

# Développement du système immunitaire à la naissance

*Sabine Le Gouvello*

*Pierre Bongrand, Guislaine Carcelain, Alain Chevailler,*

*Elodie Crétel, Ghislaine Sterkers.*

I.Introduction .....	2
II.Immunité anti-infectieuse.....	2
II-1.Immunité innée. ....	2
II-2.Réponses immunitaires humorales .....	3
II-2-a.Réponses anticorps vis à vis des antigènes polysaccharidiques .....	3
II-2-b.Déficit des réponses anticorps vis à vis des antigènes protéiques .....	3
II-3.Réponses immunitaires cellulaires .....	4
II-4.Processus de régulation des réponses immunes à la naissance .....	5
III.Initiation des réponses allergiques dans le jeune âge.....	5
IV.Immunopathologie.....	6

## **I.Introduction**

Le nombre de lymphocytes B et T circulants par microlitre de sang est 3 à 4 fois supérieur chez le nouveau-né comparativement à l'adulte. Il diminue progressivement dès la première année de vie pour atteindre des valeurs proches de celles observées chez le jeune adulte dès l'âge de 5 ans. L'homéostasie des cellules immunocompétentes est strictement et finement régulée quel que soit l'âge. A titre d'exemple, la proportion des lymphocytes B et des lymphocytes T CD4 ou CD8 est relativement stable dès la première année de vie. Cependant, avec l'âge, les lymphocytes B et T, exclusivement naïfs à la naissance, se convertissent progressivement en lymphocytes mémoires.

Différents éléments sont à prendre en considération pour comprendre l'évolution du système immunitaire dans les premières années de la vie. En effet, une adaptation à l'environnement est nécessaire pour surmonter l'immaturation du système immunitaire présent à la naissance.

## **II.Immunité anti-infectieuse**

### **II-1.Immunité innée.**

Les études portant sur l'immunité innée du nouveau-né concluent à une atténuation globale des réponses mettant en jeu les Toll-like récepteurs (TLR).

Au décours de l'activation des TLR 2, 3 et 9 impliqués, entre autres, dans les réponses immunitaires dirigées contre les virus et les pathogènes à réplication intracellulaire, la production des interférons de type I ( $\alpha$  et  $\beta$ ) et la maturation des cellules dendritiques (conduisant à l'expression des molécules HLA de classe II, et des molécules d'adhésion et de co-stimulation) sont moindres. Finalement la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires dont l'IL-12 est également déficitaire.

Les réponses cytokiniques pro-inflammatoires (IL-12, TNF- $\alpha$ , IL-8 et IL-1 $\beta$ ) des cellules dendritiques aux lipopolysaccharides, ligands du TLR4 impliqués dans les réponses immunitaires aux germes encapsulés, sont également déficitaires. Ce déficit pourrait être lié, au moins en partie, à une diminution d'expression de TLR4 et de son corécepteur (CD14) ainsi que des molécules de signalisation intracellulaire. Les nouveau-nés à terme compensent partiellement ce déficit par une sécrétion d'IL-23 à des taux physiologiques. Les nouveau-nés prématurés sont par contre incapables de produire la sous-unité commune à l'IL-12 et à l'IL-23 et ne peuvent pas utiliser ces réponses. Cette situation pourrait contribuer à la diminution des réponses Th1 et Th17.

Contrairement aux TLR2, 4 et 9, l'activation des TLR7 et TLR8 semble induire des réponses IL-12 et TNF $\alpha$  d'intensités similaires chez les nouveau-nés à terme, voire prématurés et les

adultes. Ces résultats ouvrent des perspectives intéressantes d'utilisation d'agonistes des TLR7/8 pour restaurer des fonctions normales dans ces tranches d'âge.

## **II-2.Réponses immunitaires humorales**

Les anticorps endogènes sont absents à la naissance. Les immunoglobulines d'isotypes G (IgG), d'origine maternelle et ayant traversé la barrière placentaire au cours du troisième trimestre de la grossesse protègent le nourrisson au cours des 6 premiers mois de vie. L'allaitement maternel par le biais des immunoglobulines contenues dans le lait prolonge cette protection. Le lait maternel apporte essentiellement des IgA sécrétaires contribuant à assurer une protection muqueuse.

