



TLEMCEM N° d'ordre

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
UNIVERSITE de TLEMCEM
Faculté SNV-STU
Département de Biologie
Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée et d'Immunologie

MEMOIRE

Présenté par

BARKA Abir Samah

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En Immunologie

Intitulé

**Effet de l'allaitement maternel sur la capacité phagocytaire
Chez les nouveau-nés**

Soutenu le 27 juin 2023, devant le jury composé de :

Présidente Pr ARIBI Mourad Professeur Université De Tlemcen
Encadrante Dr BENMANSOUR Souheila Amal MAA Université De Tlemcen
Examinatrice Dr HADJIDJ Zineb MCB Université De Tlemcen

Année universitaire 2022/2023

Résumé

Introduction

L'allaitement maternel est le processus par lequel une mère fournit à son enfant des nutriments, des anticorps (AC) et des hormones de croissance.

Il procure à l'enfant des nutriments optimaux qui favorisent le développement physiologique et immunologique.

Le système immunitaire maternel protège le nouveau-nés (NN) contre les agents pathogènes avant la naissance par transfert transplacentaire des immunoglobulines de type G et après la naissance par le lait sécrété des IgA, dirigés contre les microbes présents dans son environnement, mais ces anticorps ont une action pro-inflammatoire, initiant le système du complément et les phagocyte.

Les phagocytes sont des cellules immunitaires qualifiées de phagocytes professionnels et jouent un rôle central dans Immunité.

Ainsi, nous avons essayé d'évaluer effet d'allaitement maternel sur l'activité phagocytaire de NN.

Matériel et méthodes

L'étude a inclus 14 nouveaux nées saines. Avant et après allaitement et Mesure leur l'activité phagocytaire des cellules immunitaires par la méthode NBT (Nitro Bleu Tétrazolium) sur le sang total. Le recrutement a été au niveau du centre médical universitaire de Tlemcen.

Résultats

L'allaitement maternel entraîne une diminution légère et non significative de la capacité phagocytaire de nouveau-né dans une mesure un peu moindre que l'allaitement mixte.

Conclusion

Notre travail n'a pas permis de mettre en évidence l'influence de l'allaitement maternel sur l'activité phagocytaire.

Les mots clés : allaitement maternel, nouveau-né, activité phagocytaire.

Abstract

Introduction

Breastfeeding is the process by which a mother provides her child with nutrients, antibodies (AC), and growth hormones.

It provides the child with optimal nutrients that promote physiological and immunological development.

The maternal immune system protects the newborn against pathogens before birth by transplacental transfer of type G immunoglobulins and after birth by the milk secreting IgA, directed against the microbes present in its environment, but these antibodies have a pro-inflammatory action, initiating the complement system and phagocytes.

Phagocytes are immune cells termed as professional phagocytes and play a central role in Immunity.

Thus, we tried to evaluate breastfeeding effect on the phagocytic activity of new born.

Material and methods

The study included 14 healthy newborns. Before and after breastfeeding and measure their phagocytic activity of immune cells by the NBT (Nitro Blue Tetrazolium) method on whole blood. Recruitment was at the level of the university medical center of Tlemcen.

Results

Breastfeeding causes a slight, non-significant decrease in phagocytic capacity in newborns somewhat less frequently than mixed breastfeeding.

Conclusions

Our work did not highlight the influence of breastfeeding on phagocytic activity.

Keyword: breastfeeding, newborn, phagocytic activity.

ملخص

مقدمة

الرضاعة الطبيعية هي العملية التي تقوم من خلالها الأم بتزويد طفلها بالعناصر الغذائية والأجسام المضادة وهرمونات النمو.

يزود الطفل بالعناصر الغذائية المثلى التي تعزز النمو الفسيولوجي والمناعي.

يحمي الجهاز المناعي للأم المولود الجديد من مسببات الأمراض قبل الولادة عن طريق النقل عبر المشيمة من الغلوبولين المناعي من النوع G وبعد الولادة عن طريق إفراز الحليب IgA، الموجه ضد الميكروبات الموجودة في بيئته، ولكن هذه الأجسام المضادة لها عمل مؤيد للالتهابات، النظام التكميلي والبالعات.

البالعات هي خلايا مناعية تسمى بالبالعات المحترفة وتلعب دورًا مركزيًا في المناعة.

وهكذا، حاولنا تقييم تأثير الرضاعة الطبيعية على نشاط البالعة عند الأطفال حديثي الولادة.

المستلزمات والطرق

اشتملت الدراسة على 14 من الأطفال حديثي الولادة الأصحاء. قبل وبعد الرضاعة الطبيعية وقياس النشاط البلعومي للخلايا المناعية بطريقة (نيترو بلو تترازوليوم) على الدم الكامل.

تم التجنيد على مستوى المركز الطبي الجامعي بتلمسان.

النتائج

تسبب الرضاعة الطبيعية انخفاضًا طفيفًا وغير مهم في قدرة البالعة عند الأطفال حديثي الولادة بشكل أقل إلى حد ما من الرضاعة الطبيعية المختلطة.

الاستنتاجات

لم يسلط عملنا الضوء على تأثير الرضاعة الطبيعية على نشاط البالعة.

الكلمات المفتاحية: الرضاعة الطبيعية، حديثي الولادة، نشاط البالعة.

Avant-propos

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce Modeste travail.

Dans le cadre de la soutenance de mon projet de Master immunologie, je tiens à exprimer ma gratitude à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

Mes remerciements vont particulièrement à Monsieur Mourad ARIBI chef du laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée et d'Immunologie qui m'a largement ouvert les portes du laboratoire.

Et mon encadreur BENMANSOUIR Souheila.

Je tiens à remercier les membres du jury qui ont accepté de juger ce travail.

J'exprime aussi ma reconnaissance envers Madame MESSALI Rabia pour tous ses efforts, sa disponibilité et ses précieux conseils.

Je tiens à remercier également Dr Chahrazed ELMEZOUAR, DAHOU Sara et Houria, Soumia leur aide précieuse, et leur soutien.

À mes chers parents qui sont encouragée dans mes études, vous m'avez permis d'arriver là où j'en suis.

Et à ma chère frère Mahfoud, et mes chers sœurs Faiza et kawther.

Et aussi sans oublier les membres de service néonates et également les parents d'enfants pour leur confiance en nous.

Tous ceux qui, d'une façon ou d'une autre, m'ont aidé à réaliser cet objectif.

Tables des matières

Résumé	ii
Abstract	iii
المخلص.....	iv
Avant-propos	v
Table de matières	vi
Listes des abréviations.....	x
Listes des tableaux	xii
Listes des figures	xiii
Listes des annexes	xiv
Introduction.....	1
Chapitre I : revue de littérature	
1. Lait maternel.....	2
1.1. Introduction.....	2
1.2. Importance de lait maternel.....	2
1.3. Définition du lait maternel.....	2
1.4. Caractères biochimiques.....	2
1.5. Composition.....	3
1.5.1. Lipides.....	3
1.5.2. Glucides	4
1.5.3. Protéines	4
1.5.3.1. Caséines	4
1.5.3.2. Protéines solubles	4
1.5.3.3. Facteurs de croissance	4
1.5.3.4. Immunoglobulines	5
1.5.4. Minéraux	5
1.5.5. Vitamines	6
1.5.6. Acid docosahexaénoïque.....	6
1.5.7. Oligo-éléments	6

1.6. Variation de composition du lait maternel	6
1.6.1. Colostrum	6
1.6.2. Lait de transmission.....	7
1.6.3. Lait mature	8
2. Système immunitaire de nouveau-nés.....	8
2.1. Généralités.....	8
2.2. Évolution du système immunitaire.....	9
2.3. Ontogénie du système immunitaire.....	9
2.4. Immunité des nouveau-nés	10
2.4.1 Immunité innée	10
2.4.1.1. Naturel killer	10
2.4.1.2. Cellules lymphoïdes innées	11
2.4.1.3. Cellules présentatrice d'antigènes	11
2.4.1.3.1. Cellule dendritique	11
2.4.1.3.2. Monocytes	11
2.4.1.4. Cellules phagocytaires.....	11
2.4.1.4.1. Neutrophiles.....	11
2.4.1.4.2. Éosinophiles	12
2.4.1.4.3. Basophiles	12
2.4.1.4.4. Mastocytes	12
2.4.1.5. Système du complément	12
2.4.2. Immunité adaptative spécifique.....	13
2.4.2.1. Lymphocytes B	13
2.4.2.2. Lymphocytes T	13
2.4.2.2.1. Lymphocytes T $\gamma\delta$	14
2.4.2.2.2. Cellules T CD4 néonatales.....	14
2.4.2.2.3. Cellules Th17 néonatales	15
2.4.2.2.4. Cellules Treg néonatales	15
2.4.2.2.5. Cellules Th9 néonatales	16
2.4.2.2.6. Cellules T CD8 néonatales	16

2.4.2.2.7. Cellules Th folliculaires	16
3. Effet de l'allaitement maternel sur immunité.....	17
4. Phagocytose.....	20
4.1. Généralités	20
4.2. Étapes de la phagocytose	21
4.2.1. Adhésion	22
4.2.2. Ingestion.....	22
4.2.3. Digestion	22
4.2.4. Expulsion	22
Chapitre 2 : matériel et méthodes	
2.1. Type de l'étude.....	26
2.2. Objectif de l'étude	26
2.3. But de l'étude	26
2.4. Lieu de l'étude	26
2.5. Période de l'étude.....	26
2.6. Considérations éthiques.....	26
2.7. Population de l'étude.....	26
2.7.1. Critères d'inclusion.....	26
2.7.2. Critères de non inclusion.....	27
2.7.3. Critères d'exclusion.....	27
2.7.4. Échantillon.....	27
2.8. Déroulement de l'étude	27
2.9. Prélèvement sanguin.....	27
2.10. Analyses statistiques	28
2.11. Plan de travail.....	29
2.12. Test phagocytaire sur les échantillons du sang.....	29
Chapitre3 : Résultats et Analyses	35
Chapitre 4 : Discussion	39
Chapitre 5 : Conclusion	41
Chapitre 6 : Bibliographie	42

Références bibliographiques	43
Annexes	49
Annexe A. Consentement éclairé	50
Annexe B. Premier questionnaire	52
Annexe C. Deuxième questionnaire	53

Liste des abréviations

A

APP : Les protéines et peptides antimicrobiens

ARNm : Acide ribonucléique messenger.

C

CD : Cellule dendritique

CD : Cluster de différenciation

CMH I/II : Complexe major d'histocompatibilité 1 et 2

CTL : Lymphocytes T cytotoxiques

CPA : Cellule présentatrice d'antigène

CXCL : CXC chemokine ligand

C1q : Complément 1q

C: Complement

CTCF: corrected total cell fluorescence

E

EGF: Epidermal growth factor

G

G-CSF: Granulocytes colony stimulating factor

GM-CSF: Granulocytes macrophages colony stimulating factor

I

Igs : Les immunoglobulines

Ig : Immunoglobuline

IgA : Immunoglobuline de type A

IgE : Immunoglobuline de type E

IgM : Immunoglobuline de type M

IgG : Immunoglobuline de type G

IGF: Insulin growth factor

IL: Interleukin

INF α/β : Interféron alpha et beta

INF γ : Interféron gamma

ILC : Cellules lymphoïdes innées

L

LB : Lymphocytes B

LT : Lymphocyte T

LT γ/δ : Lymphocytes T gamma /delta

N

NK : Naturel Killer

NBT : Nitrobleu tétrazolium

P

PD-1 : Protéine de mort cellulaire programmée 1

PMN : Polynucléaires neutrophiles

S

SA : Semaines d'Aménorrhée

SPSS: Statistical Package for Social Science

T

TGF: Trans forming growth factor

TCR : Récepteur des lymphocytes T

TLR : Toll like receptor

Liste des tableaux

Tableau 1 : les différents types des immunoglobulines.

Liste des figures

Figure 1.1 : Composition du lait maternel.

Figure 1.2: Ontogénie de système immunitaire.

Figure 1.3 : Niveaux d'expression des TLR4 et TLR2.

Figure 1.4 : Sélection positive et négative dans le thymus.

Figure 1.5 : Effet de lait maternel.

Figure 1.6 : Rôle d'allaitement maternelle dans l'immun modulation.

Figure 1.7: Mécanismes effecteurs utilisés par les polynucléaires neutrophiles.

Figure 2.1 : Tubes sodium citraté contenant du sang.

Figure 2.2 : Schéma de la partie technique.

Figure 2.3 : Les étapes du test phagocytose.

Figure 2.4 : Matériel nécessaire à la réalisation de test phagocytaire.

Figure 2.5 : Tube Eppendorf contenant du latex.

Figure 2.6 : Tube contenant le NBT.

Figure 2.7 : Tubes a incubée dans l'étuve.

Figure 2.8 : Tubes a incubé sans bouchons.

Figure 2.9 : Matériel nécessaire à la réalisation de frottis sanguins.

Figure 2.11. Les frottis colorés par la double coloration May-Grünwald Giemsa.

Figure 2.12 : Cellule phagocytaire a grossissement $\times 400$.

Listes des annexes

- Annexe A.** Consentement éclairé
- Annexe B.** Premier questionnaire
- Annexe C.** Deuxième questionnaire

Introduction

L'allaitement maternel est le processus par lequel une mère fournit à son enfant des nutriments, des anticorps (AC) et des hormones de croissance, qui favorisent le développement physiologique et immunologique.

Le système immunitaire maternel protège la progéniture en développement contre les agents pathogènes avant la naissance par transfert transplacentaire des IgG dirigés contre les microbes présents dans son environnement, mais ces anticorps ont une action pro-inflammatoire, initiant le système du complément et les phagocyte. Et après la naissance par le lait sécrété qui contient plusieurs éléments protectrice (Langel, Blasi, et Permar. 2022).

