



HAL
open science

Activité mastocytaire du nouveau-né: étude chez 60 enfants

Jeanne Allard

► **To cite this version:**

Jeanne Allard. Activité mastocytaire du nouveau-né: étude chez 60 enfants. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03269048

HAL Id: dumas-03269048

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03269048v1>

Submitted on 23 Jun 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

ALLARD Jeanne

Présentée et soutenue publiquement le 06/05/2021

ACTIVITÉ MASTOCYTAIRE DU NOUVEAU-NÉ : ÉTUDE CHEZ 60 ENFANTS

Directeur de thèse : Madame SAVY Nadia, Docteur, CHU Clermont-Ferrand (réanimation pédiatrique)

Président du jury : Monsieur MERLIN Etienne, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury : Monsieur EVRARD Bertrand, Professeur, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Madame Coste Karen, maître de conférences, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Madame PONS Maguelonne, docteur, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

ALLARD Jeanne

Présentée et soutenue publiquement le 06/05/2021

ACTIVITÉ MASTOCYTAIRE DU NOUVEAU-NÉ : ÉTUDE CHEZ 60 ENFANTS

Directeur de thèse : Madame SAVY Nadia, Docteur, CHU Clermont-Ferrand (réanimation pédiatrique)

Président du jury : Monsieur MERLIN Etienne, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury : Monsieur EVRARD Bertrand, Professeur, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Madame Coste Karen, maître de conférences, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Madame PONS Maguelonne, docteur, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand



UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE D'Auvergne

: **JOYON** Louis
: **DOLY** Michel
: **TURPIN** Dominique
: **VEYRE** Annie
: **DULBECCO** Philippe
: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: **CABANES** Pierre
: **FONTAINE** Jacques
: **BOUTIN** Christian
: **MONTEIL** Jean-Marc
: **ODOUARD** Albert
: **LAVIGNOTTE** Nadine

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT
VICE-PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE
VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA
FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES

: **BERNARD** Mathias
: **DEQUIEDT** Vianney
: **WILLIAMS** Benjamin
: **HENRARD** Pierre
: **PEYRARD** Françoise
: **PAQUIS** François

◆◆◆◆◆

UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice
: **CHAZAL** Jean

DOYEN
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: **CLAVELOU** Pierre
: **ROBERT** Gaëlle

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel - BUSSIERE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques – CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard – DAUPLAT Jacques – DECHELOTTE Pierre - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - GLANDDIER Gérard - Mmes GLANDDIER Phyllis – M. JACQUETIN Bernard - LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - MOLINA Claude - MONDIE Jean-Michel - PERI Georges - PETIT Georges - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mlle VEYRE Annie

PROFESSEURS EMERITES :

MM. - BEYTOUT Jean - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - CHAMOIX Alain - DETEIX Patrice – DUBRAY Claude - ESCHALIER Alain - IRTHUM Bernard - KEMENY Jean-Louis – LABBE André - Mme LAFEUILLE Hélène – MM. LEMERY Didier - LUSSON Jean-René - RIBAL Jean-Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. AUMAITRE Olivier	Médecine Interne
M. LABBE André	Pédiatrie
M. AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M. DURIF Franck	Neurologie
M. BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M. POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M. CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme PENNAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques

M.	BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M.	BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M.	BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M.	CLAVELOU Pierre	Neurologie
M.	DUBRAY Claude	Pharmacologie Clinique
M.	GILAIN Laurent	O.R.L.
M.	LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M.	CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M.	LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M.	PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M.	SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M.	BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme	DUCLOS Martine	Physiologie
M.	SCHMIDT Jeannot	Thérapeutique
M.	BERGER Marc	Hématologie
M.	GARCIER Jean-marc	Anatomie-radiologie et Imagerie Médicale
M.	ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie

PROFESSEURS DE
1ère CLASSE

M.	CAILLAUD Denis	Pneumo-phtisiologie
M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	CITRON Bernard	Cardiologie et Maladies Vasculaires
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie - Vénérologie
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
Mle	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	RUIVARD Marc	Médecine Interne
M.	SAPIN Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme	GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
M.	LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M.	CHIAMBARETTA Frédéric	Ophthalmologie
M.	FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUY Laurent	Urologie
M.	TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M.	ANDRE Marc	Médecine Interne

M. BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M. CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M. COSTES Frédéric	Physiologie
M. FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M. MOTREFF Pascal	Cardiologie
Mme PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique
M. RABISCHONG Benoît	Gynécologie-Obstétrique

**PROFESSEURS DE
2ème CLASSE**

Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. TCHIRKOV Andréi	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale
M. CANAVESE Fédérico	Chirurgie Infantile
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
M. AZARNOUSH Kasra	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
Mme HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Étienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme FANTINI Maria Livia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M. BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIEZE Romain	Hématologie
M. POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M. SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie
M. EVRARD Bertrand	Immunologie
M. POIRIER Philippe	Parasitologie et Mycologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. CLEMENT Gilles	Médecine Générale
Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne	Nutrition Humaine

M. VORILHON Philippe

Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne

Médecine Générale

M. CAMBON Benoît

Médecine Générale

M. TANGUY Gilles

Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

Mme CHAMBON Martine

Bactériologie Virologie

Mme BOUTELOUP Corinne

Nutrition

MAITRES DE CONFERENCES DE 1ère CLASSE

M. MORVAN Daniel

Biophysique et Traitement de l'Image

Mlle GOUMY Carole

Cytologie et Histologie, Cytogénétique

Mme FOGLI Anne

Biochimie Biologie Moléculaire

Mlle GOUAS Laetitia

Cytologie et Histologie, Cytogénétique

M. MARCEAU Geoffroy

Biochimie Biologie Moléculaire

Mme MINET-QUINARD Régine

Biochimie Biologie Moléculaire

M. ROBIN Frédéric

Bactériologie

Mlle VERONESE Lauren

Cytologie et Histologie, Cytogénétique

M. DELMAS Julien

Bactériologie

Mlle MIRAND Andrey

Bactériologie Virologie

M. OUCHCHANE Lemlih

Biostatistiques, Informatique Médicale
et Technologies de Communication

M. LIBERT Frédéric

Pharmacologie Médicale

Mlle COSTE Karen

Pédiatrie

Mlle AUMERAN Claire

Hygiène Hospitalière

Mme CASSAGNES Lucie

Radiologie et Imagerie Médicale

M. LEBRETON Aurélien

Hématologie

M. BUISSON Anthony

Gastroentérologie

**MAITRES DE CONFERENCES DE
2ème CLASSE**

Mme PONS Hanaë	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M. JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale
M. BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. COLL Guillaume	Neurochirurgie
Mme SARRET Catherine	Pédiatrie
M. MAQDASY Salwan	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
Mme NOURRISSON Céline	Parasitologie - Mycologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mlle AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
M. BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
Mlle GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M. BIDEY Yannick	Oncogénétique
M. MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
M. DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M. SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M. GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
Mme LAPORTE Catherine	Médecine Générale
M. LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences – Neuropharmacologie
Mme MARTEIL Gaëlle	Biologie de la Reproduction
M. PINEL Alexandre	Nutrition Humaine
M. PIZON Franck	Santé Publique

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

M. BERNARD Pierre	Médecine Générale
Mme ESCHALIER Bénédicte	Médecine Générale
Mme RICHARD Amélie	Médecine Générale
M. TESSIERES Frédéric	Médecine Général

Remerciements :

Au Pr Étienne Merlin, président du jury :

Je te remercie de l'honneur que tu me fais en présidant cette thèse. Merci pour ces années d'enseignements tant sur le plan professionnel que personnel qui m'ont permis d'être le médecin que je suis aujourd'hui.

Au Dr Nadia Savy, directrice de thèse :

Je te remercie de ta confiance en me proposant ce sujet. Merci de ton soutien et de ta disponibilité pour la rédaction de ce travail. Merci également pour ces années d'enseignement en réanimation, c'était un réel plaisir et ton sens de la pédagogie nous fait tous énormément progresser. Je suis ravie de pouvoir continuer à travailler en collaboration avec toi, même si ce sera d'un peu plus loin, dans les prochaines années.

Au Dr Maguelonne Pons, membre du jury :

Je te remercie d'avoir partagé avec nous ta passion pour le mastocyte, et m'avoir inclus dans ce projet que tu mènes depuis longtemps. Merci pour ton enthousiasme et ta grande disponibilité durant la rédaction de ce travail. C'est un plaisir de travailler avec toi, tant au niveau universitaire que médical.

Au Pr Bertrand Evrard, membre du jury :

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse. Merci pour le temps consacré à la lecture de notre travail. Votre grande expertise en matière d'immunologie est une aide précieuse pour une lecture critique de ce travail.

Au Dr Karen Coste, membre du jury :

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse. J'espère que ton attrait pour la néonatalogie rendra la lecture de ce travail intéressante. Merci également pour ton enseignement avisé en matière de néonatalogie et réanimation néonatale sur les quelques gardes que nous avons faites ensemble.

À ma famille, à Simon, à mes amis.

Table des matières

Liste des tableaux et figures.....	14
Liste des abréviations.....	15
1) Introduction.....	16
2) Etat des connaissances	18
1. Biologie cellulaire :	18
1.1. Le mastocyte	18
1.2. Activation et dégranulation du mastocyte	19
1.3. La tryptase.....	20
1.3.1. Description de la tryptase	20
1.3.2. Pourquoi doser la tryptase ? Spécificité et cinétique	21
1.3.3. Méthode de laboratoire.....	22
1.3.4. Taux normal de tryptase	22
2. Implication clinique de la dégranulation mastocytaire.....	25
2.1. Physiopathologie générale.....	25
2.2. En néonatalogie	29
3) Matériel et méthode	30
3.1. Type d'étude.....	30
3.2. Objectifs de l'étude	30
3.3. Sujets	30
3.4. Protocole	31
3.5. Considérations statistiques	34
3.6. Considérations éthiques.....	37
4) Résultats.....	37
4.1. Caractéristiques de la population	37
4.2. Valeur de tryptase basale et évolution entre J0 et J3	41
4.3. L'impact du type d'allaitement :.....	42
4.4. Impact du terme.	43
4.5. Répétabilité	43
4.6. Etat des lieux a M3.....	44
5) Discussion.....	45
6) Conclusion	51

Références bibliographiques.....	53
Annexes	58
1) Lettre d'information à destination des parents.....	58
2) Consentement.....	60

Liste des tableaux et figures

Figure 1. Comparaison des cinétiques de la tryptase et de l'histamine.

Figure 2. Illustration de la technique de mesure ELISA.

Figure 3. Les grandes fonctions de l'histamine.

Figure 4. Schéma des différents rôles du mastocyte dans l'immunité.

Figure 5. Flow chart.

Figure 6 : Diagramme d'illustration des taux de tryptase (en µg/mL) chez la mère et l'enfant à l'accouchement, ainsi que chez l'enfant à J3.

Tableau I : Caractéristiques de la population.

Tableau II : Taux de tryptase (en µg/mL).

Tableau III : Augmentation entre J0 et J3 représenté par delta selon le type d'allaitement.
*Avec $DELTA = ((J3_enfant - J0_enfant) / J0_enfant) * 100$*

Tableau IV : variation des valeurs de tryptases selon le terme.

Tableau V : variation des taux médians de tryptase selon la survenue ou non d'une atopie.

Liste des abréviations

BGN : Bactérie Gram négatif

BGP : Bactérie Gram positif

Da : Dalton

DPB : Dysplasie broncho-pulmonaire.

ELISA : Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay

ECUN : Entérocolite ulcéro-nécrosante.

