidés à terminer et à faire de le mémoire de master un succès.

Je remercie les doctorantes BENARRADJ Houria et BENAMAR Someya, pour leurs formidables efforts et leurs encouragements, qui ont fait la différence dans la réussite de mon travail.

J'adresse mes remerciements à tout le personnel du service de néonatalogie TLEMCEN, y compris le professeur Samahi Ismat, Dr. Boughari, Dr. Bel Gharbi et Dr.boushaba ainsi que les infirmières du service pour leur facilitation et leur expertise dans les prélèvements de sang pour les nouveau-nés.

Je tiens à remercier sincèrement les parents de nouveau-nés pour leur compréhension et leur acceptation de l'inclusion de leurs nouveaux nés dans cette étude.

J'exprime ma sincère gratitude et mes remerciements à mes collègues de l'équipe de travail, BARKA Abir Samah, BENMANSOUR Ghizlan, BEN KARMA Yousra, BENMANSOUR Feriel et Taouli Hanaa, pour leur diligence, leur sérieux et leur coopération.

Dédicace

Je dédie mon mémoire de fin d'études à tous les membres de ma famille, ma mère et mon père sans leurs encouragements et leur soutien, je n'aurais pas été en mesure d'atteindre ce succès. Je dédie ce travail à ma chère tante Fatima pour son soutien pour moi tout au long de mes années universitaires, Je remercie également mes sœurs, en particulier mon grand frère et ma petite sœur, d'avoir été à mes côtés dans les circonstances les plus difficiles.

Je dédie ce travail à ma grand-mère, que Dieu prolonge sa vie, et à l'âme de mon cher grand-père J'espère que Dieu vous bénisse de sa miséricorde et vous accorde son paradis.

Table des matières

Introduction	Erreur ! Signet non défini.
1 Le système immunitaire :.....	3
1.1 Ontogénèse du système immunitaire :.....	3
1.2 Développement des organes lymphoïdes :	4
1.2.1 Organes lymphoïdes primaires :	4
1.2.2 Organes lymphoïdes secondaires :	5
1.3 Le système immunitaire chez le nouveau-né :.....	6
1.3.1 L'immunité innée du nouveau-né :	7
1.3.2 Immunité adaptative du nouveau-né :	11
2 Lait maternel :	16
2.1 Généralité sur le lait maternel :	16
2.1.1 Définition de lait maternel :	16
2.2 Étapes de la lactation :	16
2.3 Compositions du lait maternel :	17
2.3.1 L'eau :	17
2.3.2 Protéines :	18
2.3.3 Lipides :	20
2.3.4 Minéraux dans le lait maternel :	21
2.4 Facteurs antioxydants :	23
2.5 Compositions immunitaires de lait maternel :	23
2.5.1 Macrophage :	23
2.5.2 Neutrophiles :	23
2.5.3 Lymphocytes T et B :	23
2.5.4 Cytokines :	23
2.6 Hormones et facteurs de croissance :	24
2.6.1 Hormones :	24
2.6.2 Facteurs de croissances :	24
2.7 Nucléotides :	24
2.8 Oxyde nitrique :	24
2.9 Microbite de lait maternel :	25

3	Effets du lait maternel sur le système immunitaire du nouveau-né :	25
4	Burst respiratoire :	27
	Chapitre 2	29
	Matériel et méthodes	Erreur ! Signet non défini.
1	Conception de l'étude :	30
1.1	Type de l'étude :	30
1.2	Lieu de l'étude :	30
1.3	Période de l'étude :	30
1.4	Considérations éthiques :	31
1.5	Population de l'étude :	31
1.5.1	Critères d'inclusion :	31
1.5.2	Critères de non inclusion :	31
1.5.3	Critères d'exclusion :	32
1.5.4	Echantillon :	32
1.6	Déroulement de l'étude :	32
1.7	Prélèvements sanguins :	33
1.8	Préparation des échantillons :	33
1.9	Burst respiratoire :	34
1.9.1	Mesure du peroxyde d'hydrogène :	34
	Chapitre 3 :	36
	Résultats.....	36
1	Teneurs en H ₂ O ₂ :	37
2	Teneur en NO :	40
	Chapitre 5	Erreur ! Signet non défini.
	Conclusion	Erreur ! Signet non défini.
	Chapitre 6	47
	Bibliographie	47

Liste des tableaux

Tableau 1 : Composition de Lait Humain, Lait Bovin (%)(Guo et Hendricks 2008).....	17
Tableau 2 : Composants protéiques du lait humain et bovin (%)(Guo et Hendricks 2008)....	19
Tableau 3 : Teneur en vitamines du lait humain et bovin(mg/L)(Guo et Hendricks 2008).....	22

Liste des figures

Figure 1: Les systèmes immunitaires innés et adaptatifs (Medina 2016)	4
Figure 2: Une figure schématique du développement du système immunitaire avant naissance (A) et après la naissance (B)(Ygberg et Nilsson 2012a).	5
Figure 3: Développement temporel et spatial du système immunitaire humain, Le développement des systèmes sanguin et immunitaire au début de la vie humaine se produit sur plusieurs sites anatomiques(Park et al. 2020).	6
Figure 4 : Intersection entre les réponses immunitaires humorales et cellulaires(Medina 2016).	12
Figure 5 : Préparation des échantillons pour la récupération du sérum après la centrifugation.	33
Figure 6 : récupération du sérum	34
Figure 7 : Teneur en H ₂ O ₂ chez les nouveaux nés avant et après allaitement maternel.	37
Figure 8 : Teneur en H ₂ O ₂ chez les nouveaux nés avant et après allaitement mixte.	38
Figure 9 : Teneur en H ₂ O ₂ chez les nouveaux nés avant allaitement maternel et avant allaitement mixte	39
Figure 10: teneur en H ₂ O ₂ chez les nouveaux nés après allaitement maternel et après allaitement mixte.	40
Figure 11 : teneur en NO chez les nouveaux nés avant et après allaitement maternel.	41
Figure 12: Teneur en NO chez les nouveaux nés avant et après allaitement mixte.	42
Figure 13: teneur en NO chez les nouveaux nés avant allaitement maternel et avant allaitement mixte.	43
Figure 14: teneur en NO chez les nouveaux nés après allaitement maternel et après allaitement mixte.	44

Liste des abréviations

A

- ADCC:** Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity.
AND : Acide désoxyribonucléique.
ARNm : Acide Ribonucléique messenger.

C

- CMH :** Complexe majeur d'histocompatibilité.
CD : Cluster de différenciation.
CDc : Cellule dendritique conventionnelles.
CDp : Cellule dendritique plasmacytoides.
CXCL : CXC Chemokine Ligand.
Ch50 : Complément Hémolitique total.
C : Complément.
CB: Cord Blood.
CCL : CC Chemiokine Ligand.

G

- G-CSF:** Granulocytes Colony Stimulating Factor.
GM-CSF: Granulocytes Macrophages Colony Stimulating Factor.

H

- HLA:** Human Leucocyte Antigen.
HLA_DR: Human Leucocyte Antigen- DR isotype.
H₂O₂: peroxyde d'hydrogène.

I

- Ig:** Immunoglobulins.
- IL:** Interleukin.
- IFN:** Interferon
- ILC:** Cellule lymphoïdes Innes.
- IRF-3:** Interferon Regulatory Factor 3.

L :

- LPS :** Lipopolysaccharides

M :

- MAPK :** Protéine kinase activée par un mitogène.
- M-CSF :** Facteur de stimulation des colonies des macrophages.

N

- NK:** Natural Killer. (Lymphocyte).
- NO :** Oxyde nitrique

M

- MAPK :** Protéine kinase activée par un mitogène.
- M-CSF :** Facteur de stimulation des colonies des macrophages.

N

- NK:** Natural Killer. (Lymphocyte).
- NO :** Oxyde nitrique

R

- ROS :** Espèces réactives de l'oxygène.
- RNS :** Espèces réactives de l'azote.

T

- TCR :** T cell receptor.
- TNF:** Tumor Necrosis Factors.
- Th:** T-helper.
- TLR:** Toll like receptors.
- Treg:** regulatory T cells.

TGF : Transforming growth factor.

Introduction

Les nouveau-nés ont un système immunitaire en développement différent de celui des adultes car ils vivent initialement dans un environnement stérile semi-allogénique, puis sont exposés à un environnement riche en bactéries qui rend les nourrissons très sensibles aux infections. On estime que 40 % des 3 millions de décès néonataux annuels dans le monde sont dus à des infections (Basha, Surendran, et Pichichero 2014a).

Le lait maternel a été reconnu comme l'étalon-or pour la nutrition postnatale précoce. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et le Fonds des Nations unies pour l'enfance (UNICEF), l'allaitement doit apporter un soutien nutritionnel aux nouveau-nés dans l'heure qui suit la naissance et en tant que pendant spécifique à l'alimentation pendant au moins les 6 premiers mois, suivi d'aliments solides jusqu'à 2 ans ou au-delà. En fait, allaiter un nourrisson pendant les 6 premiers mois de la vie réduit le risque de surpoids et d'obésité infantile, de diabète de type 2 (DT2) et d'autres maladies chroniques non transmissibles (Camacho-Morales et al. 2021).

Le lait maternel contient des centaines à des milliers de molécules bioactives différentes qui aident à combattre l'infection et l'inflammation, et contribuent à la maturation immunitaire et au développement sain des organes. En particulier, l'allaitement maternel est également une source de colonisation bactérienne intestinale des nourrissons (Camacho-Morales et al. 2021).

Les composés immunitaires du lait maternel comprennent des agents anti-infectieux et anti-inflammatoires, des leucocytes actifs (neutrophiles, cellules T et macrophages) et des immunomodulateurs. De plus, les facteurs antimicrobiens du lait maternel offrent une résistance contre les enzymes digestives, protègent les surfaces muqueuses et éliminent les bactéries sans provoquer de réactions inflammatoires (Harmancıoğlu et Kabaran 2019).

Chapitre 1

Revue de la littérature

1 Le système immunitaire :

le système immunitaire est conçu pour mener des réponses rapides, spécifiques et protectrices contre les agents pathogènes nocifs ou leurs produits biologiques (Medina 2016).

Les réponses du système immunitaire ont trois fonctions principales :

La défense (protection contre les micro-organismes envahisseurs), l'homéostasie (élimination des cellules hôtes), et la surveillance (reconnaissance et suppression des cellules mutantes) (Crockett 1995).

La réponse immunitaire est la capacité du corps à rester en sécurité en offrant une protection contre les agents nocifs et implique des lignes de défense contre la plupart des microbes ainsi qu'une réponse spécialisée et hautement spécifique à un délinquant particulier (Justiz Vaillant, Sabir, et Jan 2023)

1.1 Ontogénèse du système immunitaire :

Les nouveau-nés possèdent un système immunitaire en développement, différent de celui des adultes car ils vivent initialement dans un environnement stérile semi-allogénique pour ensuite être exposés à un environnement riche en microbes (Basha, Surendran, et Pichichero 2014). Le fœtus et le nouveau-né sont confrontés à un ensemble complexe de demandes immunologiques, notamment la protection contre les infections et la prévention des réponses immunitaires inflammatoires et nocives, ainsi que l'équilibre de la transition entre un environnement intra-utérin protégé à un monde riche en antigènes étrangers (Moraes-Pinto, Suano-Souza, et Aranda 2021).

