

Pourquoi les nourrissons sont-ils plus sensibles aux maladies infectieuses et moins répondeurs aux vaccins ?

Arnaud Marchant

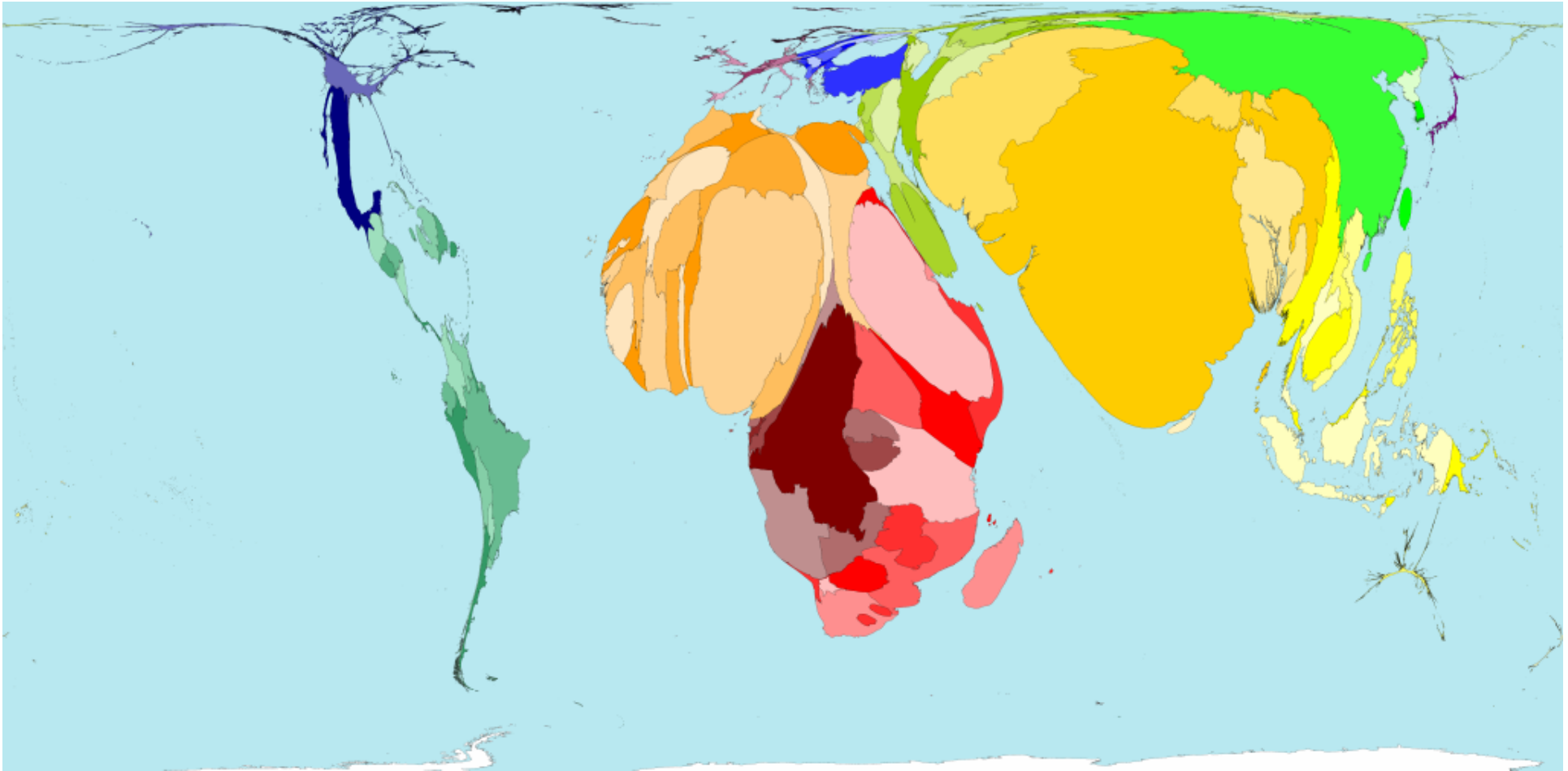
Institut d'Immunologie Médicale

Université Libre de Bruxelles

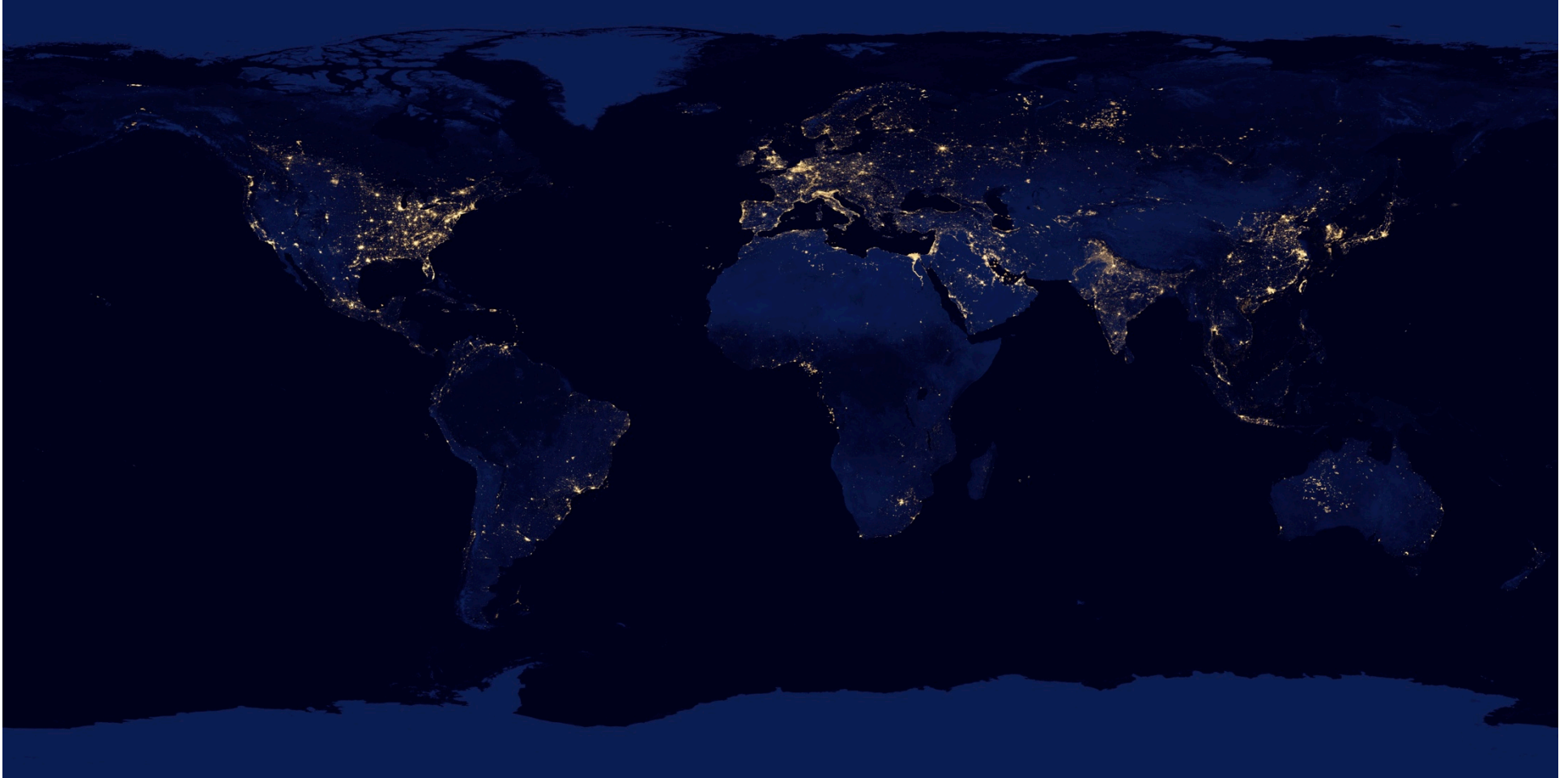


ULB

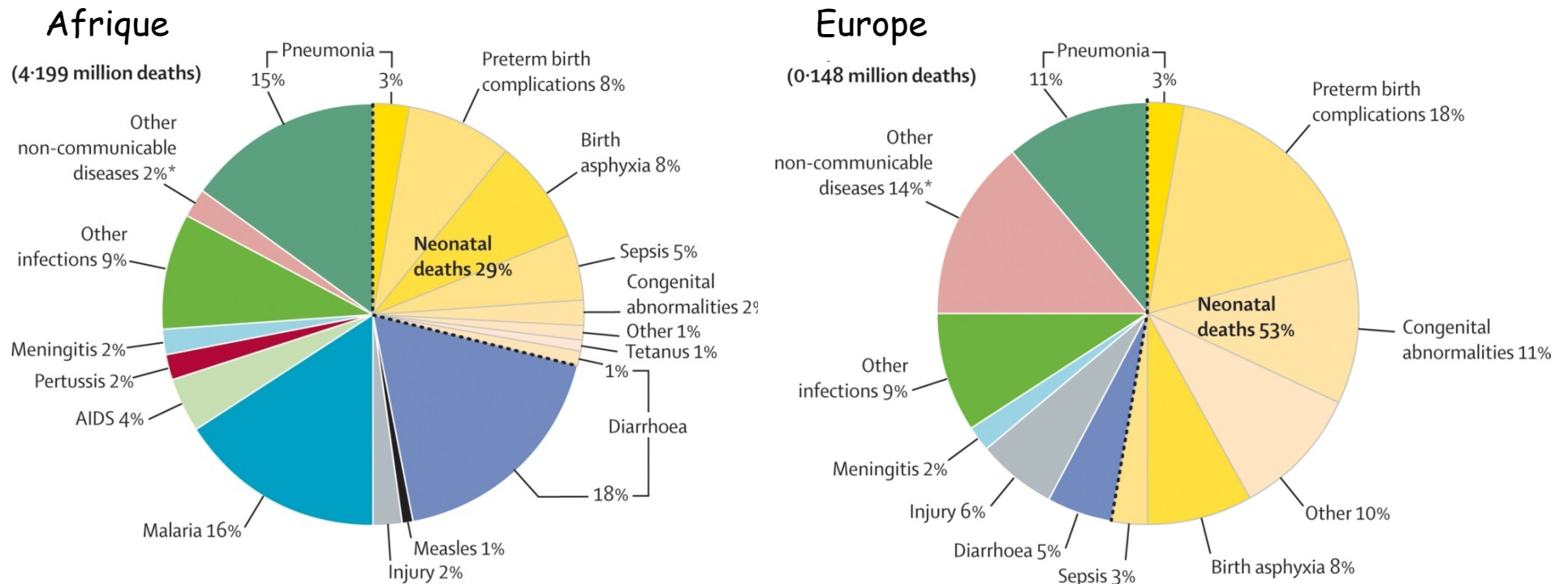
Mortalité infantile dans le monde



Le monde, la nuit



Mortalité liée aux maladies infectieuses de l'enfant



Maladies infectieuses : 77 % 31 %

Susceptibilité aux maladies infectieuses en début de vie