On un aussi l'alimentation artificielle du NN qui se sont rapprochées au lait humain qui formé à partir du lait de vache, caractérisé par une composition adéquate aux besoins digestifs et nutritionnels du nourrisson. Les principales différences entre eux tant au niveau des nutriments que des facteurs défensifs (Piacentini et al. 1995).

Les défenses de l'hôte contre l'infection bactérienne sont déficientes chez le NN. Cette carence contribue à de graves infections systémiques chez les NN. La phagocytose des bactéries est diminuée en raison d'une activité déficiente des cellules phagocytaires et des opsonines. bien que les fréquences des neutrophiles augmentent de manière transitoire juste avant la naissance, cependant, les neutrophiles sont présentés par un nombre inférieur et une qualité atténuée et fonction. Les neutrophiles néonatales ne sont pas capables de former des pièges extracellulaires de neutrophiles (NET), ce qui affecte leur capacité à tuer efficacement les bactéries (Yu et al. 2018).

Alors que la plupart des cellules immunitaires innées néonatales présentent une activité contenue et des fréquences plus faibles par rapport à leurs homologues adultes (Yu et al. 2018).

Ainsi, nous avons essayé d'évaluer effet de l'allaitement sur l'activité phagocytaire de NN.

Chapitre 1 : Revue de la littérature

Chapitre 1

Revue de la littérature

Chapitre 1 : Revue de la littérature

1. Lait maternel

1.1. Introduction

L'allaitement maternel est le processus par lequel une mère fournit à son enfant des nutriments, des ACs et des hormones de croissance par l'allaitement (Koh 2017).

C'est le moyen le plus sûr et le plus naturel de nourrir un NN. L'allaitement maternel s'est avéré bénéfique pour les mères et les nourrissons, car il renforce le lien entre eux, Il procure à l'enfant des nutriments optimaux qui favorisent le développement physiologique et immunologique (Sattari, Serwint, et Levine 2019).

Cela peut aider à réduire le risque de contracter certaines maladies courantes et chroniques, telles que l'obésité, le diabète et l'asthme (K et al. 2021 ; Palmeira et Carneiro-Sampaio 2016 ; Sattari, Serwint, et Levine 2019).

De plus, cela aide à réduire les coûts des soins de santé et peut réduire le risque pour la mère de certains types de cancer. L'allaitement maternel est encouragé dans de nombreux pays, bien qu'il existe des facteurs culturels, médicaux et économiques qui peuvent le limiter dans certaines régions (Koh 2017).

1.2. Importance nutritionnelle de lait maternel

Le lait maternel est l'aliment idéal pour les nourrissons. Il est sûr, propre et contient des ACs qui les protègent de beaucoup de maladies infantiles courantes.

Le lait maternel apporte toute l'énergie et les nutriments dont le nourrisson a besoin pendant les six premiers mois de vie.

1.3. Définition de lait maternel

Le lait maternel est une suspension colloïde, mélange d'un liquide et d'une suspension de particules solides renfermant des composant organiques (graisses et protéiques) dans une phase aqueuse (Info 2020).

1.4. Caractères biochimiques

Le lait maternel est composé à 88% d'eau afin d'assurer l'hydratation du nourrisson. Les 12% restants sont constitués de nutriments (macronutriments) lipides, glucides et protéines et micronutriments : vitamines et minéraux (figure 1.1) (Vidailhet. 2003).

Chapitre 1 : Revue de la littérature

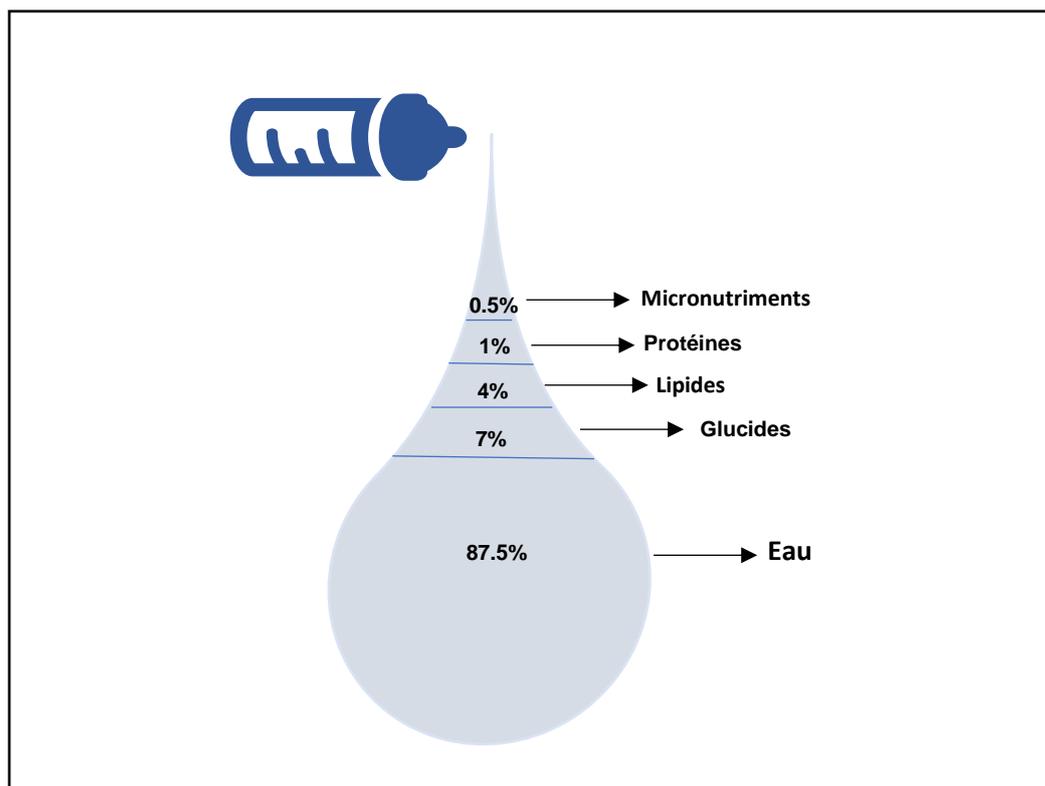


Figure 1.1 : La composition de lait maternel (d'après (Info. 2020)).

Les composés bioactifs non nutritionnels qui assurent la mise en route et maintien de divers mécanismes de protection : anti-inflammatoires, anti-infectieux et antioxydants qui renforcent les défenses immunitaires (Vidailhet. 2003; Chu et Englund. 2017; K et al. 2021).

1.5. Composition

Le lait maternel se compose principalement de 87 à 89 % d'eau et 11 à 13 % de solides (figure 1).

Les solides du lait maternel comprennent du gras, du lactose, des protéines, des minéraux, des vitamines, des hormones et des oligo-éléments.

Le lait maternel contient de nombreux composés liés au système immunitaire (Michaelson. 2008)

Il existe des macrophages, des lymphocytes et des neutrophiles. Toutes ces cellules participent à la protection des muqueuses fragiles du nourrisson contre les microbes et les virus, en empêchant l'entrée, le transport et la prolifération.

1.5.1. Lipides

Les triacylglycérides représentent 98% des lipides de lait maternel (Guesnet et Consulting, 2017.). Le reste se compose principalement de diacyl glycérides, de mono acyl glycérides,

Chapitre 1 : Revue de la littérature

d'acides gras essentielles des familles Oméga 6 et Oméga 3, de phospholipides et de cholestérol (Mandel et al., 2005).

On sait, que la digestibilité et le coefficient d'absorption des graisses du lait de femme sont très supérieurs (Vidailhet., 2003).

C'est l'une des principales sources d'énergie dans le lait maternel, fournissant jusqu'à 55% des apports calories de l'enfant. L'alimentation de la mère peut altérer le profil lipidique.

1.5.2. Glucides

En 1999 Mathieu a évoqué que le lait contient lactose son constituant le plus abondant après l'eau (MATHIEU Jacques.1998.). On aussi les oligosaccharides jouent un rôle essentiel dans le développement du microbiote intestinal et dans la protection vis-à-vis des infections digestives.

1.5.3. Protéines

Le lait maternel est caractérisé par la teneur remarquablement faible des protéines par rapport aux autres composants, entre 0.8 à 1.0 g/100mL (représentent environ 0,8 % à 0,9 % de lait maternel).

Cette teneur faible de protéines contraste avec une excellente absorption et une parfaite adéquation du profil en acides aminés avec les besoins du nourrisson (Jenness. 1979).

Ces protéines est constituée de deux types spécifiques est :

1.5.3.1. Caséines

Les caséines représentent 40% des protéines du lait maternel (la principale protéine présente dans le lait maternel), elles forment des micelles plus petites c'est à dire de petite taille. Ce forme explique la coagulation plus fine du lait maternel dans l'estomac du nourrisson, contribuant à sa vidange rapide (Vidailhet., 2003).

1.5.3.2. Protéines solubles

Les protéines solubles Représentent 60% des protéines du lait maternel. Parmi les protéines solubles certaines ont des rôles fonctionnels essentiels, telle que les immunoglobulines, la lactoferrine, des enzymes (en particulier une lipase), des facteurs de croissance (Turck et al. 2013).

1.5.3.3. Facteurs de croissance

Le facteur de croissance épidermique (EGF) et le facteur de croissance analogue à l'insuline (IGF-I) sont deux des principaux facteurs de croissance peptidiques dérivés du lait. Le colostrum contient des niveaux plus élevés de ces facteurs de croissance que le lait mature.

Chapitre 1 : Revue de la littérature

Les deux facteurs de croissance EGF et IGF-I stimulent la croissance et le développement du tractus gastro-intestinal (Oguchi et al. 1997).

1.5.3.4. Immunoglobulines

La présence d'IgA dans le lait est connue depuis longtemps. Cependant, moins d'informations sont disponibles sur la présence d'autres Ig tels que IgM, IgG et leurs sous-types (IgG1, IgG2, IgG3 et IgG4) ou même IgE et IgD (tableau 1) (Rio-Aige et al. 2021).

Le pourcentage d'IgG soit prédominant (85 %), ceux des IgA et IgM ne représentant que 15%, il ne faudrait pas en conclure que seules les IgG sont indispensables pour la protection du NN (Chen et Ma. 2023).

Si les IgG peuvent neutraliser les entérotoxines, des IgM anti Escherichia coli sont beaucoup plus à même d'exercer in vivo une élimination bactérienne (Chu et Englund. 2017).

La concentration et le profil d'Ig changera au cours de la lactation (Andreas, Kampmann, et Mehring Le-Doare. 2015).

Les types des immunoglobulines	La concentration en%	Les sous types des immunoglobulines %
Ig de type A	81.65%	
Ig de type M	12.70%	
Ig de type E	0.000028%	
Ig de type G	5.65%	IgG1 : 62.34%
		IgG2 : 31.24%
		IgG3 : 2.04%
		IgG4 : 4.38%

Tableau 1 : les différents types des immunoglobulines.

1.5.4. Minéraux

Minéraux du lait maternel sont essentiels à la croissance et au développement sains. Les minéraux présents dans le lait maternel comprennent le calcium, le magnésium, le potassium, le sodium, le phosphore et le fer.

Chapitre 1 : Revue de la littérature

La principale fonction du calcium, en combinaison avec le phosphore est de fournir une structure rigide au système squelettique humain. En outre, il intervient dans la fonction des membranes cellulaires et la régulation du métabolisme cellulaire, dans la coagulation sanguine, dans la transmission de l'influx nerveux et la concentration musculaire. Et pour le fer qui ne sont pas présents en quantité suffisante dans le lait maternel (Konan et al. 2015).

1.5.5. Vitamines

Les vitamines sont nécessaires pour fournir une alimentation optimale aux NN. Le lait maternel contient beaucoup de vitamine A, de vitamine C, vitamine D, de thiamine (vitamine B1), de riboflavine (vitamine B2) et de folates (vitamine B9).

La vitamine D joue un rôle dans l'immuno-modulation néonatale, Ceci est associé à une diminution en fonction immunitaire et une augmentation le risque de maladies auto-immunes Th1 comme le diabète de type 1.

La vitamine D agit par l'intermédiaire du système immunitaire inné en induisant des peptides antimicrobiens dans les cellules épithéliales, les neutrophiles et les macrophages (Clancy et al. 2013).

1.5.6. Acide docosahexaénoïque (DHA)

Le DHA est également présente dans le lait maternel, qui aide à la maturation du système nerveux central.

1.5.7. Oligo-éléments

Les oligo-éléments sont présents en très faibles quantités dans le lait maternel, mais leur importance est capitale pour le développement sain des NN.

Les oligo-éléments présents dans le lait maternel sont les sels biliaires, les acides aminés libres, l'iode, le zinc et le cuivre.

Le Cuivre réagit sur le système immunitaire par inhibition l'interleukine-1, cytokine pro-inflammatoire responsable de la fièvre, et augmente activation l'interleukine-2, qui permet à augmentation la croissance et l'activité des lymphocytes T et B, ainsi que la synthèse d'immunoglobulines antibactériennes et antivirales.

1.6. Variation de composition de lait maternel

1.6.1. Colostrum : Les premiers jours

Le lait précoce que le sein produisent après l'accouchement s'appelle le colostrum. Il est également connu sous le nom de liquide de première naissance.

Le colostrum est également très facile à absorbées et digérées par le petit tube digestif de nourrisson. Et, même si la quantité est petite, il se rattrape par leur qualité (Marchbank et al. 2009 ; Herrmann et Carroll. 2014).