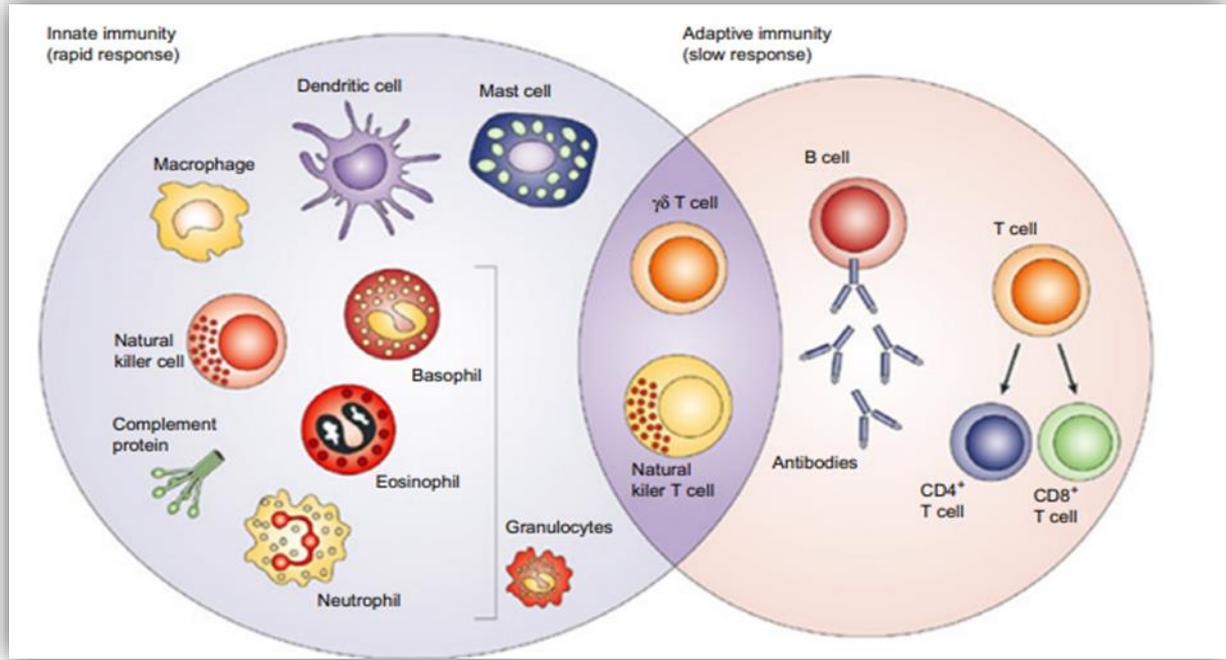


Figure 1: Les systèmes immunitaires innés et adaptatifs (Medina 2016)

La réponse immunitaire est classée comme innée qui est non spécifique et acquise adaptative qui est hautement spécifique (figure 1) (Justiz Vaillant, Sabir, et Jan 2023).

1.2 Développement des organes lymphoïdes :

Le système d'organes impliqué dans la réponse immunitaire sont principalement des organes lymphoïdes qui comprennent la rate, le thymus, la moelle osseuse, les ganglions lymphatiques, les amygdales et le foie (Justiz Vaillant, Sabir, et Jan 2023). Le système d'organes lymphoïdes se classe selon les éléments suivants :

1.2.1 Organes lymphoïdes primaires :

❖ Foie fœtal et moelle osseuse

Au cours du développement embryonnaire et fœtal, il existe une modulation continue du tissu lymphoïde. Le système hématopoïétique, avec les systèmes vasculaire et cardiaque, est l'un des premiers à apparaître au cours de l'embryogenèse. Les premières cellules sanguines, dérivées des cellules du mésoderme, sont situées dans le sac vitellin en phase embryonnaire. Ces cellules primitives migrent vers la région antérieure de la lignée primitive de l'embryon, formant des progéniteurs érythroïdes. On pense également que ces premiers progéniteurs sont la source de granulocytes, de macrophages et de mégacaryocytes. Ensuite, le foie fœtal devient responsable de l'hématopoïèse, qui se produit plus tard dans la moelle osseuse (figure 2) (Ygberg et Nilsson 2012a).

❖ **Thymus**

Le thymus fournit un environnement essentiel au développement des lymphocytes T (Park et al. 2020). Après sept semaines de gestation, les cellules progénitrices des cellules T qui expriment les récepteurs CD34 migrent vers le thymus, où elles se différencient et mûrissent en cellules T avec le récepteur $\alpha\beta$ (TCR) (Moraes-Pinto, Suano-Souza, et Aranda 2021).

Le thymus humain se développe à partir du troisième poche pharyngée qui donne naissance à l'épithélium cortical thymique d'origine endodermique et la troisième fente pharyngée qui donne naissance à un épithélium thymique médullaire d'origine ectodermique (Haynes et Hale 1998). Dès la huitième semaine, les CSH colonisent les premiers rudiments épithéliaux du thymus, et par la vingtième semaine, l'organogenèse du thymus est complète (figure 2) (Ygberg et Nilsson 2012).

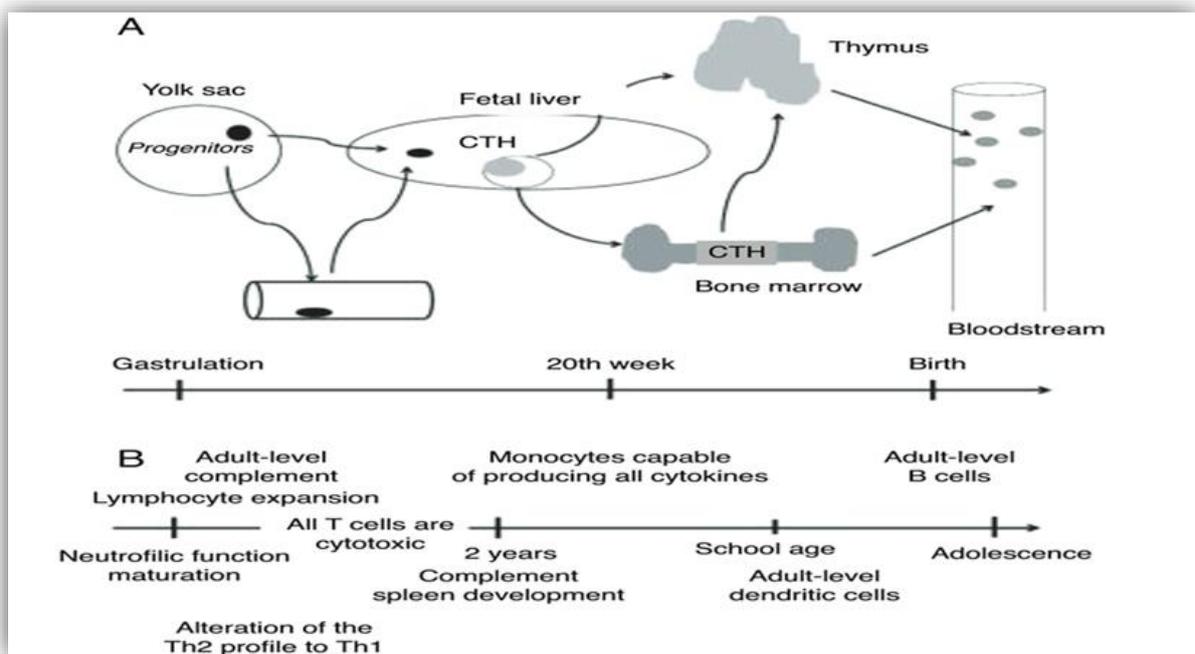


Figure 2: Une figure schématique du développement du système immunitaire avant naissance (A) et après la naissance (B) (Ygberg et Nilsson 2012a).

1.2.2 Organes lymphoïdes secondaires :

Les organes lymphoïdes secondaires sont représentés par la rate, les ganglions et les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (Moraes-Pinto, Suano-Souza, et Aranda 2021).

Les Tissus lymphoïdes secondaires sont générées in utero et sont évidentes chez les fœtus humains à partir de la deuxième semaine. Les interactions entre les CSH et les cellules stromales qui se produisent pendant l'embryogenèse est essentielle à la formation de tissu lymphoïde mais les stimuli externes ne sont pas nécessaires pour le normal développement. Les interactions entre ces deux sous-ensembles de cellules entraînent une régulation à la hausse des molécules d'adhésion et des chimiokines homéostatiques, qui sont nécessaires pour l'avantage d'attraction et de rétention des CSH dans le ganglion lymphatique (Cupedo 2011). Le tissu lymphoïde associé à la muqueuse localisé dans le nez, la muqueuse, le canal lacrymal et

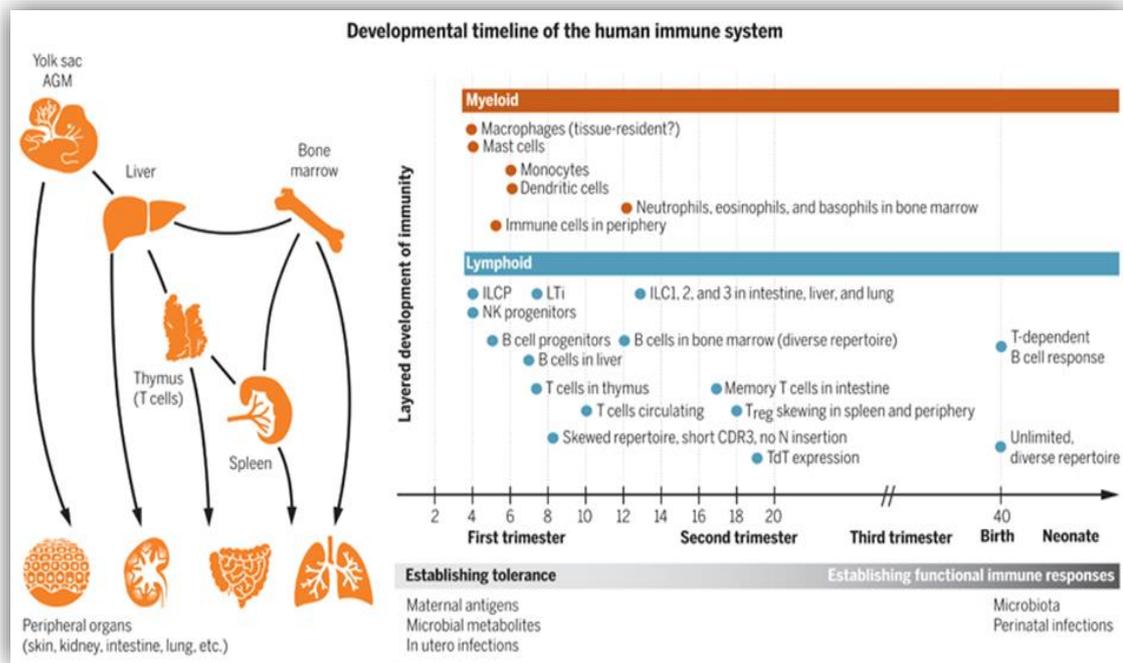


Figure 3: Développement temporel et spatial du système immunitaire humain, Le développement des systèmes sanguin et immunitaire au début de la vie humaine se produit sur plusieurs sites anatomiques (Park et al. 2020).

l'intestin grêle (cryptopatches) est formé après la naissance et nécessite une stimulation immunitaire obtenue par une colonisation bactérienne précoce (Ygberg et Nilsson 2012a).