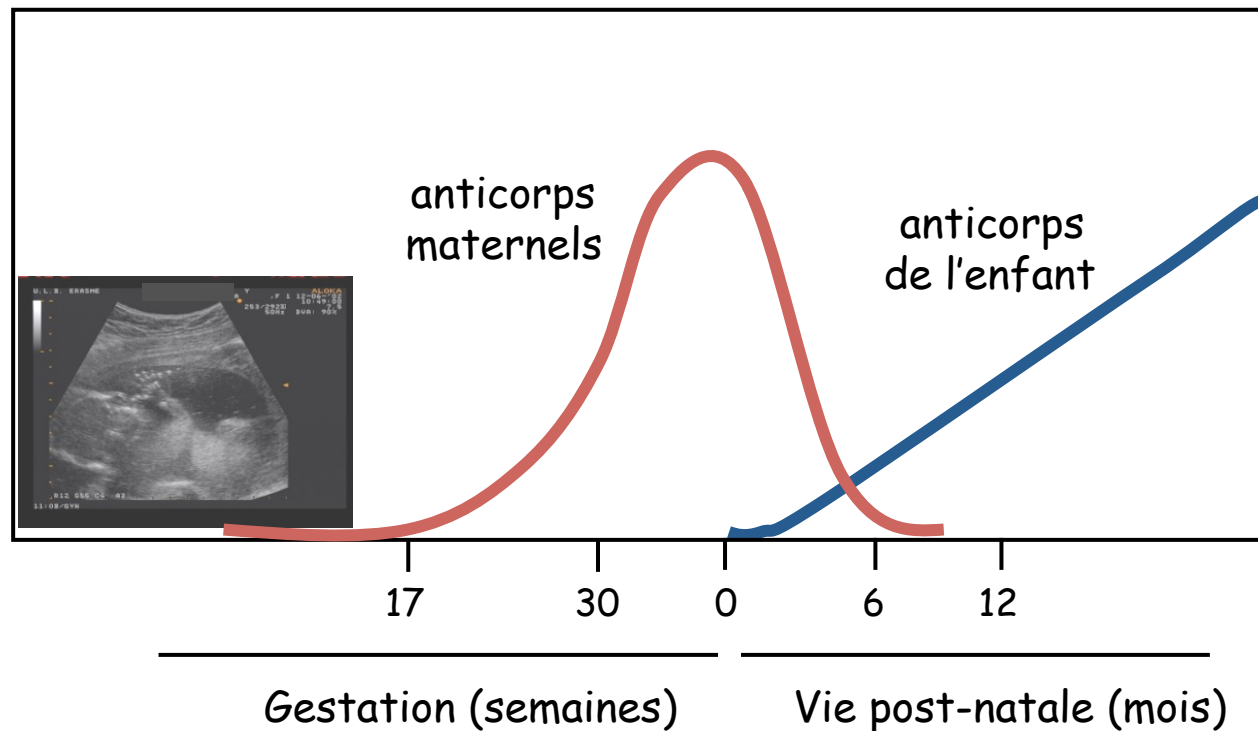
- Le jeune enfant est immunologiquement naïf
- Le système immunitaire du jeune enfant est immature
- Rôle des facteurs génétiques
- Influence de l'environnement in utero

Susceptibilité aux maladies infectieuses en début de vie

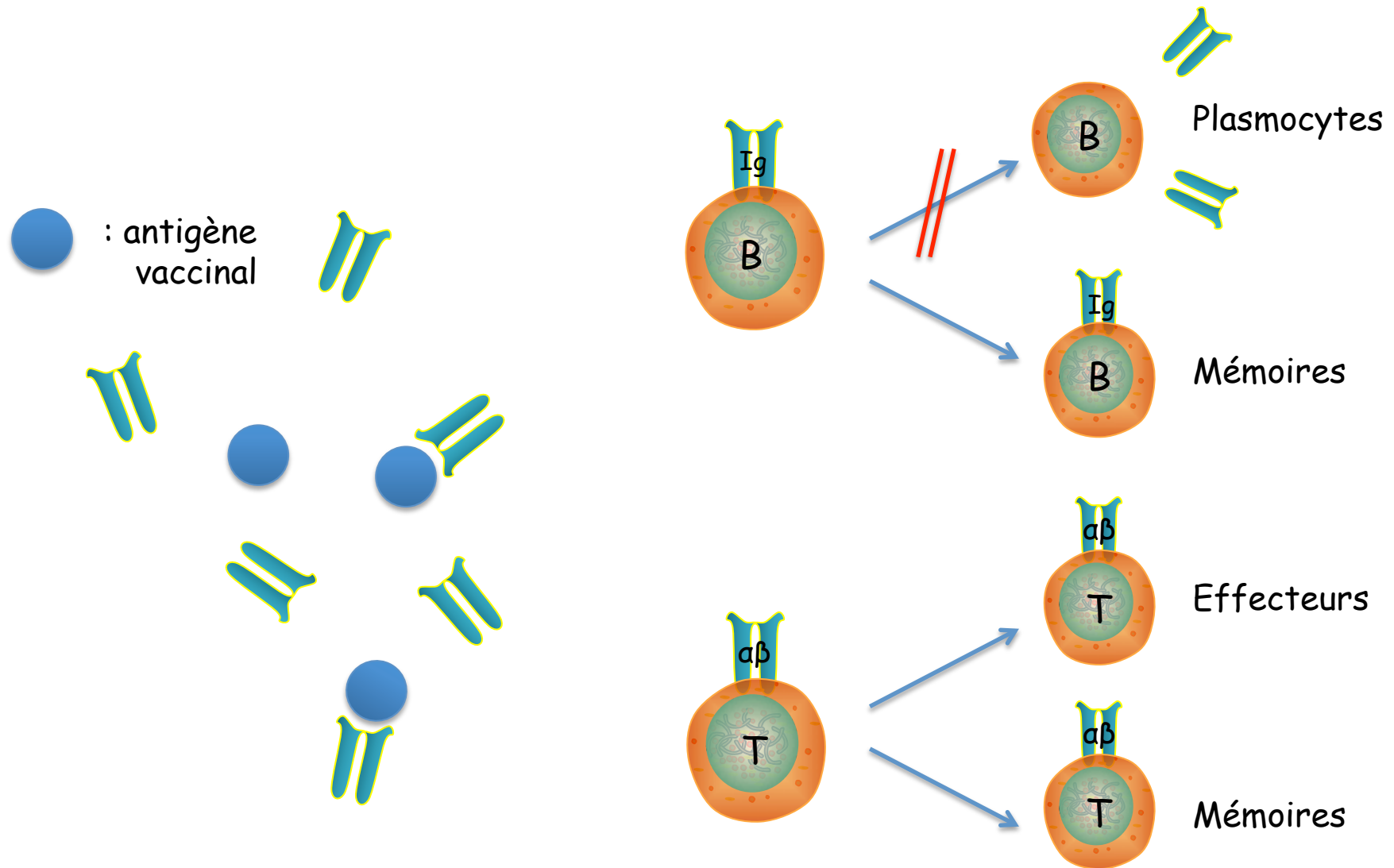
- Le jeune enfant est immunologiquement naïf
- Le système immunitaire du jeune enfant est immature
- Rôle des facteurs génétiques
- Influence de l'environnement in utero