Chapitre 1 : Revue de la littérature

Il est riche en nutriments,

En **protéines** : Les protéines présentes dans le colostrum sont essentielles à la formation osseuse et musculaire, ainsi qu'à la formation des tissus et organes. Les principales protéines présentes dans le colostrum sont l'albumine, la lactalbumine, la lactoferrine qui participe dans le renforcement de système immunitaire. Et les IgA spécialisées dans la lutte contre les pathogènes intestinaux et respiratoires.

En **lipides** : qui se trouvent dans le colostrum renforcent la barrière intestinale et soutiennent l'immunité intestinale normale.

En **vitamines** : Ces vitamines interviennent dans diverses fonctions corporelles, telles que la croissance cellulaire et le fonctionnement immune.

Et les **minéraux** contiennent de nombreuses substances bénéfiques pour le nourrisson ces facteurs nutritionnels qui sont nécessaires à la santé et au développement du NN.

Le lait maternel contient de nombreux composés liés au système immunitaire.

Les propriétés protectrices sont aussi importantes car il contient à des niveaux plus élevés de protéines est plus riche en cellules immuno- compétentes et leur composants (10 fois plus) tels que les Ig agissent comme première ligne de défense contre les infections , la lactoferrine, les leucocytes, et oligosaccharides, suggérant que ses fonctions primaires sont plutôt immunologiques (Ballard et Morrow. 2013; Sriraman. 2017).

Et des niveaux inférieurs de teneur en glucides et en matières grasses que le lait maternel mature : moins riche en lipides et en lactose. Il a une densité énergétique moindre (450-480 contre 650-700 kcal/L)

1.6.2. Lait de transmission

De 4 à 5 jours après l'accouchement jusqu'à 14 jours,

Bien qu'il soit encore tout petit, au cours de première semaine de leur vie leur système immunitaire commence à développer et n'a plus autant besoin de votre protection immédiate pas rapport au député.

Il s'ensuit une modification de la concentration d'enzymes et d'AC protecteurs dans votre lait. Certains, notamment la lactoferrine et les IgA , diminuent, tandis que d'autres, tels que le lysozyme qui augmentent (Lønnerdal et al. 2017).

« La teneur en protéines du lait diminue également à ce stade », signale le professeur Hartmann. « Le rythme de synthèse des protéines protectrices ne change pas, mais elles sont diluées dans des volumes plus élevés de lait produit. ».

Les concentrations de minéraux tels que zinc, le cuivre et le manganèse, qui contribuent tous au bon fonctionnement du système immunitaire de NN, diminuent également à mesure que son immunité se renforce (Casey, Hambidge, et Neville. 1985).

1.6.3. Lait mature

Chapitre 1 : Revue de la littérature

Pendant les mois de lactation, les taux de lactoferrine, d'IgAs et de zinc, décroissent progressivement (Doctissimo.2017).

La capacité productrice et immunitaire du sein est changée en fonction du milieu hormonal, environnemental et immunologique de la mère.

La plupart des recherches récentes sur l'homme se sont concentrées principalement sur la spécificité des immunoglobulines du lait. Des travaux supplémentaires doivent être menés sur le rôle des produits cellulaires transférés passivement, les capacités antivirales, anti protozoaires et antitumorales du lait.

Le rôle immunologique le plus apparent de la glande mammaire est la fourniture d'Ac au NN.

2. Système immunitaire de NN

2.1. Généralités

La période néonatale de la vie est une étape de développement unique dans laquelle les réponses sont hautement plastiques et dépendent des conditions d'exposition aux l'Ag (Adkins, Leclerc, et Marshall-Clarke. 2004).

Les NN ont été caractérisés par un système immunitaire en développement et leur mémoire qui augmente au cours de la vulnérabilité à l'agent infectieux externe.

Le manque de mémoire immunologique préexistante chez NN augmente leur sensibilité aux maladies infectieuses (Adkins, Leclerc, et Marshall-Clarke. 2004).

Les réponses innées et adaptatives dépendent de la fréquence des précurseurs des lymphocytes, de la dose antigénique et du mode d'exposition (Basha, Surendran, et Pichichero. 2014).

Un autre facteur contributif important pourrait être le petit nombre de cellules immunitaires présentes dans les tissus lymphoïdes périphériques au début de la vie, de nombreuses études chez l'homme et chez la souris ont montré que les cellules immunitaires du NN sont qualitativement distinctes des cellules adultes (Basha, Surendran, et Pichichero. 2014 ; Adkins, Leclerc, et Marshall-Clarke. 2004).

Historiquement, la fonction des cellules immunitaires adaptatives néonatales a été considérée comme immature. Cependant, en 1996, trois articles fondateurs ont modifié notre compréhension antérieure en montrant que les NN sont compétents, dans certaines circonstances, pour développer des réponses de LT au niveau adulte in vivo (Adkins, Leclerc, et Marshall-Clarke. 2004).

On pensait que le système immunitaire des nourrissons ne favorisait pas une bonne réponse inflammatoire contre les microbes. Les résultats rapportés par des chercheurs britanniques semblent indiquer que ce n'est pas le cas (JOURNAL Nature Medicine.2014).

Les scientifiques ont étudié un type de cellules bien particulier, les LT. Ils ont alors constaté que celles-ci se comportaient très différemment de leur équivalent chez l'adulte.

Chapitre 1 : Revue de la littérature

Lors d'une infection, les LT du nourrisson produiraient d'interleukine-8. Celle-ci inciterait alors un autre type de cellules à attaquer les microbes (Système immunitaire du nouveau-né .2014.).

2.2. Évolution de système immunitaire

Chez les NN, le système immunitaire cellulaire mûrit rapidement au cours des 3 premiers mois de la vie. De multiples facteurs influencent ce processus de maturation.

2.3. Ontogénie de système immunitaire

Ontogénie de fœtus est caractérisé par différents sites hématopoïétiques (figure 1.2).

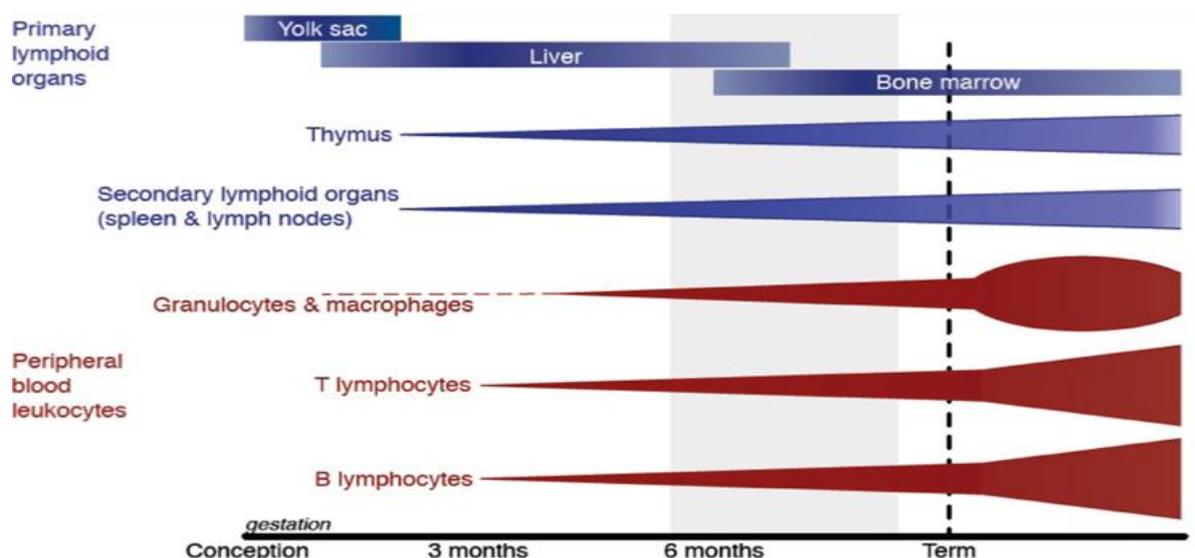


Figure 1. 2: Ontogénie de système immunitaire (Melville et Moss. 2013).

Les cellules souches hématopoïétiques l'origine des cellules de lignés myéloïdes : neutrophiles, basophiles, éosinophiles, macrophages, monocytes, érythrocytes, thrombocytes.

Et lymphoïdes : LB, LT, et NK.

Qui formé ou composé le système immunitaire provient de cellule souches pluripotentes dont l'origine est d'abord extra-embryonnaire (Basha, Surendran, et Pichichero. 2014).

La cellule initiatrice est l'hémangioblaste est bipotent dérivé du mésoderme et l'origine des cellules hématopoïétiques et endothéliales. Dès la 2^{ème} semaine jusqu'à la 9^{ème} semaine.

Puis dans le foie à la 5^{ème} semaine. Après dans le thymus dès la 7^{ème} jusqu'à 9^{ème} semaine. Et enfin la moelle osseuse (Millet et al. 1999).

Chapitre 1 : Revue de la littérature

Les cellules stromales, cytokines et matrice extracellulaire c'est le micro environnement des cellules hématopoïétiques ,établies à interaction de cette complexe la production des cellules spécifiques (Millet et al. 1999).

2.4. Immunité de NN

2.4.1. Immunité innée : non spécifique

Elle représente la première ligne de défense contre les agents infectieux après dépassement des barrières physiques.

L'immunité innée en une fonction qui la phagocytose : un système d'absorptions et de dégradation de l'Ag non spécifique.

2.4.1.1. NK

Ces cellules apparaissent dès 6 semaines de gestation dans le foie fœtale et le pourcentage de cellules NK dans le sang du cordon est comparable au pourcentage adulte. Leur fonction immunitaire diminué à la naissance (Millet et al. 1999).

Chez les NN ont un une numération sanguine plus élevée des cellules NK pas rapport un adulte. Avec une expression accrue du récepteur inhibiteur CD94/NKG2A (Guilmot et al. 2011).

Leur activité cytotoxique apparait diminuée, de même que leur capacité à produite de l'INF γ (Millet et al. 1999).

Leur activation est rapidement lors du contact de cellule a cellule avec les CD, les monocytes/macrophages et les cytokines (Newman et Riley. 2007).

Et leur fonction est étroitement régulée par la présence de récepteurs activateurs et inhibiteurs sur leur surface.

La capacité à produire de l'IL15, de L'IL12et de INF γ en réponse à des agents pathogènes est réduite chez les NN (Lau et al. 1996).

Et on un des études qui montre chez les jeunes enfants atteints d'otite moyenne et de sinusite récurrentes présentent des défauts génétiques on cellules NK (Guilmot et al. 2011 ; Orange 2002).

Il existe deux sous-ensembles de cellules NK matures fonctionnellement distinctes :

-le sous ensemble CD56⁺⁺CD16⁻ sécrète de grandes quantités de cytokines, est faiblement cytotoxique et de dirige préférentiellement vers les ganglions lymphatiques. Ce type est légèrement plus élevé chez les NN pas rapport l'adulte (Basha, Surendran, et Pichichero 2014).

-le sous ensemble CD56⁻CD16⁺ est hautement cytotoxique et se trouve dans les tissus enflammés (Basha, Surendran, et Pichichero. 2014; Le Garff-Tavernier et al. 2010).

Chapitre 1 : Revue de la littérature

2.4.1.2. Cellules lymphoïdes innées

Les « innate lymphoid cells », ou ILC, sont une nouvelle population cellulaire émergente comme d'importants effecteurs de l'immunité innée ayant un rôle central dans le remodelage tissulaire (Turfkruyer. 2016).

2.4.1.3. Cellule présentatrice d'antigènes

2.4.1.3.1. CD

On un des résultats obtenus à partir plusieurs recherches que les CD néonatales semblent avoir la même capacité que les adultes à s'activer et à exprimer les molécules nécessaires à leur activation et leur fonction mais semblent cependant avoir un défaut dans la voie de capture/dégradation/présentation de l'antigènes nécessaire à l'activation des LTCD4+.

Et on un aussi des études démontré la présence des CD tout début à la naissance dans les différents organes immunitaires : le thymus, la rate et les ganglions lymphatiques, mais de quantité plus faible.

Mais avec le temps jusqu'à devienne adulte on note une augmentation le pourcentage des CD à 0.2% jusqu' à 3%.

Les CD humains sont les principaux producteurs d'IL12et INF α/β respectivement.

Ce dernier joue un rôle très important à l'activation et la costimulation de formation un réponse immunitaire antivirales et aussi une immunité de type TH1.

Chez les CD néonatales ont une expression identique de TLR que chez adulte. Mais lors de la ligature de TLR7ou TLR9 ont un grave manque en production des INF α/β qui joue un rôle important à transduction une immunité de type TH1 (Jones, Holloway, et Warner 2002; Basha, Surendran, et Pichichero 2014; Yu et al. 2018).

2.4.1.3.2. Monocytes

Les monocytes circulants néonatales expriment des niveaux réduits de molécules du CMH de classe II contribuant à l'activité altérée de l'APC (Jones, Holloway, et Warner. 2002; Basha, Surendran, et Pichichero. 2014).

2.4.1.4. Cellules phagocytaires

2.4.1.4.1. Neutrophiles

Ont une capacité réduite à phagocyter les agents pathogènes et la capacité a dégradé les agents pathogènes intracellulaire ingérés est altérée (Miller. 1979; Basha, Surendran, et Pichichero 2014).

Les neutrophiles sont une composante majeure des cellules du sang humain. Cependant, les neurophiles néonatales présente des déficiences à la fois quantitatives et qualitatives (figure 1.3) (Melvan et al. 2010).