1.3 Le système immunitaire chez le nouveau-né :

Les nouveau-nés possèdent un système immunitaire en développement, différent de celui des adultes car ils vivent initialement dans un environnement stérile semi-allogénique pour ensuite être exposés à un environnement riche en microbes, ce qui rend les nouveau-nés très sensibles aux infections (Basha, Surendran, et Pichichero 2014a).

1.3.1 L'immunité innée du nouveau-né :

L'immunité innée est essentielle à la survie des nouveau-nés. Pourtant, les déficits des fonctions immunitaires innées, dus à une hypo réactivité cellulaire intrinsèque concomitante à une activation accrue des mécanismes immunosuppresseurs et protecteurs des tissus, rendent les nouveau-nés vulnérables aux infections, à la septicémie, aux lésions cérébrales et aux troubles neurodéveloppementaux (Tsafaras, Ntontsi, et Xanthou 2020). L'évolution rapide des expositions environnementales et microbiennes au cours de la période postnatale, ainsi que la reprogrammation épigénétique et la mémoire immunitaire innée, ont également un impact majeur sur les réponses immunitaires néonatales (Tsafaras, Ntontsi, et Xanthou 2020). Les réponses immunitaires innées constituent la première ligne de défense de l'hôte. Bien que l'embryon et le nouveau-né soient confrontés à un ensemble complexe de conditions immunologiques, chaque phase a ses propres exigences distinctes (Yu et al. 2018). Le système immunitaire inné est constitué de granulocytes (les neutrophiles), de cellules présentatrices d'antigènes (APC), de cellules tueuses naturelles (NK) et de cellules T- $\gamma\delta$. Ces cellules sont immédiatement disponibles pour tuer efficacement un large éventail d'agents pathogènes. Compte tenu de l'exposition limitée aux antigènes in utero et de la réponse immunitaire adaptative néonatale sous-optimale, les nouveau-nés dépendent fortement de leur réponse immunitaire innée pour se protéger contre les infections (Basha, Surendran, et Pichichero 2014a).

❖ Neutrophile néonatal

Les cellules polymorphonucléaires (PMN) telles que les neutrophiles sont la première ligne de défense contre les agents pathogènes et ils sont les premiers à se déplacer vers le site de l'inflammation par « diapédèse ». À la naissance (premières 24 à 72 h), le nombre de neutrophiles augmente rapidement puis se stabilise jusqu'à la normale dans la première semaine de vie (Kumar et Bhat 2016).

Les neutrophiles néonataux présentent des capacités de roulement et d'adhérence altérée, résultant d'une diminution de l'expression de L-sélectine, du CD11b/CD18 et du ligand-1 de la glycoprotéine de la P-sélectine. Ils sont caractérisés par une diminution de l'afflux de calcium et de la mobilisation intracellulaire du calcium qui affectent la polymérisation de l'actine, le cytosquelette microfilamenteux et les réponses chimiotactiques. De plus, la diminution de l'expression du récepteur 3 du complément et du nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduit davantage la migration transendothéliale et est corrélée à un déficit d'opsonisation et de phagocytose (Tsafaras, Ntontsi, et Xanthou 2020).

Les neutrophiles néonataux présentent une expression de surface altérée de TLR4 et également une mauvaise signalisation en aval via MyD88 et voies p38. La production de TNF stimulée par TLR4 est également réduite, ce qui signifie le biais contre les réponses immunitaires Th1 (Kumar et Bhat 2016).

❖ **Monocyte néonatale**

Les monocytes jouent un rôle clé dans la reconnaissance et l'éradication des agents pathogènes grâce à leurs capacités phagocytaires, de présentation d'antigènes et de sécrétion de cytokines. Les monocytes néonataux expriment des niveaux réduits de HLA-DR et de CD80, entraînant une présentation altérée des antigènes, y compris des molécules dérivées d'agents pathogènes (Nguyen et al. 2010).

Ils se caractérisent également par une expression réduite du complexe d'attaque membranaire-1 et de la L-sélectine, entraînant une diminution de l'adhérence et de l'infiltration dans les tissus enflammés (Török et al. 1993).

En réponse à la stimulation du LPS, les monocytes sanguins produisent des taux significativement plus élevés de cytokines TNF- α , IL-6 et IL-10 comparativement aux nourrissons de 2 mois, 1 an ou même 4 ans (Yerkovich et al. 2007). Les monocytes néonataux ont également montré une expression de TLR4 plus élevée et soutenue en réponse au LPS, par rapport aux nourrissons et aux adultes de 2 mois (Valero et al. 2014).

Les monocytes néonataux présentent un TLR altéré et des voies de transduction du signal médiées avec phosphorylation réduite de NF- κ B-p65 et p38, TLR4 agit par l'intermédiaire du facteur de différenciation myéloïde de la protéine adaptatrice vitale (MyD88), dont l'expression s'est avérée diminuée dans les monocytes néonataux (Kumar et Bhat 2016).

❖ **Macrophage néonatale**

Les monocytes traversent les capillaires sanguins et pénètrent dans les tissus où ils se différencient en macrophages. Les gènes associés à la présentation de l'antigène étaient significativement régulés à la baisse dans les macrophages néonataux (Kumar et Bhat 2016).

Des études ont affirmé que les macrophages produisent des niveaux élevés de facteur inhibiteur de la migration qui a augmenté l'activation de la protéine kinase activée par les mitogènes (MAPK) (Zhang, Zhivaki, et Lo-Man 2017).

Les macrophages néonataux ont une vacuolisation cytoplasmique accrue et une expression réduite des résidus lipidiques, CD11b, CD14 et F4/80. Lors de la rencontre avec un agent pathogène, ils produisent de grandes quantités d'IL-6 et de CCL2/3/4. Compte tenu des effets inhibiteurs de l'IL-6 sur les réponses des neutrophiles, l'augmentation du rapport IL-6/TNF- α dans le sang périphérique néonatal peut expliquer la réduction de la migration des neutrophiles vers les sites tissulaires inflammatoires. Les réponses phagocytaires des macrophages néonataux sont similaires à celles des adultes (Tsafaras, Ntontsi, et Xanthou 2020).

❖ Cellules dendritiques néonatales

Les cellules dendritiques (CD) peuvent être séparées en deux groupes principaux : les CD conventionnelles (CDc) qui induisent l'activation et la différenciation des lymphocytes T, et les CD plasmacytoïdes (CDp) qui produisent des interférons de type I et interviennent dans les réponses antivirales. Les CD exprimant le CMH de classe II peuvent être détectés dans le thymus et le foie fœtaux humains et sont également identifiées dans les ganglions lymphatiques mésentériques et le thymus vers 12 semaines de gestation. La peau et les amygdales fœtales sont peuplées de cellules de type CD vers 23 semaines de gestation. Les CD dans le sang humain sont principalement des CDc CD11c⁺ et des CDp CD123⁺, et sont considérées comme des CD immatures migrant de la moelle osseuse vers les tissus périphériques (Basha, Surendran, et Pichichero 2014a).

Les CDc néonatales sont diminuées dans le sang périphérique et lors de la rencontre d'agents pathogènes {la stimulation des (LPS)}, sécrètent de faibles niveaux d'IL-12, entraînant une altération de la polarisation des cellules de type (Th1). La diminution de la synthèse d'IL-12 par les CDc néonatales est associée à un remodelage altéré de la chromatine dans le promoteur du gène. Les CDc néonatales sécrètent des niveaux élevés de cytokines associées aux cellules Th2, telles que l'IL-4 et l'IL-13, qui avec la cytokine anti-inflammatoire IL-10, maintiennent les CDc dans un état immature. L'expression de l'antigène leucocytaire humain HLA-DR et des molécules costimulatrices, telles que CD40, CD80 et CD86, est également diminuée dans les CDc néonatales, réduisant leurs fonctions de présentation d'antigène et de stimulation des lymphocytes T. L'expression de l'antigène leucocytaire humain (HLA)-DR et des molécules co-stimulatrices, telles que CD40, CD80 et CD86, est baissée dans les CDc néonatales, ce qui réduit leurs fonctions de présentation d'antigène et de stimulation des lymphocytes T (Tsafaras, Ntontsi, et Xanthou 2020).

❖ Cellules tueuses naturelles et ADCC

Les cellules tueuses naturelles (NK) sont une lignée distincte de cellules lymphoïdes, dépourvues de CD3, ils font partie du système immunitaire inné contre les infections virales et les tumeurs (Yu et al. 2018). Le nombre de cellules NK est plus élevé chez les nouveau-nés que chez les adultes, avec une expression accrue du récepteur inhibiteur CD94/NKG2A. Cependant, les cellules NK néonatales ont une capacité fonctionnelle réduite par rapport aux cellules NK adultes (Moraes-Pinto, Suano-Souza, et Aranda 2021). Les cellules NK du sang de cordon humain expriment des récepteurs NKG2A inhibiteurs plus élevés et un récepteur de type immunoglobuline leucocytaire (LIR)-1, qui se lie au CMH-I classique. La capacité cytotoxique tueuse naturelle des cellules NK du sang de cordon humain, est au moins 3 fois plus faible que chez l'adulte (Basha, Surendran, et Pichichero 2014a).

Les NK du sang de cordon présentent des capacités de dégranulation réduites, comme en témoigne la réduction de CD107c et une production plus faible de perforine et de granzymes, ce qui entraîne une faible cytotoxicité lors de la rencontre de cellules infectées. La cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) n'est pas différente de celle des adultes, comme en témoignent les niveaux équivalents de FcγRIII/CD16. La libération d'IFN-γ est atténuée dans les NK du sang de cordon principalement en raison de la faible sécrétion d'IL-12 par les CDc (Tsafaras, Ntontsi, et Xanthou 2020).