Passage transplacentaire des anticorps maternels

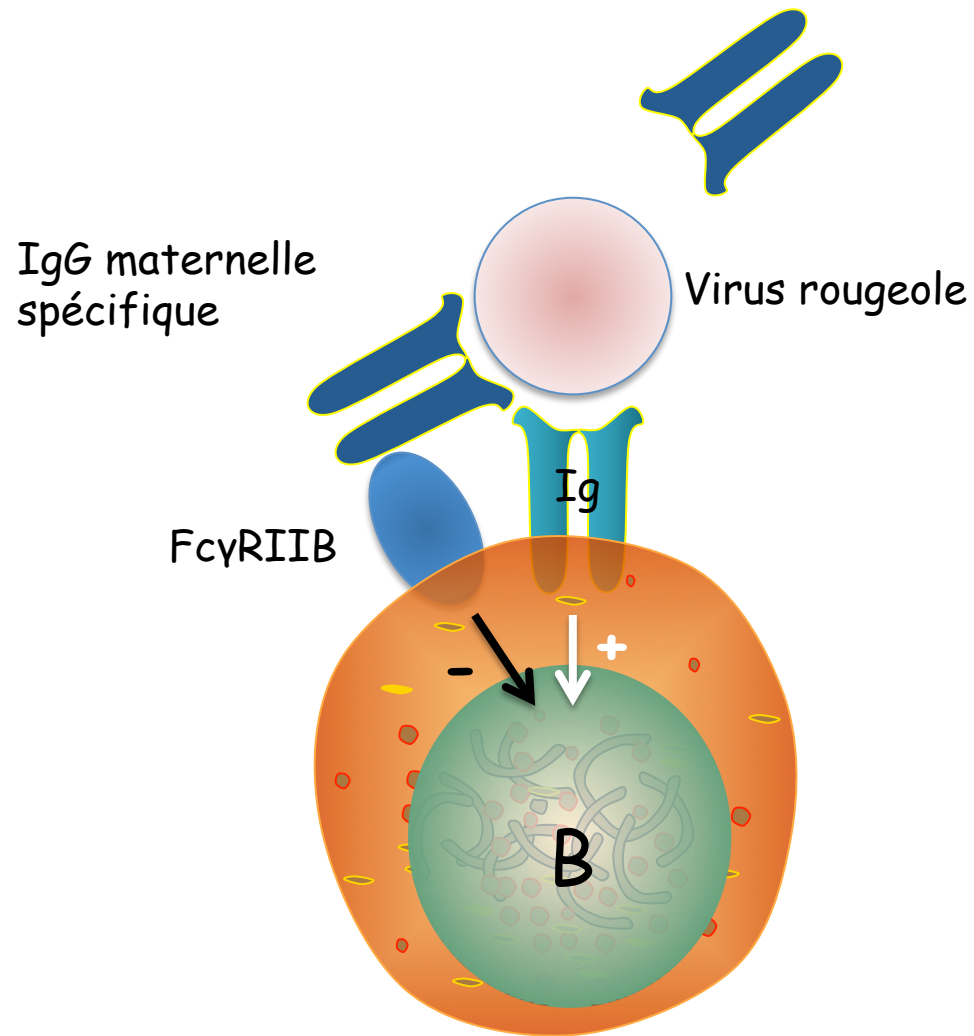
IgG sériques



Impact des anticorps maternels sur les réponses vaccinales du jeune enfant



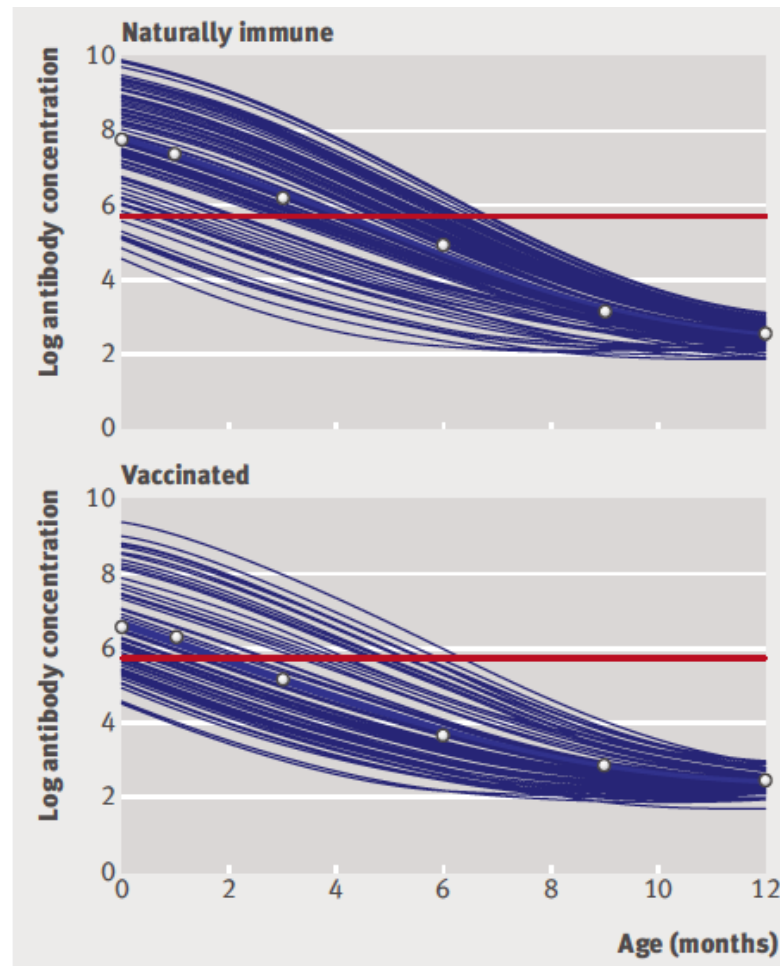
Inhibition de l'activation des lymphocytes B par les anticorps maternels chez le rat



D'après Kim, 2011

blood

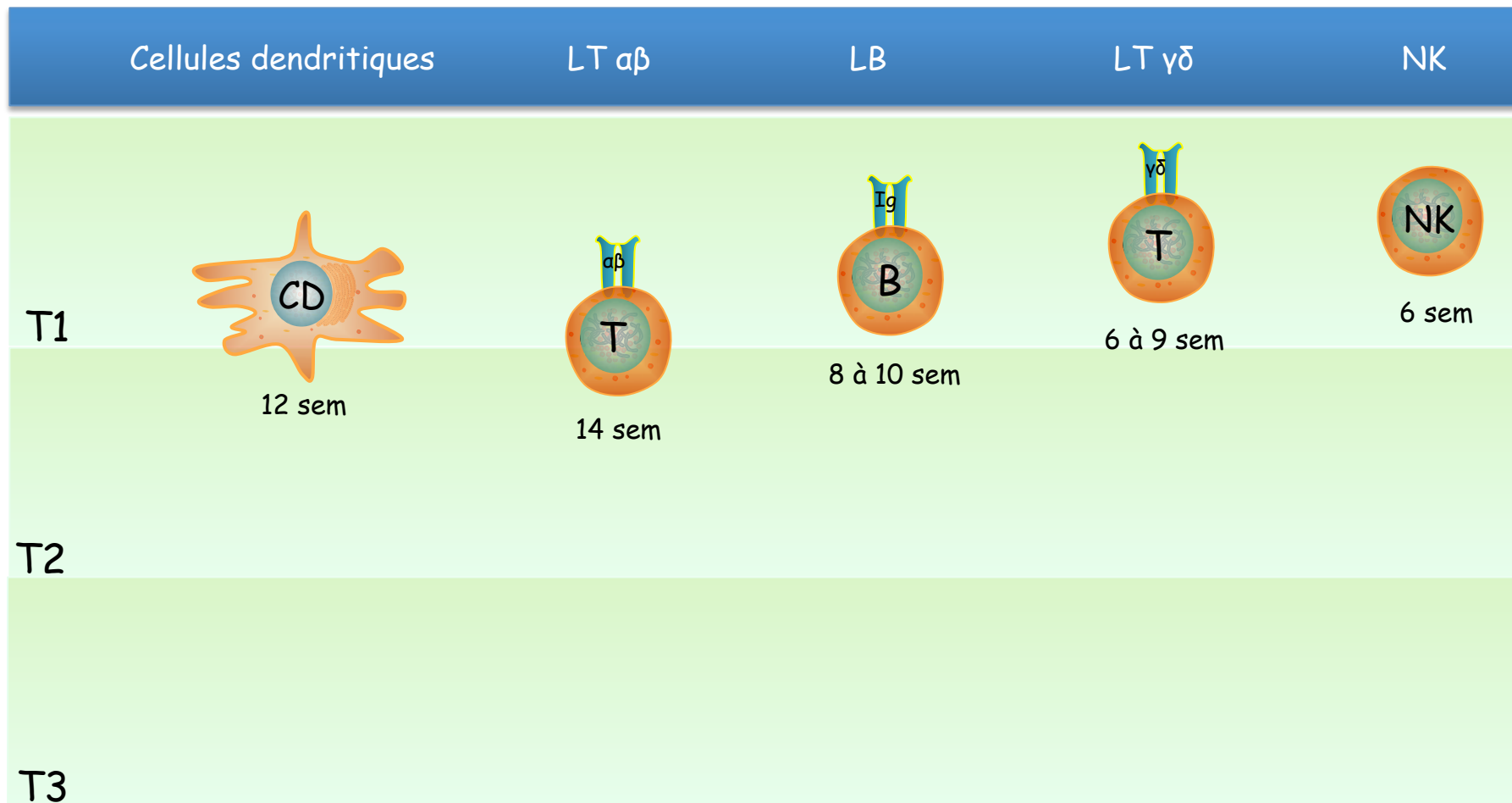
Déclin précoce des anticorps maternels anti-rougeoleux dans la contexte de la vaccination



Susceptibilité aux maladies infectieuses en début de vie

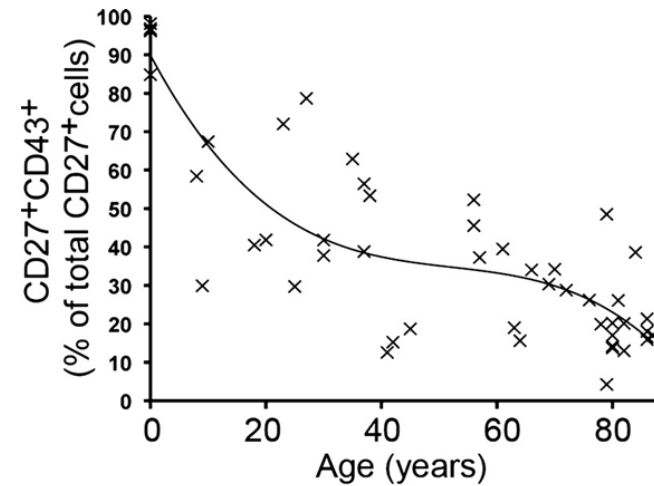
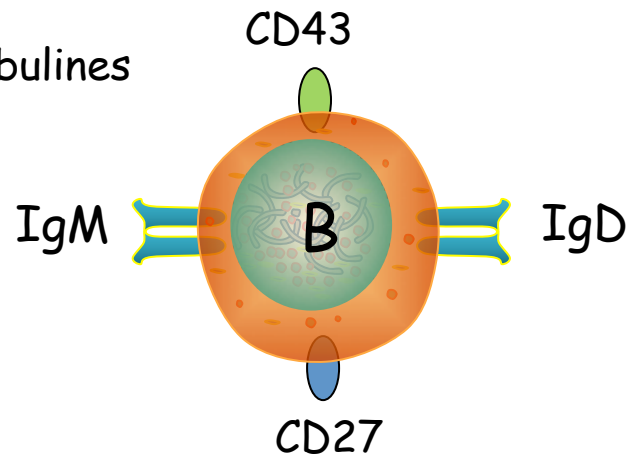
- Le jeune enfant est immunologiquement naïf
- Le système immunitaire du jeune enfant est immature
- Rôle des facteurs génétiques
- Influence de l'environnement in utero