FGF2 : Fibroblast Growth Factor

If : Interferon

Ig : Immunoglobuline

Il : Interleukine

INBP : Infection néonatale bactérienne précoce

LPS : Lipopolysaccharide

NK : Natural Killer

PAF : Platelet Activating Factor

PAMP: Pathogen Associated Molecular Pattern

PGD2 : Prostaglandine 2

PNE : Polynucléaires éosinophiles

PNN : Polynucléaires neutrophiles

PRR : Pathogen Recognition Receptor

SA : semaines d'aménorrhée

TGF- β : Transforming Growth Factor Beta

TLR: Toll-like Receptor

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

VIP : Vasoactive Intestinal Peptide

1) Introduction

Le mastocyte est une cellule de l'immunité présente majoritairement dans les tissus conjonctifs et les muqueuses (principalement digestive et respiratoire). Lors de son activation, le mastocyte peut libérer différents médiateurs tels que la tryptase, la sérotonine, l'histamine, les cytokines etc...

Nous savons que les mastocytes présents dans les muqueuses digestives et bronchiques sont ceux qui expriment essentiellement la tryptase. Ils sont alors appelés cellules MCT, par comparaison avec d'autres mastocytes, principalement retrouvés dans les tissus conjonctifs, dont le contenu est plus riche, appelé cellule MCTC (1).

Le taux de tryptase libérée lors de l'activation mastocytaire peut être dosé dans le sang, et en constitue un marqueur spécifique.

Le mastocyte est déjà bien connu pour son rôle dans l'allergie et les chocs anaphylactiques, mais cette cellule est également de plus en plus étudiée en immunologie pour son implication dans d'autres phénomènes physiologiques et pathologiques (2). Le rôle du mastocyte dans les phénomènes inflammatoires et immunitaires du tube digestif et de l'appareil respiratoire est de plus en plus décrit, notamment dans la broncho-dysplasie pulmonaire (BDP) ou l'entéocolite ulcéro-nécrosante (ECUN) chez le prématuré ; ou dans les infections des nouveau-nés à terme (3).

Une étude a permis de mettre en évidence une concentration sérique de tryptase significativement plus élevée chez les enfants de 0 à 3 mois comparativement aux enfants de

6 à 12 mois, avec une médiane à 6,17 µg/L avant 1 mois et à 3,15 µg/L entre 11 et 12 mois (4). La décroissance est progressive jusqu'à l'âge de 12 mois puis la concentration reste stable jusqu'à 14 ans. Cette concentration élevée chez le petit enfant reste à interpréter en fonction des données cliniques, mais l'hypothèse d'une activité mastocytaire majorée chez le nourrisson peut être un élément important dans la compréhension de l'immunité précoce. Dans le but de compléter ces résultats et pour essayer de mieux appréhender le rôle complexe de cette cellule immunitaire présente dans les muqueuses les plus sollicitées à la naissance, il nous semblait intéressant d'étudier le taux de tryptase au cours des premiers jours de vie des nouveau-nés.

Après un rappel sur le mastocyte, la tryptase et les implications physiopathologiques de sa dégranulation, nous exposerons les résultats de notre étude prospective dont l'objectif principal était d'étudier l'évolution du taux basal de tryptase dans les 3 premiers jours des nouveau-nés. Nous discuterons également de nos résultats sur d'autres questions posées, à savoir si le type d'allaitement ou le terme avaient une influence sur l'évolution du taux basal de tryptase dans les 3 premiers jours et s'il y avait une relation entre le taux basal de tryptase à la naissance et l'état de santé de l'enfant durant ses 3 premiers mois. Nous nous sommes intéressés également à la mesure au sang du cordon du taux basal de tryptase du nouveau-né, pour savoir si elle semblait reproductible ou répétable.

2) État des connaissances :

1. Biologie cellulaire :

1.1. Le mastocyte :

Les mastocytes sont des cellules appartenant aux leucocytes et émanant de tissus d'origine hématopoïétique. Ils proviennent de cellules progénitrices pluripotentes CD34 +.

Les précurseurs circulent dans le sang, puis rejoignent les tissus où ils mûrissent, à la différence des autres cellules sanguines dont la maturation se fait principalement dans la moelle osseuse (5). Les mastocytes matures restent alors dans les tissus et ne sont pas retrouvés dans le sang circulant.

La maturation du précurseur dans les tissus dépend de différents récepteurs exprimés à la surface des fibroblastes, des cellules stromales et des cellules endothéliales, etc. , spécifiques du tissu qui l'héberge. Cette maturation est donc dépendante de leur micro-environnement, ce qui leur confère une grande hétérogénéité et donc une importante plasticité avec des variations en ce qui concerne leur contenu, et leur boucle d'activation (6).

Chaque mastocyte exprime ainsi les récepteurs spécifiques des tissus dans lesquels ils résident, ce qui lui permet une réponse adaptée.

Bien que ce soit des cellules ubiquitaires des tissus conjonctifs, on les retrouve principalement dans les tissus qui constituent une interface entre le milieu extérieur et l'organisme, à savoir les tissus cutané, respiratoire et digestif (1,7). Ils se regroupent également dans les tissus périvasculaires et près des terminaisons nerveuses.

Le mastocyte participe à l'immunité innée et adaptative. Surtout connu pour son rôle phare dans l'allergie, il est maintenant reconnu pour son rôle régulateur de nombreux processus immunitaires allant de l'initiation de la réponse immune contre les agents pathogènes jusqu'à la résolution de l'inflammation. Le mastocyte interagit avec de nombreuses cellules : les cellules immunitaires (lymphocytes, macrophages, cellules dendritiques et neutrophiles), les cellules épithéliales, les cellules musculaires lisses et les cellules endothéliales. Il est le chef d'orchestre de nombreuses réactions inflammatoires.

1.2. Activation et dégranulation du mastocyte

Lors de l'exposition à un allergène, les Immunoglobulines E (IgE) se lient au récepteur IgE de haute affinité (FcεRI) exprimé sur la surface cellulaire de l'allergène (8). Ceci provoque l'activation des mastocytes qui sécrètent alors les médiateurs de la réponse allergique (9). C'est le mode de dégranulation le plus connu et le plus étudié des mastocytes en raison de leur rôle privilégié dans les réactions anaphylactiques (10).

D'autres modes d'activation non IgE médiée existent cependant (11).

Le mastocyte est en contact étroit avec l'environnement externe, où il peut reconnaître et être activé par des agents pathogènes invasifs via la voie du complément ou via les récepteurs PRR type TLR présents à la surface du mastocyte (12). Il est également situé près des terminaisons nerveuses sensorielles, où il peut être activé par différents neuropeptides (13). De plus, il peut répondre à divers produits inflammatoires, tels que les IgG, les cytokines, les chimiokines (12).

Quel que soit son mode d'activation, le mastocyte va répondre en libérant des médiateurs par exocytose régulée : c'est la dégranulation.

Il existe 3 types de médiateurs :

- les médiateurs préformés contenus dans les granulations (14) (comme la tryptase, l'histamine, la sérotonine, les protéases, les cytokines, etc. (15)...)

- les médiateurs néoformés qui sont des médiateurs lipidiques formés à partir de la membrane lipidique du mastocyte (essentiellement les leucotriènes) (16).

- les médiateurs néosynthétisés à partir d'une étape de transcription (chimiokine, facteur de croissance, TNF) et de ce fait, relargués plusieurs heures après l'activation des mastocytes (17).

Ils permettent une réponse à la fois immédiate et retardée.

Ces médiateurs sont donc les témoins de l'activation du mastocyte. La tryptase constitue cependant le marqueur le plus spécifique, et le plus facilement dosable.

1.3. La tryptase

1.3.1. Description de la tryptase

Le terme de « tryptase » désigne un groupe de sérine protéases contenues dans les granules mastocytaires.

À l'état basal, un faible taux de tryptase bêta sous forme immature (protryptase) est détectable dans le sang circulant. Lorsqu'une dégranulation massive des mastocytes se

produit, les tétramères alpha ou bêta stockés sont libérés et passent dans la circulation systémique (4). Il y a alors une augmentation marquée de β -tryptase mature dans le sang.

Ce sont à la fois les formes actives et immatures de tryptase que l'on dose dans le sérum, sous le nom générique de « tryptase totale ».

1.3.2. Pourquoi doser la tryptase? Spécificité et cinétique.

Pour évaluer l'activité mastocytaire, d'autres protéines plus majoritairement responsables des conséquences cliniques, comme l'histamine, pourraient être dosées.

Mais c'est la tryptase qui a été utilisée comme indicateur de l'activation des mastocytes grâce à sa grande spécificité. En effet aucune autre forme de tryptase n'a été détectée dans d'autres types de cellules, à l'exception des polynucléaires basophiles qui renferment dans leurs granules des tryptases matures et actives, mais dans une proportion infime et donc négligeable (moins de 1 %) par rapport aux mastocytes. La tryptase est donc un représentant quasi spécifique (à plus de 99 %) de l'activité mastocytaire (18).

De plus, la tryptase a une cinétique très intéressante avec une demi-vie plus longue que celle de l'histamine (19). Le niveau de pic dans le sang est généralement mesurable à 1 à 6 heures après le début (contre 0,5 à 2 heures pour l'histamine), et redevient basal 24 h après la provocation (20).

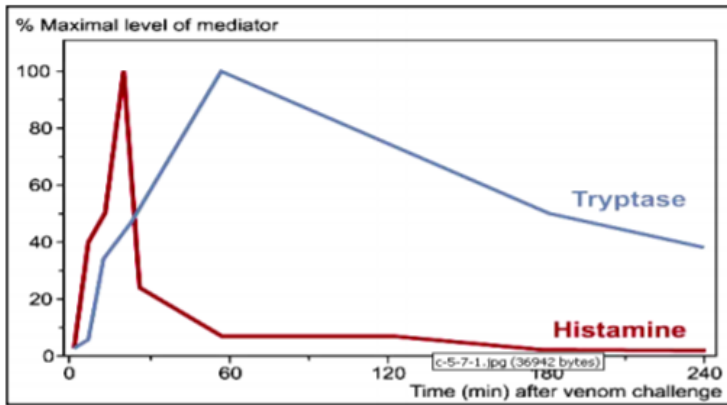


Fig1. Comparaison des cinétiques de la tryptase et de l'histamine (source *eurofins-biomnis/référentiel*)

Son mécanisme d'élimination reste encore, à ce jour, mal connu.

1.3.3. Méthode de laboratoire

La seule méthode disponible dans le commerce pour mesurer les niveaux de tryptase est le test ELISA en sandwich, appelé ImmunoCAP Tryptase (21). Le test ImmunoCAP est une mesure standardisée et fiable, mais il mesure à la fois la tryptase immature et mature entraînant une impossibilité de différencier le taux basal du taux faisant suite à la dégranulation.

Sandwich ELISA

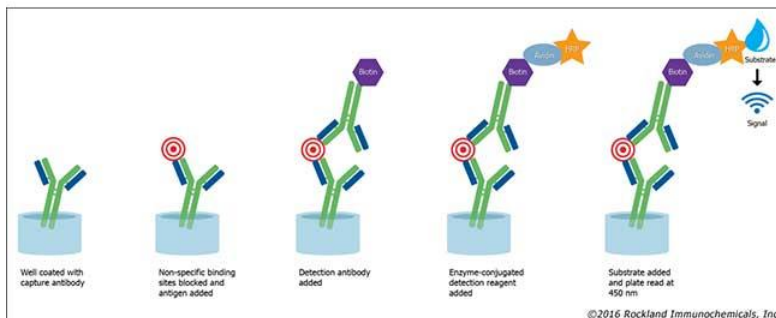


Fig 2. Illustration de la technique de mesure ELISA.

(Source : *microbenotes.com*)

1.3.4. Taux normal de tryptase

- **Chez l'adulte**

De nombreuses études se sont intéressées au taux normal de tryptase chez un adulte sain, en particulier en étudiant l'atopie et l'allergie. Il existe une grande variabilité interindividuelle. Il semblerait que chaque individu sain possède sa propre valeur de tryptase basale, stable au cours du temps (19).

Les valeurs médianes en populations adultes sont autour de 6 µg/L, mais du fait de l'importante variabilité interindividuelle on considère un taux normal quand il est inférieur à 13,5 µg/L (21).