❖ Cellules lymphoïdes innées

Les cellules lymphoïdes innées (ILC) sont caractérisées par la libération de cytokines associées aux cellules Th et l'absence de récepteurs spécifiques à l'antigène. Les ILC sont classées en trois sous-groupes (ILC1, ILC2, ILC3), en fonction de leur profil de cytokines et de facteurs de transcription et représentent des moteurs essentiels des réponses précoces de l'hôte lors d'une infection et d'une blessure (Eberl et al. 2015). Ils expriment CD25, CD127, IL-2 R-β et IL-7 R-α. Plutôt que des antigènes spécifiques, ils ciblent des composants conservés et partagés des agents pathogènes et ne nécessitent donc pas de recombinaison ou d'expansion à partir de cellules mémoire. La présence d'ILC dans différents tissus de l'organisme est précisée. Ils sont impliqués dans le développement du microenvironnement, de la structure, de la composition et de la récupération des tissus dès les premiers stades embryonnaires tout au long de la vie (Yu et al. 2018). Étant donné que l'intestin néonatal est stérile et doit cultiver sa propre flore microbienne, les ILC sont essentielles à la co-évolution du microbiome intestinal et de l'immunité adaptative du nourrisson (Artis et Spits 2015).

❖ Cellules T- $\gamma\delta$ néonatale

Les cellules T- $\gamma\delta$ représentent 1 à 5 % des lymphocytes dans le sang périphérique des adultes et un pourcentage inférieur dans le sang de cordon humain (Basha, Surendran, et Pichichero 2014a). Les cellules T- $\gamma\delta$ sont parmi les premières à répondre aux infections *par Mycobacterium tuberculosis et Listeria monocytogenes*. Ils libèrent de grandes quantités d'IFN- γ et présentent une fonction cytotoxique. On les trouve dans le thymus et le sang du cordon. Les cellules T- $\gamma\delta$ néonatales ont une faible capacité de prolifération et de production de cytokines lorsqu'elles sont stimulées, et produisent des proportions plus faibles de perforine et de granzyme B (Moraes-Pinto, Suano-Souza, et Aranda 2021).

❖ Système de complément

Le transfert transplacentaire des protéines du complément de la mère au fœtus ne se produit pas pendant la période de grossesse. Les protéines du complément sont produites in utero chez le fœtus à 20 semaines de gestation et atteignent à la naissance environ les deux tiers des niveaux des adultes pour les bébés nés à terme (McGreal, Hearne, et Spiller 2012).

Les protéines C jouent un rôle essentiel dans la capacité de neutraliser les anticorps et de protéger le fœtus du système immunitaire maternel. Les nouveau-nés expriment les fractions C3 et C4 et le complément hémolytique total (CH50). Une déficience de ces facteurs augmente la susceptibilité aux infections pré- ou périnatales (Moraes-Pinto, Suano-Souza, et Aranda 2021).

1.3.2 Immunité adaptative du nouveau-né :

L'immunité adaptative est assurée par deux processus fondamentaux mais étroitement liés. L'un de ces processus développe des anticorps circulants capables de cibler des agents envahisseurs spécifiques pour les détruire. Ce processus est appelé immunité humorale ou immunité des lymphocytes B. Dans le second processus, l'immunité adaptative est obtenue par la formation de lymphocytes activés spécialement conçus pour détruire les envahisseurs étrangers. Ce processus est appelé immunité à médiation cellulaire ou immunité des lymphocytes T (figure 4) (Crockett 1995).

Les lymphocytes B et T occupent le devant de la scène car ils dictent la spécificité de la réponse adaptative et orchestrent les membres effecteurs de la réponse. Les cellules qui interagissent avec les lymphocytes, y compris les CPA et celles qui interviennent dans les mécanismes effecteurs innés qui conduisent finalement à la destruction et à l'élimination des

agents qui déclenchent des états pathogènes, sont également très importantes dans l'immunité adaptative (figure4)(Medina 2016).

Contrairement au système inné, l'immunité adaptative vise à l'élimination d'agents pathogènes spécifiques et à la mémoire immunologique. Ceci est réalisé grâce à l'action de plusieurs types de lymphocytes T et de lymphocytes B. Grâce à l'embryogenèse, les lymphocytes augmentent de façon linéaire(Ygberg et Nilsson 2012b). Au cours des premières semaines suivant la naissance, le nouveau-né subit une augmentation des lymphocytes. Cette expansion est largement indépendante de l'âge gestationnel à la naissance, même si des niveaux inférieurs au total sont détectés à un âge gestationnel inférieur. Le développement des lymphocytes est par conséquent, pensé pour être lié à la vie extra-utérine. (Walker et al. 2011).

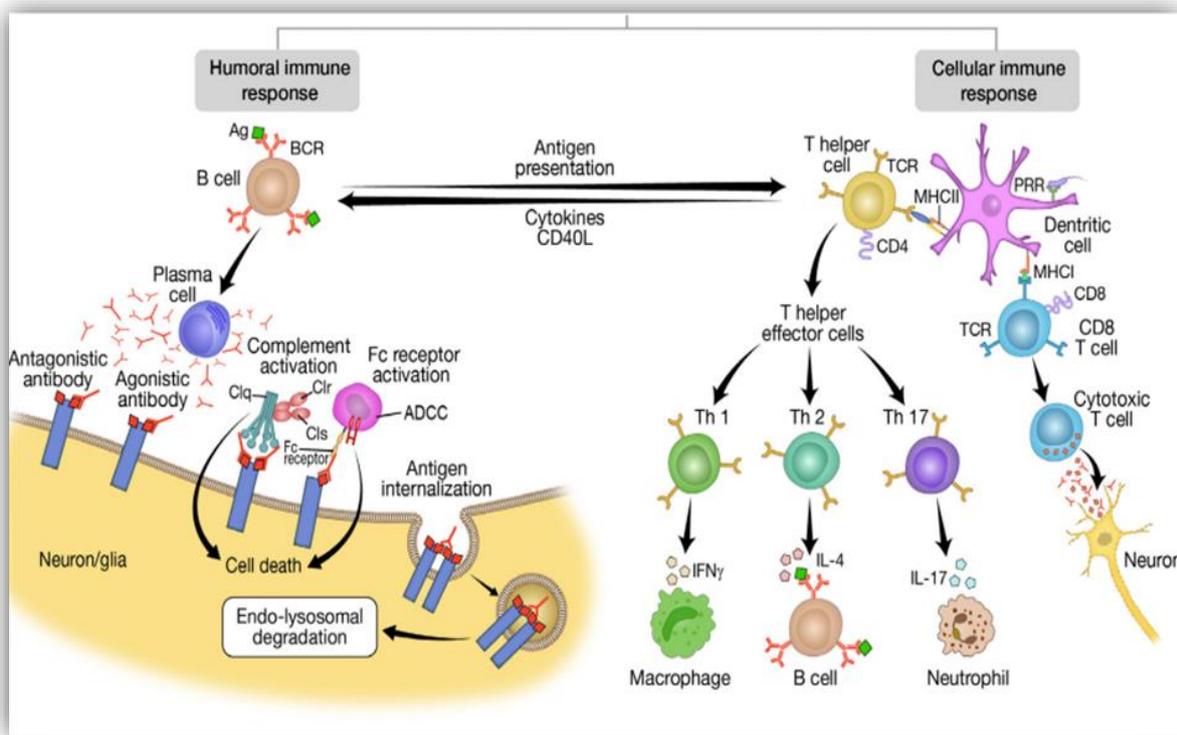


Figure 4 : Intersection entre les réponses immunitaires humorales et cellulaires(Medina 2016).

1.3.2.1 Immunité cellulaire :

❖ Lymphocytes T néonataux

Il existe deux sous-ensembles distincts de cellules T qui expriment α/β et γ/λ les récepteurs des cellules T (TCR). Les cellules qui expriment les γ/λ TCR dans le foie fœtal ne migrent pas vers le thymus pour la maturation, mais jouent un rôle important dans la protection

contre les infections microbiennes à un stade précoce du développement. Les cellules T α/β migrent vers le thymus pour la maturation, ce qui donne des thymocytes TCR + de la lignée T CD4 + ou TCD8 + , qui est associée à une reconnaissance ultérieure de l'antigène et à l'activation des cellules T (Levy 2007). Les niveaux de lymphocytes T sont élevés à la naissance et augmentent encore la première année, pour ensuite diminuer et se normaliser aux niveaux adultes chez les enfants scolarisés. Cependant, la fonctionnalité est médiocre (Ygberg et Nilsson 2012b). La faible production fœtale d'IL2, car l'IL2 est au centre de la fonction des lymphocytes T, est une raison probable de la faible qualité des réponses des lymphocytes T chez le petit enfant (Takahashi et al. 2009).

❖ Cellules T CD4 néonatales

Les lymphocytes T CD4+, connus sous le nom de « cellules auxiliaires », fonctionnent en activant d'autres lymphocytes pour tuer les cellules infectées. Après avoir été présentées avec des antigènes par des molécules du CMH de classe II exprimées par des CPA, elles produisent des cytokines qui régulent la réponse immunitaire. Selon le type de stimulus et l'environnement de cytokine qui en résulte, ils peuvent se différencier en cellules Th1, Th2, Th17 ou Treg. Les cellules néonatales CD4+ du sang de cordon sont enrichies en tant qu'émigrants thymiques récents (RTE) et prolifèrent en réponse à l'IL-7 en l'absence de stimulation par le TCR. Il a été démontré que cela était dû à une régulation à la baisse plus rapide de l'IL-7R α sur les RTE néonataux par rapport aux RTE adultes et à des niveaux plus élevés d'activation de pSTAT5 lors de l'exposition à l'IL-7. De plus, les régions promotrices des gènes des cytokines Th1 et Th2 des RTE CD4+ naïfs sont caractérisées par une hyperméthylation spécifique au site par rapport à celles des lymphocytes T naïfs matures (Basha, Surendran, et Pichichero 2014a).

Des études expérimentales sur les lymphocytes TCD4 + néonataux démontrent une polarisation vers les réponses Th2 (Th2) (IL-4, IL-5, IL-10) avec une production réduite de cytokines Th1 (IFN- γ , IL-2 et TNF- α). Les cellules Th17 jouent un rôle important dans le développement de l'immunité contre les infections bactériennes et fongiques au niveau des muqueuses et de la peau. Des expériences utilisant des cellules de sang de cordon ombilical ont montré que les nouveau-nés ont une très faible fréquence ou une absence totale de cellules Th17. Les cellules Th1, Th2 et Th17 jouent un rôle important dans le développement de l'immunité contre les pathogènes intracellulaires et les parasites extracellulaires, tandis que les cellules régulatrices Les lymphocytes T (Treg) sont essentiels à la tolérance immunitaire et

jouent un rôle crucial dans la limitation des réponses immunitaires excessives exercées par les cellules Th1, Th2 et Th17(Moraes-Pinto, Suano-Souza, et Aranda 2021).