Ontogénie du système immunitaire



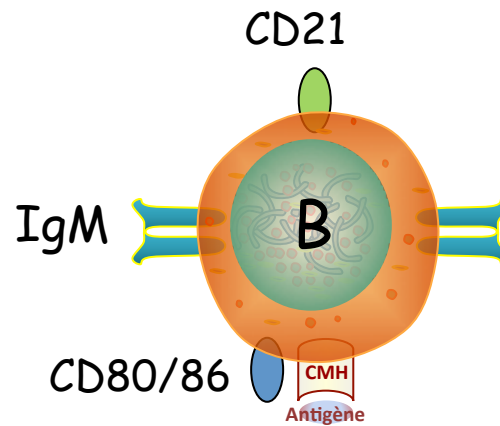
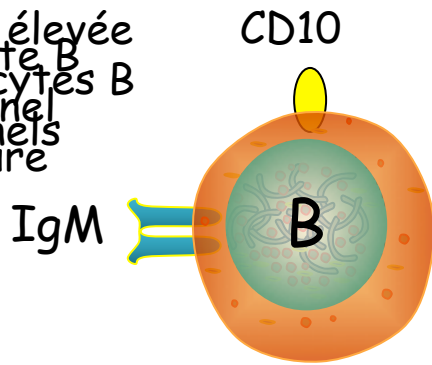
Biologie des lymphocytes B en début de vie

Lymphocytes B1
producteurs
d'immunoglobulines
naturelles

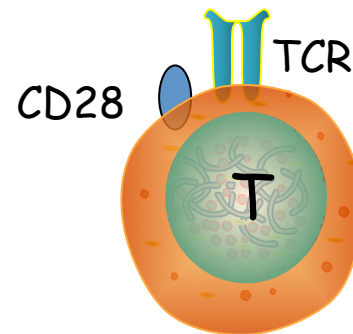


Biologie des lymphocytes B en début de vie

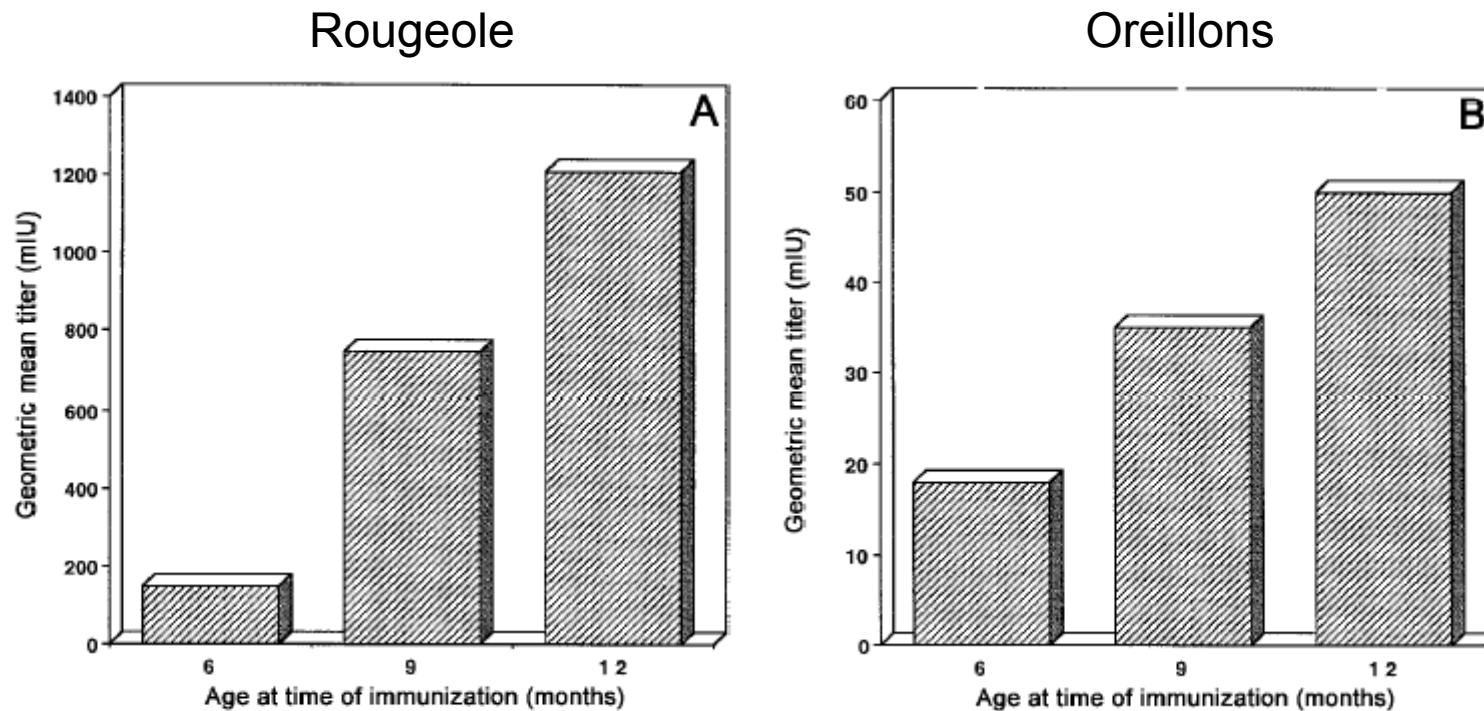
Fréquence élevée
de lymphocytes B
transitionnels
ou immature



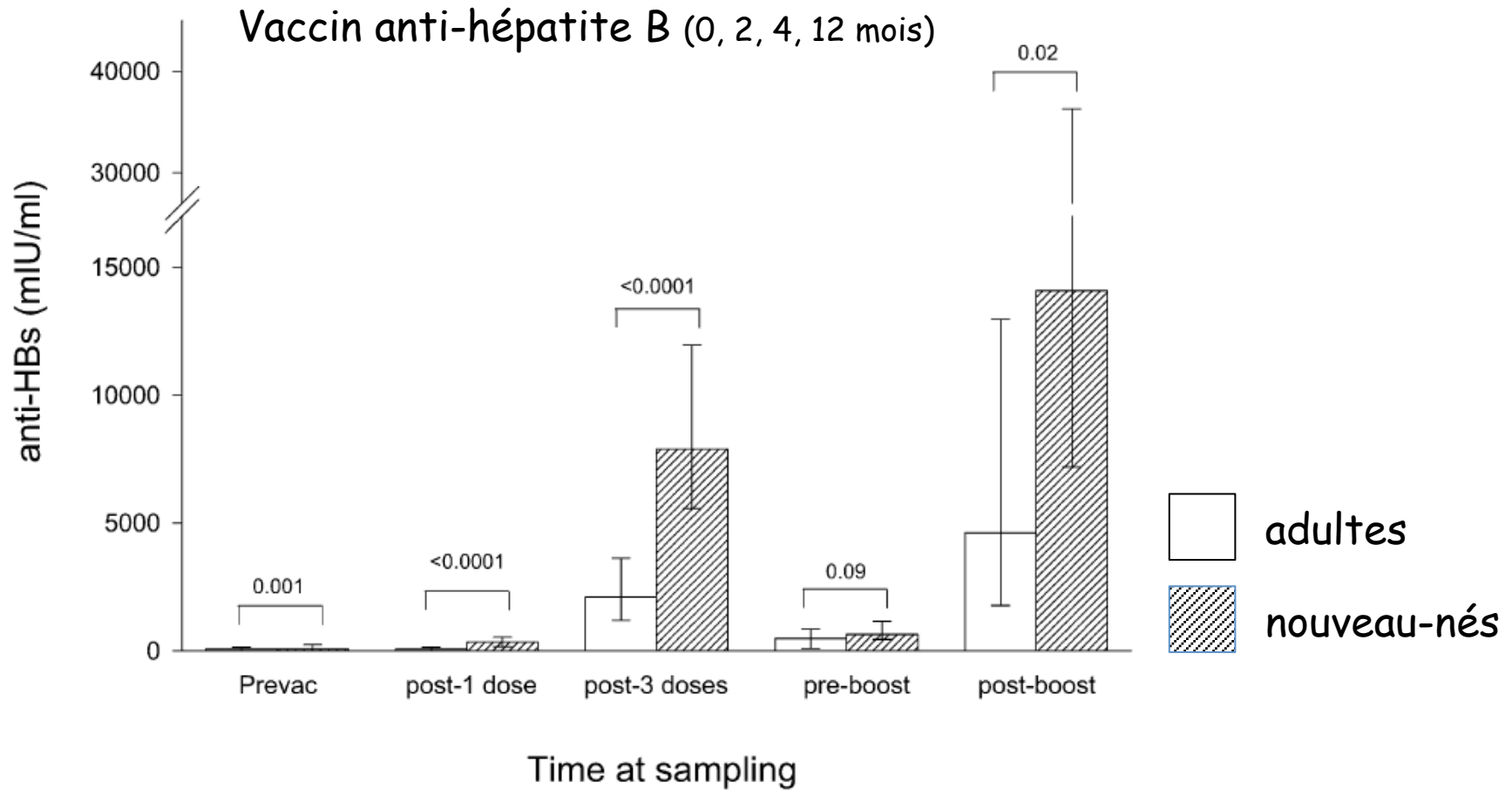
Expression faible de
maturation récepteurs au
complément et de
molécules
co-stimulatrices