Chapitre 1 : Revue de la littérature

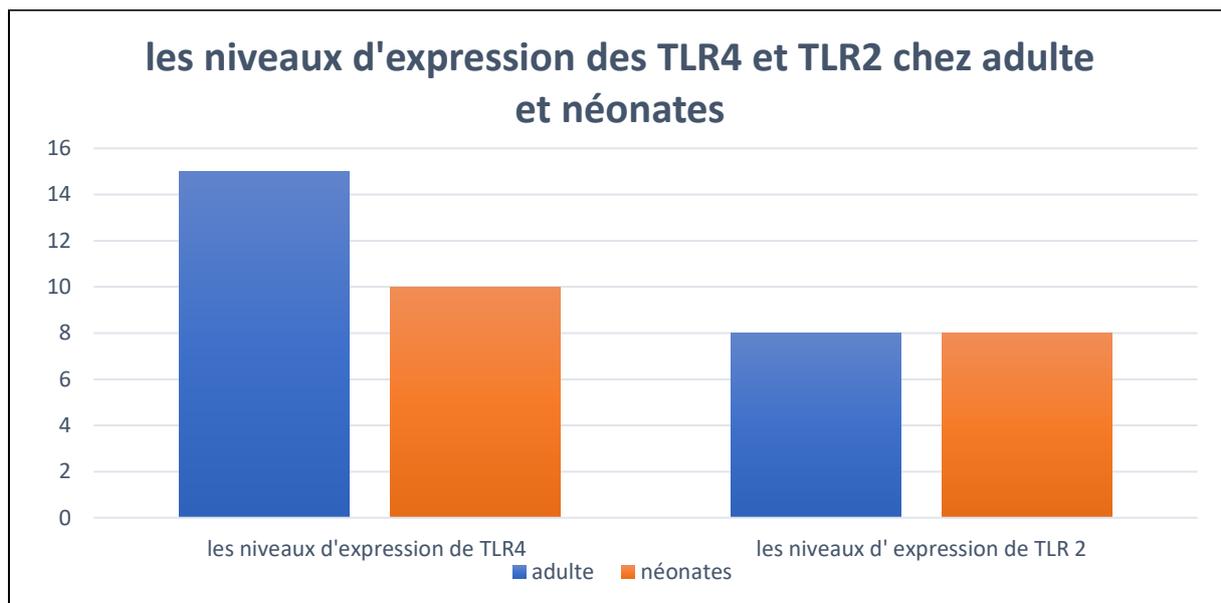


Figure 1. 3 : Niveaux d'expression des TLR4 et TLR2 d'après (Basha, Surendran, et Pichichero. 2014).

2.4.1.4.2. Éosinophiles

Ont un rôle essentiel qui s'attaque aux parasites de l'organisme sans phagocytiser : ils se fixent dessus et déversent leur granule contient des enzymes destinées à les détruire (Turfkruyer. 2016).

2.4.1.4.3. Basophiles

Contient ment des vacuoles avec des substances toxiques à la fois pour l'antigène à détruire et pour l'organisme : histamine ; héparine (Turfkruyer. 2016).

2.4.1.4.4. Mastocytes

Les IgE spécifique de l'allergie se fixent à la surface du mastocyte, puis en présence de l'allergène induisent la dégranulation des mastocytes et la libération de médiateurs chimiques tels que la sérotonine l'histamine ou l'héparine.

Éosinophiles, basophiles et mastocytes jouent également un rôle dans l'allergie (Turfkruyer. 2016).

2.4.1.5. Système de complément

Chez le fœtus a 20ans semaines de gestation les protéines de complément produites in utero, et à la naissance atteint les deux tiers des niveaux adultes.

Chez les NN vers le 12-18moins de vie les concentrations de leur système de complément atteignent les niveaux adultes. Complément contient le C1q, C4 et C3 (voie classique) et properdine, facteur B (voie alternative) se sont avérés réduits chez les néonataux.

Chapitre 1 : Revue de la littérature

Le taux élevé de la sensibilité de NN aux infections à cause du niveau réduit de composant C3 qui permet la formation des complexes efficace avec l'autres composants contre les agents infectieuses. Le niveau réduit de complément néonatal se traduit par une diminution dans la capacité à lyser les bactéries, altération de la chimiotaxie et moindre recrutement des leucocytes vers les sites d'infection et ainsi la capacité de phagocytose inférieure (Kumar et Bhat. 2016).

2.4.2. Immunité adaptative spécifique

2.4.2.1. LB

Les néonataux utilisent les ACs maternels de voie transplacentaire de type IgG présentes dans leur sérum comme une ligne de défense précoce contre les agents pathogènes et permet une protection partielle.

On a des études qui montrent que les progéniteurs lymphoïdes multipotentes qui sont CD34+ CD7+CD34+CD10+et CD19+ se différencient pour former les LB mature spécifique. Après les stimulations antigéniques itératives (Sanz et al. 2010).

Cette réponse immunitaire humorale est premièrement dépeuplée par une interaction dans les organes lymphoïdes périphériques des Ags avec les IgM membranaire.

Sur la surface des lymphocytes ont une des nouvelles molécules exprimées traduit à cette interaction.

L'un se sont des récepteurs spécifiques à ILs qui permet de transmettre le message à des LB pour se transformer en plasmocytes sécrétoires des Ig sous forme solubles de type IgM en première contacte avec Ag (Basha, Surendran, et Pichichero. 2014).

Grâce à des ILs produites par les LT auxiliaires permet la production des autres isotypes des Ig : A, E, G. a une forte affinité à l'antigènes (Millet et al. 1999).

Il n'en est pas de même pour les cellules synthétisant IgG et IgA. Cette fonction est mature en 2 ans pour les IgG et 5ans pour les IgA (Millet et al. 1999).

2.4.2.2. LT

À la naissance 95% des LT sont à et b l'acquisition du répertoire pré-immun se fait par réarrangement génique. Dès lors que les thymocytes expriment TCR .et par suite est contenue leur maturation dans le thymus est conditionnée par la spécificité de ce récepteur, il se produit une sélection positive des lymphocytes reconnaissant le CMH. Une sélection négative élimine par apoptose des LT reconnaissant les autoantigènes (figure 1.4) : cette sélection est dépendante à : des CD et des macrophages (Millet et al. 1999).

Chapitre 1 : Revue de la littérature

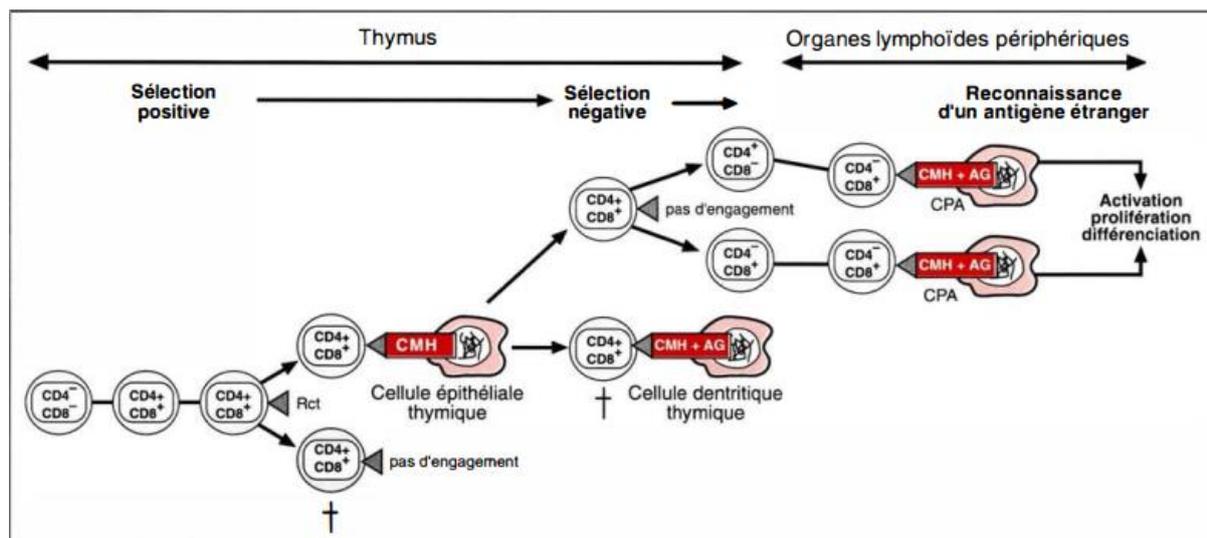


Figure 1.4 : Sélection positive et négative dans le thymus (Sterkers et al. 2013).

2.4.2.2.1. LT $\gamma\delta$

Les LT $\gamma\delta$ néonatales leur pourcentage est inférieur dans le sang de cordon humain pas rapport a adulte de 1a5% dans le sang périphérique.

C'est des premières cellules interviennent aux infections microbiennes (Engelmann et al. 2006) par la sécrétion une grande quantité d'INF gamma et présentent une fonction cytotoxique. Leur principal sous-ensemble de cellules $\gamma\delta$ -T est :

À chaîne V δ 1 apparie avec V γ 1 : sous-ensembles dominants.

Et a chaîne V δ 2 apparie avec V γ 2 : sous-ensembles de fréquence inférieure.

Et en peut trouver d'autre sous-ensembles V γ 2V δ 1 ou V γ 1V δ 2, ce dernier est moins fréquent chez adulte.

Elles expriment des niveaux inférieurs de récepteurs de surface cellulaire CD2, LFA1 et CD45RO et ont une faible activité cytolytique par rapport aux cellules adultes (Cairo, Propp, et al. 2008).

Les LT V γ 2V δ 2 présentent un phénotype naïf et de faibles réponses prolifératives et cytokines à la stimulation par les phospho antigènes (Cairo, Mancino, et al. 2008), ont également des proportions plus faibles de molécules effectrices de perforine et de granzyme B (Basha, Surendran, et Pichichero. 2014).

L'expression de HLADR est faible sur les cellules T $\gamma\delta$ et aussi des niveaux inférieurs de récepteurs de surface cellulaire CD2, LFA1 et CD45RO et ont une faible activité cytolytique par rapport aux cellules adultes (Engelmann et al. 2006 ; Morita et al. 1994).

2.4.2.2.2. Cellules T CD4 néonatales

Les cellules CD4+ du sang de cordon néonatal sont enrichies en RTE et prolifèrent en réponse à l'IL7 en l'absence de stimulation par le TCR (Fink. 2013; Opiela, Koru-Sengul, et Adkins. 2009).

Chapitre 1 : Revue de la littérature

Des études expérimentales sur des cellules T CD4⁺ néonatales démontrent une polarisation vers les réponses Th2 (IL4, IL5, IL10), avec une production réduite de cytokines Th1 (IFN γ , IL2 et TNF α). Il a été démontré que la suppression de la sécrétion IFN γ par les cellules Th1 était due à une expression et une sécrétion plus élevée d'IL4 (Zaghouani, Hoeman, et Adkins. 2009).

Ont également démontré que les compléments alimentaires, les galacto oligosaccharides et les fructo-oligo saccharides, contribuent à une accélération du déplacement Th1/Th2 du système immunitaire néonatal en réduisant les cellules T CD4⁺ de la cytokine Th2 tout en augmentant Cellules T CD4⁺ productrices d'IFN- γ (Schijf et al. 2012; Basha, Surendran, et Pichichero 2014).

2.4.2.2.3. Cellules Th17 néonatales

Des études ont montré qu'une cellule Th17 est un résultat de population de cellules T CD161⁺ CD4⁺ se développe préférentiellement, jouent un rôle important dans le développement de l'immunité contre les infections bactériennes et fongiques à niveau barrières épithéliales (Cosmi et al. 2008).

Se sont révélées importantes pour l'immunité néonatale aux infections. Des expériences utilisant des cellules de sang de cordon humain ont montré que les NN ont une très faible fréquence ou une absence totale de cellules Th17. Les cellules Th17 expriment le facteur de transcription ROR γ T, codé par la variante 2 du transcrite du gène du récepteur C orphelin lié à l'acide rétinoïque (RORC) et sécrètent l'IL17A et l'IL17F ainsi que l'IL21 et l'IL22 qui joue un rôle important dans l'immunité des NN contre les infections (Weaver et al. 2007; Basha, Surendran, et Pichichero. 2014).

Les preuves suggèrent que cela pourrait être dû à des niveaux significativement plus faibles d'ARNm RORC entraînant une production réduite du facteur de transcription ROR γ T (de Roock et al. 2013 ; Basha, Surendran, et Pichichero. 2014) .

Dans le cas des infections par les pathogènes intracellulaire ou par les parasites extracellulaires les Th1, Th2 et Th17 ont un rôle important dans ce cas. Tandis que les cellules Treg sont essentielles pour la tolérance immunitaire et la limitation des réponses immunitaires excessives exercées par les cellules Th1, Th2 et Th17 (Basha, Surendran, et Pichichero. 2014).

2.4.2.2.4. Cellules Treg néonatales

La différenciation vers les phénotypes Th17 et Treg dépend du milieu local des cytokines tandis que l'IL2 induit la différenciation des LT naïfs traités au TGF β en cellules Foxp3(+) Treg (Zheng. 2013).

Tregs expriment CD4, CD25 et Foxp3 ; maintenir une auto tolérance immunologique et réguler négativement diverses réponses immunitaires.

Les Tregs sont présents en grande quantité dans le sang de cordon humain (12 % des LT CD4⁺) et les ganglions lymphatiques néonataux (8%) (Michaëlsson et al. 2006 ; Burt 2013). Les cellules Treg fœtales humaines reflètent une plus grande proportion des cellules T

Chapitre 1 : Revue de la littérature

foétales naïves à se différencier en Treg en réponse aux Ag maternels qui traversent le placenta (Mold et al. 2008 ; Basha, Surendran, et Pichichero. 2014) .