Une activation significative des mastocytes est souvent définie par une élévation de 20 % + 2 µg/L du niveau de tryptase de base de l'individu (22) ou par une élévation franche, au-dessus de 25 µg/L (23).

- **Chez l'enfant**

Les normes de tryptase doivent être considérées comme un continuum selon l'âge, sans valeur normale précise, avec également une très forte variation interindividuelle. La plupart des études rapportent, chez le grand enfant, un taux sérique comparable à celui de l'adulte (20). Cependant, des variations intra-individuelles au cours des premières années de vie ont été constatées (24).

Comme expliqué précédemment, l'étude de Belhocine et al. (4), retrouve des taux sériques de tryptase significativement plus élevés chez les moins de 3 mois et diminuent progressivement au cours de la première année, et ce, indépendamment de l'état clinique de

l'enfant. L'étude d'Ibrahim et al. (25) retrouve des résultats similaires avec un taux moyen chez le nouveau-né et le nourrisson de moins de trois mois de 8,4 µg/l en moyenne.

- **Passage transplacentaire**

Les taux de tryptase mesurés chez le nouveau-né dans un intervalle de temps très court après la naissance posent la question d'un éventuel passage transplacentaire. En effet, il est légitime de se demander si le taux de tryptase mesuré à la naissance est celui de l'enfant seul ou en partie celui de sa mère par passage transplacentaire.

À notre connaissance, aucune étude ou modèle expérimental n'a étudié le sujet.

Nous avons donc réalisé une étude préalable pour évaluer la corrélation entre les taux maternels et infantiles au moment de la naissance chez 60 couples mères-enfants. Aucune corrélation n'avait été retrouvée entre les deux taux, suggérant une absence de passage transplacentaire de la tryptase (coefficient de corrélation de Spearman= 0,28 avec $p < 0,05$).

Ceci est concordant avec les données biochimiques de la molécule (poids moléculaire, polarité...) et les données acquises sur la physiologie des échanges transplacentaires.

En effet le passage des molécules à travers la membrane placentaire s'effectue principalement grâce au transfert passif pour les molécules ayant un faible poids moléculaire (<500 Da), très liposolubles et non ionisées (26).

La tryptase est une molécule de haut poids moléculaire (134 kDa), peu liposoluble. Il est donc peu probable qu'un passage transplacentaire existe. Ceci resterait à confirmer avec un modèle expérimental ou animal.

- **Période néonatale :**

La période néonatale a été analysée de la naissance au quatrième jour de la vie dans une seule étude. Les taux étaient significativement plus faibles au cours des 4 premiers jours de vie ($3,51 \pm 1,2 \mu\text{g/L}$) que chez le nourrisson (4).

2. Implication clinique de la dégranulation mastocytaire

2.1. Physiopathologie générale

Ces cellules mastocytaires, décrites pour la première fois par Paul Ehrlich en 1878 (27), sont principalement connues pour être les cellules clés dans les phénomènes anaphylactiques.

Mais elles ont récemment intéressé les scientifiques pour leurs implications bien plus variées et complexes dans des processus physiologiques comme pathologiques, en particulier dans les tissus pulmonaires et digestifs.

Certaines actions des mastocytes sont spécifiques d'un de leur composant sécrété. Par exemple, les actions propres à l'histamine sont résumées dans le tableau ci-dessous (28) :

Organe	Type de récepteur	Réponse médiée par l'histamine
Bronches	H ₁ (prédominant)	Bronchoconstriction
	H ₂ (petite fraction)	Bronchodilatation
Artères - grosses	H ₁	Vasoconstriction
	H ₁ et H ₂	Vasodilatation
Cœur	H ₂	Effet chronotrope +
	H ₂	Effet inotrope + (ventricule)
	H ₁	Effet inotrope + (oreillette)
	H ₁	Allongement de la conduction A-V
	H ₁ et H ₂	Augmentation du débit coronaire
Système nerveux sympathique	H ₂	Inhibition de la transmission sympathique
Système nerveux central	H ₁	Sédation
	H ₁ et H ₂	Effet anti-émétique
Muqueuse gastrique	H ₂	Stimulation de la production d'acide gastrique
Iléon	H ₁ (prédominant)	Contraction
	H ₂ (petite fraction)	Relaxation
Mastocytes	H ₂	Rétrocontrôle de la libération d'histamine

Fig 3. Les grandes fonctions de l'histamine

Bien que son rôle physiologique *in vivo* soit encore incomplètement connu, certaines actions propres à la tryptase ont également été prouvées. Pour ce qui nous intéresse plus particulièrement dans cette étude, on lui prête un rôle important dans la perméabilité vasculaire (29), la défense contre les pathogènes, et la bronchoconstriction (7,30). L'expression du récepteur PAR-2, connu pour être activé par la tryptase (32), a en effet été mise en évidence sur les différents niveaux de l'arbre respiratoire, des membranes des cellules épithéliales aux pneumocytes (33). Ce récepteur est également présent à la surface des entérocytes, sur la musculature lisse de l'intestin et du colon, dans le pancréas et le foie (34), laissant supposer une action au niveau du tractus digestif.

Mais de manière générale, le mastocyte présente de nombreuses actions, qui ne sont, pour la plupart, pas spécifiques d'un de ses médiateurs.

Comme dit précédemment, leur localisation stratégique entre les environnements extérieur et intérieur implique un important rôle de cellule de défense dans ces tissus barrières avec

une détection rapide des pathogènes (bactériens, parasitaires ou viraux (17)) et une réaction quasi immédiate grâce aux granulations préformées. Leur rôle est complexe, car elles interviennent à différents niveaux d'immunité.

Elles agissent dans l'immunité innée, par plusieurs voies complémentaires (TLR, PAMP, voie du complément, Immunoglobulines) (35). Leur réponse est spécifique du pathogène grâce aux différents récepteurs. Par exemple : Le TLR2 reconnaît le peptidoglycane des BGN, des BGP, et des mycobactéries. Le TLR4 reconnaît les LPS des BGN, et du mycobacterium tuberculosis (36).

Les agressions par des hôtes extérieurs entraînent aussi une augmentation de la perméabilité vasculaire, le recrutement d'autres cellules de défenses par chimiotactisme (PNN, PNE, NK), ainsi qu'une production de peptides bactéricides (défensines, psidines (37)...), et une fonction de phagocytose.

De récentes études montrent également un rôle de défense dans les agressions virales par l'intermédiaire des If 1 et 3 (17).

Mais les mastocytes sont aussi impliqués dans l'immunité adaptative : grâce à une fonction de CPA, et de modulation de l'activation et de la migration des cellules dendritiques vers les ganglions. Ils participent également à l'activation des Lymphocytes T (38).

Enfin, ils assurent aussi d'autres fonctions physiologiques, par exemple :

- Maintien de l'intégrité des tissus (39,40).
- Interaction neuro-immune : La distribution des mastocytes autour des terminaisons nerveuses dans les différentes barrières physiologiques a été constatée, en particulier

sur la peau, l'intestin, et les poumons. La libération de médiateur permet une collaboration entre les neurones et les mastocytes (41).

- Angiogenèse : ce processus actif est à la fois impliqué dans le développement physiologique du nouveau-né ainsi que dans les processus pathologiques (cancer, inflammation chronique). Le lien avec les mastocytes était suggéré par leur localisation autour des vaisseaux, et a été confirmé par la libération de molécules proangiogéniques (VEGF, TGF β , FGF2, I18) (42).
- Perméabilité vasculaire et vasomotricité par l'intermédiaire de la PGD₂, le thromboxane A, les leucotriènes, le PAF.
- Motricité digestive et interaction neuro-immune (43)

Ces grandes fonctions physiologiques sont résumées dans le schéma ci-dessous : (44)

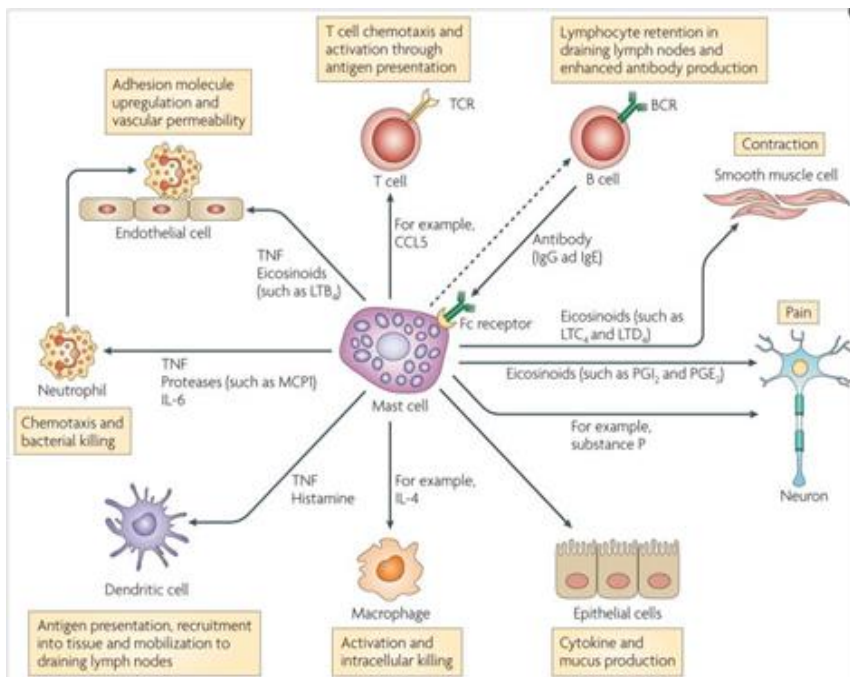


Fig 4. Schéma des différents rôles du mastocyte dans l'immunité.

Source : Abraham SN, St John AL. « Mast cell-orchestrated

A contrario, les mastocytes exercent un rôle important dans de nombreux phénomènes pathologiques (45) comme l'anaphylaxie qui est l'effet le plus connu et le plus étudié (18) ; mais aussi dans la mastocytose (46). Les résultats de différentes études suggèrent que les mastocytes peuvent également être impliqués dans les maladies inflammatoires les plus courantes (47) : asthme, dermatite atopique, maladie cardio-vasculaire, sclérose en plaques, neurofibromatose, polyarthrite rhumatoïde, maladies inflammatoires digestives...

2.2. En néonatalogie :

De nombreuses études sont en cours, principalement sur des modèles animaux, pour déterminer dans quelles mesures le mastocyte est impliqué dans les grandes maladies de néonatalogie.

- Un rôle dans l'entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN) a été démontré chez les rats (48) conforté par plusieurs études sur le rôle des mastocytes dans la barrière intestinale (49,50).
- La dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) a également été étudiée (51,52). Une hyperplasie des mastocytes est en effet retrouvée chez les nourrissons broncho dysplasiques, sans que le rôle précis des mastocytes n'ait été élucidé (53).
- Érythème toxique : l'implication massive des mastocytes cutanés dans l'urticaire néonatale a été expliquée en partie par une réponse immunitaire innée déclenchée par la rencontre du nouveau-né avec son futur microbiote (4).

3) Matériel et méthode

3.1. Type d'étude

Il s'agissait d'une étude prospective monocentrique menée à la maternité du CHU de Clermont-Ferrand, sur la période de juin à octobre 2020.

3.2. Objectifs de l'étude

Objectif principal : étudier l'évolution du taux basal de tryptase dans les 3 premiers jours des nouveau-nés.

Objectifs secondaires :

- Rechercher l'impact du type d'allaitement sur l'évolution du taux basal de tryptase dans les 3 premiers jours.
- Rechercher l'impact du terme de naissance sur l'évolution du taux basal de tryptase dans les 3 premiers jours.
- Évaluer la relation entre le taux basal néonatal de tryptase et l'état de santé de l'enfant durant ses 3 premiers mois.
- Évaluer la répétabilité de la mesure au sang du cordon comme mesure d'un taux basal de tryptase néonatal.