Réponse des lymphocytes B aux antigènes protéiques en début de vie

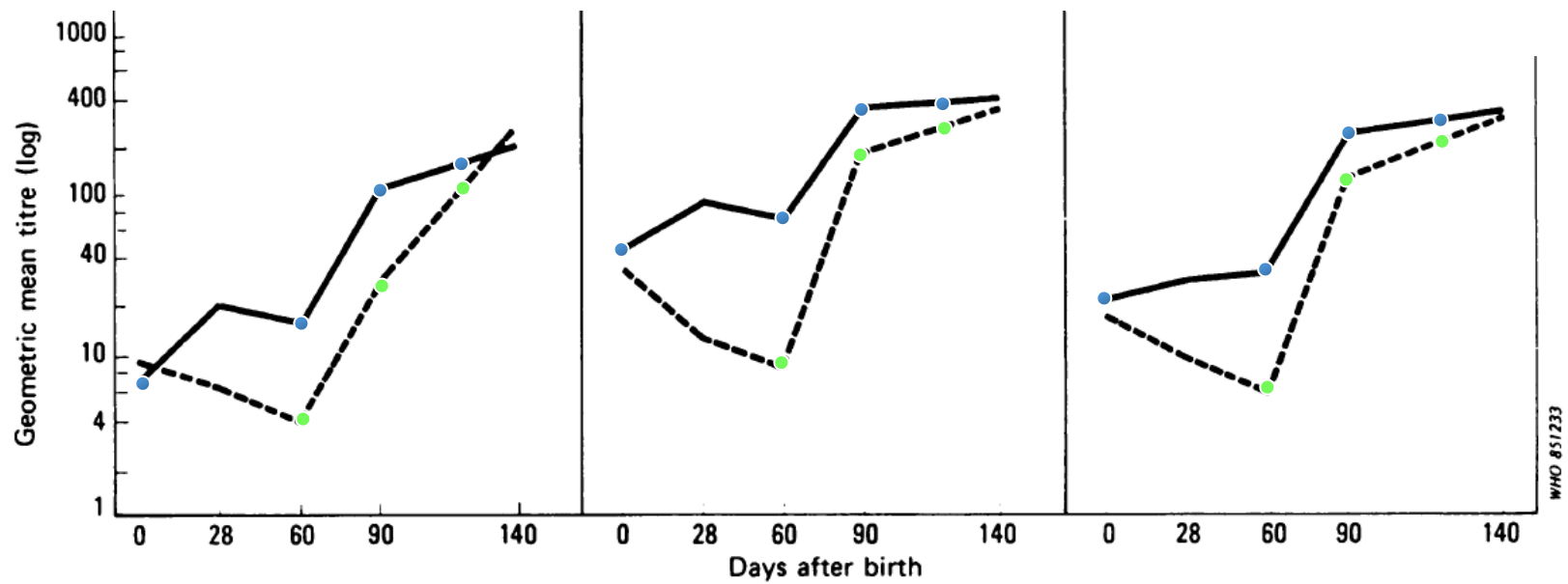


Vaccination néonatale contre l'hépatite B



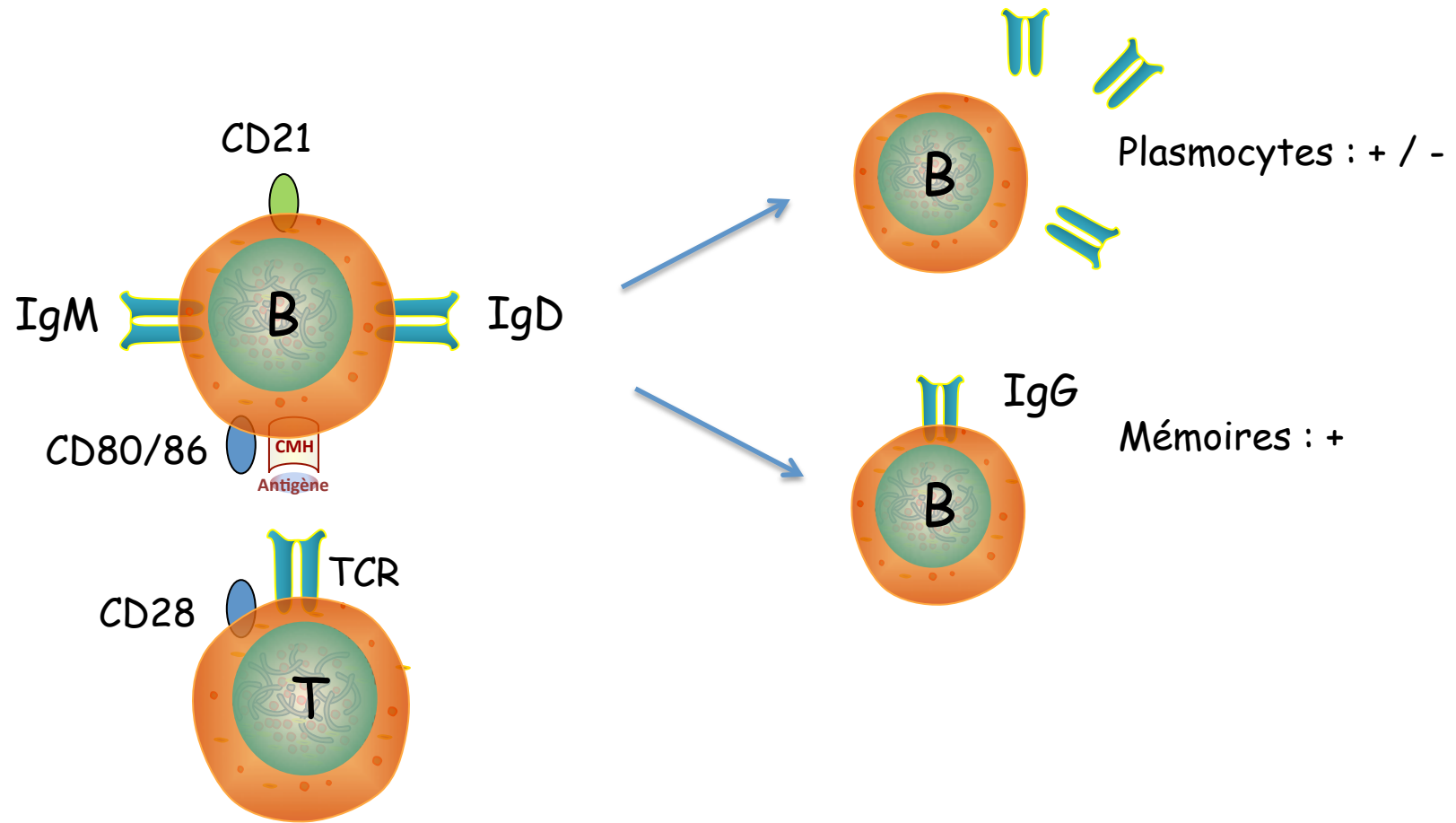
Vaccination néonatale contre la poliomyélite

Titres anticorps
neutralisants

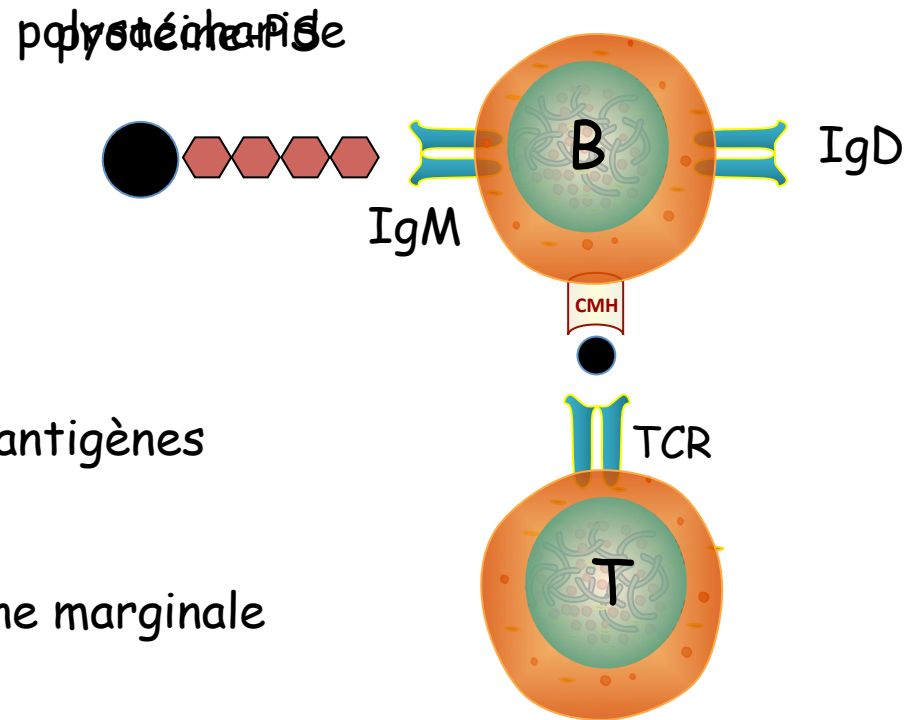
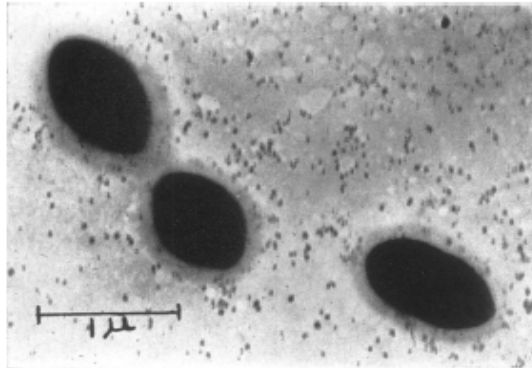