❖ Cellules T CD8 néonatale

L'altération de l'activation néonatale des lymphocytes T CD8 + est également due à la co-stimulation médiée par CD28 limitée en raison de l'expression réduite des récepteurs de (CPA) CD86 et CD80 ainsi que des différences dans l'absorption et le traitement de l'antigène soluble par CD103 +(CD) néonatale. Les (CD) CD103+ dérivées de la peau, des poumons et de l'intestin présentent efficacement des antigènes exogènes dans les ganglions lymphatiques à des lymphocytes T CD8+ spécifiques, Les lymphocytes T cytotoxiques CD8+ (CTL) jouent un rôle important dans la défense de l'hôte contre les infections intracellulaires et sont des effecteurs importants de l'immunité antivirale et anti tumorale. Des études antérieures ont démontré que les nourrissons humains développent des réponses protectrices des lymphocytes T CD8 + de type adulte aux infections virales et aux vaccins à ADN(Basha, Surendran, et Pichichero 2014b).

1.3.2.2 Immunité humorale :

L'immunité humorale implique les lymphocytes B, qui reconnaissent les molécules pathogènes entières par le biais d'anticorps liés à la membrane, notamment les IgM, IgG, IgA et IgE(Melville et Moss 2013).

❖ Cellules B néonatales

Les cellules B sont abondantes à la naissance et suivent une cinétique similaire à celle des cellules T, où il y a une augmentation initiale, puis au cours des premières années une diminution progressive jusqu'aux niveaux adultes(Ygberg et Nilsson 2012b). Chez les nouveau-nés, la capacité de changer de classe est réduite, ce qui fait que les cellules B sécrètent principalement des anticorps IgM. La commutation de classe de cellules B est facilitée par l'activation des cellules B dépendante des cellules T, via la liaison CD40 et CD40L (ligand CD40). Les cellules T néonatales ont une expression réduite de CD40L, même lorsqu'elles sont activées, ce qui entraîne une production réduite des anticorps IgG et IgA par les cellules néonatales par rapport aux cellules B adultes(Melville et Moss 2013) .

Les cellules B néonatales sont naïves, manquent d'exposition antigénique et n'ont qu'un répertoire d'immunoglobuline (Ig) de surface partiellement développée. Sur la base de l'expression de CD5, les lymphocytes B sont différenciés en deux types, B-1 et B-2. Les cellules

B-1 diffèrent fonctionnellement de B2 par leur génération naturelle d'Ig et jouent un rôle important dans la défense précoce contre les infections bactériennes et virales après la naissance(Griffin, Holodick, et Rothstein 2011).

❖ Les immunoglobulines

Les classes d'immunoglobulines diffèrent par leurs fonctions et leurs propriétés.

L'IgG est la principale Ig du sérum et du liquide interstitiel. Seule classe capable de traverser le placenta, les IgG confèrent une immunité aux bactéries, aux toxines bactériennes et aux agents viraux. Les anticorps IgG améliorent la phagocytose et la destruction des bactéries en activant la voie du complément, ce qui facilite le déplacement des leucocytes vers le site et l'opsonisation du complément. De faibles niveaux fœtaux d'IgG sont présents jusqu'à 20-22 semaines de gestation, lorsque le transfert placentaire actif commence. À la naissance, les niveaux d'IgG dépassent les niveaux maternels mais chutent à un nadir vers l'âge de 3-4 mois(Crockett 1995).

Les anticorps IgA est la deuxième Ig la plus abondante dans le sérum, mais c'est l'Ig prédominante dans les voies gastro-intestinales et respiratoires. La synthèse des IgA commence à environ 30 semaines de gestation, mais très peu est produite in utero. La production d'IgA augmente lentement pendant la petite enfance et l'enfance, atteignant les niveaux adultes près de la puberté. Une source majeure d'IgA est le lait maternel humain, on pense donc que l'allaitement a des avantages immunologiques significatifs par rapport à l'alimentation au lait maternisé(Crockett 1995).

Les anticorps IgM constituent la principale source de protection contre les infections à diffusion hématogène. Les anticorps IgM sont de puissantes agglutinines bactériennes et activent la voie du complément mais n'ont pas de récepteurs favorisant la phagocytose. Les anticorps prédominants formés lors d'une infection néonatale ou intra-utérine sont de la classe des IgM. Les anticorps IgM ne traversent pas le placenta et les niveaux sont généralement faibles à la naissance. Des niveaux élevés d'IgM chez un nouveau-né indiquent souvent une infection intra-utérine congénitale(Crockett 1995).

Seules de petites quantités d'anticorps IgE et IgD sont retrouvées dans le sérum. Les IgE jouent un rôle important dans les réactions allergiques. L'IgD est présente sur tous les lymphocytes B, mais le rôle des IgD circulantes est inconnu(Crockett 1995).

2 Lait maternel :

2.1 Généralité sur le lait maternel :

L'allaitement maternel est considéré comme une référence normative pour la nutrition infantile. En raison d'un large éventail d'avantages pour la santé à court et à long terme, l'allaitement maternel exclusif est recommandé pendant les 6 premiers mois de la vie. Ces avantages comprennent une pression artérielle et un indice de masse corporelle inférieurs et un risque réduit de diabète, d'asthme infantile, d'infection et d'otite moyenne. En particulier, de nombreuses études ont examiné les résultats neurodéveloppementaux positifs associés à l'allaitement, notamment un quotient intellectuel (QI) plus élevé, la fonction cognitive et la réussite scolaire(Liu et al. 2019).

2.1.1 Définition de lait maternel :

Le lait maternel est un liquide biologique complexe composé principalement d'eau, glucides, lipides, protéines et divers facteurs bioactifs. Il représente une source unique de nutriments sur mesure qui s'adapte pendant la lactation aux besoins spécifiques du nourrisson en développement(Dayon et al. 2021). D'un point de vue évolutif, sa composition a évolué au fil du temps afin de fournir au nourrisson une nutrition bien équilibrée et une protection contre les agents pathogènes infectieux potentiels pendant que le système immunitaire néonatal achève son développement. Les influences sur les différences de composition comprennent le temps de lactation, la durée de la gestation, les maladies maternelles, le génotype et l'alimentation(Mosca et Gianni 2017).

2.2 Étapes de la lactation :

Le lait humain est généralement distinct en colostrum, lait de transition et lait mature. Cependant, il faut tenir compte du fait que cette classification fait référence aux changements graduels qui se produisent dans le lait maternel en fonction du stade de lactation plutôt que d'indiquer des classes spécifiques de lait(Mosca et Gianni 2017).

Le colostrum est le premier lait produit, contient une forte concentration de protéines de lactosérum, la caséine étant presque indétectable, tandis que la teneur en lactose et en matières grasses est inférieure à celle du lait mature. L'une des principales caractéristiques du colostrum est représentée par la concentration élevée en composés bioactifs, y compris les immunoglobulines sécrétoires (IgA), la lactoferrine et les leucocytes(Andreas, Kampmann, et Mehring Le-Doare 2015). La teneur élevée en immunoglobulines sécrétoires indique que le rôle principal du colostrum est immunologique plutôt que nutritionnel. La fonction protectrice du

colostrum est encore soulignée par la teneur particulièrement élevée en oligosaccharides, qui double approximativement celle du lait mature. Le colostrum peut également agir comme promoteur de croissance, puisqu'il contient des concentrations élevées de facteur de croissance épidermique, de TGF- β et de facteur de stimulation des colonies (Mosca et Gianni 2017).

Après 5 jours, le colostrum être progressivement remplacé par du lait de transition qui partage certaines caractéristiques du colostrum et soutient la croissance et le développement des nourrissons. À partir de la deuxième semaine après la livraison, le lait est considéré comme largement mûr, devenant complètement mûr entre la 4ème et la 6ème semaine (Ballard et Morrow 2013).

2.3 Compositions du lait maternel :

Le lait maternel humain est une matrice complexe avec une composition générale de 87 % d'eau, 3,8 % de matières grasses, 1,0 % de protéines et 7 % de lactose. La matière grasse et le lactose fournissent respectivement 50 % et 40 % de l'énergie totale du lait (tableau 1). Cependant, la composition du lait maternel humain est dynamique et change avec le temps, s'adaptant aux besoins changeants de l'enfant en pleine croissance (Martin, Ling, et Blackburn 2016).

2.3.1 L'eau :

L'eau est l'élément le plus abondant dans le lait humain, son caractère polaire lui permet de former une vraie solution avec les substances polaires telles que les glucides et les minéraux et une solution colloïdale avec les protéines. L'eau est nécessaire pour maintenir l'hydratation, elle contribue également au mécanisme de régulation de la température du nouveau née. (Beaudry Micheline 2011)

Tableau 1 : Composition de Lait Humain, Lait Bovin (%) (Guo et Hendricks 2008)

	Lait humaine	Lait bovin
Protéine	1.00	3.4
caséine: roteins de lactosérum	30.70	80.20
Gras	3.8	3.5
Lactose	7.00	12.5

2.3.2 Protéines :

Il existe deux classes de protéines dans le lait maternel : la caséine et le lactosérum. La caséine devient des caillots ou des caillés dans l'estomac ; tandis que le lactosérum reste sous forme liquide et est plus facile à digérer. Selon le stade du lait, 80% à 50% des protéines du lait maternel sont du lactosérum. La glutamine est l'acide aminé libre le plus abondant, est près de 20 fois plus élevée dans le lait mature que sa valeur la plus faible dans le colostrum. La glutamine est importante pour fournir de l'acide céto-glutarique pour le cycle de l'acide citrique, agissant éventuellement comme un neurotransmetteur dans le cerveau et servant de substrat énergétique majeur pour les cellules intestinales (Martin, Ling, et Blackburn 2016).

Les principales protéines de lactosérum sont l'alpha-lactalbumine, la lactoferrine et les IgA sécrétoires. D'autres protéines comprennent le lysozyme, la protéine de liaison au folate, le facteur bifidus, la caséine, la lipase et l'amylase, l'alpha1-antitrypsine et l'antichymotrypsine, et l'haptocorrine (tableau2) (Human Milk Biochemistry and Infant Formula Manufacturing Technology 2014).

❖ α -lactalbumine

Plus de 25% de la teneur en protéines de lactosérum du lait maternel est constituée d' α -lactalbumine. Il est essentiel dans le processus de biosynthèse du lactose, liant à la fois les ions Ca et Zn (Hendricks et Guo 2014).

❖ Lactoferrine

La lactoferrine empêche la propagation de bactéries potentiellement pathogènes en se liant étroitement au fer et en facilitant son absorption. Cela rend le fer indisponible pour la microflore. La lactoferrine peut également limiter la croissance des bactéries en perturbant leur digestion des glucides (Hendricks et Guo 2014).

❖ IgA sécrétoire (SIgA)

Il existe cinq types d'anticorps de base : IgA, IgM, IgD, IgG et IgE, qui sont tous présents dans le lait maternel. Le plus abondant de ces anticorps est l'IgA. L'IgA se trouve généralement sous la forme de SIgA, ainsi appelée parce qu'elle est composée de deux molécules d'IgA. Le composant sécrétoire fonctionne comme un mécanisme de défense pour les molécules d'anticorps, les protégeant de l'acide gastrique et des enzymes digestives. Les

molécules SIgA sont transférées au nourrisson, où elles ont des avantages qui dépassent de loin leur rôle fondamental de liaison et de destruction des bactéries(Hendricks et Guo 2014).