3.3. Sujets :

Inclusion de 60 couples mères-enfants, en salle de naissance de la maternité du CHU Estaing de Clermont-Ferrand selon les critères suivant :

- **Critères d'inclusion :**

Couple mère-enfant vivant

Accouchement au CHU de Clermont-Ferrand

Affiliés à un régime de sécurité sociale

- **Critères de non-inclusion :**

Nouveau-nés dont les titulaires de l'autorité parentale sont protégés par la loi (sous tutelle, sous curatelle ou placés sous sauvegarde de justice)

Nouveau-nés dont les titulaires de l'autorité parentale sont âgés de moins de 18 ans

Pathologie fœtale, hors prématurité

3.4. Protocole

Inclusion

- L'inclusion était réalisée dans les services de maternité/salle de naissance du CHU de Clermont-Ferrand
- Explication du protocole par un membre de l'équipe médicale avec remise en main propre au responsable de l'autorité parentale d'une note d'explication (cf. annexe 1).
Signature d'un consentement (cf. annexe 2) éclairé après un délai de réflexion.
- Description de la méthodologie du prélèvement d'échantillon :
3 échantillons sanguins distincts étaient prélevés

- Prélèvement sanguin de la mère réalisé par ponction veineuse directe ou sur VVP posée pour d'autres raisons. 2 tubes de microméthode ou 1 tube EDTA K2 ou K3 de 5 mL. Prélèvement réalisé par les sages-femmes, en salle de naissance, dans l'heure suivant l'accouchement.
- Prélèvement sanguin au sang du cordon ombilical du bébé, 2 tubes de microméthode ou 1 EDTA K2 ou K3 de 3 mL. Prélèvement réalisé par les sages-femmes, en salle de naissance, à la suite de l'accouchement.
- Prélèvement sanguin en microméthode à J3 de l'enfant (lors du dépistage systématique néonatal) de 1 mL (talon). Prélèvement réalisé par les sages-femmes, dans le service de Maternité/suites de couche.

Description de la méthodologie de l'analyse biologique :

Les prélèvements étaient envoyés sans délai et analysés au laboratoire d'immunologie du CHU ESTAING.

Le dosage du taux de tryptase sérique était réalisé par la méthode ImmunoCap® (réaction ELISA sandwich sur phase solide en immunofluorescence).

Les prélèvements étaient ensuite stockés pour utilisation éventuelle dans des études ultérieures.

Description de la méthodologie du recueil de données :

- Le recueil des informations concernant l'accouchement était réalisé à partir du logiciel ICOS V2, à l'aide d'un formulaire rempli de façon systématique par les sages-femmes lors de chaque accouchement.

Les données recueillies étaient les suivantes :

- Date et heure d'accouchement.
- Terme de naissance.
- Âge, antécédents et traitements maternels (notamment traitement antihistaminique, corticoïde et anti-inflammatoire).
- Mode d'accouchement : accouchement voie basse déclenché ou spontané, césarienne programmée, césarienne en cours de travail, césarienne en urgence.
- Évaluation du risque infectieux : durée de rupture de la poche des eaux, fièvre maternelle, traitement par antibiothérapie ou antiviraux per partum, prélèvement vaginal positif, signe de chorioamniotite.
- Liquide amniotique (couleur, quantité)
- Durée du travail
- Pathologies du travail : ARCF, métrorragies, procidence du cordon, etc.
- Si accouchement prématuré, cause de cette prématurité
- Manœuvre d'extraction (forceps, ventouse)
- Score d'APGAR à 1, 5 et 10 minutes
- pH et lactates au cordon (pH artériel ombilical (pHao) et pH veineux ombilical (pHvo)).
- Nécessité de réanimation néonatale
- Détresse respiratoire transitoire

- Un appel téléphonique 3 mois après la naissance était réalisé pour faire le point sur les évènements infectieux ou inflammatoires de l'enfant. Les données recueillies étaient les suivantes :
 - Poids et taille de l'enfant
 - Nombre de jours et cause d'hospitalisation éventuelle
 - Nombre et cause de consultations éventuelles aux urgences pédiatriques.
 - Nombre et cause de consultations chez le médecin traitant, hors consultations de suivi.
 - Présence d'atopie, d'épisode de gêne respiratoire.
 - Si prématurité : épisode d'entéocolite (oui/non), diagnostic de bronchodysplasie pulmonaire (oui/non), autre maladie du prématuré.

- Toutes ces données étaient collectées dans un cahier d'observation anonymisé.

Description des mesures prises pour réduire et éviter les biais

Anonymisation des dossiers

Recrutement de toutes les patientes disponibles en heures ouvrées

Mesure du taux de tryptase automatisée

Inclusions consécutives

Conditions pré analytiques standardisées

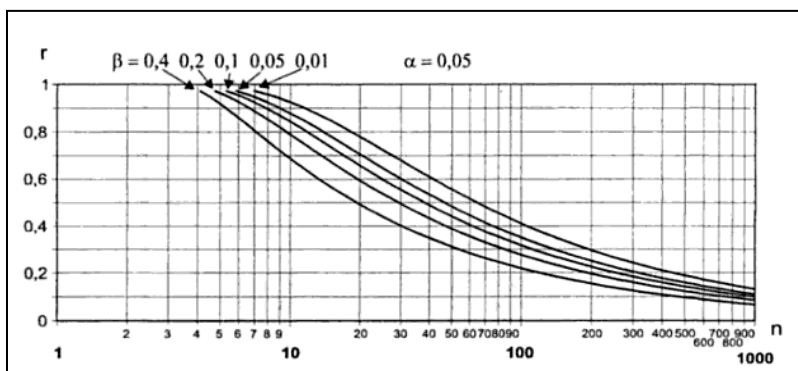
3.5. Considérations statistiques

Nombre de sujets à inclure :

Cette étude est la suite d'une étude consistant à évaluer la possibilité d'un passage transplacentaire de la trypase afin de définir la fiabilité du taux de trypase néonatal. Le calcul des sujets à inclure a donc été basé sur le peu de données dans la littérature concernant l'éventuelle relation entre le taux de trypase chez la mère et celui du nouveau-né au sang du cordon immédiatement après la naissance. La justification du nombre de sujets nécessaire reposait essentiellement sur la capacité de recrutement, sur la population de patients étudiés (couples mères-enfants), sur l'expérience acquise par le service impliqué dans cette recherche et sur les délais d'expérimentation.

Le calcul du nombre de sujets repose sur l'hypothèse de nullité du coefficient de corrélation ρ qui permet d'étudier l'intensité de la liaison qui peut exister entre paramètres quantitatifs. Ainsi, pour détecter un coefficient de corrélation statistiquement différent de ρ fixé (voir tableau ci-après), il fallait inclure N sujets pour lesquels on disposait des deux mesures à corréler :

$$N = \frac{4(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{\left[\ln\left(\frac{1-\rho}{1+\rho}\right) \right]^2} + 3$$



Nombre de sujets dans l'hypothèse de nullité du coefficient de corrélation (Falissard, 2005)

Au vu de ces éléments, nous proposons de recruter 60 couples mères-enfants sur la base des simulations proposées dans le tableau suivant pour un risque α (bilatéral) de 5 % et une puissance de 90 % :

ρ	N
0,3	112
0,4	61
0,5	37
0,6	25
0,7	17

Analyse statistique des résultats

L'analyse statistique a été réalisée par l'unité de biostatistique du CHU de Clermont-Ferrand. Toutes les analyses ont été réalisées avec le logiciel Stata (version 15, StataCorp, College Station, US). Les données catégorielles sont décrites par des effectifs et pourcentages, alors que les données quantitatives sont présentées, au regard de leur distribution statistique, en termes de moyenne et écart-type ou médiane et intervalle interquartile. La normalité (distribution gaussienne) a été étudiée par le test de Shapiro-Wilk. Les comparaisons entre groupes ont été réalisées, pour les variables quantitatives (dont concentration de tryptase), par ANOVA ou test de Kruskal-Wallis si les conditions d'application de l'ANOVA n'étaient pas respectées. L'homoscédasticité a été étudiée par le test de Bartlett. Les comparaisons entre

groupes concernant les paramètres de nature catégorielle ont été réalisées par le test du Chi2 ou le cas échéant par le test exact de Fisher. L'étude de relations entre variables quantitatives (par exemple entre concentration de tryptase chez la mère et concentration de tryptase chez l'enfant) a considéré l'estimation du coefficient de corrélation de Spearman alors que la comparaison de la concentration de tryptase (enfant) entre J0 et J3 a considéré un test de Student pour données appariées. Les tests statistiques ont été réalisés en formulation bilatérale pour un risque d'erreur de première espèce de 5%. Ainsi, une différence a été considérée comme statistiquement significative quand le degré de signification était inférieur à 5%.

3.6. Considérations éthiques :

S'agissant d'une étude interventionnelle, un avis auprès du CPP était nécessaire.

Un avis favorable auprès du CPP Île-de-France XI a été obtenu le 04/05/2020.

4) Résultats

4.1. Caractéristiques de la population

Sur notre période d'inclusion de 5 mois, 1510 femmes avaient accouché au CHU de Clermont-Ferrand.

Par manque de moyen humain (manque de personnel disponible pour donner les informations nécessaires à un consentement éclairé), l'étude n'avait été proposée qu'à 68 femmes seulement.

Parmi elles, 61 femmes avaient accepté l'étude et signé le consentement, dont 3 ont accouché de jumeaux. Cela représentait donc 64 couples mères-enfants.

De cet échantillon 4 couples avaient été exclus, car les prélèvements n'avaient pas pu être réalisés.

1, car l'enfant avait nécessité des soins de réanimation urgents entraînant l'impossibilité de réaliser les prélèvements dans le délai nécessaire. Les 3 autres suites à des problèmes techniques au moment du prélèvement ou à un oubli humain.

Parmi ces couples mères-enfants, 56 avaient pu être inclus dans la dernière étape du protocole, à savoir l'appel téléphonique à 3 mois de vie. 4 n'avaient pu être joints par téléphone rendant impossible le questionnaire.

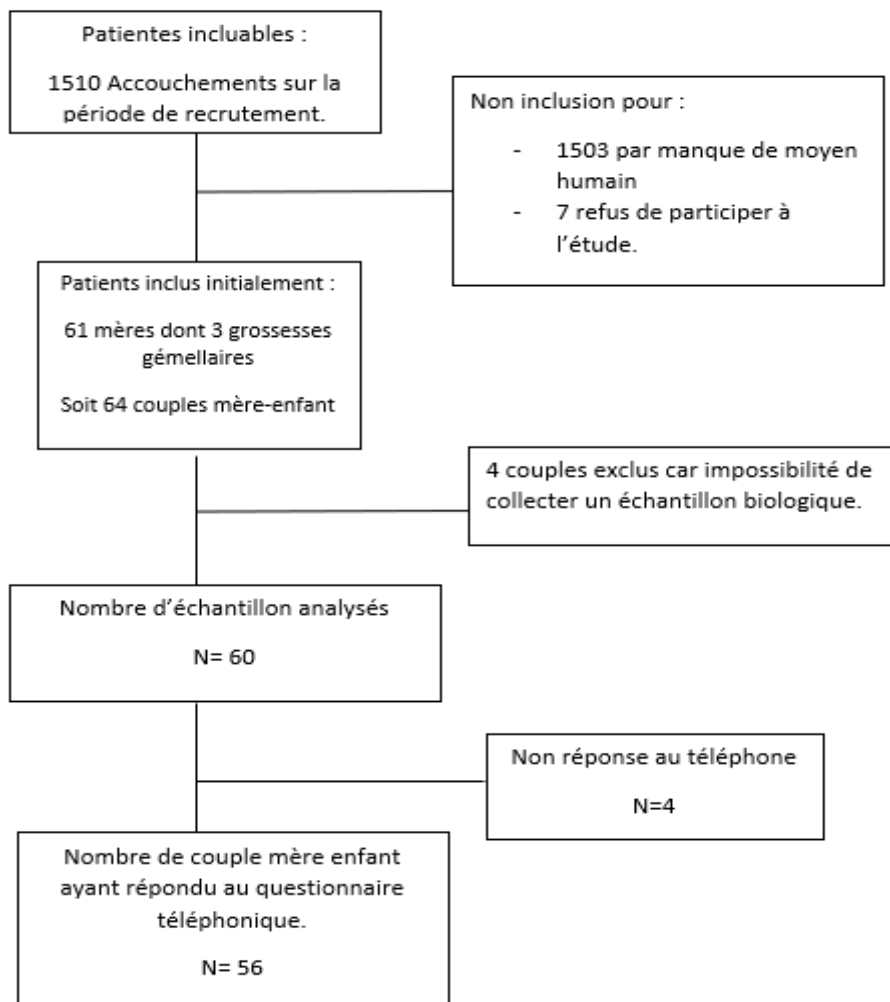


Fig 1. Flow chart

- Parmi ces 60 couples mère-enfant :

6 (soit 10 %) des nouveau-nés étaient nés prématurément (<37SA), 29 (soit 48 %) étaient nés entre 37 et 40 SA et 25 (soit 42 %) après 40 SA.