Vaccination: ——— J3, 60, 90, 120 ○
- - - - J60, 90, 120 ●

Réponse des lymphocytes B aux antigènes protéiques en début de vie



Réponse des lymphocytes B aux antigènes polysaccharidiques en début de vie

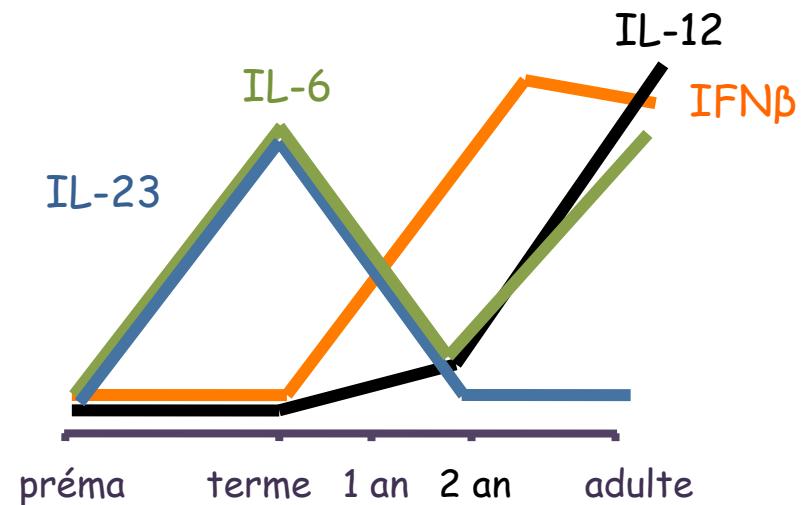
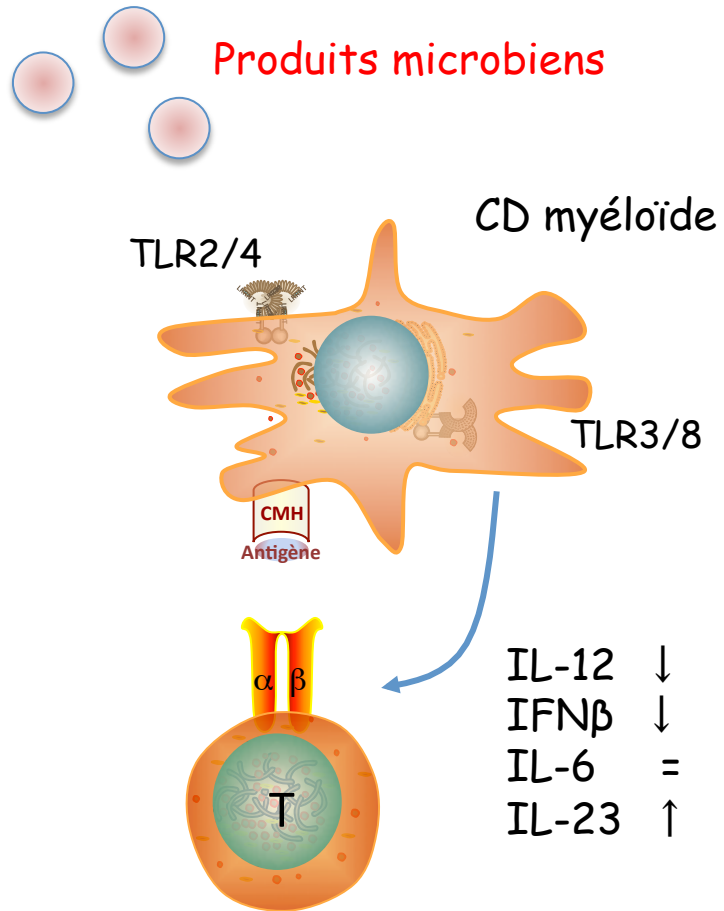


- Très faible réponse aux antigènes PS avant 18 mois
- Formation lente de la zone marginale de la rate
- Expression faible de récepteur au complément et aux facteurs activateurs des LB (BAFF, APRIL)

Biologie des lymphocytes T en début de vie

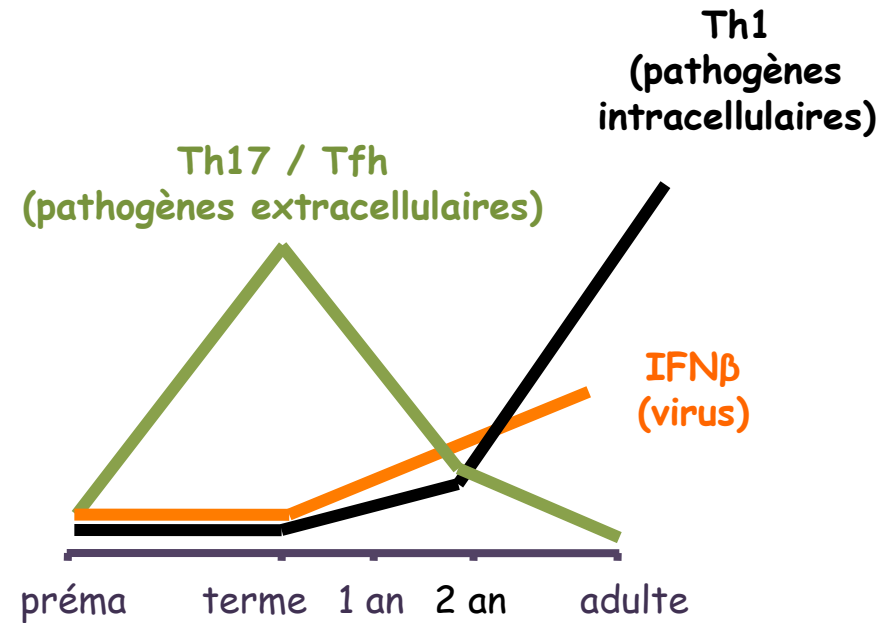
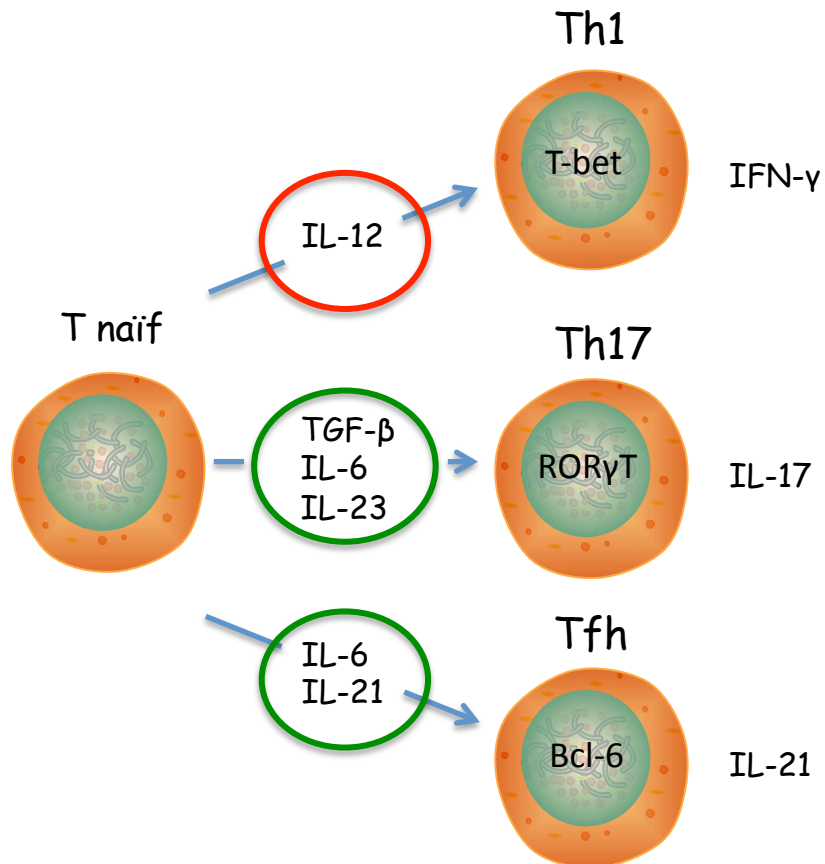
- Emigrants thymiques récents
- Modifications épigénétiques des gènes de cytokines
 - hyperméthylation promoteur IFN- γ
- Expression élevée de microRNA
 - miRNA 184 diminuant l'expression du facteur de transcription NFAT1