❖ **Lysozyme**

Le lysozyme est un agent anti-infectieux présent dans le lait maternel. C'est une glycoprotéine contenant 130 acides aminés qui hydrolyse la liaison 1–4 entre le N-acétylglucosamine et acide N-acétylmuramique dans les parois bactériennes (Hosea Blewett et al. 2008).

❖ **Protéine de liaison au folate**

La protéine de liaison au folate (FBP) a été trouvée sous forme particulière et soluble dans le lait maternel. Le (FBP) soluble est glycosylé à environ 22%, ce qui peut l'aider à survivre à la digestion protéolytique(Hendricks et Guo 2014).

❖ **Caséines**

Les caséines contribuent au profil des acides aminés du lait maternel et sont hautement digestibles. Sur le plan fonctionnel, leur propriété la plus importante est leur capacité à former des agrégats stables comprenant du calcium et du phosphore(Hendricks et Guo 2014).

❖ **Lipase et l'amylase**

La lipase et l'amylase sont des enzymes présentes dans le lait maternel qui peuvent faciliter la digestion et l'utilisation de certains micronutriments. Nouveau-nés, et en particulier les prématurés, peuvent souffrir d'une activité lipasique plus faible et d'une mauvaise utilisation des lipides (Hendricks et Guo 2014).

Tableau 2 : Composants protéiques du lait humain et bovin (%) (Guo et Hendricks 2008)

	Lait humain	Lait bovin
Caséines totales	0.3g/100g	2.6g/100g
Protéines de lactosérum	0.7g/100g	0.8g/100g
α -lactalbumine	26	17
Lactoferrine	26	Trace

Lysozyme	10	Trace
Immunoglobulines	16(IgA)	10(IgG)

2.3.3 Lipides :

Les lipides sont la composition la plus importante du lait maternel, fournissant de l'énergie et aidant au développement du système nerveux central(Martin, Ling, et Blackburn 2016).Les lipides représentent 3 à 5 % du lait maternel et se présentent sous la forme de globules de matière grasse laitière émulsionnés. Ces globules ont un diamètre de 2 à 4 µm et ont une membrane protéique qui provient des cellules sécrétoires du tissu mammaire qui sont transmises pendant l'allaitement. Les lipides du lait maternel peuvent être divisés en quatre types : triacylglycérol (triglycérides), Les acides gras, stérols et les phospholipides (Hendricks et Guo 2014).

❖ Triglycérides

Le triglycéride est le principal composant lipidique du lait, représentant environ 98% de la teneur en matières grasses(Hendricks et Guo 2014)

❖ Acides gras

Le lait contient également des acides gras qui sont essentiels au bon développement cérébral, mais ne sont pas synthétisés par le corps, et doivent par conséquent être apportés par l'alimentation. Ce type d'acide gras joue le rôle d'un précurseur d'autres acides gras à longue chaîne(Beaudry Micheline 2011)

❖ Phospholipides:

0,5 à 1 % de la teneur en lipides est constituée de phospholipides(Hendricks et Guo 2014). Chez le nouveau-né les phospholipides représentent environ le quart de la matière solide du cerveau(Beaudry Micheline 2011).

❖ Stérol

0,2 % de la matière grasse du lait se présente sous la forme de stérols, tels que le cholestérol et divers esters, situés dans la membrane du globule de matière grasse du lait, accompagnés de traces de caroténoïdes, d'esters de rétinyle et de squalène(Hendricks et Guo 2014)

2.3.4. Glucides

Les glucides du lait maternel sont composés de monosaccharides, tels que le glucose et le galactose ; les disaccharides, tels que le lactose et le lactulose ; oligosaccharides ; et certains glucides plus complexes, tels que les glycoprotéines(Hendricks et Guo 2014)

❖ Lactose

La concentration de lactose dans le lait maternel est relativement stable à environ 7%.Il a été rapporté que le lactose dans le lait maternel exerce une effet bénéfique sur l'absorption des minéraux, notamment le calcium(Guo et Hendricks 2008).

❖ Monosaccharides

Les monosaccharides du lait sont principalement constitués de glucose et de galactose et se trouvent à des niveaux d'environ 100 mg/100 ml dans le lait maternel. Le lactose est le nutriment le moins susceptible d'être affecté par la nutrition maternelle, y compris la malnutrition ou la supplémentation énergétique(Guo et Hendricks 2008).

❖ Oligosaccharides

Les niveaux totaux d'oligosaccharides comprennent jusqu'à10% des glucides totaux. Les oligosaccharides du lait maternel ont été divisés en oligosaccharides sans azote ou en oligosaccharides contenant soit de la N-acétylglucosamine, soit de l'acide N-acétylneuraminique (acide sialique). Le composant oligosaccharidique du lait maternel serait la principale source d'énergie de la flore intestinale du nourrisson allaité, riche en bifidobactéries et en lactobacilles(Guo et Hendricks 2008).

2.3.5. Vitamines

Toutes les vitamines hydrosolubles et liposolubles sont trouvées dans le lait maternel. Le lait humain contient plus de vitamines A, E, C, d'acide nicotinique et d'inositol que le lait de vache, cependant, il a une teneur plus faible en vitamines B1, B2, B6, B12, K, biotine, acide pantothénique et choline. Le lait maternel semble contenir des quantités adéquates de la plupart des vitamines pour soutenir la croissance normale du nourrisson, à l'exception de la vitamine D et la vitamine K (Tableau 3) (Martin, Ling, et Blackburn 2016).

2.3.4 Minéraux dans le lait maternel :

Les minéraux existent dans le corps sous plusieurs formes chimiques, y compris les ions inorganiques et les sels, ou en tant que constituants d'autres molécules organiques, y compris les protéines, les graisses et les acides nucléiques. Ils contribuent à une variété de

fonctions physiologiques, y compris les composants structurels des tissus corporels aux parties essentielles de nombreuses enzymes et molécules biologiquement importantes. Le sodium, le potassium, le chlorure, le calcium, le magnésium, le phosphore et le sulfate constituent les macro-minéraux présents dans le lait maternel. Le citrate n'est pas un minéral, mais il se trouve sous forme de portion soluble dans l'eau du lait maternel qui peut lier certains minéraux. Le principal déterminant de la concentration de macro-minéraux dans le lait maternel est la durée de la lactation, au cours de laquelle le sodium et le chlorure diminuent, et le potassium, le calcium, le magnésium et le phosphate libre augmentent avec le temps(Guo et Hendricks 2008).

Tableau 3 : Teneur en vitamines du lait humain et bovin(mg/L)(Guo et Hendricks 2008).

Vitamines	Lait maternel	Lait bovin
Vitamines hydrosolubles		
B1 (thiamine)	0.15	0.42
B2 (riboflavine)	0.37	1.72
B6 (pyridoxine)	0.10	0.48
B12 (cobalamine)	0.0003	0.0045
Acide pantothénique	2.1	3.6
Biotine	0.007	0.036
Inositol	300	160
C (acides ascorbique)	47	47
Vitamines liposolubles		
A (rétinol)	0.53	0.37
β-carotènes	0.24	0.21
D (calciférol)	0.01	0.008
E (tocophérol)	5.4	1.1
K	0.0015	0.03

2.4 Facteurs antioxydants :

Il existe différents antioxydants dans le lait maternel qui peuvent éliminer les radicaux libres et ainsi limiter les dommages causés par le stress oxydatif. Ces composés comprennent l'a-tocophérol, le b-carotène, la cystéine, l'acide ascorbique, la catalase et la glutathion peroxydase(Palmeira et Carneiro-Sampaio 2016).

2.5 Compositions immunitaires de lait maternel :

Le lait maternel contient son propre système immunitaire et un large éventail de facteurs solubles et cellulaires, qui facilitent probablement le développement et la maturation immunitaires des nourrissons. Selon la phase et le stade de la lactation, une variété de leucocytes sont présents dans le colostrum (4×10^9) et le lait mature ($10^8/L$) que l'on pourrait supposer jouer un rôle dans la promotion du développement de la réponse immunitaire néonatale. Les macrophages (55 à 60 %) et les neutrophiles (30 à 40 %) dominent sur les lymphocytes (5 à 10 %)(Field 2005).

2.5.1 Macrophage :

Les macrophages dérivés du lait maternel (CD14+) affectent probablement la fonction des cellules T et B du nourrisson, car ils expriment des marqueurs d'activation (CD11c), démontrent une activité phagocytaire et sécrètent des facteurs immunorégulateurs. De plus, il a été rapporté que les macrophages du lait contiennent des sIgA englobants, qu'ils pourraient libérer au contact de bactéries dans l'intestin(Hosea Blewett et al. 2008) .

2.5.2 Neutrophiles :

Les neutrophiles du lait maternel présentent une diminution de l'adhérence, de la polarité et de la motilité et expriment des niveaux élevés de CD11b et de faibles niveaux de L-sélectine , tous indiquant une activation antérieure(Hosea Blewett et al. 2008).

2.5.3 Lymphocytes T et B :

Acteurs clés de l'immunité adaptative, les lymphocytes représentent 5 à 10 % de l'ensemble des leucocytes de lait maternel. Parmi ces populations lymphocytaires, les lymphocytes T représentent plus de 80% alors que les lymphocytes B ne sont que 4 à 6%(Lokossou et al. 2022).

2.5.4 Cytokines :

De nombreuses cytokines, dont le TGF- β , IL-1B, l'IL-6, l'I-10, l'IL-12, le TNF- α , (IFN- γ) et (GM-CSF) sont présents dans le lait maternel(Thai et Gregory 2020).

2.6 Hormones et facteurs de croissance :

Les hormones et les facteurs de croissance font partie des composants bioactifs présents dans le lait maternel (Beaudry Micheline 2011).

2.6.1 Hormones :

Certaines hormones peuvent avoir un effet direct sur la production mammaire et laitière (insuline, stéroïdes, prolactine), tandis que d'autres peuvent contribuer à la croissance, à la différenciation et au développement de divers tissus chez le nourrisson (Palmeira et Carneiro-Sampaio 2016).

2.6.2 Facteurs de croissances :

Le colostrum et le lait maternel contiennent des facteurs de stimulation des colonies (CSF), responsables de la régulation de la prolifération, de la différenciation et de la survie des neutrophiles et des macrophages du lait, tels que le GM-CSF, le M-CSF et G-CSF (Palmeira et Carneiro-Sampaio 2016).

2.7 Nucléotides :

Les nucléotides, les nucléosides, les acides nucléiques et les produits apparentés constituent environ 15 à 20 % de la teneur en azote non protéique du lait maternel (Palmeira & Carneiro-Sampaio, 2016). Il a été rapporté que les nucléotides alimentaires sont bénéfiques pour le système immunitaire systémique en favorisant la prolifération des lymphocytes, l'activité NK et l'activation des macrophages et en produisant une variété d'autres facteurs immunomodulateurs (Field, 2005).