36 (soit 60%) avait bénéficié d'un allaitement maternel exclusif, 8 (13%) un allaitement mixte et 16 (27%) un allaitement artificiel.

- Le reste des caractéristiques est résumé dans le tableau suivant :

ÂGE MÉDIAN DES MÈRES	30 ans
NOMBRE DE MÈRES AYANT CONSOMMÉ DU TABAC PENDANT LA GROSSESSE	13 (22 %)
ATCD DE PATHOLOGIES ALLERGOLOGIQUES CHEZ LA MÈRE	6 (10 %)
TERME	
TERME MÉDIAN	39 +3 SA
NOMBRE DE NOUVEAU-NÉS NÉS <37SA	6 (10 %)
NOMBRE DE NOUVEAU-NÉS NÉS ≥40SA	25 (42 %)
NOMBRE DE NOUVEAU-NÉS NÉS ≥37SA et <40 SA	29 (48 %)
MODE D'ACCOUCHEMENT	
NOMBRE D'AVB SPONTANÉ	30 (50 %)
NOMBRE D'AVB DÉCLENCHÉ	17 (28 %)
NOMBRE DE CÉSARIENNES EN COURS DE TRAVAIL	1 (2 %)
NOMBRE DE CÉSARIENNES EN URGENCE	3 (5 %)
NOMBRE DE PATIENTES AYANT ÉTÉ EN TRAVAIL	50 (83 %)

NOMBRE DE CÉSARIENNES PROGRAMMÉES	10 (17 %)
NOMBRE DE NOUVEAU-NÉS PRÉSENTANT UN RISQUE D'INBP	27 (40 %)
- SIGNE CLINIQUE DE CHORIO-AMNIOTITE	0
- FIÈVRE MATERNELLE	2 (3 %)
- RPDE > 12 h	16 (27 %)
- PV POSITIF À SGB	11 (18 %)
- PRÉMATURITÉ INEXPLIQUÉE	2 (3 %)
NOMBRE DE NOUVEAU-NÉS PRÉSENTANT DES CRITÈRES D'ASPHYXIE NÉONATALE	3 (5 %)
- APGAR < 5 A 10 MIN	0
- ARCF	3 (5 %)
- PHao <7,15 et PHvo <7,15	1 (2 %)
- LACTATES > 11 mmol/L	0
- RÉANIMATION VENTILATOIRE EN SALLE	3 (5 %)
ALLAITEMENT MATERNEL EXCLUSIF	36 (60%)
ALLAITEMENT MIXTE	8 (13%)
ALLAITEMENT ARTIFICIEL	16 (27%)
NOMBRE D'ENFANTS HOSPITALISÉS DANS LES 3 PREMIERS MOIS DE VIE	7 (13%)
CONSULTATION AUX URGENCES DANS LES 3 PREMIERS MOIS DE VIE	9 (16%)

CONSULTATION CHEZ LE MÉDECIN TRAITANT DANS LES 3 PREMIERS MOIS DE VIE (HORS VISITE SYSTÉMATIQUE)	25 (45%)
NOMBRE D'ENFANTS AYANT PRÉSENTÉ UN ÉPISODE VIRAL	12 (21%)
NOMBRE D'ENFANTS AYANT UNE PEAU ATOPIQUE	11 (20%)

Tableau I : Caractéristiques de la population.

4.2. Valeur de tryptase basale et évolution entre J0 et J3 :

Les différentes valeurs de tryptase chez la mère et chez l'enfant au moment de l'accouchement, ainsi que celle de l'enfant à J3 de vie, sont regroupées dans le tableau 2 et illustrées dans la figure 3.

On ne constatait pas de différence de taux basal à la naissance chez les nouveau-nés, qu'ils soient de sexe féminin ou masculin (médiane = 2,95 vs 2,85 ; $p=0,71$).

De même aucune corrélation n'était retrouvée entre le poids de naissance et le taux de tryptase de l'enfant à J0 : $Rho=0,02$ ($p=0,05$).

Variable	Moyenne	Médiane	P25	P75	Min	Max
J0_mère	2,56	2,45	1,55	3,1	<1	8
J0_enfant	3,36	2,9	2,4	4,05	<1	9
J3_enfant	5,42	5,15	3,8	6,6	1,2	14,5

Tableau II : Taux de tryptase (en $\mu\text{g/mL}$).

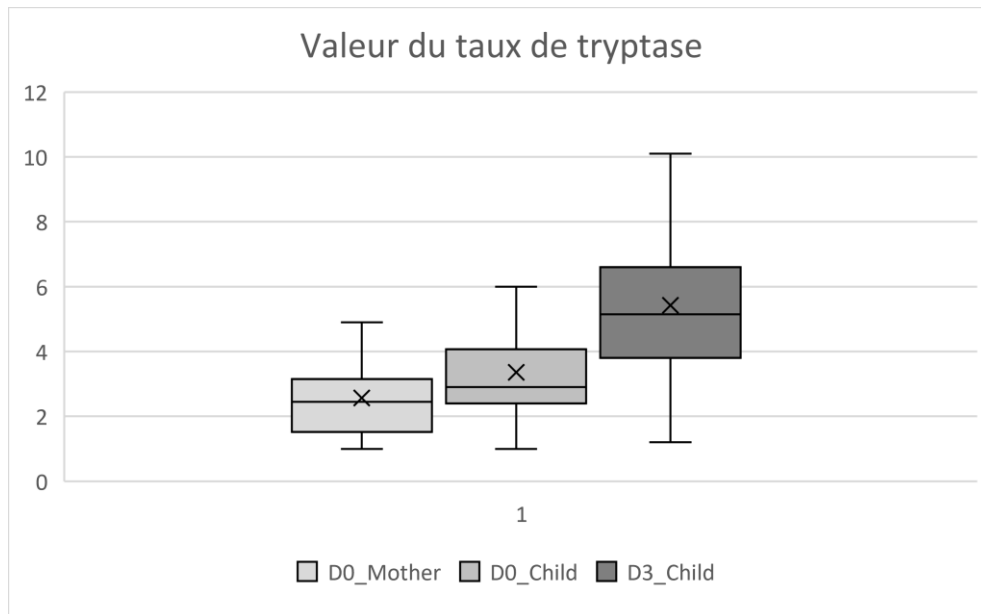


Fig 2 : Diagramme d'illustration des taux de tryptase (en µg/mL) chez la mère (D0_mother) et l'enfant (D0_child) à l'accouchement, ainsi que chez l'enfant à J3 (D3_Child).

L'évolution entre le taux basal de tryptase de l'enfant à J0 et à J3 était calculée par le « Delta » avec $DELTA = ((J3_enfant - J0_enfant) / J0_enfant) * 100$.

On constatait une augmentation du taux de tryptase entre J0 et J3 d'en moyenne 75,2 % ($p < 0,01$).

4.3. L'impact du type d'allaitement :

En étudiant de façon plus détaillée cette augmentation, on ne constatait pas de différence significative en fonction du type d'allaitement dont a bénéficié l'enfant.

En effet la différence médiane était de 57% en cas d'allaitement artificiel et de 61% en cas d'allaitement maternel. Il n'y avait donc pas de différence significative ($p = 0,35$).

	N	Delta médian
Allaitement artificiel pur	16	57.05 [24,5-73,6]
Allaitement maternel ou mixte	44	60.88 [36,2-109]

Tableau III : Augmentation entre J0 et J3 représenté par delta selon le type d'allaitement.
*Avec DELTA=((J3_enfant-J0_enfant)/J0_enfant)*100*

4.4. Impact du terme.

Le terme ne semblait pas avoir d'impact significatif sur les taux de base de tryptase des enfants. En revanche, on constatait une augmentation du taux de tryptase plus modérée chez les nouveau-nés à terme par rapport aux prématurés. Ce résultat n'était pas statistiquement significatif en raison d'un faible effectif dans les sous-groupes.

TERME	<37 SA	37 SA - 40 SA	> 40 SA	p
N	6	29	25	
Delta médian	68,9 [64,1-83,7]	60,2 [24,7-100,5]	56,52 [40,4-81,2]	0,71
J0 enfant	3,9 [2,4-4,6]	2,9 [2,2-4,05]	2,7 [2,5-3,3]	0,63
J3 enfant	5,8 [4,1-7,9]	5,25 [3,8-6,5]	4,6 [3,6-6,6]	0,56

Tableau IV : variation des valeurs de tryptase selon le terme.

4.5. Répétabilité

S'agissant des mêmes procédures de mesure, des mêmes opérateurs, du même système de mesure, et des mêmes conditions d'analyse, il faut parler plus exactement de répétabilité du test que de reproductibilité.

Le test présente des critères de répétabilité similaire avec le test de référence (analyse du taux de tryptase par ponction veineuse classique) avec un coefficient de variation= 0,5 (vs 0,47) ($p<0,01$).

4.6. État des lieux à M3

7 (13%) enfants avaient été hospitalisés dans les 3 premiers mois de vie pour des raisons diverses : prématurité, problèmes orthopédiques, mauvaise prise pondérale, suspicion d'INBP.

9 (16%) enfants avaient eu besoin de consulter aux urgences pédiatriques, dont 6 pour un épisode viral type rhinite.

11 (18%) ont présenté des caractéristiques d'atopie. Les résultats des deux sous- groupes sont représentés dans le tableau suivant.

	ENFANTS NON-ATOPIQUES	ENFANTS ATOPIQUES	p
N	45	11	
Médiane J0	2,9	2,8	0,41
Médiane J3	5,3	4,5	0,39
Delta médian J0-J3	62	60,5	0,89

Tableau V : variation des taux médians de tryptase selon la survenue ou non d'une atopie

Il n'a pas été retrouvé de corrélation entre la survenue d'atopie et les taux basaux de tryptase à J0 (Coefficient de corrélation = -0,15 et $p=0,25$), à J3 (Coefficient de corrélation = -0,14 et $p=0,27$) ni entre la survenue d'atopie et la valeur du delta entre J0 et J3 (Coefficient de corrélation = -0,06 et $p=0,64$). Les autres évènements ne permettaient pas non plus de retrouver une corrélation entre leur survenue et les résultats de notre étude.

5) Discussion

L'augmentation significative du taux de tryptase entre J0 et J3 de 75% est un résultat intéressant. Cette augmentation conséquente pourrait refléter la mise en place des phénomènes adaptatifs que développe le nouveau-né dans ses premiers jours.

Les mastocytes sont très nombreux au niveau des tissus pulmonaires. C'est l'organe qui perçoit le plus de changements dans le post-partum immédiat. L'aération du poumon du nouveau-né est un phénomène rapide et immédiat après la naissance. Elle nécessite la bonne synchronisation de plusieurs mécanismes : l'évacuation du liquide intrapulmonaire fœtal, la sécrétion de surfactant, la modification des résistances mécaniques, thoraciques et pulmonaires.

Le mastocyte pourrait intervenir à la fois dans la formation du surfactant, par exemple en libérant les phospholipides nécessaires aux pneumocytes de types II (54); et également dans les modifications des résistances vasculaires et pulmonaires par l'intermédiaire de la dégranulation d'histamine, de tryptase, de PGD₂... qui ont des actions sur la vasodilatation et la bronchoconstriction.