Biologie des cellules dendritiques en début de vie

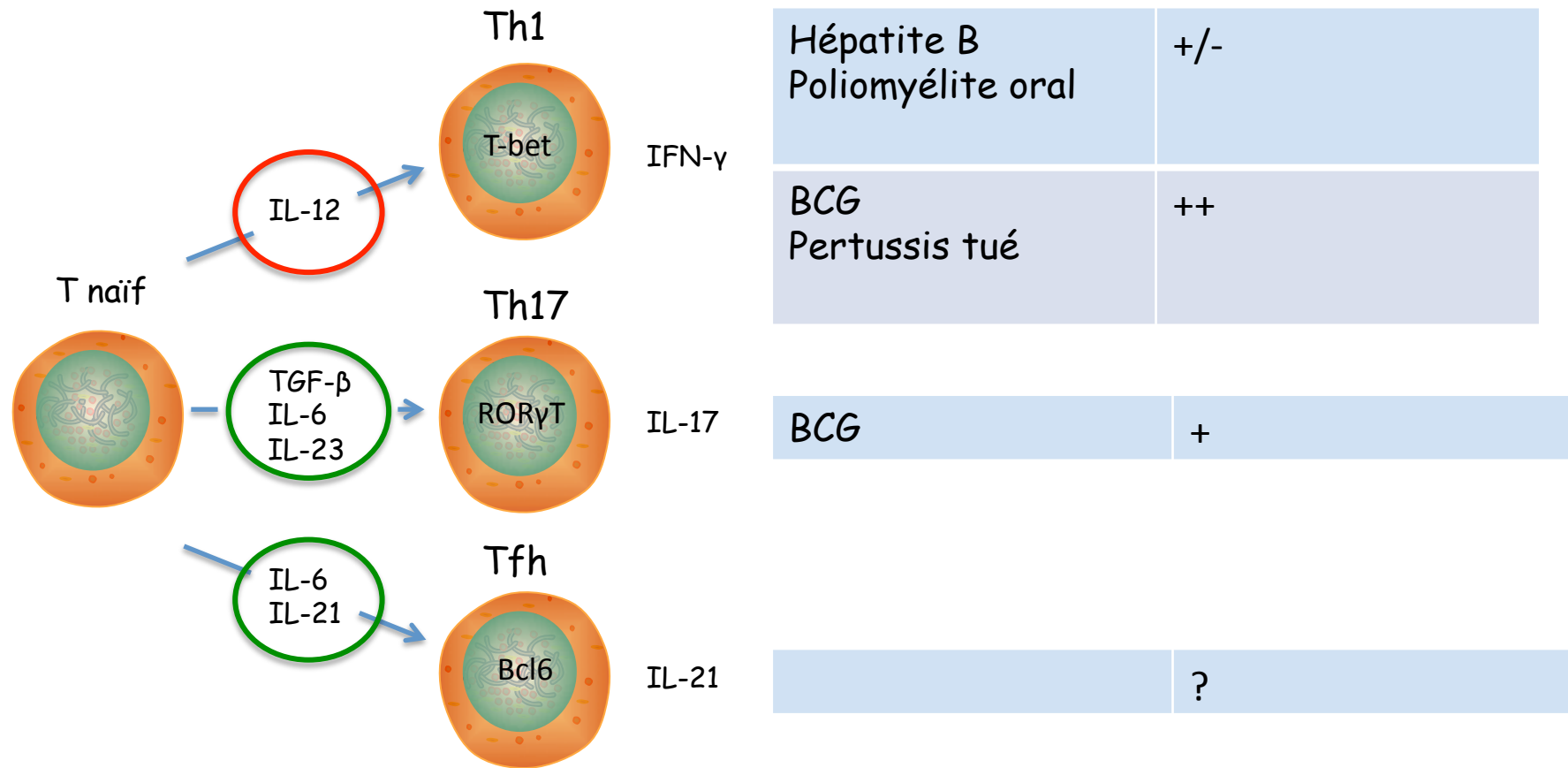


Courtesy Tobias Kollmann

Différenciation des lymphocytes T CD4 en début de vie

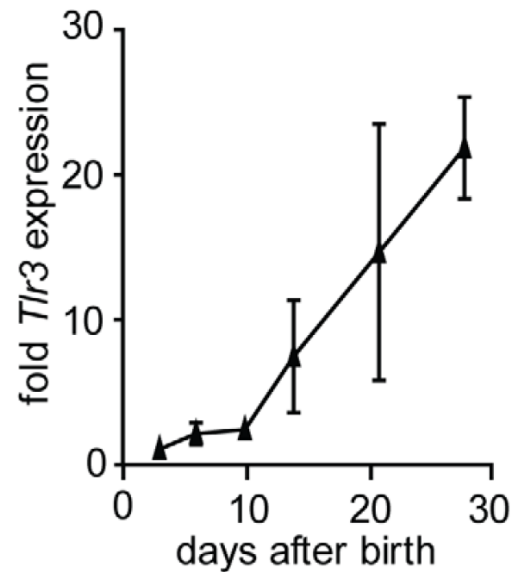


Réponse des lymphocytes T CD4 aux vaccins en début de vie

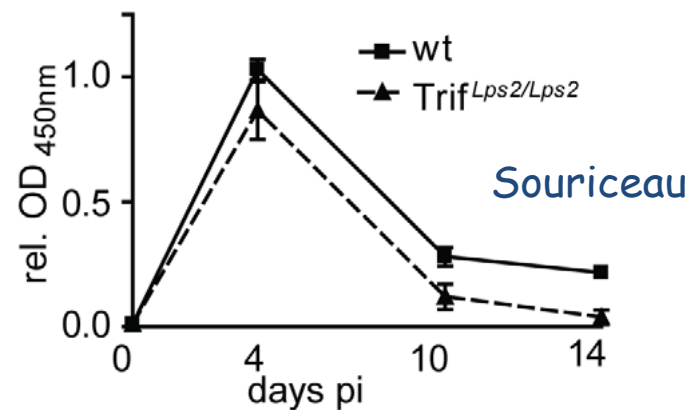
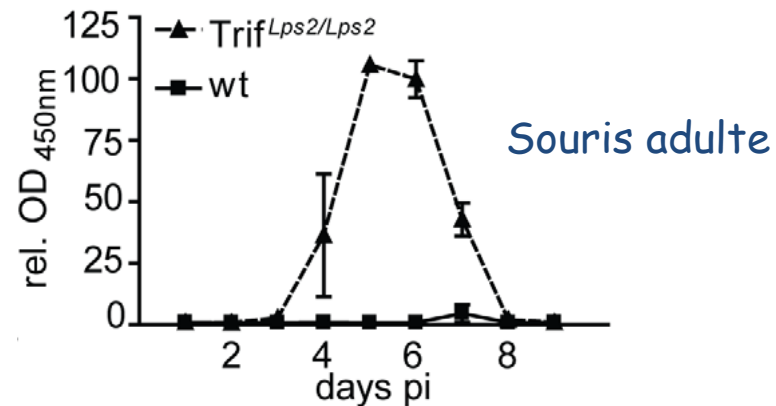


Expression de TLR3 par l'épithélium intestinal et susceptibilité du souriceau au rotavirus

Expression TLR3

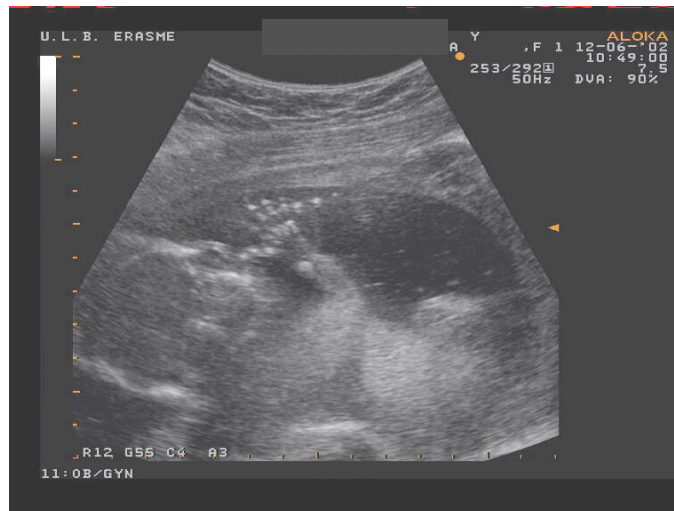


Excrétion virale

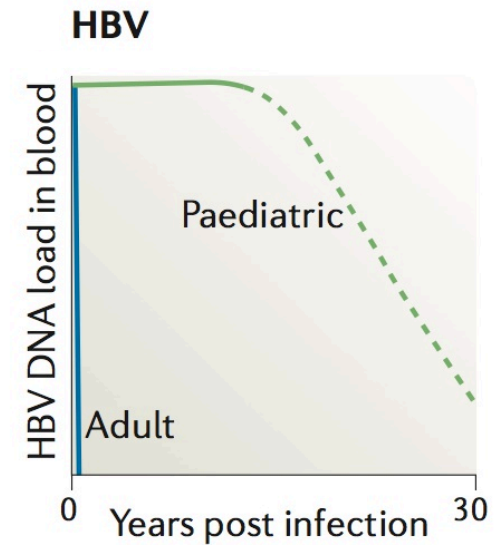
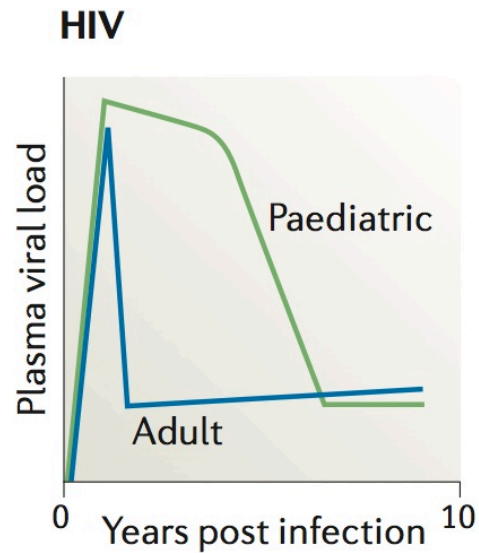
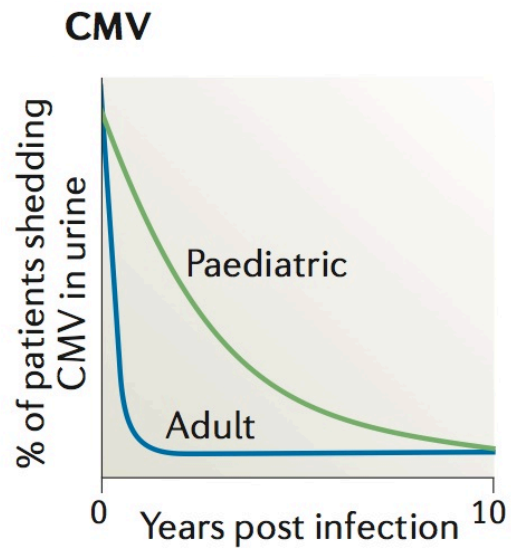


Infection congénitale par le cytomégalovirus

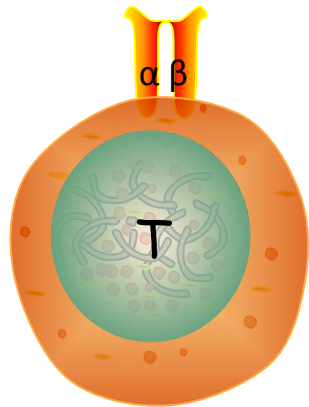
- 0.1 à 2% des naissances
- Complications sévères (20%): précoces: lésions cérébrales
retardées: surdité, retard mental
- Excrétion virale prolongée (urine, salive)