2.8 Oxyde nitrique :

L'oxyde nitrique NO est présent dans le lait maternel, comme le montre une analyse de mères allaitantes en bonne santé évaluant la concentration d'oxyde nitrique du lait maternel les jours un à cinq après l'accouchement. Les mères qui allaitent exclusivement avaient des concentrations d'oxyde nitrique significativement plus élevées dans leur lait, par rapport au lait exprimé par les mères qui ont décidé de nourrir exclusivement leur nourrisson avec des préparations pour nourrissons. Il a été théorisé que la succion du nourrisson active le NOS dans la glande mammaire avec la sécrétion subséquente de NO dans le lait maternel, qui confère alors une protection à l'intestin du nourrisson par la régulation du flux sanguin intestinal et le maintien du tonus vasculaire (Nolan, Parks, et Good 2019).

2.9 Microbiote de lait maternel :

Le microbiote du lait maternel contient un grand nombre d'espèces bactériennes spécifiques dotées de propriétés antimicrobiennes et bénéfiques pour la santé. Ces bactéries comprennent des bactéries bénéfiques, commensales et probiotiques. Le lait maternel semble être la deuxième source de bactéries pour le nourrisson après un accouchement normal (Lokossou et al. 2022)

3 Effets du lait maternel sur le système immunitaire du nouveau-né :

L'allaitement maternel a été considéré comme le principal facteur de protection dans la vie des nourrissons (Alotiby 2023). Il est riche en microbiote et en composants non immuns et également immunitaires pour assurer la protection du nourrisson contre de nombreuses maladies et soutenir la maturation du système immunitaire en développement d'un nourrisson (Lokossou et al. 2022).

❖ Défense contre les maladies infectieuses

Le lait maternel apparaît comme l'aliment optimal à fort potentiel pour réduire les maladies infectieuses et optimiser le bien-être des descendants, en particulier chez les nouveau-nés prématurés. Bien qu'une mauvaise manipulation ou une mauvaise administration du lait maternel puisse entraîner la transmission de l'infection au nouveau-né, les nombreux composés immuns prévalent sur le risque potentiel d'infection. Le lait maternel est un aliment antibactérien et anti-infectieux qui réduit la possibilité de transmission d'agents pathogènes au nouveau-né. Ces propriétés anti-infectieuses sont confirmées dans des études *in vitro* qui ont montré que *Lactobacillus rhamnosus* et *Lactobacillus crispatus* dérivés de lait maternel ont des activités anti-infectieuses contre *Staphylococcus aureus* (Lokossou et al. 2022).

❖ Diabète de type 1

Le Diabète de type 1 (DT1) caractérisé par la destruction des cellules B pancréatiques, et repose fortement sur la susceptibilité génétique mais implique également des facteurs non génétiques dont l'allaitement qui pourrait protéger contre le (DT1) chez les nourrissons. Le risque de (DT1) est réduit chez les nouveau-nés allaités pendant plus de 3 mois ou pendant au moins 2 semaines d'allaitement exclusif après l'accouchement tandis que le risque de (DT1) est doublé chez les nourrissons non allaités (Lokossou et al. 2022)

❖ Diabète de type 2

une étude montrée que Les enfants et les adultes qui recevaient leur alimentation au sein de leur mère plutôt qu'au biberon et qui étaient allaités pendant de plus longues périodes tout au long de la petite enfance présentaient des taux de diabète de type 2 et une résistance à l'insuline plus faibles que ceux qui recevaient leur alimentation au biberon (Alotiby 2023).

❖ Colite

La durée de l'allaitement ainsi que le lait maternel ont un impact inverse sur le développement et la progression de la colite. La maladie intestinale inflammatoire, une affection inflammatoire gastro-intestinale qui comprend la maladie de Crohn et la colite, est réduite chez les nourrissons qui ont été allaités pendant une période plus longue par rapport aux enfants qui ont été allaités pendant une période plus courte (Alotiby 2023).

❖ Entérocolite nécrosante

Des études ont été démontrées que les composants de lait maternel, y compris les immunoglobulines, les facteurs de croissance, les cytokines et les cellules immunitaires, sont transférés de la mère au nouveau-né par le lait maternel. La capacité de ces composants à réguler la prolifération et la différenciation des cellules intestinales ainsi qu'à influencer la colonisation microbienne intestinale souligne le rôle protecteur du lait maternel dans le métabolisme et le développement neurologique du nourrisson, l'homéostasie microbienne intestinale et la protection contre l'Entérocolite nécrosante(Nolan, Parks, et Good 2019) .

❖ Maladies allergiques

Dans certaines études, il est affirmé que l'allaitement a un effet protecteur contre les maladies atopiques en raison de la durée de l'allaitement Cependant, dans un petit nombre d'études, il est suggéré qu'un allaitement prolongé pourrait augmenter le risque de développement de maladies atopiques. Des revues systématiques et des méta-analyses révèlent que l'allaitement protège contre la dermatite atopique, l'asthme, la rhinite allergique et l'allergie au lait de vache pendant la petite enfance, de sorte qu'elles suggèrent l'allaitement afin de prévenir le développement de maladies allergiques(Harmancıoğlu et Kabaran 2019).

❖ Asthme

Les oligosaccharides du lait maternel affectent l'immunité de la muqueuse pulmonaire afin de maintenir la protection contre l'asthme en interagissant avec l'épithélium des voies respiratoires, les cellules immunitaires, les agents pathogènes potentiels ou les microbes existants. Bien que les mécanismes sous-jacents ne soient pas entièrement compris, des études

sur des animaux ou des humains suggèrent qu'une supplémentation en prébiotiques ou en oligosaccharides pourrait avoir un effet protecteur contre les allergies et l'asthme (Harmancıoğlu et Kabaran 2019).

4 Burst respiratoire :

Les phagocytes tels que les neutrophiles et les macrophages produisent des espèces réactives de l'oxygène (ROS) pendant la phagocytose ou la stimulation avec une grande variété d'agents par l'activation de la nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduite (NADPH) oxydase qui est assemblée au niveau de la membrane plasmique à partir de la membrane plasmique résidente et des composants protéiques cytosoliques. L'une des sous-unités de la NADPH oxydase phagocytaire est maintenant reconnue comme faisant partie d'une famille de NADPH oxydases, ou NOX, présentes dans des cellules autres que les phagocytes. La génération physiologique de ROS a été impliquée dans une variété de réponses physiologiques allant de l'activation transcriptionnelle à la prolifération cellulaire et à l'apoptose. L'augmentation du superoxyde et du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) qui résulte de la stimulation de la NADPH oxydase est transitoire, en partie en raison de la présence des enzymes antioxydantes, qui ramènent leurs concentrations au niveau de l'état d'équilibre de préstimulation. La production de ROS a été démontrée dans une variété de cellules autres que les phagocytes et plusieurs études ont impliqué les ROS dans la signalisation physiologique (Forman et Torres 2012).

Problématique :

À la naissance, le nouveau-né a un système immunitaire immature. Il a donc besoin d'une protection efficace en attendant qu'il soit capable de synthétiser ses propres éléments de défense. L'immunité comprise de nouveau née et il dépend principalement de l'allaitement comme sources nutritionnelle. Le lait maternel est l'aliment le mieux adapté aux besoins de nouveau-né parce qu'il offre une protection efficace contre les infections et stimule activement le développement du système immunitaire du nourrisson. Le burst respiratoire est une défense immunitaire innée, médiée par la production des ROS, RNS par les phagocytes professionnels tels que les macrophages et les neutrophiles qu'il agit comme antimicrobien, en conférant ainsi une défense naturelle contre les maladies infectieuses néonatales. Les effets modulateurs du lait maternel de l'immunité innée et adaptative ont été largement rapportés, cependant les mécanismes affectant le burst oxydant sont inconnus.

Objectif

Comparer les taux de NO et H₂O₂ chez les nouveau-nés allaités exclusivement ou pas à 21 jours de vie.

But

Montrer que le type d'allaitement affecte le burst respiratoire de nouveau-né après 21 jours de lactation.

Chapitre 4

Conclusion

Les résultats obtenus à partir de notre étude montrent qu'il y a une différence non significative entre la teneur en H_2O_2 des nouveaux nés allaités naturellement et les nouveaux nés ayant reçus un allaitement mixte pendant les 21 premiers jours de la naissance. Les résultats ont également montré qu'il n'y a pas de différence entre la teneur en NO des premiers et deuxièmes groupes. Notre travail n'a pas mis en évidence d'effet du mode alimentaire sur le burst respiratoire. Cela car nous avons limité par une faible taille d'échantillon. Notre perspective pour les futures études est d'augmenter le nombre d'échantillons et Comparer des groupes de nouveau-nés sous allaitement maternel exclusif et artificiel complet.

Chapitre 5

Bibliographie

Alotiby, Amna A. 2023. « The role of breastfeeding as a protective factor against the development of the immune-mediated diseases: A systematic review ». *Frontiers in Pediatrics* 11. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2023.1086999>.

Andreas, Nicholas J., Beate Kampmann, et Kirsty Mehring Le-Doare. 2015. « Human Breast Milk: A Review on Its Composition and Bioactivity ». *Early Human Development* 91 (11): 629-35. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2015.08.013>.

Aribi, Mourad. 2018. « Macrophage Bactericidal Assays ». In *Macrophages*, édité par Germain Rousselet, 1784:135-49. *Methods in Molecular Biology*. New York, NY: Springer New York. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7837-3_14.

Artis, David, et Hergen Spits. 2015. « The Biology of Innate Lymphoid Cells ». *Nature* 517 (7534): 293-301. <https://doi.org/10.1038/nature14189>.

Ballard, Olivia, et Ardythe L. Morrow. 2013. « Human Milk Composition: Nutrients and Bioactive Factors ». *Pediatric clinics of North America* 60 (1): 49-74. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2012.10.002>.

Basha, Saleem, Naveen Surendran, et Michael Pichichero. 2014. « Immune Responses in Neonates ». *Expert review of clinical immunology* 10 (9): 1171-84. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2014.942288>.

Beaudry Micheline. 2011. *Biologie de l'allaitement: le sein, le lait, le geste / Micheline Beaudry, Sylvie Chiasson, Julie Lauzière ; préface de Michael C. Latham*. Québec: Presses de l'Université du Québec.

Camacho-Morales, Alberto, Mario Caba, Martín García-Juárez, Mario Daniel Caba-Flores, Rubí Viveros-Contreras, et Carmen Martínez-Valenzuela. 2021. « Breastfeeding Contributes to Physiological Immune Programming in the Newborn ». *Frontiers in Pediatrics* 9: 744104. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.744104>.

Crockett, M. 1995. « Physiology of the Neonatal Immune System ». *Journal of Obstetric, Gynecologic, and Neonatal Nursing: JOGNN* 24 (7): 627-34. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6909.1995.tb02545.x>.

Cupedo, Tom. 2011. « Human Lymph Node Development: An Inflammatory Interaction ». *Immunology Letters* 138 (1): 4-6. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2011.02.008>.