Le système digestif, quant à lui, abrite la plus importante population de mastocytes du corps humain, constituant ainsi la plus grande barrière entre l'environnement intérieur et extérieur. Ces mastocytes sont des éléments fondamentaux de la barrière intestinale. Ils régulent l'intégrité épithéliale, modulent l'immunité innée et adaptative et maintiennent les interactions neuro-immunes, qui sont essentielles au fonctionnement de l'intestin.

La naissance constitue une modification majeure de la barrière intestinale, associée à un passage accru des antigènes luminaux dans la muqueuse, ce qui augmente davantage l'activation des mastocytes (55).

De plus les mastocytes jouent un rôle essentiel dans la motricité intestinale, qui se met en place dès les premières heures de vie (56).

Ces phénomènes d'adaptation respiratoires et digestifs sont donc entre autres liés à l'action des mastocytes et pourraient donc expliquer cette augmentation du taux de tryptase dans les 3 premiers jours de la vie de l'enfant.

D'autres hypothèses complémentaires peuvent être avancées. Certaines études ont montré que les mastocytes jouait un rôle dans le contrôle glycémique par l'intermédiaire du VIP (45). Cette fonction est fortement sollicitée dans les premiers jours par la mise en route de l'alimentation.

Le nouveau-né doit également mettre en œuvre des mécanismes de thermorégulation importants à la suite de la baisse de température de son environnement extérieur.

Il a été démontré que les mastocytes jouaient un rôle primordial dans la thermorégulation en réponse au froid, en favorisant entre autres la création de tissus adipeux blancs sous-cutanés (57,58). Cependant, le tissu adipeux du nouveau-né est majoritairement constitué de graisse brune. Ce mécanisme est donc probablement mineur chez celui-ci.

Dans notre population, il a été démontré que le taux de tryptase moyen chez le nouveau-né au moment de sa naissance est de 3,63 µg/L en post-partum immédiat. Ce résultat est comparable à celui de Belhocine et al. qui ont publié des valeurs de $3,51 \pm 1,2$ µg/L. En revanche, il est inférieur aux autres études chez le nourrisson (plutôt retrouvé entre 6 et

9 µg/mL.), mais celles-ci ne présentaient pas de résultats à un temps aussi précoce de la vie de l'enfant (4).

Le taux moyen de tryptase chez la maman est 2,56 µg/mL ce qui est inférieur à ce qu'on retrouve dans la littérature pour des taux normaux chez l'adulte. Mais il existe une grande variabilité interindividuelle et les taux de notre étude correspondent à des taux normaux pour l'âge. On ne constate pas de différence de taux selon les antécédents maternels.

Il n'a pas été constaté de différence significative entre les taux médians d'augmentation entre J0 et J3 de la tryptase chez les nouveau-nés, selon qu'ils aient été allaités par lait maternel ou artificiel. Au vu des connaissances sur la richesse en anticorps du lait maternel (59), et en particulier du colostrum, nous avons été surpris par ce résultat. Nous pensons que l'allaitement maternel induirait une activation supplémentaire de cette cellule du système immunitaire qu'est le mastocyte (60).

Cette absence de différence peut s'expliquer par un trop faible effectif dans chaque échantillon. En effet une différence semble se dessiner si l'on compare les taux moyens des échantillons, mais les échantillons sont statistiquement trop petits pour utiliser cette donnée. De plus l'administration de colostrum en salle de naissance au cours d'«une tétée précoce » pourrait également être un facteur confondant. Cette proposition de mise au sein dans les premières heures de vie, quel que soit le mode d'allaitement choisi par la mère pour la suite, est fortement encouragée par le personnel soignant des salles d'accouchement et a pour but, entre autres, de faire profiter l'enfant des bienfaits du colostrum. Cette information manquante de notre recueil de données pourrait éventuellement entraîner une différence dans les sous-groupes.

Nous avons constaté une tendance à l'augmentation du « delta J0-J3 » chez les nourrissons prématurés. Cette donnée, bien que non statistiquement significative en raison de la petite taille de l'échantillon, reste intéressante. Elle sous-entend que le nouveau-né prématuré mobilise de manière plus importante ses mastocytes. Ceci peut s'expliquer par une immaturité de grands mécanismes d'adaptation énoncés précédemment.

En effet les prématurés présentent des tissus pulmonaires immatures (anomalies épithéliales (61), déficit en surfactant) nécessitant des prises en charge spécialisées (62).

Le tube digestif est également concerné avec une immaturité tant sur le plan moteur qu'immunitaire (59). Le risque principal est l'ECUN (63). Le nouveau-né prématuré présente un déficit quantitatif et qualitatif du système immunitaire inné et adaptatif, inversement corrélé à son âge gestationnel ce qui lui confère une sensibilité accrue aux infections. Il souffre également de problèmes de thermorégulation (64) et de régulation glycémique (65).

L'analyse de corrélation entre les taux de tryptase à J0 et à J3 avec les phénomènes infectieux ou inflammatoires des enfants dans leurs 3 premiers mois n'a pas été concluante. L'un des principaux problèmes de l'analyse des données médicales tardives, récupérées par l'appel téléphonique, est la période étudiée. En effet, tous les enfants de cette étude ont vécu les 3 premiers mois de leur vie en période de pandémie sanitaire due à la Covid 19. Cette épidémie, et les mesures sanitaires mises en place ont très fortement modifié l'épidémiologie des pathologies de l'enfant. Il a été constaté une quasi-absence d'épisode respiratoire du nourrisson en France durant cette époque, en particulier à cause de leur caractère viro-induit. De même il est fort probable que l'environnement microbiologique dans lequel ces enfants

évoluaient ait été modifié par les mesures barrières prises par les parents ainsi que par les autres intervenants dans la garde des enfants. De ce fait, l'analyse de ces données est fortement biaisée et il est nécessaire de continuer à suivre ces enfants pour étudier leur devenir.

Les résultats d'analyse du taux de tryptase au sang du cordon semblent montrer des critères de répétabilité aussi fiables que par ponction veineuse, bien que des tests plus complexes soient nécessaires pour le confirmer. Ceci est intéressant, car cette technique constitue un moyen indolore de récolter des échantillons, et permet une absence de spoliation sanguine des nouveau-nés.

Cette technique pourrait donc être utilisée à grande échelle pour réaliser une banque de données plus importante du taux de tryptase néonatal, y compris chez les nouveau-nés grands prématurés.

La limite générale la plus importante de cette étude est l'effectif de la population. Il nous permet de répondre à notre objectif principal, mais constitue un effectif trop faible pour l'étude de la plupart des objectifs secondaires, en particulier suite à la réalisation de sous-groupes dans la population étudiée. Nous avons également eu un biais de sélection en ce qui concerne les nouveau-nés prématurés. En effet, il n'était pas facile d'aborder des parents confrontés au risque imminent de grande prématurité, d'autant plus si la prématurité était induite pour cause maternelle. De plus, les enfants prématurés étant très vite pris en charge par l'équipe pédiatrique, le personnel soignant de la salle d'accouchement pouvait oublier d'effectuer les prélèvements.

Une autre limite est la différence de méthode de prélèvement selon les échantillons : le prélèvement de la maman a été réalisé par ponction de sang veineux, celle du bébé par prélèvement au sang du cordon puis en microméthode à J3. Cependant, après avis auprès du laboratoire d'analyse, cela n'est pas censé engendrer de différence.

6) Conclusion

Cette étude, malgré son petit effectif, confirme l'implication des mastocytes dans les mécanismes adaptatifs physiopathologiques mis en jeu à la naissance.

Une étude du taux de tryptase chez les nouveau-nés à la naissance à grande échelle serait la suite logique de cette étude, grâce à la fiabilité d'une mesure non invasive au sang du cordon. Définir un taux de base de tryptase du nouveau-né à la naissance permettrait de le comparer à un taux de tryptase au cours d'un épisode aigu comme une infection ou une ECUN chez le prématuré par exemple. La tryptase jouerait dans ce cas-là, le rôle de marqueur biologique d'inflammation ou d'infection, à l'instar de son rôle de marqueur dans les réactions anaphylactiques, et permettrait une prise en charge plus adaptée de l'enfant.

De la même façon, il serait intéressant de regarder l'impact de différents événements per ou post-partum sur les taux de tryptase et leur évolution, par exemple en cas de facteur de risque d'INBP ou d'INBP avérée, de critère d'asphyxie périnatale, ou selon le type d'accouchement. De plus, un intérêt est porté tout particulièrement aux nouveau-nés prématurés en raison de l'implication supposée des mastocytes dans des pathologies qui leur sont spécifiques. Ces regards plus en détail des résultats nécessitent des échantillons de population à différents termes, avec un effectif plus important que notre étude ne nous le permet.

Un suivi d'une cohorte plus conséquente et à long terme, permettrait également de trancher sur l'utilité du taux de tryptase néonatal, et de son évolution dans les premiers jours de vie, comme facteur prédictif de développer des maladies liées à l'activation mastocytaire : ECUN

et BDP principalement chez le prématuré ; atopie, asthme, bronchiolite, IIA, chez les nouveau-nés à terme. Elle pourrait permettre par exemple de définir une population à risque, dont le suivi serait alors adapté.

Cette réflexion sur le rôle des mastocytes dans les maladies inflammatoires du nouveau-né permet d'espérer dans un 2^{ème} temps un travail sur des thérapeutiques inhibant cette action, améliorant ainsi le pronostic des prématurés, ou en diminuant le risque d'infection materno-fœtale potentiellement grave par exemple. De nombreuses études sont en cours à ce sujet. Par exemple, la Cromolyne empêcherait la dégranulation des mastocytes dans la trachée (66). Une autre piste implique la quercétine, composant naturel ayant pour particularité de bloquer la dégranulation mastocytaire (67). Elle a été étudiée comme traitement de la dermatite de contact et la photosensibilité et a montré une réduction des conséquences cliniques de ces 2 pathologies, en faisant un bon candidat pour de futures études (68). D'autres molécules sont encore à l'étude.

Références bibliographiques

1. Irani AA, Schechter NM, Craig SS, DeBlois G, Schwartz LB. Two types of human mast cells that have distinct neutral protease compositions. *PNAS*. 1 juin 1986;83(12):4464-8.
2. Wilcock A, Bahri R, Bulfone-Paus S, Arkwright PD. Mast cell disorders: From infancy to maturity. *Allergy*. 2019;74(1):53-63.
3. Zhang W, He-Yang J, Zhuang W, Liu J, Zhou X. Causative role of mast cell and mast cell-regulatory function of disialyllacto-N-tetraose in necrotizing enterocolitis. *Int Immunopharmacol*. 31 mars 2021;96:107597.
4. Belhocine W, Ibrahim Z, Grandné V, Buffat C, Robert P, Gras D, et al. Total serum tryptase levels are higher in young infants. *Pediatr Allergy Immunol*. sept 2011;22(6):600-7.
5. Chen C-C, Grimbaldeston MA, Tsai M, Weissman IL, Galli SJ. Identification of mast cell progenitors in adult mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 9 août 2005;102(32):11408-13.
6. Jamur M, Oliver C. Origin, maturation and recruitment of mast cell precursors. *Frontiers in bioscience (Scholar edition)*. 1 juin 2011;3:1390-406.
7. Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol*. févr 2010;125(2 Suppl 2):S73-80.
8. Okayama Y, Saito H, Ra C. Targeting Human Mast Cells Expressing G-Protein-Coupled Receptors in Allergic Diseases. *Allergology International*. 1 janv 2008;57(3):197-203.
9. Rivera J, Fierro NA, Olivera A, Suzuki R. New insights on mast cell activation via the high affinity receptor for IgE. *Adv Immunol*. 2008;98:85-120.
10. Caslin HL, Kiwanuka KN, Haque TT, Taruselli MT, MacKnight HP, Paranjape A, et al. Controlling Mast Cell Activation and Homeostasis: Work Influenced by Bill Paul That Continues Today. *Front Immunol*. 2018;9:868.
11. Jiang Y-C, Ye F, Du Y, Tang Z-X. [Research progress of mast cell activation-related receptors and their functions]. *Sheng Li Xue Bao*. 25 août 2019;71(4):645-56.
12. Yu Y, Blokhuis BR, Garssen J, Redegeld FA. Non-IgE mediated mast cell activation. *Eur J Pharmacol*. 5 mai 2016;778:33-43.
13. Kulka M, Sheen CH, Tancowny BP, Grammer LC, Schleimer RP. Neuropeptides activate human mast cell degranulation and chemokine production. *Immunology*. 2008;123(3):398-410.
14. Lundequist A, Pejler G. Biological implications of preformed mast cell mediators. *Cell Mol Life Sci*. 1 mars 2011;68(6):965-75.