2.4.2.2.5. Cellules Th9 néonatales

Un nouveau sous ensemble de cellules T auxiliaires, Th9, produit de l'IL9 présente dans le sang périphérique des patients allergiques (Kaplan. 2013). Les LT CD4+ naïfs du sang de cordon humain sont déficients dans leur capacité à se différencier en Th9 à moins qu'ils ne soient également complétés par de l'IL 1b et IL10.

On ne sait toujours pas si les cellules Th9 sont directement impliquées lors de l'infection ou agissent pour augmenter l'inflammation qui peut ou non aider à éradiquer l'infection (Basha, Surendran, et Pichichero. 2014).

2.4.2.2.6. Cellules T CD8 néonatales

Des dernières études sur le sang de cordon humain et sur les sangs néonataux ont démontré une déficience à la fois de l'amplitude et de la fonctionnalité de la réponse des cellules T CD8+ néonatale (McCarron et Reen. 2010). Il a été démontré que cela était dû à une production altérée d'IL12p70 bioactive à partir des APC néonataux par rapport aux APC adultes (Lee et al. 2008).

En plus d'une réponse des LT CD8+ plus faible. L'altération de l'activation des cellules T CD8+ néonatales est également liée à la costimulation médiée par le CD28 en raison de l'expression réduite des récepteurs APC CD86 et CD80 ainsi que des différences dans l'absorption et le traitement des antigènes solubles par les DC CD103+ néonatales (Ruckwardt et al. 2014).

Les DC CD103+ dérivées de la peau, des poumons et de l'intestin présentent efficacement des antigènes exogènes dans les ganglions lymphatiques à des LT CD8+ spécifiques (del Rio et al. 2010).

Les CTL cytotoxiques CD8+ jouent un rôle très important dans les défenses contre les infections intracellulaires et également dans l'immunité antivirale et antitumorale (Barry et Bleackley. 2002).

Des études récentes ont démontré que les néonataux développent des réponses protectrices des LT CD8+ de type adulte aux infections virales et aux vaccins à ADN (Zhang et al. 2002 ; Basha, Surendran, et Pichichero. 2014).

2.4.2.2.7. Cellules Th folliculaires

Les LB dans leur prolifération, le changement isotypique et aussi la maturation affinité a se fait grâce à Un sous-ensemble de LT CD4+.

Les TFH CD4+ produisent de l'IL-21, des ICOS Co stimulatrices et des molécules inhibitrices PD-1, et expriment des niveaux importants de récepteur de chimiokine CXCL13 CXCR5. Ces composants aident aux cellules B dans le développement de réponses d'AC et de réactions de centre germinatif (Crotty. 2012; Locci et al. 2013).

Chapitre 1 : Revue de la littérature

Pour les NN présentent des cellules CD4+ CXCR5+ PD-1+ TFH réduites dans leur valeur quantitative et aussi qualitative dans la sécrétion l'IL21 (Basha, Surendran, et Pichichero. 2014).

3.Effet de l'allaitement maternel sur l'immunité

Le lait maternel est riche en nutriments et en facteurs immunologiques capables de protéger les nourrissons contre diverses maladies et troubles immunologiques (Alotiby. 2023).

L'allaitement maternel est associé au bien-être à long terme, notamment à de faibles risques de maladies infectieuses et de maladies non transmissibles telles que l'asthme, le cancer, les maladies auto-immunes et l'obésité pendant l'enfance (Lokossou et al. 2022).

L'allaitement maternel anonyme les aide à construire un système immunitaire mature, fort et sain contre les conditions immunologiques. Et aide les nourrissons à se protéger contre certaines conditions immunologiques acquises comme (Alotiby. 2023) :

- La polyarthrite rhumatoïde (Alotiby. 2023).
- Diabète de type I.
- Diabète de type II.
- La mort due à la diarrhée.
- Le lupus érythémateux néonatal.
- La colite.
- Maladie coéliquaue.
- Hypersensibilité et les réactions allergique (Bener et al. 2007).

L'étude actuelle indique que l'allaitement maternel exclusif prévient le développement de maladies allergiques chez les enfants (Bener et al. 2007).

Les nourrissons allaités présentent moins d'incidences de maladies infectieuses et non infectieuses et moins de cas graves de diarrhée, d'infections respiratoires et d'otites (Newburg. 2009).

Le lait humain protégé est associé à un risque réduit de certains troubles allergiques, de la maladie coéliquaue, du diabète de type 1 et des maladies inflammatoires de l'intestin. De plus, les nourrissons allaités ont une meilleure fonction cognitive légèrement meilleure plus tard dans la vie (Schack-Nielsen et Michaelsen. 2007).

L'arrêt prématuré de l'allaitement peut faciliter la pathogénèse de nombreuses maladies chroniques plus tard dans la vie par exemple : les maladies auto-immunes (Jackson et Nazar. 2006).

De nouvelles données suggèrent que certains microbes présents dans le lait maternel peuventensemencer et façonner le microbiote intestinal du nourrisson, qui joue un rôle clé dans la régulation de l'intégrité de la barrière intestinale et la formation du système immunitaire en développement (Dawod, Marshall, et Azad. 2021).

Chapitre 1 : Revue de la littérature

Une protéine antimicrobienne liant le fer, la lactoferrine (LF), empêche un certain nombre de bactéries pathogènes (*Escherichia coli*) d'adhérer aux cellules épithéliales.

La LF peut favoriser la croissance des villosités intestinales. Après l'invasion de bactéries pathogènes dans la lamina propria des cellules épithéliales de l'intestin, la LF peut inhiber le signal entre le lipopolysaccharide (LPS) libéré par les bactéries gram-négatives et le complexe CD14-TLR (macrophage de signalisation) (Newburg. 2009). La LF améliore la réponse immunitaire par action d'augmenter la maturation des lymphocytes B et T (Figure A 1.12) (Carr et al. 2021).

Le NN reçoit, via le placenta, des IgG maternels dirigés contre les microbes présents dans son environnement, mais ces AC ont une action pro-inflammatoire, initiant le système du complément et les phagocyte (Hanson. 2007).

Les IgA, IgM et IgG présentes dans l'HM confèrent une immunité passive au NN, par leurs liaisons aux bactéries pathogène et les empêcher d'adhérer aux cellules épithéliales de la muqueuse intestinale. En outre, les IgA peuvent servir de substrat pour obliger les anaérobies (c'est-à-dire les *Bacteroides*) à favoriser une colonisation saine du microbiote.

L'IgM inhibe les infections bactériennes et virales entériques en opsonisant l'antigène pour la fixation et la destruction du complément par une phagocytose plus efficace.

Dans la lumière, les oligosaccharides du lait maternel (HMO) inhibent la liaison bactérienne aux récepteurs cellulaires en se liant directement aux agents pathogènes. guide des relations immunitaires-microbes plus saines spécialisés qui fournissant des nutriments à des microbes spécialisés, à leur tour, profitent au système immunitaire de l'hôte (Henrick et al. 2021).

Les HMO peuvent stimuler la croissance des bactéries commensales en servant de substrats. Sur les cellules épithéliales, les HMO peuvent empêcher la liaison des agents pathogènes en agissant comme des récepteurs leurres de liaison. Les métabolites des HMO, y compris les acides gras à chaîne courte, peuvent influencer la maturation des cellules épithéliales et la fonction de la barrière intestinale.

Les CDs présentes dans la lamina propria interagir avec les HMO peuvent conduisant à la prolifération des cellules T, par la suite, conduit à la production d'AC par les LB afin de maintenir l'homéostasie du système immunitaire. En l'absence de HMO, les bactéries pathogènes se liant aux cellules épithéliales qui induisent a augmentent la production de cytokines pro-inflammatoire (figure B 1.12) (Carr et al. 2021).

Bifidobacterium et *Lactobacillus*, bactéries commensales trouvées dans HM, peuvent adhérer aux cellules intestinales, entraînant une plus grande colonisation bénéfique du microbiote. Ici, des études montrent qu'un manque de bifidobactéries, est associé à une inflammation systémique et à une dérégulation immunitaire au début de la vie et sont plus sujets aux allergies alimentaires et peuvent même être plus sensibles à certaines maladies tout au long de leur vie (Henrick et al. 2021).

Les bifidobactéries intestinales favoriser la maturation des CDs et son expression de l'IL-12 localement dans l'intestin.

Chapitre 1 : Revue de la littérature

- influencer le développement des cellules T dans le thymus, favoriser le développement de la réponse des Th11 en augmentant l'expression locale et systémique de $\text{INF-}\gamma$ et assurer la réponse cellulaire T régulatrice intestinale en favorisant l'expression locale de l'IL-10.

-De plus, ils améliorent la synthèse d'anticorps par les PBMC, affectant ainsi le développement de l'immunité intestinale et systémique au début de la vie (Figure 1.5).

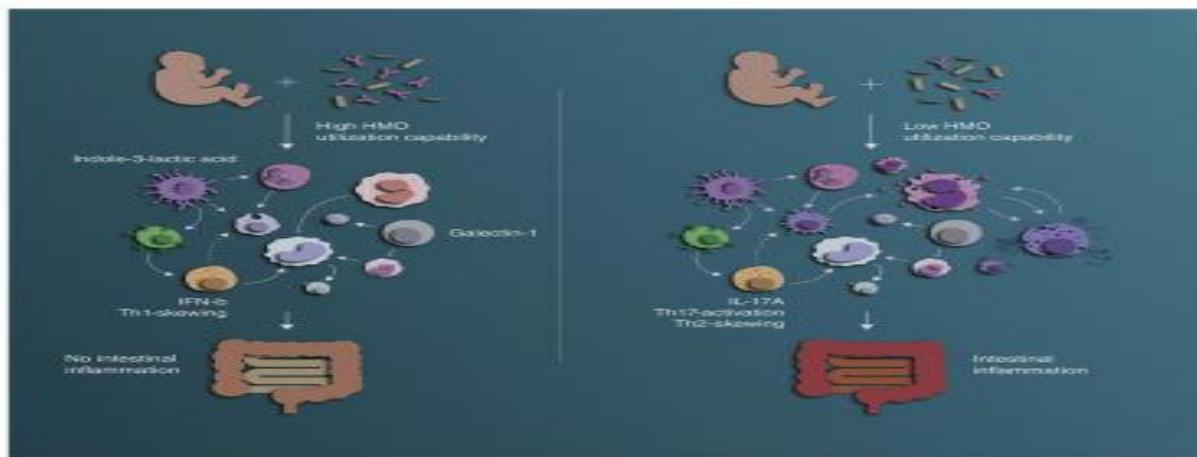


Figure 1.5 : Effet de lait maternel (Henrick et al. 2021).

De plus, *Bacteroides fragilis* peut interagir avec les CD, entraînant la suppression de l'inflammation en induisant la production de Treg (figure C 1.6) (Carr et al. 2021).

Les vésicules extracellulaires (EV) contiennent des cargaisons telles que des microARN (miARN). Les miARN EV ont probablement un impact immunologique et microbien sur le tractus gastro-intestinal des NN. Les miARN du lait maternel tels que miR-21 peuvent réguler l'expression des gènes en se liant aux récepteurs de type péage 7 et 8 (TLR7/TLR8). D'autres miARN du lait peuvent jouer un rôle dans la réponse immunitaire intestinale en diminuant la production de cytokines via l'inhibition des LT et en empêchant la présentation de l'Ag par les CD et les macrophages, respectivement (figure D 1.6) (Carr et al. 2021).

Chapitre 1 : Revue de la littérature

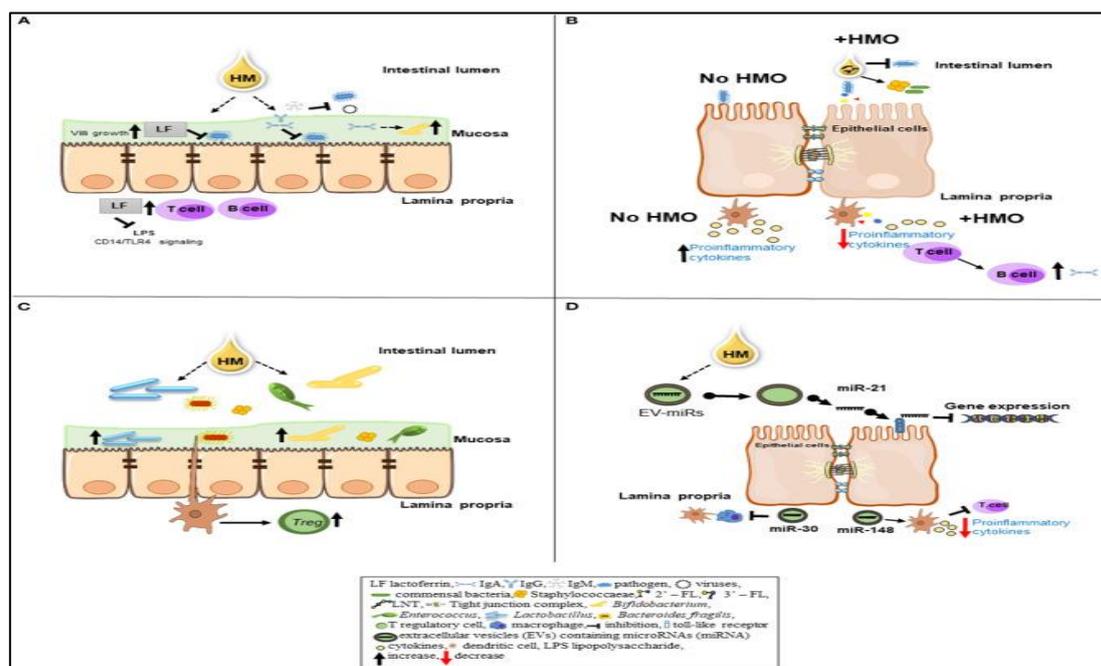


Figure 1.6: le rôle de lait maternel dans immun modulation (Carr et al. 2021).