- Dayon, Loïc, Charlotte Macron, Sabine Lahrichi, Antonio Núñez Galindo, et Michael Affolter. 2021. « Proteomics of Human Milk: Definition of a Discovery Workflow for Clinical Research Studies ». *Journal of Proteome Research* 20 (5): 2283-90. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.0c00816>.
- Eberl, Gérard, Marco Colonna, James P. Di Santo, et Andrew N.J. McKenzie. 2015. « Innate Lymphoid Cells: a new paradigm in immunology ». *Science (New York, N.Y.)* 348 (6237): aaa6566. <https://doi.org/10.1126/science.aaa6566>.
- Field, Catherine J. 2005. « The Immunological Components of Human Milk and Their Effect on Immune Development in Infants^{1,2} ». *The Journal of Nutrition* 135 (1): 1-4. <https://doi.org/10.1093/jn/135.1.1>.
- Forman, Henry Jay, et Martine Torres. 2012. « Reactive Oxygen Species and Cell Signaling ». *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, décembre. <https://doi.org/10.1164/rccm.2206007>.
- Griffin, Daniel O., Nichol E. Holodick, et Thomas L. Rothstein. 2011. « Human B1 Cells in Umbilical Cord and Adult Peripheral Blood Express the Novel Phenotype CD20+ CD27+ CD43+ CD70- ». *The Journal of Experimental Medicine* 208 (1): 67-80. <https://doi.org/10.1084/jem.20101499>.
- Guo, Mingruo, et Gregory Hendricks. 2008. « Chemistry and Biological Properties of Human Milk ». *Current Nutrition & Food Science* 4 (4): 305-20. <https://doi.org/10.2174/157340108786263667>.
- Harmancıoğlu, Begüm, et Seray Kabaran. 2019. « Breast Milk: Its Role in Early Development of the Immune System and Long-Term Health ». *Open Journal of Obstetrics and Gynecology* 9 (4): 458-73. <https://doi.org/10.4236/ojog.2019.94045>.
- Haynes, B. F., et L. P. Hale. 1998. « The Human Thymus. A Chimeric Organ Comprised of Central and Peripheral Lymphoid Components ». *Immunologic Research* 18 (3): 175-92. <https://doi.org/10.1007/BF02788778>.
- Hendricks, G.M., et M. Guo. 2014. « Bioactive Components in Human Milk ». In *Human Milk Biochemistry and Infant Formula Manufacturing Technology*, 33-54. Elsevier. <https://doi.org/10.1533/9780857099150.1.33>.

Hosea Blewett, Heather J., Michelle C. Cicalo, Carol D. Holland, et Catherine J. Field. 2008. « The Immunological Components of Human Milk ». In *Advances in Food and Nutrition Research*, 54:45-80. Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S1043-4526\(07\)00002-2](https://doi.org/10.1016/S1043-4526(07)00002-2).

Human Milk Biochemistry and Infant Formula Manufacturing Technology. 2014. Elsevier Science.

Justiz Vaillant, Angel A., Sarah Sabir, et Arif Jan. 2023. « Physiology, Immune Response ». In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539801/>.

Kumar, S. Kingsley Manoj, et B. Vishnu Bhat. 2016. « Distinct Mechanisms of the Newborn Innate Immunity ». *Immunology Letters* 173 (mai): 42-54. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2016.03.009>.

Levy, Ofer. 2007. « Innate Immunity of the Newborn: Basic Mechanisms and Clinical Correlates ». *Nature Reviews Immunology* 7 (5): 379-90. <https://doi.org/10.1038/nri2075>.

Liu, Zheng, Martha Neuringer, John W. Erdman, Matthew J. Kuchan, Lauren Renner, Emily E. Johnson, Xiaojie Wang, et Christopher D. Kroenke. 2019. « The Effects of Breastfeeding versus Formula-Feeding on Cerebral Cortex Maturation in Infant Rhesus Macaques ». *NeuroImage* 184 (janvier): 372-85. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.09.015>.

Lokossou, Gatién A. G., Léonce Kouakanou, Anne Schumacher, et Ana C. Zenclussen. 2022. « Human Breast Milk: From Food to Active Immune Response With Disease Protection in Infants and Mothers ». *Frontiers in Immunology* 13: 849012. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.849012>.

Martin, Camilia R., Pei-Ra Ling, et George L. Blackburn. 2016. « Review of Infant Feeding: Key Features of Breast Milk and Infant Formula ». *Nutrients* 8 (5): 279. <https://doi.org/10.3390/nu8050279>.

McGreal, Eamon P., Keziah Hearne, et O. Brad Spiller. 2012. « Off to a Slow Start: Under-Development of the Complement System in Term Newborns Is More Substantial Following Premature Birth ». *Immunobiology*, Special Issue COMPLEMENT UK, 217 (2): 176-86. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2011.07.027>.

Medina, Kay L. 2016. « Chapter 4 - Overview of the Immune System ». In *Handbook of Clinical Neurology*, édité par Sean J. Pittock et Angela Vincent, 133:61-76. Autoimmune Neurology. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63432-0.00004-9>.

Melville, Jacqueline, et Timothy Moss. 2013. « The immune consequences of preterm birth ». *Frontiers in Neuroscience* 7. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2013.00079>.

Moraes-Pinto, Maria Isabel de, Fabíola Suano-Souza, et Carolina S. Aranda. 2021. « Immune System: Development and Acquisition of Immunological Competence ». *Jornal de Pediatria* 97 (avril): 59-66. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2020.10.006>.

Mosca, Fabio, et Maria Lorella Gianni. 2017. « Human milk: composition and health benefits ». *La Pediatria Medica e Chirurgica* 39 (2). <https://doi.org/10.4081/pmc.2017.155>.

Nguyen, Muriel, Elke Leuridan, Tong Zhang, Dominique De Wit, Fabienne Willems, Pierre Van Damme, Michel Goldman, et Stanislas Goriely. 2010. « Acquisition of Adult-Like TLR4 and TLR9 Responses during the First Year of Life ». *PLOS ONE* 5 (4): e10407. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010407>.

Nolan, Lila S., Olivia B. Parks, et Misty Good. 2019. « A Review of the Immunomodulating Components of Maternal Breast Milk and Protection Against Necrotizing Enterocolitis ». *Nutrients* 12 (1): 14. <https://doi.org/10.3390/nu12010014>.

Palmeira, Patricia, et Magda Carneiro-Sampaio. 2016. « Immunology of Breast Milk ». *Revista Da Associacao Medica Brasileira (1992)* 62 (6): 584-93. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.62.06.584>.

Park, Jong-Eun, Laura Jardine, Berthold Gottgens, Sarah A. Teichmann, et Muzlifah Haniffa. 2020. « Prenatal development of human immunity ». *Science (New York, N.Y.)* 368 (6491): 600-603. <https://doi.org/10.1126/science.aaz9330>.

Takahashi, Naoto, Hidehito Kato, Ken'ichi Imanishi, Takehiro Ohki, Ritei Uehara, Mariko Y. Momoi, Hiroshi Nishida, et Takehiko Uchiyama. 2009. « Change of Specific T Cells in an Emerging Neonatal Infectious Disease Induced by a Bacterial Superantigen ». *Microbiology and Immunology* 53 (9): 524-30. <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.2009.00155.x>.

Thai, Julie D., et Katherine E. Gregory. 2020. « Bioactive Factors in Human Breast Milk Attenuate Intestinal Inflammation during Early Life ». *Nutrients* 12 (2): 581. <https://doi.org/10.3390/nu12020581>.

Török, C., J. Lundahl, J. Hed, et H. Lagercrantz. 1993. « Diversity in Regulation of Adhesion Molecules (Mac-1 and L-Selectin) in Monocytes and Neutrophils from Neonates and Adults ». *Archives of Disease in Childhood* 68 (5 Spec No): 561-65. https://doi.org/10.1136/adc.68.5_spec_no.561.

Tsafaras, George P., Polyxeni Ntontsi, et Georgina Xanthou. 2020. « Advantages and Limitations of the Neonatal Immune System ». *Frontiers in Pediatrics* 8. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2020.00005>.

Valero, Nereida, Jesús Mosquera, Alegria Levy, Germán Añez, Rafael Marcucci, et Melchor Alvarez-Mon. 2014. « Differential Induction of Cytokines by Human Neonatal, Adult, and Elderly Monocyte/Macrophages Infected with Dengue Virus ». *Viral Immunology* 27 (4): 151-59. <https://doi.org/10.1089/vim.2013.0123>.

Walker, J. C., M. a. J. C. Smolders, E. F. A. Gemen, T. a. J. Antonius, J. Leuvenink, et E. de Vries. 2011. « Development of Lymphocyte Subpopulations in Preterm Infants ». *Scandinavian Journal of Immunology* 73 (1): 53-58. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2010.02473.x>.

Yerkovich, Stephanie T., Matthew E. Wikström, Devinda Suriyaarachchi, Susan L. Prescott, John W. Upham, et Patrick G. Holt. 2007. « Postnatal Development of Monocyte Cytokine Responses to Bacterial Lipopolysaccharide ». *Pediatric Research* 62 (5): 547-52. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e3181568105>.

Ygberg, Sofia, et Anna Nilsson. 2012a. « The Developing Immune System - from Foetus to Toddler: Developing Immune System - from Foetus to Toddler ». *Acta Paediatrica* 101 (2): 120-27. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2011.02494.x>.

———. 2012b. « The Developing Immune System - from Foetus to Toddler: Developing Immune System - from Foetus to Toddler ». *Acta Paediatrica* 101 (2): 120-27. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2011.02494.x>.

Yu, Jack C., Hesam Khodadadi, Aneeq Malik, Brea Davidson, Évila da Silva Lopes Salles, Jatinder Bhatia, Vanessa L. Hale, et Babak Baban. 2018. « Innate Immunity of Neonates and Infants ». *Frontiers in Immunology* 9: 1759. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01759>.

Zhang, Xiaoming, Dania Zhivaki, et Richard Lo-Man. 2017. « Unique Aspects of the Perinatal Immune System ». *Nature Reviews. Immunology* 17 (8): 495-507.
<https://doi.org/10.1038/nri.2017.54>.

Annexe 1



MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE ABOU-BEKR DE TLEMCEN

CENTRE HOSPITALIAIRE ET UNIVERSITAIRE DE TLEMCEN

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

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

CONSENTEMENT 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



Biomolim

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:

القاطن 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

Annexe 2

Fiche de renseignements

- Nom :
 - Date de naissance :
 - Taille :
 - Terme : SA
 - Le périmètre crânien (PC) :
- Prénom :
Age :
Poids :
Apgar : /10

- Sexe :
- Masculin Féminin

Informations sur la mère :

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

- OUI NON
- Maman sous traitement :
 - Le traitement :

- Normale Diabète gestationnel hypertension gestationnel
- Grossesse :
 - Accouchement :

Annexe 3

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) :
-