15. Kushnir-Sukhov NM, Brown JM, Wu Y, Kirshenbaum A, Metcalfe DD. Human mast cells are capable of serotonin synthesis and release. *J Allergy Clin Immunol*. févr 2007;119(2):498-9.
16. Boyce JA. Eicosanoid Mediators of Mast Cells: Receptors, Regulation of Synthesis, and Pathobiologic Implications. *Mast Cells in Allergic Diseases*. 2005;87:59-79.
17. Marshall JS, Portales-Cervantes L, Leong E. Mast Cell Responses to Viruses and Pathogen Products. *Int J Mol Sci*. 30 août 2019;20(17).
18. Caughey GH. Tryptase genetics and anaphylaxis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1 juin 2006;117(6):1411-4.
19. Schwartz LB, Yunginger JW, Miller J, Bokhari R, Dull D. Time course of appearance and disappearance of human mast cell tryptase in the circulation after anaphylaxis. *J Clin Invest*. 1 mai 1989;83(5):1551-5.
20. Waterfield T, Dyer E, Wilson K, Boyle RJ. How to interpret mast cell tests. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. oct 2016;101(5):246-51.
21. Schwartz LB, Bradford TR, Rouse C, Irani A-M, Rasp G, Van Der Zwan JK, et al. Development of a new, more sensitive immunoassay for human tryptase: Use in systemic anaphylaxis. *J Clin Immunol*. mai 1994;14(3):190-204.
22. Valent P, Bonadonna P, Hartmann K, Broesby-Olsen S, Brockow K, Butterfield JH, et al. Why the 20% + 2 Tryptase Formula Is a Diagnostic Gold Standard for Severe Systemic Mast Cell Activation and Mast Cell Activation Syndrome. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;180(1):44-51.
23. Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L, Working Group of the SFAR and SFA, Aberer W, Terreehorst I, et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(6):442-53.
24. Sahiner UM, Yavuz ST, Buyuktiryaki B, Cavkaytar O, Arik Yilmaz E, Tuncer A, et al. Serum basal tryptase levels in healthy children: correlation between age and gender. *Allergy Asthma Proc*. oct 2014;35(5):404-8.
25. Ibrahim Z, Bongrand P, Carayon P, Vitte J. Détermination du taux sérique de tryptase dans une population pédiatrique. *Revue Française d'Allergologie*. nov 2009;49(7):524-7.
26. Challier JC. La barrière placentaire : structure, résistance, asymétrie. *Reprod Nutr Dévelop*. 1989;29(6):703-16.
27. Beiträge für Theorie und Praxis der histologischen Färbung. (Livre, 1878) [WorldCat.org] [Internet]. [cité 19 janv 2021]. Disponible sur : <https://www.worldcat.org/title/beitrage-fur-theorie-und-praxis-der-histologischen-farbung/oclc/63372150>

28. F. Lemaire, JM Desmots (Eds.). Le risque allergique en anesthésie réanimation. Collection d'Anesthésie et de Réanimation, vol 17.
29. Imamura T, Dubin A, Moore W, Tanaka R, Travis J. Induction of vascular permeability enhancement by human tryptase: dependence on activation of prekallikrein and direct release of bradykinin from kininogens. *Lab Invest.* mai 1996;74(5):861-70.
30. Tam EK, Caughey GH. Degradation of Airway Neuropeptides by Human Lung Tryptase. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1 juill 1990;3(1):27-32.
32. Frungieri MB, Weidinger S, Meineke V, Köhn FM, Mayerhofer A. Proliferative action of mast-cell tryptase is mediated by PAR2, COX2, prostaglandins, and PPARgamma : Possible relevance to human fibrotic disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(23):15072-7.
33. Lan RS, Stewart GA, Henry PJ. Role of protease-activated receptors in airway function: a target for therapeutic intervention? *Pharmacology & Therapeutics.* 2002;95(3):239-57.
34. Mall M, Gonska T, Thomas J, Hirtz S, Schreiber R, Kunzelmann K. Activation of ion secretion via proteinase-activated receptor-2 in human colon. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology.* 2002;282(2):G200-10.
35. Hofmann AM, Abraham SN. New roles for mast cells in modulating allergic reactions and immunity against pathogens. *Curr Opin Immunol.* 2009;21(6):679-86.
36. Brzezińska-Błaszczuk E, Wierzbicki M. [Mast cell Toll-like receptors (TLRs)]. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2010;64:11-21.
37. Campagna S, Saint N, Molle G, Aumelas A. Structure and Mechanism of Action of the Antimicrobial Peptide Piscidin. *Biochemistry.* 1 févr 2007;46(7):1771-8.
38. Stelekati E, Bahri R, D'Orlando O, Orinska Z, Mittrücker H-W, Langenhaun R, et al. Mast Cell-Mediated Antigen Presentation Regulates CD8+ T Cell Effector Functions. *Immunity.* 2009;31(4):665-76.
39. Maurer M, Theoharides T, Granstein RD, Bischoff SC, Bienenstock J, Henz B, et al. What is the physiological function of mast cells? *Exp Dermatol.* 2003;12(6):886-910.
40. Lesclous P, Schramm F, Gallina S, Baroukh B, Guez D, Saffar JL. Histamine mediates osteoclastic resorption only during the acute phase of bone loss in ovariectomized rats. *Experimental Physiology.* 2006;91(3):561-70.
41. Suzuki A, Suzuki R, Furuno T, Teshima R, Nakanishi M. N-cadherin plays a role in the synapse-like structures between mast cells and neurites. *Biol Pharm Bull.* 2004;27(12):1891-4.
42. Crivellato E, Beltrami CA, Mallardi F, Ribatti D. The mast cell: an active participant or an innocent bystander? *Histol Histopathol.* 2004;19(1):259-70.

43. Buhner S, Schemann M. Mast cell-nerve axis with a focus on the human gut. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1822(1):85-92.
44. Abraham SN, St John AL. Mast cell-orchestrated immunity to pathogens. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(6):440-52.
45. Theoharides TC, Tsilioni I, Ren H. Recent advances in our understanding of mast cell activation - or should it be mast cell mediator disorders? *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(6):639-56.
46. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2019 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol*. 2019;94(3):363-77.
47. Theoharides TC, Cochrane DE. Critical role of mast cells in inflammatory diseases and the effect of acute stress. *Journal of Neuroimmunology*. 2004;146(1-2):1-12.
48. Tooley KL, Howarth GS, Butler RN, Lymn KA, Penttila IA. The Effects of Formula Feeding on Physiological and Immunological Parameters in the Gut of Neonatal Rats. *Dig Dis Sci*. 2009;54(7):1432-9.
49. Forbes EE, Groschwitz K, Abonia JP, Brandt EB, Cohen E, Blanchard C, et al. IL-9– and mast cell–mediated intestinal permeability predisposes to oral antigen hypersensitivity. *The Journal of Experimental Medicine*. 2008;205(4):897-913.
50. Ravanbakhsh N, Kesavan A. The role of mast cells in pediatric gastrointestinal disease. *Ann Gastroenterol*. 2019;32(4):338-45.
51. Schultz ED, Potts EN, Mason SN, Foster WM, Auten RL. Mast Cells Mediate Hyperoxia-Induced Airway Hyper-Reactivity in Newborn Rats. *Pediatr Res*. 2010;68(1):70-4.
52. Lyle RE, Tryka AF, Griffin WS, Taylor BJ. Tryptase immunoreactive mast cell hyperplasia in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 1995;19(6):336-43.
53. Veerappan A, Thompson M, Savage AR, Silverman ML, Chan WS, Sung B, et al. Mast cells and exosomes in hyperoxia-induced neonatal lung disease. *APSselect*. 2016;3(6):L1218-32.
54. Agassandian M, Mallampalli RK. Surfactant phospholipid metabolism. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1831(3):612-25.
55. Albert-Bayo M, Paracuellos I, González-Castro AM, Rodríguez-Urrutia A, Rodríguez-Lagunas MJ, Alonso-Cotner C, et al. Intestinal Mucosal Mast Cells : Key Modulators of Barrier Function and Homeostasis. *Cells [Internet]*. 2019 [cité 20 févr 2021];8(2).
56. Udo R, Markert, G. Laskarin, N. Strbo, T. Bogovic Crncic, et al. *Immunology of pregnancy.*, 2005. Basel Freiburg Paris: Karger; 2005. 185 p. (Chemical immunology and allergy).

57. Finlin BS, Confides AL, Zhu B, Boulanger MC, Memetimin H, Taylor KW, et al. Adipose Tissue Mast Cells Promote Human Adipose Beiging in Response to Cold. *Sci Rep.* 2019;9(1):8658.
58. Finlin BS, Zhu B, Confides AL, Westgate PM, Harfmann BD, Dupont-Versteegden EE, et al. Mast Cells Promote Seasonal White Adipose Beiging in Humans. *Diabetes.* 2017;66(5):1237-46.
59. Paramasivam K, Michie C, Opara E, Jewell AP. Human breast milk immunology: a review. *Int J Fertil Womens Med.* 2006;51(5):208-17.
60. Rodríguez-Camejo C, Puyol A, Fazio L, Rodríguez A, Villamil E, Andina E, et al. Antibody Profile of Colostrum and the Effect of Processing in Human Milk Banks: Implications in Immunoregulatory Properties. *J Hum Lact.* 2018;34(1):137-47.
61. Looi K, Evans DJ, Garratt LW, Ang S, Hillas JK, Kicic A, et al. Preterm birth: Born too soon for the developing airway epithelium? *Paediatr Respir Rev.* 2019;31:82-8.
62. Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Respiratory support in preterm infants at birth. *Pediatrics.* 2014;133(1):171-4.
63. Baranowski JR, Claud EC. Necrotizing Enterocolitis and the Preterm Infant Microbiome. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1125:25-36.
64. Carolan-Olah M, Frankowska D. High environmental temperature and preterm birth: a review of the evidence. *Midwifery.* 2014;30(1):50-9.
65. Sharma A, Davis A, Shekhawat PS. Hypoglycemia in the preterm neonate: etiopathogenesis, diagnosis, management and long-term outcomes. *Transl Pediatr.* 2017;6(4):335-48.
66. Ng G, Ohlsson A. Cromolyn sodium for the prevention of chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1:CD003059.
67. Weng Z, Zhang B, Asadi S, Sismanopoulos N, Butcher A, Fu X, et al. Quercetin Is More Effective than Cromolyn in Blocking Human Mast Cell Cytokine Release and Inhibits Contact Dermatitis and Photosensitivity in Humans. Taube C, éditeur. *PLoS ONE.* 2012;7(3):e33805.
68. Kempuraj D, Castellani ML, Petrarca C, Frydas S, Conti P, Theoharides TC, et al. Inhibitory effect of quercetin on tryptase and interleukin-6 release, and histidine decarboxylase mRNA transcription by human mast cell-1 cell line. *Clin Exp Med.* 2006;6(4):150-6.

Annexes

1) Lettre d'information à destination des parents.

Lettre d'information.