Il existe deux limitations à cette immunité passive, 1) elle est transitoire, 2) elle ne protège l'enfant que vis-à-vis de pathogènes contre lesquels la mère est elle-même immunisée. Les réponses anticorps peuvent être divisées en deux catégories, les réponses T-indépendantes n'impliquant que les lymphocytes B et les réponses T-dépendantes impliquant les lymphocytes B et les lymphocytes T CD4 (voir livre L2).

### *II-2-a.Réponses anticorps vis à vis des antigènes polysaccharidiques*

Les réponses T-indépendantes dirigées contre les lipopolysaccharides composant la paroi des bactéries Gram (-) dont *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* et *Haemophilus influenzae* n'apparaissent qu'après l'âge de 2 ans. Ceci explique la grande susceptibilité des nouveau-nés à ces infections. L'utilisation des vaccins dirigés contre ces pathogènes a réduit significativement la mortalité infantile par ces infections dans les pays industrialisés. Les vaccinations doivent néanmoins être répétées chez les jeunes enfants pour pallier la faible amplitude des réponses ainsi que la moindre durée de la mémoire immunitaire avant l'âge de 2 ans.

Une meilleure connaissance des réponses anticorps aux antigènes polysaccharidiques a permis de développer des unités vaccinales plus efficaces. Ces vaccins utilisent aujourd'hui les antigènes polysaccharidiques « conjugués » couplés à une protéine porteuse appelée « carrier ». La présence de la protéine carrier transforme la réponse T-indépendante en réponse T-dépendante plus efficace.

L'addition d'adjuvants permet par ailleurs de réduire le nombre de doses à administrer en allongeant la durée de la réponse immunitaire. Ces adjuvants agissent par le biais d'une activation des TLR.

### *II-2-b.Déficit des réponses anticorps vis à vis des antigènes protéiques*

Les réponses anticorps aux antigènes protéiques requièrent l'intervention des lymphocytes T CD4 et des lymphocytes B. Les nouveau-nés ont des réponses humorales aux antigènes protéiques nettement diminuées comparativement aux adultes. Le risque infectieux est majeur chez les prématurés qui n'ont bénéficié que partiellement du passage transplacentaire des immunoglobulines maternelles au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre de la

grossesse. Leurs réponses aux pathogènes (immunisations naturelles) et aux vaccins sont peu efficaces. Le déficit de production d'immunoglobulines endogènes par les nouveau-nés est lié à l'immaturation combinée des cellules dendritiques et des lymphocytes B. Malgré les progrès réalisés, la majorité des vaccins n'induit un taux d'anticorps protecteur qu'après l'âge de 2 mois. Les vaccins contre la rougeole, la rubéole et les oreillons ne sont protecteurs qu'après l'âge de 15 mois. Cet intervalle laisse ainsi une large place à la mortalité liée à la rougeole dans les pays de forte endémie.

### **II-3. Réponses immunitaires cellulaires**

A la naissance, les cellules NK ont 50% d'activité fonctionnelle comparativement au jeune adulte. Ce déficit relatif se corrige rapidement dès la première année de vie.

Dans les infections contre des pathogènes à réplication intracellulaire, les réponses Th1 et des lymphocytes T CD8 jouent un rôle critique.

Les lymphocytes T CD4 néonataux ont un déficit intrinsèque de réponses cytokiniques, notamment IL-2 et IFN $\gamma$ , attribué en partie à un déficit fonctionnel des cellules présentatrices d'antigène et en partie à des facteurs intrinsèques dont l'hyperméthylation du promoteur proximal du gène de l'IFN $\gamma$ . La molécule CD40L, importante dans les coopérations cellulaires, est également exprimée de façon réduite par les lymphocytes T CD4 néonataux. Il existe par ailleurs une déviation des réponses néonatales en faveur d'un profil Th2. Un des mécanismes impliqués dans cette déviation serait l'immaturation des cellules présentatrices d'antigène qui jouent un rôle important dans l'orientation de la réponse lymphocytaire T. Des facteurs épigénétiques intrinsèques des lymphocytes T dans la période néonatale contribueraient également à la déviation des réponses en faveur du profil Th2.