Et en aussi Les avantages maternels de l'allaitement comprennent une diminution du risque de cancer du sein, de cancer de l'ovaire, de dépression post-partum, d'hypertension, de maladies cardiovasculaires et de diabète sucré de type 2 (Westerfield, Koenig, et Oh. 2018).

4. Phagocytose

La phagocytose a été observé pour la première fois par Elie Metchnikoff (Prix Nobel en 1908) à la fin du XIXe siècle. Depuis lors, elle a été reconnue comme un phénomène biologique essentiel de la réponse immunitaire innée et adaptative à des agents pathogènes. La phagocytose est définie comme l'ingestion de particules $\geq 0,5 \mu\text{m}$ telles que les agents pathogènes et des cellules apoptotiques (Verneret. 2012).

C'est un mécanisme permettant aux cellules d'internaliser et de digérer ces particules dans une vésicule dérivée de la membrane plasmique, appelée phagosome (Rosales et Uribe-Querol. 2017).

La phagocytose permet, notamment, de limiter la prolifération d'agents pathogènes et d'établir une réponse immunitaire par le recrutement d'autres cellules immunitaires sur le site de l'infection pour contrôler celle-ci (Zak. 2019).

Les neutrophiles et les macrophages sont les principaux bras de ce système à côté des monocytes inflammatoires et des CD immatures. Ce sont des cellules dont la fonction principale est la phagocytose et qui ont été classiquement appelées phagocytes professionnels ou dédiés (Silva et Correia-Neves. 2012). Ils sont capables d'infiltrer les tissus (Cabec et al. 2011).

Chapitre 1 : Revue de la littérature

- Les polynucléaires neutrophiles : première ligne de défense immunitaire, ont un rôle de cellules tueuses et anti-infectieuses.
- Les macrophages : grosses cellules dérivant des monocytes du sang et douées, elle aussi, d'un pouvoir phagocytaire. Ce sont des phagocytes professionnels, et on pense qu'elles sont les principales cellules charognardes professionnelles et l'une des premières lignes de défense contre les bactéries pathogènes envahissantes (Aribi. 2018).
- Les CD : cellules multifonctionnelles en système immunitaire.

La sécrétion d'enzymes lysosomales par les cellules est une caractéristique importante contribuant à des événements physiologiques et développementaux tels que la morphogénèse et la pathogénèse de plusieurs processus, notamment chroniques inflammation. On sait relativement peu de choses sur ces processus et sur les mécanismes qui régulent la vitesse de libération des hydrolases acides. C'est établi que la phagocytose est une activité de la membrane plasmique dans laquelle les lysosomes sont ensuite impliqués, et un facteur qui peut contribuer à la libération des enzymes lysosomales est la nécessité pour les cellules de recycler la membrane cellulaire intériorisée par phagocytose.

Chez homme ont été déterminés au cours de la phagocytose en un changement en niveau de l'activité glycolytique, la consommation d'oxygène et le taux des phosphates d'adénosine du leucocyte circulant dans le sang (Frei, Borel, et Vannotti. 2017).

La respiration leucocytaire est fortement stimulée au cours de l'ingestion des agents pathogènes ; et une stimulation de la glycolyse anaérobie a également été observée, Le taux en ATP des leucocytes ayant phagocyté est inférieur à celui des cellules témoins. Les taux en ADP et AMP sont les mêmes dans les deux collectifs (Frei, Borel, et Vannotti. 2017).

Les neutrophiles et autres phagocytes fabriquent de superoxyde (O_2^-) par réduction d'oxygène à un électron aux dépens du NADPH. La plus grande partie de l' O_2^- réagit avec lui-même pour former du H_2O_2 (peroxyde d'hydrogène) (Babior. 2000).

4.2. Étapes de la phagocytose

Les différentes étapes impliquées dans la phagocytose sont les suivantes : l'adhésion, l'ingestion, la digestion, et l'expulsion (figure 1.7).

4.2.1. Adhésion

Chapitre 1 : Revue de la littérature

Elle correspond à un contact de la particule ingérer avec un prolongement de la membrane cellulaire et implique la reconnaissance du substrat par la cellule, grâce à des récepteurs non spécifiques ou pour les opsonines (Raichvarg, Guenounou, et Zenou. 1981).

L'**opsonisation** est un processus qui favorise la phagocytose dans le quelle les anticorps ou molécules du complément se lient agent infectieuses d'un des côtés d'agent infectieuse et de l'autre à un récepteur membranaire présent sur la cellule phagocytaire.

Après reconnaissance de la particule cible, les récepteurs phagocytaires initient des cascades de signalisation qui remodelent les lipides de la membrane cellulaire et régulent le cytosquelette d'actine afin d'étendre la membrane cellulaire autour de la particule, pour permettre d'internaliser dans une vésicule appelée phagosome (Rosales et Uribe-Querol. 2017 ; Freeman et Grinstein. 2014).

4.2.2. Ingestion

Au cours de cette partie du processus, les récepteurs phagocytaires s'engagent également dans un ordre séquentiel et coopèrent pour compléter la formation du phagosome après internalisation de l'agent pathogène (Ostrowski, Grinstein, et Freeman 2016).

4.2.3. Digestion

Ensuite, tous ces évènements permettent une destruction optimale de l'agent pathogène dans l'espace protégé du phagolysosome: ce compartiment évolue et va conduire à la dégradation de son contenu par la participation d'espèces réactives de l'oxygène et d'activités hydrolytiques (Carcelain. 2018).

En parallèle de ce processus, des étapes d'activation de la cellule se mettent en place autour de mécanismes de production et de sécrétion de médiateurs solubles comme les cytokines qui vont ainsi alerter d'autres cellules du système immunitaire (Phagocytose.2022).

4.2.4. Expulsion

Enfin, les débris du micro-organisme digéré sont ensuite éjectés à l'extérieur par exocytose, soit par des corps résiduels qui se fragmentent en petits morceaux qui peuvent ensuite être absorbés ou détruits par d'autres méthodes (Carcelain et d'Immunologie 2018).

Chapitre 1 : Revue de la littérature

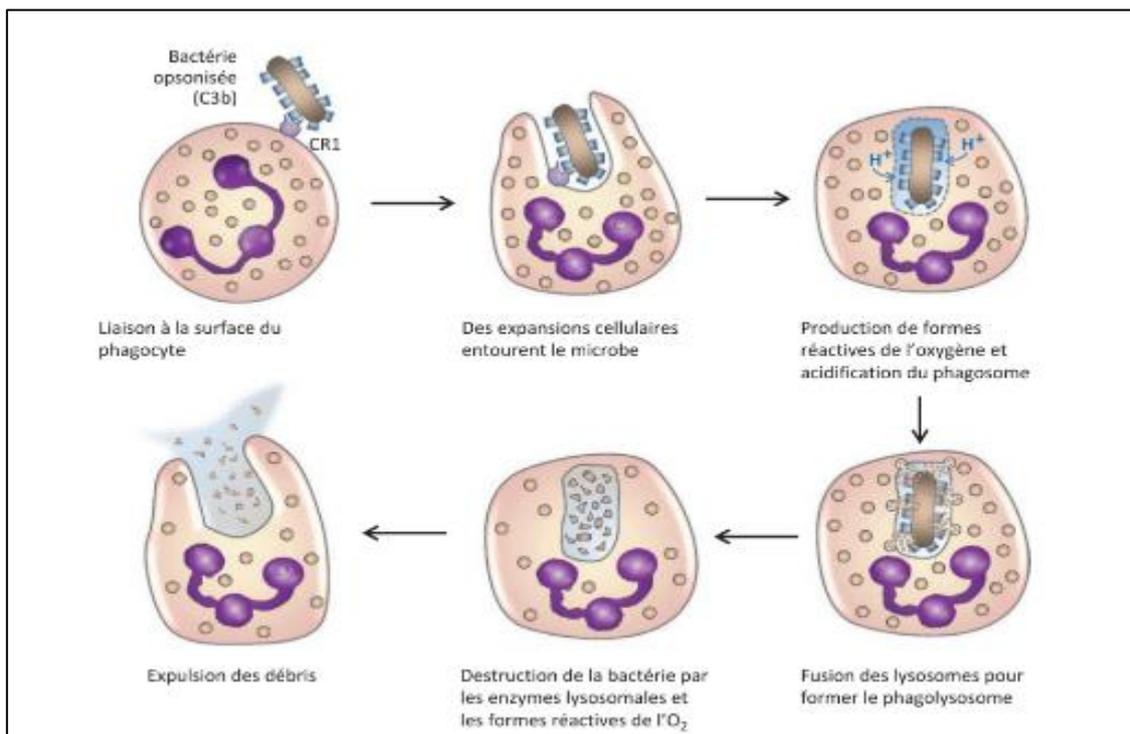


Figure 1.7: Mécanismes effecteurs utilisés par les polynucléaires neutrophiles (Carcelain. 2018).

Chapitre 1 : Revue de la littérature

Problématique

Le nouveau-né caractérisé par un système immunitaire vulnérable et immature et peuvent faire des infections graves.

Il y a une grande capacité d'adaptation et réponse contre les agents infectieux à base des macrophages, les lymphocytes, les neutrophiles par leur action qui empêchant l'entrée, le transport et la prolifération d'agent pathogène.

Avant la naissance, le nouveau-né reçoit, via le placenta, des anticorps IgG maternels dirigés contre les microbes présents dans son environnement, mais ces anticorps ont une action pro-inflammatoire, initiant le système du complément et la phagocytose. Ce dernier est un phénomène biologique mécanistiques qui participe nettement à la défense anti microbienne, anticancéreuse ainsi que contre les maladies auto immune néonatales.

L'effet de l'allaitement sur la prévention des infections est connu mais les mécanismes ne sont pas complètement élucidés

Cette protection impliquerait-elle un effet positif du lait maternel sur la phagocytose ?

2.2. Objectif de l'étude

Comparer l'activité phagocytaire chez des nouveau nés allaités exclusivement ou non.

2.3. But de l'étude

Montrer que l'allaitement maternel améliore l'activité phagocytaire chez le nouveau-né.

Chapitre 5

Conclusion

Conclusion

Notre étude a montré que l'activité phagocytaire est démunie de manière légère non significative après l'allaitement.

Notre travail n'a pas permis de mettre en évidence l'influence de l'allaitement maternel sur l'activité phagocytaire.

La faible taille de l'échantillon ne permet pas d'extrapoler ces résultats pour des populations plus importantes.

Des travaux supplémentaires sur un plus grand échantillon sont nécessaires pour mieux préciser et comprendre ces effets.

Déterminer la quantité de lait maternel et son effet sur l'activité phagocytaire.

Comparer l'effet de l'allaitement exclusif maternel ou artificiel sur l'activité phagocytaire.

Chapitre 6

Bibliographie

Références bibliographiques

- Adkins, Becky, Claude Leclerc, et Stuart Marshall-Clarke. 2004a. « Neonatal Adaptive Immunity Comes of Age ». *Nature Reviews. Immunology* 4 (7): 553-64. <https://doi.org/10.1038/nri1394>.
- Alotiby, Amna A. 2023a. « 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>.
<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*, Special Issue: Neonatal Update 2015, 91 (11): 629-35. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2015.08.013>.
- Andreux, J. P., M. Renard, F. Daffos, et F. Forestier. 1991. « Erythropoietic Progenitor Cells in Human Fetal Blood ». *Nouvelle Revue Française D'hématologie* 33 (3): 223-26.
- Aribi, Mourad. 2018. « Macrophage Bactericidal Assays ». *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)* 1784: 135-49. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7837-3_14.
- Babior, Bernard M. 2000. « Phagocytes and Oxidative Stress ». *The American Journal of Medicine* 109 (1): 33-44. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(00\)00481-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(00)00481-2).
- 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>.
- Barry, Michele, et R. Chris Bleackley. 2002. « Cytotoxic T Lymphocytes: All Roads Lead to Death ». *Nature Reviews. Immunology* 2 (6): 401-9. <https://doi.org/10.1038/nri819>.
- Basha, Saleem, Naveen Surendran, et Michael Pichichero. 2014a. « Immune Responses in Neonates ». *Expert Review of Clinical Immunology* 10 (9): 1171-84. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2014.942288>.
- Bener, A., M. S. Ehlayel, S. Alsowaidi, et A. Sabbah. 2007. « Role of Breast Feeding in Primary Prevention of Asthma and Allergic Diseases in a Traditional Society ». *European Annals of Allergy and Clinical Immunology* 39 (10): 337-43.
- Borba, Vânia Vieira, Kassem Sharif, et Yehuda Shoenfeld. 2018. « Breastfeeding and Autoimmunity: Programing Health from the Beginning ». *American Journal of Reproductive Immunology* 79 (1): e12778. <https://doi.org/10.1111/aji.12778>.
- Burt, Trevor D. 2013. « Fetal Regulatory T Cells and Peripheral Immune Tolerance in Utero: Implications for Development and Disease ». *American Journal of Reproductive Immunology (New York, N.Y.: 1989)* 69 (4): 346-58. <https://doi.org/10.1111/aji.12083>.
- Cabec, Véronique Le, Emeline Van Goethem, Romain Guiet, et Isabelle Maridonneau-Parini. 2011. « La migration des phagocytes - Tour d'horizon ». *médecine/sciences* 27 (12): 1112-20. <https://doi.org/10.1051/medsci/20112712018>.
- Cairo, Cristiana, Giorgio Mancino, Giulia Cappelli, C. David Pauza, Elena Galli, Ercole Brunetti, et Vittorio Colizzi. 2008. « Vdelta2 T-Lymphocyte Responses in Cord Blood Samples from Italy and Côte d'Ivoire ». *Immunology* 124 (3): 380-87. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2007.02784.x>.
- Cairo, Cristiana, Nadia Propp, Giovanni Auricchio, Cheryl L. Armstrong, Alash'le Abimiku, Giorgio Mancino, Vittorio Colizzi, William Blattner, et C. David Pauza. 2008. « Altered cord blood $\gamma\delta$ T cell repertoire in Nigeria: possible impacts of environmental factors on neonatal immunity ». *Molecular immunology* 45 (11): 3190-97. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2008.02.029>.
- Carcelain, Guislaine, et Collège des Enseignants d'Immunologie. 2018. *Immunologie fondamentale et immunopathologie: Enseignements thématique et intégré - Tissu lymphoïde et sanguin / Immunopathologie et immuno-intervention*. Elsevier Health Sciences.
- Carr, Laura E., Misty D. Virmani, Fernanda Rosa, Daniel Munblit, Katelin S. Matazel, Ahmed A. Elolimy, et Laxmi Yeruva. 2021. « Role of Human Milk Bioactives on Infants' Gut and Immune Health ». *Frontiers in Immunology* 12: 604080. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.604080>.
- Casey, C. E., K. M. Hambidge, et M. C. Neville. 1985. « Studies in Human Lactation: Zinc, Copper, Manganese and Chromium in Human Milk in the First Month of Lactation ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 41 (6): 1193-1200. <https://doi.org/10.1093/ajcn/41.6.1193>.
- Chen, Botian, et Defu Ma. 2023. « Editorial: Breast milk composition and infant metabolism ». *Frontiers in Nutrition* 10 (avril): 1191358. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1191358>.