Madame, Monsieur,

Votre médecin propose la participation de votre enfant, ainsi que de sa mère à un projet de recherche intitulé « **Dosage du taux sérique de la tryptase à la naissance chez un couple mère-enfant pour évaluer l'activité mastocytaire** ».

Prenez le temps de lire cette lettre avant de prendre une décision. Si vous ne comprenez pas certaines informations, n'hésitez pas à demander des explications à votre médecin.

Le coordonnateur de cette étude, dont le CHU de Clermont-Ferrand s'est porté promoteur, est le Docteur Maguelonne Pons du service de chirurgie pédiatrique du CHU de Clermont-Ferrand.

La participation du couple mère-enfant dans cette étude est entièrement libre et ne vous occasionnera aucun frais. Pour que votre enfant puisse participer à cette étude, vous devez être affilié à un régime de sécurité sociale.

La naissance de votre enfant est prévue au CHU de Clermont-Ferrand. Nous sollicitons votre participation, car cette naissance nous permettra d'étudier de façon simultanée votre nouveau-né et sa mère au moment de l'accouchement.

Nous vous proposons de participer à une étude visant à mieux comprendre les défenses immunitaires des nouveau-nés. Nous avons décidé de nous intéresser à une cellule en particulier : le mastocyte. Cette cellule de « défense » est largement répandue dans tous les tissus du corps humain (en particulier au niveau des poumons et du tube digestif). Cette cellule est bien connue, pour son implication dans les allergies (asthme, eczéma, choc anaphylactique aux piqûres d'insectes...). La recherche s'intéresse de plus en plus à son rôle en tant que cellule de « défense », au même titre que les globules blancs, et à son implication dans les maladies inflammatoires. En effet, le mastocyte fait partie des premières lignes de défense du corps à une agression telle que celle impliquant des bactéries. Cette étude permettra selon les résultats obtenus d'améliorer les traitements déjà utilisés chez les nouveaux nés à terme et dans le futur, pour les prématurés présentant des complications au cours de leurs premiers mois de vie.

Nous essayons de savoir si le dosage d'un marqueur de l'activité des mastocytes, la tryptase, réalisé au sang du cordon du nouveau-né est un indicateur du risque d'infection et de maladie inflammatoire.

Le doser chez la mère et chez le nouveau-né en même temps nous permettra de voir si la tryptase est une molécule qui traverse la barrière du placenta ou non.

Pour répondre à cette problématique nous avons besoin de comparer le dosage sanguin des marqueurs du mastocyte dans le sang du cordon des nouveaux nés, à la naissance, et de celui de sa mère au moment de l'accouchement. La participation de « 60 couples mère-enfant » est prévue dans cette étude qui se déroulera sur 3 mois.

Si vous acceptez la participation de votre enfant à cette étude :

- Un échantillon de sang sera prélevé chez la mère dans les 2 heures suivant l'accouchement, grâce à une prise de sang classique.

- Un échantillon sera prélevé chez le nourrisson par ponction de sang au niveau du cordon ombilical (prélèvement non invasif et non douloureux).
- Un dernier échantillon de sang de votre nouveau-né sera collecté au moment du test de Guthrie (dépistage systématique des maladies congénitales) déjà prévu pour votre nourrisson au troisième jour de vie.
- Chaque échantillon est constitué de 1 mL de sang.
- Ce prélèvement de sang sera envoyé au laboratoire d'immunologie du CHU de Clermont-Ferrand où des dosages biologiques spécifiques seront réalisés.
- Les échantillons de sang seront stockés pour servir éventuellement dans de nouvelles études.
- Un recueil de données concernant votre enfant, l'accouchement et les résultats des analyses biologiques sera réalisé. L'ensemble des données seront codées.
- Un appel téléphonique sera réalisé à 3 mois de vie, pour refaire le point sur l'état de santé de votre enfant au cours de ses premiers mois de vie.

Cette étude ne comporte que des risques minimes pour la mère et le nourrisson (ceux liés à la prise de sang). Les contraintes qui y sont liées sont faibles (uniquement un appel téléphonique par un pédiatre à 3 mois de vie). Il n'y aura aucun bénéfice direct pour vous ou votre enfant, le but étant d'explorer une molécule biologique peu connue jusqu'alors.

Vous pouvez refuser la participation de votre enfant à cette recherche ou retirer votre consentement à n'importe quel moment de l'étude et ne plus y participer sans que cela n'influence la relation avec votre médecin

Dans le cadre de la recherche biomédicale pour laquelle le CHU de Clermont-Ferrand propose la participation de votre enfant, des données le concernant, concernant son suivi jusqu'à trois mois de terme corrigé et les résultats des analyses biologiques vont être recueillis. Ces données vont être enregistrées dans une base de données informatique pour permettre d'analyser les résultats et de répondre aux objectifs de la recherche. Les données enregistrées seront codées, c'est-à-dire identifiées par un numéro de code et vos initiales. Cette base de données a fait l'objet d'une déclaration CNIL.

Conformément aux dispositions de loi relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptible d'être utilisé dans le cadre de cette recherche et d'être traité.

Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble des données médicales de votre enfant en application des dispositions de l'article L1111-7 du Code de la Santé publique.

Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Le CHU de Clermont-Ferrand s'est porté promoteur de cette étude et a contracté une assurance obligatoire conformément à la loi.

Les résultats globaux de cette étude pourront faire l'objet de communications lors de congrès médicaux et/ou être publiés dans une revue scientifique.

Cette étude a obtenu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes de l'île de France en date du 04/05/2020.

À la fin de l'étude, vous aurez le droit d'être informé des résultats globaux de la recherche par simple demande écrite à l'adresse suivante : Dr Maguelonne Pons, service de chirurgie pédiatrique, CHU de Clermont-Ferrand, 0473750750. Vous pouvez prendre tout le temps nécessaire pour décider de participer ou non à cette étude, et vous pourrez vous retirer votre consentement à tout moment.

2) Consentement

- ÉTUDE TRYPTASE -

- FORMULAIRE DE CONSENTEMENT DES PARENTS -

Promoteur : CHU Clermont-Ferrand - Investigateur principal : Dr PONS

Je soussigne Mr (nom, prénom)..... Né le Demeurant.....	Je soussignée Mme (nom, prénom) Née le Demeurant.....
--	--

Parents deCertifions avoir lu et compris la note d'information qui nous a été remise. Nous déclarons :

- Que nous avons eu la possibilité de poser toutes les questions que nous souhaitons au Pr/Dr(nom, prénom)

- Qu'il nous a expliqué l'objectif, la méthode et la durée de l'étude, les risques potentiels et les contraintes liées à la participation de notre enfant à cette recherche.

- Qu'il nous a fait connaître :

- notre droit de refuser la participation de notre enfant et en cas de désaccord de retirer notre consentement à tout moment

- que, si nous le souhaitons, à son terme, nous serons informés par le médecin investigateur des résultats globaux, conformément à la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé

- que le Comité de Protection des Personnes d'île de France XI a émis un avis favorable en date du 04/06/2020.

- que dans le cadre de cette étude le promoteur (le CHU de Clermont-Ferrand, 58 rue Montalembert, 63003 Clermont Ferrand) a souscrit à une assurance couvrant cette recherche auprès de la société SHAM (n° 147161).

Les informations relatives à l'étude recueillies par l'investigateur sont traitées confidentiellement. Nous acceptons que les données enregistrées à l'occasion de cette recherche puissent faire l'objet d'un traitement informatisé anonyme. Nous avons bien noté que les droits d'accès, de rectification, et de limitation du traitement des données prévus par la loi informatique et libertés du 6 janvier 1978 modifiée s'exercent à tout moment auprès du médecin qui suit notre enfant dans le cadre de la recherche et qui connaît son identité, ou du délégué de protection des données du promoteur dont les coordonnées sont mentionnées dans la note d'information qui m'a été remise.

Après avoir discuté librement et obtenu réponse à toutes nos questions, nous acceptons librement et volontairement que notre enfant participe à cette recherche dans les conditions précisées dans les formulaires d'information et de consentement : OUI NON

Nous acceptons que les échantillons de sang prélevés soient conservés pour une utilisation ultérieure dans le domaine concerné par cette recherche : OUI NON

Nous acceptons que les échantillons de sang prélevés soient conservés pour une utilisation à des fins génétiques : OUI NON

Signature du père : Fait à Le :

Signature de la mère : Fait à Le :

Signature du médecin :

(Conseil national de l'ordre des médecins)

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Nom, Prénom

Signature

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes MAÎTRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Nom, Prénom

Signature

Activité mastocytaire du nouveau-né : Etude chez 60 enfants.

Résumé :

CONTEXTE : Le mastocyte est une cellule de l'immunité retrouvée en grande majorité dans les tissus constituant une barrière avec l'environnement extérieurs (respiratoires, digestifs, ...). Son activation entraîne une dégranulation libérant des médiateurs responsables d'actions variées. Certaines sont spécifiques du tissu qui les héberge (bronchoconstriction, vasodilatation, neuro-motricité de l'intestin, ...); d'autres sont plus générales (défenses immunitaires, allergie, ...). La naissance et la période néonatale constituent un bouleversement physiologique, nécessitant une adaptation qui met en jeu le mastocyte à de nombreux niveaux. L'activité mastocytaire est étudiée grâce à la tryptase, protéase spécifique de son activation.

OBJECTIF : L'objectif principal de notre étude était d'étudier l'évolution du taux de tryptase dans les 3 premiers jours de vie. Les objectifs secondaires étaient d'étudier : l'impact du type d'allaitement et du terme de naissance sur l'objectif principal ; l'étude de la relation entre le taux basal néonatal de tryptase et l'état de santé de l'enfant durant ses 3 premiers mois de vie ; ainsi que l'évaluation de la reproductibilité de la mesure au sang du cordon comme mesure d'un taux basal de tryptase néonatale.

METHODE : Il s'agissait d'une étude prospective, monocentrique, menée au CHU de Clermont-Ferrand de juin à octobre 2020, incluant les couples mères enfants ayant accouché à la maternité durant cette période. 3 dosages du taux de tryptases ont été réalisés : un à la mère et à son enfant au moment de l'accouchement, et un à l'enfant à J3 de vie.

RESULTATS : Nous avons inclus 60 couples mère-enfant. Nous avons constaté une augmentation significative de plus de 75% ($p < 0,01$) du taux de tryptase dans les 3 premiers jours de vie. Cette augmentation ne semble pas être modifiée par le type d'allaitement (delta médian = 57% pour l'allaitement artificiel vs 61% pour l'allaitement maternel ; $p = 0,35$). En revanche on constate une augmentation plus marquée chez les nouveau-nés prématurés que chez les nouveau-nés à terme. L'état de santé des enfants durant leurs 3 premiers mois a été réalisé par questionnaire téléphonique auprès des parents. Notre étude ne montre pas de corrélation entre cet état de santé et le taux de tryptase néonatal. La mesure réalisée au sang du cordon est reproductible et apparaît fiable.

CONCLUSION : L'augmentation de l'activité mastocytaire durant les premiers jours de vie est probablement le reflet des phénomènes adaptatifs développés sur le plan respiratoire, digestif et immunitaire principalement. Ceux-ci sont encore plus importants chez les nouveau-nés prématurés qui sont susceptibles de développer plus de complications. L'absence d'impact du type d'allaitement semble surprenante au vue des connaissances sur la richesse en anticorps du lait maternel, qui auraient dû stimuler ces cellules du système immunitaire. La corrélation du taux de base de tryptase à J0 et l'état de santé dans les 3 premiers mois de vie est difficile à évaluer en raison de la crise sanitaire concomitante à notre temps de suivi, qui bouleverse l'environnement des nourrissons. La mesure de la tryptase au sang du cordon constitue une mesure reproductible, indolore, et sans spoliation sanguine. Elle pourra être utilisée pour une étude à grande échelle. Cette étude constitue un point de départ pour de nombreuses études ultérieures sur le rôle des mastocytes dans les maladies inflammatoires et infectieuses du nouveau-né.

Mots-clés :

Mastocyte – tryptase – nouveau-né – activation mastocytaire