Certains virus dont les virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le cytomegalovirus (CMV), le virus herpès 2 (HSV2) et le virus respiratoire syncytial (VRS), ainsi que certaines bactéries à réplication intracellulaire dont *Mycobacterium tuberculosis* sont la cause d'infections plus sévères et/ou plus rapidement évolutives chez les nouveau-nés et les nourrissons comparativement aux adultes.

Le CMV est le virus le plus souvent en cause dans les infections congénitales, affectant 0,2% des nouveau-nés dans les pays industrialisés et jusqu'à 3% des nouveau-nés dans les pays émergents. Alors que les primo-infections à CMV sont cliniquement silencieuses chez les adultes immunocompétents, environ 20% des nouveau-nés contaminés dans la période périnatale développent des symptômes associant de façon variée des malformations cérébrales, des défaillances multiviscérales, une surdité et/ou un retard mental.

Dans les fœtopathies à CMV, la production d'IL-2 et d'IFN $\gamma$  par les lymphocytes T CD4 sont diminuées. Ces cellules expriment également CD40L en moindre quantité. La production

d'IFN $\gamma$  par les lymphocytes T CD8 est soit déficitaire, soit normale. L'efficacité des lymphocytes T $\gamma\delta$  semble moins affectée que celle des lymphocytes T CD4.

Les enfants ont un risque accru, après contact avec un individu bacillifère, d'évolution vers la tuberculose. Le risque est majeur avant l'âge de 2 ans et les formes disséminées (miliaires) et méningées ont une incidence particulièrement élevée avant l'âge de 1 an.

Les lymphocytes Th1 jouent un rôle critique dans les réponses protectrices vis-à-vis des mycobactéries. Ce rôle suggéré par l'augmentation de l'incidence des maladies tuberculeuses au cours du SIDA, a été confirmé par l'observation plus récente d'infections sévères à mycobactéries (dont des BCGites) dans les déficits immunitaires associés à une anomalie des voies de signalisation de l'IL-12 et de l'IFN $\gamma$ . Par ailleurs, le recrutement au site de l'infection et le pouvoir bactéricide des macrophages sont diminués chez l'enfant. Ceci pourrait expliquer la diminution des réactions d'hypersensibilité retardée caractérisée par la négativité de tests cutanés dans une proportion importante (jusqu'à 40%) d'enfants souffrant de tuberculose extrapulmonaire.

Les Th17 jouent également un rôle important dans les défenses contre les bactéries à répllication intracellulaire et/ou dans les réponses inflammatoires en immunopathologie. Les réponses TLR et Th17 sont similaires ou augmentées chez l'enfant par rapport à l'adulte.

#### **II-4. Processus de régulation des réponses immunitaires à la naissance**

Les lymphocytes T régulateurs (Treg) naturels sont détectables dans le thymus dès la 13<sup>ème</sup> semaine de gestation. Le pourcentage des Treg dans le sang à la naissance est inversement proportionnel à l'âge gestationnel et augmente rapidement après la naissance. Contrairement à ce qui se passe chez l'adulte, les Treg migrent préférentiellement vers le tube digestif jusqu'à l'âge de 18 mois. La raison d'être de cette migration préférentielle serait de favoriser l'acquisition d'une tolérance vis à vis des protéines alimentaires et de la flore intestinale.

Les études réalisées essentiellement dans des modèles infectieux murins concluent en général à des réponses Treg excessives à la naissance. La prévention des phénomènes immunopathologiques se ferait néanmoins au prix d'une susceptibilité accrue aux infections. Il existe jusqu'à ce jour très peu d'études chez l'Homme. Une étude, a suggéré néanmoins que les enfants nés de mères infectées par *Plasmodium falciparum* seraient plus sensibles à cette infection via le développement intra-utérin de Treg spécifiques du pathogène.