- Christensen, R. D. 1989. « Hematopoiesis in the Fetus and Neonate ». *Pediatric Research* 26 (6): 531-35. <https://doi.org/10.1203/00006450-198912000-00001>.
- Chu, Helen Y., et Janet A. Englund. 2017. « Maternal Immunization ». *Birth Defects Research* 109 (5): 379-86. <https://doi.org/10.1002/bdra.23547>.
- Clancy, N., C. Onwuneme, A. Carroll, R. McCarthy, M. J. McKenna, N. Murphy, et E. J. Molloy. 2013. « Vitamin D and Neonatal Immune Function ». *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine: The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians* 26 (7): 639-46. <https://doi.org/10.3109/14767058.2012.746304>.
- « Composition du lait maternel | Composition du lait de vache | Nutri Pro ». s. d. Consulté le 3 mars 2023. <https://www.nutripro.nestle.fr/article/difference-lait-maternel-lait-de-vache>.
- Cosmi, Lorenzo, Raffaele De Palma, Veronica Santarlaschi, Laura Maggi, Manuela Capone, Francesca Frosali, Gabriella Rodolico, et al. 2008. « Human Interleukin 17-Producing Cells Originate from a CD161+CD4+ T Cell Precursor ». *The Journal of Experimental Medicine* 205 (8): 1903-16. <https://doi.org/10.1084/jem.20080397>.
- Crotty, Shane. 2012. « The 1-1-1 Fallacy ». *Immunological Reviews* 247 (1): 133-42. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2012.01117.x>.
- Dawod, Bassel, Jean S. Marshall, et Meghan B. Azad. 2021. « Breastfeeding and the Developmental Origins of Mucosal Immunity: How Human Milk Shapes the Innate and Adaptive Mucosal Immune Systems ». *Current Opinion in Gastroenterology* 37 (6): 547-56. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000778>.
- Doctissimo. 2017. « Avantages de l'allaitement maternel ». Doctissimo. 4 décembre 2017. https://www.doctissimo.fr/html/nutrition/enfants_ado/nu_613_allait_avantages_02.htm.
- Dommergues, M., E. Aubény, Y. Dumez, A. Durandy, et L. Coulombel. 1992. « Hematopoiesis in the Human Yolk Sac: Quantitation of Erythroid and Granulopoietic Progenitors between 3.5 and 8 Weeks of Development ». *Bone Marrow Transplantation* 9 Suppl 1: 23-27.
- Engelmann, Ilka, Ulrike Moeller, Andrea Santamaria, Peter G. Kremsner, et Adrian J. F. Luty. 2006. « Differing Activation Status and Immune Effector Molecule Expression Profiles of Neonatal and Maternal Lymphocytes in an African Population ». *Immunology* 119 (4): 515-21. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2006.02466.x>.
- Fink, Pamela J. 2013. « The Biology of Recent Thymic Emigrants ». *Annual Review of Immunology* 31: 31-50. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032712-100010>.
- Focchi, G. R., H. M. Piotto, et M. M. Carneiro-Sampaio. 1991. « [Human colostrum and milk cells] ». *Revista Paulista De Medicina* 109 (5): 225-31.
- Freeman, Spencer A., et Sergio Grinstein. 2014. « Phagocytosis: Receptors, Signal Integration, and the Cytoskeleton ». *Immunological Reviews* 262 (1): 193-215. <https://doi.org/10.1111/imr.12212>.
- Frei, J., C. Borel, et A. Vannotti. 2017. « Modification métabolique au niveau du leucocyte humain pendant la phagocytose ». *Enzymologia biologica et clinica* 1 (3): 149-58. <https://doi.org/10.1159/000458125>.
- Guesnet, Philippe, et PG Consulting. s. d. « Lipides et alimentation maternelle ».
- Guilmot, Aline, Emmanuel Hermann, Véronique M. Braud, Yves Carlier, et Carine Truyens. 2011. « Natural Killer Cell Responses to Infections in Early Life ». *Journal of Innate Immunity* 3 (3): 280-88. <https://doi.org/10.1159/000323934>.
- Hanson, Lars A. 2007. « Session 1: Feeding and Infant Development Breast-Feeding and Immune Function ». *The Proceedings of the Nutrition Society* 66 (3): 384-96. <https://doi.org/10.1017/S0029665107005654>.
- Henrick, Bethany M., Lucie Rodriguez, Tadepally Lakshmikanth, Christian Pou, Ewa Henckel, Aron Arzoomand, Axel Olin, et al. 2021a. « Bifidobacteria-Mediated Immune System Imprinting Early in Life ». *Cell* 184 (15): 3884-3898.e11. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.05.030>.

- Herrmann, Kenneth, et Katherine Carroll. 2014. « An Exclusively Human Milk Diet Reduces Necrotizing Enterocolitis ». *Breastfeeding Medicine: The Official Journal of the Academy of Breastfeeding Medicine* 9 (4): 184-90. <https://doi.org/10.1089/bfm.2013.0121>.
- « Immune System of Newborn Babies Is Stronger than Previously Thought ». s. d. EurekAlert! Consulté le 7 avril 2023. <https://www.eurekalert.org/news-releases/921241>.
- Info, Equipe rédactionnelle de Nutrixeal. 2020. « Le lait maternel, une source d'inspiration pour la conception de nutraceutiques innovants pour petits et grands ! » *Nutrixeal Info* (blog). 1 mai 2020. <https://nutrixeal-info.fr/le-lait-maternel-un-vivier-de-tresors-nutraceutiques-pour-petits-et-grands/>.
- « Initiation à la physicochimie du lait MATHIEU Jacques ». s. d. Librairie Lavoisier. Consulté le 3 mars 2023. <https://www.lavoisier.fr/livre/agro-alimentaire/initiation-a-la-physicochimie-du-lait-collection-guides-technologiques-des-iaa/mathieu/descriptif-9782743002336>.
- Jackson, Kelly M., et Andrea M. Nazar. 2006. « Breastfeeding, the Immune Response, and Long-Term Health ». *The Journal of the American Osteopathic Association* 106 (4): 203-7.
- Jenness, R. 1979. « The Composition of Human Milk ». *Seminars in Perinatology* 3 (3): 225-39.
- Jones, Catherine A., Judith A. Holloway, et John O. Warner. 2002. « Phenotype of Fetal Monocytes and B Lymphocytes during the Third Trimester of Pregnancy ». *Journal of Reproductive Immunology* 56 (1-2): 45-60. [https://doi.org/10.1016/s0165-0378\(02\)00022-0](https://doi.org/10.1016/s0165-0378(02)00022-0).
- K, Rio-Aige, Azagra-Boronat I, Castell M, Selma-Royo M, Collado Mc, Rodríguez-Lagunas Mj, et Pérez-Cano Fj. 2021. « The Breast Milk Immunoglobulinome ». *Nutrients* 13 (6). <https://doi.org/10.3390/nu13061810>.
- Kaplan, Mark H. 2013. « Th9 Cells: Differentiation and Disease ». *Immunological Reviews* 252 (1): 104-15. <https://doi.org/10.1111/imr.12028>.
- Koh, Kanghyock. 2017a. « Maternal Breastfeeding and Children's Cognitive Development ». *Social Science & Medicine* 187 (août): 101-8. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2017.06.012>.
- Konan, Diby Jean-Paul, Flore Amon-Tanoh-Dick, Joseph Aka, et Sess Essiagne Daniel. 2015. « Déterminants de la calcémie néonatale dans une maternité périphérique à Abidjan ». *The Pan African Medical Journal* 20 (avril): 390. <https://doi.org/10.11604/pamj.2015.20.390.6138>.
- 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>.
- Langel, Stephanie N., Maria Blasi, et Sallie R. Permar. 2022. « Maternal Immune Protection against Infectious Diseases ». *Cell Host & Microbe* 30 (5): 660-74. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2022.04.007>.
- Lau, A. S., M. Sigaroudinia, M. C. Yeung, et S. Kohl. 1996. « Interleukin-12 Induces Interferon-Gamma Expression and Natural Killer Cytotoxicity in Cord Blood Mononuclear Cells ». *Pediatric Research* 39 (1): 150-55. <https://doi.org/10.1203/00006450-199601000-00023>.
- Le Garff-Tavernier, Magali, Vivien Béziat, Julie Decocq, Virginie Siguret, Frédérique Gandjbakhch, Eric Pautas, Patrice Debré, Hélène Merle-Beral, et Vincent Vieillard. 2010. « Human NK Cells Display Major Phenotypic and Functional Changes over the Life Span ». *Aging Cell* 9 (4): 527-35. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2010.00584.x>.
- Lee, Hyun-Hee, Christine M. Hoeman, John C. Hardaway, F. Betul Guloglu, Jason S. Ellis, Renu Jain, Rohit Divekar, Danielle M. Tartar, Cara L. Haymaker, et Habib Zaghoulani. 2008. « Delayed maturation of an IL-12-producing dendritic cell subset explains the early Th2 bias in neonatal immunity ». *The Journal of Experimental Medicine* 205 (10): 2269-80. <https://doi.org/10.1084/jem.20071371>.
- Locci, Michela, Colin Havenar-Daughton, Elise Landais, Jennifer Wu, Mark A. Kroenke, Cecilia L. Arlehamn, Laura F. Su, et al. 2013. « Human Circulating PD-1+CXCR3-CXCR5+ Memory Tfh Cells Are Highly Functional and Correlate with Broadly Neutralizing HIV Antibody Responses ». *Immunity* 39 (4): 758-69. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.08.031>.
- 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>.
- Lønnerdal, Bo, Peter Erdmann, Sagar K. Thakkar, Julien Sauser, et Frédéric Destailhats. 2017. « Longitudinal Evolution of True Protein, Amino Acids and Bioactive Proteins in Breast Milk: A Developmental