#### **III. Initiation des réponses allergiques dans le jeune âge**

Une augmentation considérable de l'incidence des allergies a été observée dans les pays développés au cours du 20<sup>ème</sup> siècle. En 2010, on considère que 25 % des populations

occidentales sont allergiques. Les manifestations pathologiques débutent dans l'enfance, le plus souvent au cours des premières années de vie. L'augmentation de l'incidence des allergies a été rapportée au mode de vie occidental dans un environnement appauvri en bactéries (théorie hygiéniste).

L'exposition à des éléments microbiens semble jouer un rôle crucial dans le développement d'une tolérance vis à vis de composants variés dont les allergènes. A titre d'exemple, l'exposition à l'endotoxine (LPS), un composant de la paroi externe des bactéries protège contre le développement de réponses immunitaires atopiques vis à vis des allergènes ubiquitaires. Une augmentation d'expression de CD14 et de TLR2 a été observée chez les enfants exposés au LPS comparativement à des enfants non exposés. Ces résultats suggèrent que le LPS en amplifiant l'expression de ces molécules orienterait les réponses vers un profil Th1 qui à son tour inhiberait les réponses Th2.

L'allaitement diminue également le risque de développer ultérieurement des réponses allergiques ou auto-immunes.

Alors que les immunisations vis à vis de bactéries préviendraient le développement ultérieur d'allergie, certaines infections virales favoriseraient le développement d'un asthme. Les infections par le virus respiratoire syncytial sont plus sévères dans le jeune âge (bronchiolites). Une altération de l'équilibre Th1/Th2 en faveur d'une réponse Th2 a été largement démontrée dans ces infections quand elles surviennent avant l'âge de 6 mois. Les bronchiolites constituent par ailleurs un facteur de risque pour le développement ultérieur d'un asthme à l'âge adulte, pathologie également connue pour impliquer les Th2. Des réponses Th2 exagérées pourrait ainsi être impliquées.

Les lymphocytes Th17 sécrétant de l'IL17 jouent probablement un rôle dans l'inflammation, l'auto-immunité et l'allergie. Les particularités des réponses Th17 dans le jeune âge sont à ce jour encore mal connues.

#### **IV.Immunopathologie**

Une des caractéristiques de la période néonatale est l'association d'une réponse immunitaire déficiente et d'une symptomatologie clinique excessive. Il existe en fait dans tous les cadres pathologiques des arguments suggérant que la réponse immunitaire est en soi la cause au moins en partie des signes cliniques. Plusieurs hypothèses peuvent être proposées. Une moindre réponse aux pathogènes pourrait entraîner une charge microbienne excessive, entraînant à son tour une hyperstimulation de l'immunité et des dégâts collatéraux. A l'inverse, les mécanismes de régulation étant également déficitaires, favoriseraient un accroissement des manifestations immunopathologiques. L'IL-23, favorisant la survie des Th17 pro-inflammatoires pourrait enfin être produite en excès et majorer la réponse inflammatoire.



**A retenir.**

- Le nombre de lymphocytes B et T chez le nouveau-né est de 3 à 4 fois supérieur à celui observé chez l'adulte
- Les réponses mettant en jeu les TLR sont diminuée chez le nouveau-né
- Les réponses proinflammatoires sont également diminuées chez les nouveau-nés
- Les immunoglobulines G maternelles transmises par voie placentaire protègent le nouveau-né et leur effet est renforcé par les IgA du lait maternel
- Le déficit de réponse immunitaire des nouveau-nés aux antigènes polysaccharidiques est majeur et les réponses aux antigènes protéiques sont également peu efficaces
- Les lymphocytes CD4 néonataux ont un déficit intrinsèque de réponse cytokinique
- Les réponses Treg sont importantes pendant la vie foetale et donc à la naissance
- L'exposition à des éléments microbiens semble jouer un rôle majeur dans la prévention du développement d'allergies (théorie hygiéniste)