Chapitre 6 : bibliographie

- Perspective ». *The Journal of Nutritional Biochemistry* 41 (mars): 1-11.
<https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2016.06.001>.
- Mandel, Dror, Ronit Lubetzky, Shaul Dollberg, Shimon Barak, et Francis B. Mimouni. 2005. « Fat and Energy Contents of Expressed Human Breast Milk in Prolonged Lactation ». *Pediatrics* 116 (3): e432-435. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-0313>.
- Marchbank, Tania, Gillian Weaver, Marit Nilsen-Hamilton, et Raymond J. Playford. 2009. « Pancreatic Secretory Trypsin Inhibitor Is a Major Motogenic and Protective Factor in Human Breast Milk ». *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology* 296 (4): G697-703.
<https://doi.org/10.1152/ajpgi.90565.2008>.
- McCarron, Mark J., et Denis J. Reen. 2010. « Neonatal CD8+ T-Cell Differentiation Is Dependent on Interleukin-12 ». *Human Immunology* 71 (12): 1172-79.
<https://doi.org/10.1016/j.humimm.2010.09.004>.
- Medvinsky, A. L., N. L. Samoylina, A. M. Müller, et E. A. Dzierzak. 1993. « An Early Pre-Liver Intraembryonic Source of CFU-S in the Developing Mouse ». *Nature* 364 (6432): 64-67.
<https://doi.org/10.1038/364064a0>.
- Melvan, John Nicholas, Gregory J. Bagby, David A. Welsh, Steve Nelson, et Ping Zhang. 2010. « Neonatal Sepsis and Neutrophil Insufficiencies ». *International Reviews of Immunology* 29 (3): 315-48.
<https://doi.org/10.3109/08830181003792803>.
- 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>.
- Michaelsen, K. F. 2008. « Breastfeeding and the Infant's Immune System ». *Gesundheitswesen (Bundesverband Der Ärzte Des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany))* 70 Suppl 1 (mars): S20-21. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1042417>.
- Michaëlsson, Jakob, Jeff E. Mold, Joseph M. McCune, et Douglas F. Nixon. 2006. « Regulation of T Cell Responses in the Developing Human Fetus ». *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 176 (10): 5741-48. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.176.10.5741>.
- Miller, M. E. 1979. « Phagocyte Function in the Neonate: Selected Aspects ». *Pediatrics* 64 (5 Pt 2 Suppl): 709-12.
- Millet, V., V. Lacroze, A. C. Bodiou, J. C. Dubus, C. D'Ercole, et D. Unal. 1999a. « [Ontogeny of the immune system] ». *Archives De Pédiatrie: Organe Officiel De La Société Française De Pédiatrie* 6 Suppl 1: 14S-9S. [https://doi.org/10.1016/s0929-693x\(99\)80241-3](https://doi.org/10.1016/s0929-693x(99)80241-3).
- Millet, V, V Lacroze, A. C. Bodiou, J. C. Dubus, C D'Ercole, et D Unal. 1999d. « Ontogénie du système immunitaire ». *Archives de Pédiatrie* 6 (janvier): s14-19. [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(99\)80241-3](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(99)80241-3).
- Mold, Jeff E., Jakob Michaëlsson, Trevor D. Burt, Marcus O. Muench, Karen P. Beckerman, Michael P. Busch, Tzong-Hae Lee, Douglas F. Nixon, et Joseph M. McCune. 2008. « Maternal Alloantigens Promote the Development of Tolerogenic Fetal Regulatory T Cells in Utero ». *Science (New York, N.Y.)* 322 (5907): 1562-65. <https://doi.org/10.1126/science.1164511>.
- Morita, C. T., C. M. Parker, M. B. Brenner, et H. Band. 1994. « TCR Usage and Functional Capabilities of Human Gamma Delta T Cells at Birth ». *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 153 (9): 3979-88.
- Newburg, D. S. 2009. « Neonatal Protection by an Innate Immune System of Human Milk Consisting of Oligosaccharides and Glycans ». *Journal of Animal Science* 87 (13 Suppl): 26-34.
<https://doi.org/10.2527/jas.2008-1347>.
- Newman, Kirsty C., et Eleanor M. Riley. 2007. « Whatever Turns You on: Accessory-Cell-Dependent Activation of NK Cells by Pathogens ». *Nature Reviews. Immunology* 7 (4): 279-91.
<https://doi.org/10.1038/nri2057>.
- Oguchi, S., K. Shinohara, Y. Yamashiro, W. A. Walker, et I. R. Sanderson. 1997. « Growth Factors in Breast Milk and Their Effect on Gastrointestinal Development ». *Zhonghua Minguo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi [Journal]. Zhonghua Minguo Xiao Er Ke Yi Xue Hui* 38 (5): 332-37.
- Opiela, Shannon J., Tulay Koru-Sengul, et Becky Adkins. 2009. « Murine neonatal recent thymic emigrants are phenotypically and functionally distinct from adult recent thymic emigrants ». *Blood* 113 (22): 5635-43. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-08-173658>.

Chapitre 6 : bibliographie

- Orange, Jordan S. 2002. « Human Natural Killer Cell Deficiencies and Susceptibility to Infection ». *Microbes and Infection* 4 (15): 1545-58. [https://doi.org/10.1016/s1286-4579\(02\)00038-2](https://doi.org/10.1016/s1286-4579(02)00038-2).
- Ostrowski, Philip P., Sergio Grinstein, et Spencer A. Freeman. 2016. « Diffusion Barriers, Mechanical Forces, and the Biophysics of Phagocytosis ». *Developmental Cell* 38 (2): 135-46. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2016.06.023>.
- 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>.
- « Phagocytose : rôle, étapes, schéma, c'est quoi ? » s. d. Consulté le 17 juin 2023. <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-anatomie-et-examens/2875199-phagocytose-role-etapes-schema-definition/>.
- Piacentini, G. L., A. L. Boner, C. C. Richelli, et D. Gaburro. 1995. « Artificial Feeding: Progresses and Problems ». *Annali Dell'Istituto Superiore Di Sanita* 31 (4): 411-18.
- Raichvarg, D., M. Guenounou, et M. Zenou. 1981. « Phagocytose et mécanismes bactéricides du polynucléaire neutrophile ». *Médecine et Maladies Infectieuses* 11 (11): 581-87. [https://doi.org/10.1016/S0399-077X\(81\)80044-3](https://doi.org/10.1016/S0399-077X(81)80044-3).
- Rio, Maria-Luisa del, Günter Bernhardt, Jose-Ignacio Rodriguez-Barbosa, et Reinhold Förster. 2010. « Development and Functional Specialization of CD103+ Dendritic Cells ». *Immunological Reviews* 234 (1): 268-81. <https://doi.org/10.1111/j.0105-2896.2009.00874.x>.
- Rio-Aige, Karla, Ignasi Azagra-Boronat, Margarida Castell, Marta Selma-Royo, María Carmen Collado, María J. Rodríguez-Lagunas, et Francisco J. Pérez-Cano. 2021. « The Breast Milk Immunoglobulinome ». *Nutrients* 13 (6): 1810. <https://doi.org/10.3390/nu13061810>.
- Roock, Sytze de, Arie J. Stoppelenburg, Rianne Scholman, Sanne B. E. A. Hoeks, Jenny Meerding, Berent J. Prakken, et Marianne Boes. 2013. « Defective TH17 Development in Human Neonatal T Cells Involves Reduced RORC2 mRNA Content ». *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 132 (3): 754-756.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.04.014>.
- Rosales, Carlos, et Eileen Uribe-Querol. 2017a. « Phagocytosis: A Fundamental Process in Immunity ». *BioMed Research International* 2017: 9042851. <https://doi.org/10.1155/2017/9042851>.
- Ruckwardt, Tracy J., Allison M. W. Malloy, Kaitlyn M. Morabito, et Barney S. Graham. 2014. « Quantitative and Qualitative Deficits in Neonatal Lung-Migratory Dendritic Cells Impact the Generation of the CD8+ T Cell Response ». *PLoS Pathogens* 10 (2): e1003934. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003934>.
- Sanz, Eva, Norman Muñoz-A, Jorge Monserrat, Ana Van-Den-Rym, Pedro Escoll, Ismael Ranz, Melchor Alvarez-Mon, et Antonio de-la-Hera. 2010. « Ordering Human CD34+CD10-CD19+ Pre/pro-B-Cell and CD19- Common Lymphoid Progenitor Stages in Two pro-B-Cell Development Pathways ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 107 (13): 5925-30. <https://doi.org/10.1073/pnas.0907942107>.
- Sattari, Maryam, Janet R. Serwint, et David M. Levine. 2019. « Maternal Implications of Breastfeeding: A Review for the Internist ». *The American Journal of Medicine* 132 (8): 912-20. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.02.021>.
- Schack-Nielsen, Lene, et Kim Fleischer Michaelsen. 2007. « [The effects of breastfeeding I: effects on the immune system and the central nervous system] ». *Ugeskrift for Laeger* 169 (11): 985-89.
- Schijf, Marcel A., Debby Kruijzen, Jacqueline Bastiaans, Frank E. J. Coenjaerts, Johan Garssen, Grada M. van Bleek, et Belinda van't Land. 2012. « Specific Dietary Oligosaccharides Increase Th1 Responses in a Mouse Respiratory Syncytial Virus Infection Model ». *Journal of Virology* 86 (21): 11472-82. <https://doi.org/10.1128/JVI.06708-11>.
- Silva, Manuel, et Margarida Correia-Neves. 2012. « Neutrophils and Macrophages: the Main Partners of Phagocyte Cell Systems ». *Frontiers in Immunology* 3. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2012.00174>.
- Snyers, D., C. Lefebvre, R. Viellevoeye, et V. Rigo. 2020. « [Late preterm : high risk newborns despite appearances] ». *Revue Medicale De Liege* 75 (2): 105-10.
- Speer, C. P., et H. Hein-Kreikenbaum. 1993. « [Immunologic importance of breast milk] ». *Monatsschrift Kinderheilkunde: Organ Der Deutschen Gesellschaft Fur Kinderheilkunde* 141 (1): 10-20.

Chapitre 6 : bibliographie

- Sriraman, Natasha K. 2017. « The Nuts and Bolts of Breastfeeding: Anatomy and Physiology of Lactation ». *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care* 47 (12): 305-10. <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2017.10.001>.
- Sterkers, Ghislaine, H. Pirenne-Ansart, A. Eljaafari-Corbin, et Y. Aujard. 2013. « Le système immunitaire à la naissance : entre l'apprentissage du soi et du non-soi ». *médecine/sciences* 9 (février): 307. <https://doi.org/10.4267/10608/2913>.
- « Système immunitaire du nouveau-né: plus efficace qu'on le croit ». s. d. Consulté le 15 juin 2023. <https://naitreetgrandir.com/fr/nouvelles/2014/10/01/20141001-systeme-immunitaire-nouveau-ne-plus-efficace-croit/>.
- « Tout savoir sur le colostrum, le premier lait maternel ». 2017. <https://www.passeportsante.net/>. 21 octobre 2017. <https://www.passeportsante.net/fr/grossesse/Fiche.aspx?doc=colostrum-premier-lait-maternel>.
- Turck, Dominique, Michel Vidailhet, A Bocquet, J.-L Bresson, André Briend, Jean Chouraqui, Dominique Darmaun, et al. 2013. « Allaitement maternel : les bénéfices pour la santé de l'enfant et de sa mère ». *Archives de pédiatrie : organe officiel de la Société française de pédiatrie* 20S2 (novembre): S29-48. [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(13\)72251-6](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(13)72251-6).
- Turfkruyer, M. 2016a. « Impact de la vitamine A du lait maternel sur le développement de la tolérance orale chez le nouveau-né et la prévention des maladies allergiques ». *Revue des Maladies Respiratoires*, 20e Congrès CPLF, 33 (janvier): A293-94. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2015.10.737>.
- Verneret, Mélanie. s. d. « Reconnaissance et phagocytose des cellules apoptotiques “« Rôle de C1q et de la calréticuline »” ».
- Vidailhet, M. 2003. « Le lait maternel : composition nutritionnelle et propriétés fonctionnelles ».
- Weaver, Casey T., Robin D. Hatton, Paul R. Mangan, et Laurie E. Harrington. 2007. « IL-17 Family Cytokines and the Expanding Diversity of Effector T Cell Lineages ». *Annual Review of Immunology* 25: 821-52. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.25.022106.141557>.
- Weinberg, A. G., C. R. Rosenfeld, B. L. Manroe, et R. Browne. 1985. « Neonatal Blood Cell Count in Health and Disease. II. Values for Lymphocytes, Monocytes, and Eosinophils ». *The Journal of Pediatrics* 106 (3): 462-66. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(85\)80681-8](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(85)80681-8).
- Westerfield, Katie L., Kristen Koenig, et Robert Oh. 2018. « Breastfeeding: Common Questions and Answers ». *American Family Physician* 98 (6): 368-73.
- Yu, Jack C., Hesam Khodadadi, Aneeq Malik, Brea Davidson, Évila da Silva Lopes Salles, Jatinder Bhatia, Vanessa L. Hale, et Babak Baban. 2018a. « Innate Immunity of Neonates and Infants ». *Frontiers in Immunology* 9. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.01759>.
- Zaghouani, Habib, Christine M. Hoeman, et Becky Adkins. 2009. « Neonatal Immunity: Faulty T-Helpers and the Shortcomings of Dendritic Cells ». *Trends in Immunology* 30 (12): 585-91. <https://doi.org/10.1016/j.it.2009.09.002>.
- Zak, Alexandra. 2019. « Mécanisme de la phagocytose et comparaison avec d'autres processus immunitaires ». Thèse de doctorat, Institut polytechnique de Paris. <https://www.theses.fr/2019IPPAX012>.
- Zhang, Jie, Nicole Silvestri, J. Lindsay Whitton, et Daniel E. Hassett. 2002. « Neonates Mount Robust and Protective Adult-Like CD8⁺-T-Cell Responses to DNA Vaccines ». *Journal of Virology* 76 (23): 11911-19. <https://doi.org/10.1128/JVI.76.23.11911-11919.2002>.
- Zheng, Song Guo. 2013. « Regulatory T cells vs Th17: differentiation of Th17 versus Treg, are the mutually exclusive? » *American journal of clinical and experimental immunology* 2 (1): 94-106.

Annexes

Chapitre 6 : bibliographie

Annexes

Annexe A. consentement éclairé



MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE ABOU-BEKR DE TLEMCCEN

CENTRE HOSPITALIAIRE ET UNIVERSITAIRE DE TLEMCCEN

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

Chapitre 6 : bibliographie



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 (5):

..... المولود (5): ب:

..... الفاطن ب:

انا أوافق

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

توقيع الوصي (5)

تلمسان في:

تمت قراءته والموافقة عليه

Chapitre 6 : bibliographie

Annexe B. Premier questionnaire

Fiche de renseignements

- Nom :
 - Date de naissance :
 - Taille :
 - Terme : SA
 - Le périmètre crânien (PC) :
- Prénom :
- Age :
- Poids :
- Abgar : /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 :
- Grossesse : Normale
- Diabète gestationnel
- hypertension gestationnel
- Accouchement :

Chapitre 6 : bibliographie

Annexe C. Deuxieme questionnaire

Fiche de renseignements

Post-questionnaire

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

Maternel	Artificiel	Mixte
<input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/>
 - Lait artificiel :

Lait 1ere âge	Lait pré
<input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 50px; height: 20px;" 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 style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/>
Infection	Autre maladie
<input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/>
Traitement :	Traitement :
 - Information sur la mère allaiter :
 - Traitement (antibiotique) :

Chapitre 6 : bibliographie