Contrôle des infections virales en début de vie

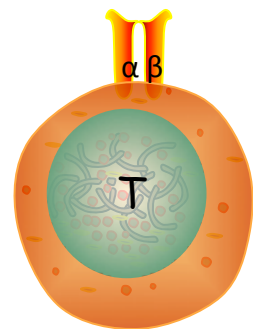


Réponse des lymphocytes T à l'infection congénitale par le CMV

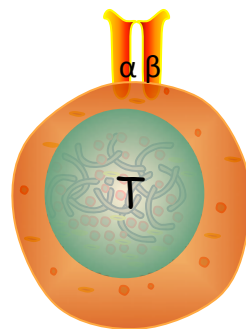


- Grandes expansions clonales
- Différenciation en cellules effectrices
- CD4: transcriptome de lymphocytes Th1
- CD4 et CD8: production de molécules cytolytiques

Epuisement fonctionnel des lymphocytes T fœtaux



LT maternels



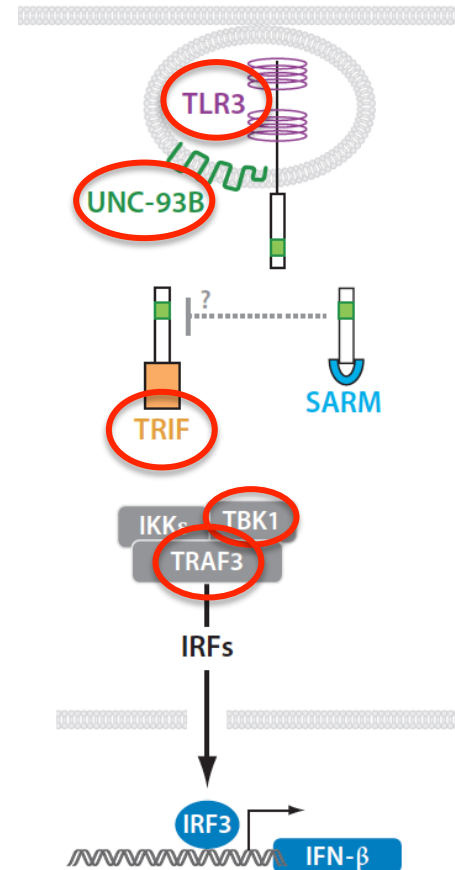
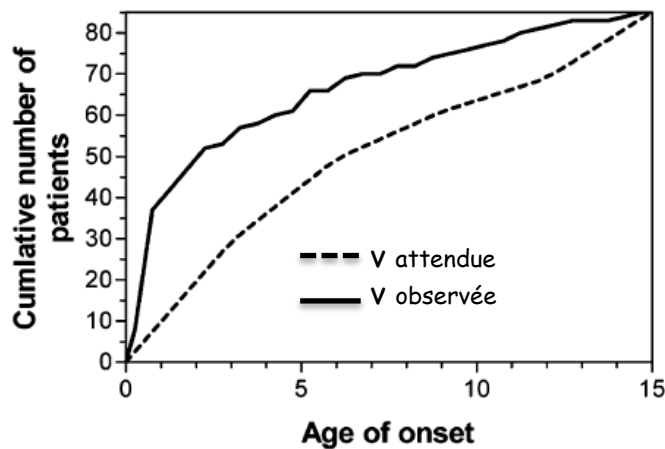
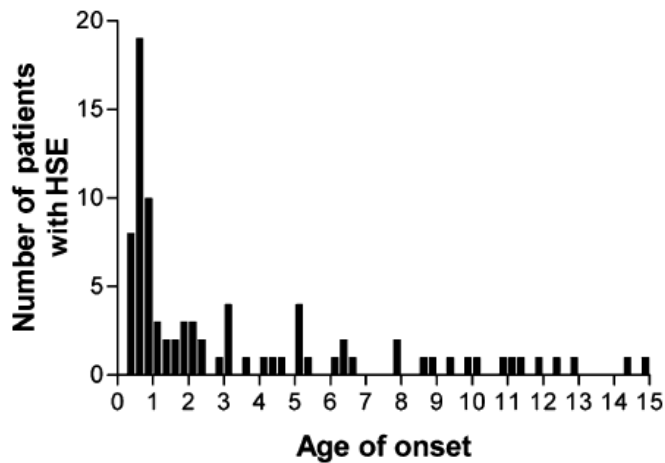
LT foetaux

- Faible production cytokines antivirales
- Faible expression molécules signalisation TCR

Susceptibilité aux maladies infectieuses en début de vie

- Le jeune enfant est immunologiquement naïf
- Le système immunitaire du jeune enfant est immature
- Rôle des facteurs génétiques
- Influence de l'environnement in utero

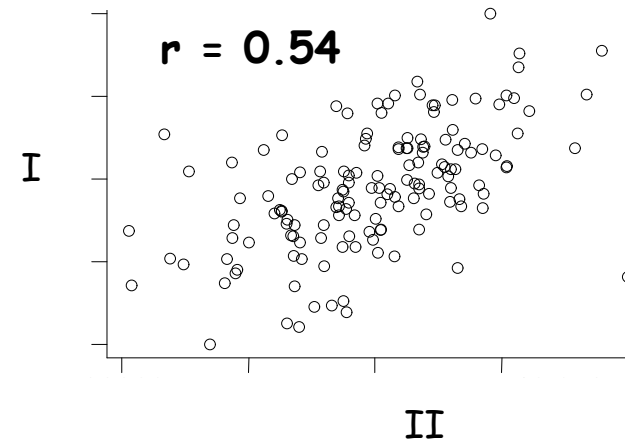
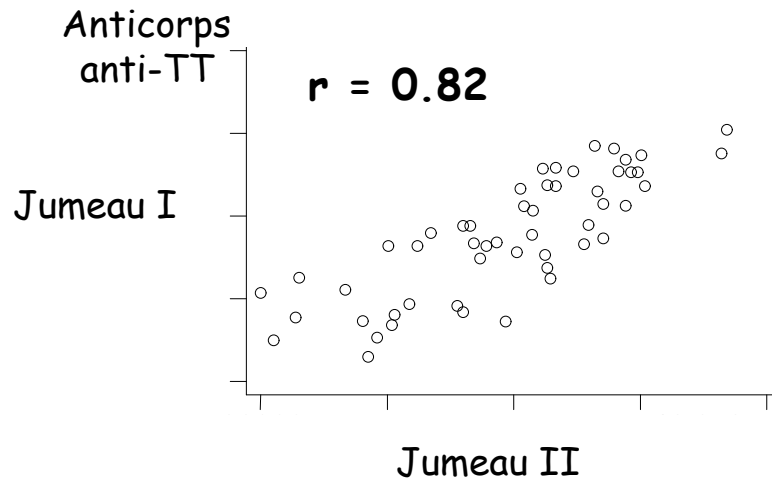
Susceptibilité génétique à l'encéphalite herpétique chez le jeune enfant



Rôle des facteurs génétiques dans le contrôle des réponses vaccinales

Jumeaux monozygotes

dizygotes

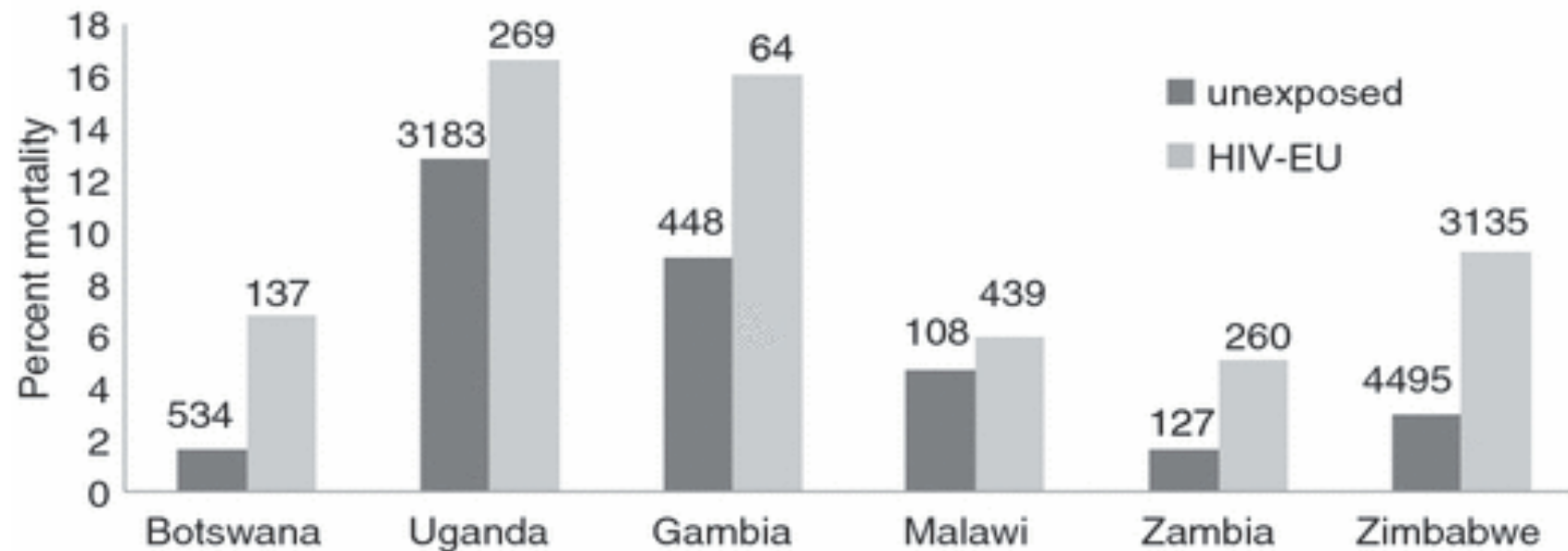


	r_{MZ}	r_{DZ}	Héritabilité
Anticorps 5 mois	0.82	0.54	56%
Anticorps 12 mois	0.67	0.56	22%

Susceptibilité aux maladies infectieuses en début de vie

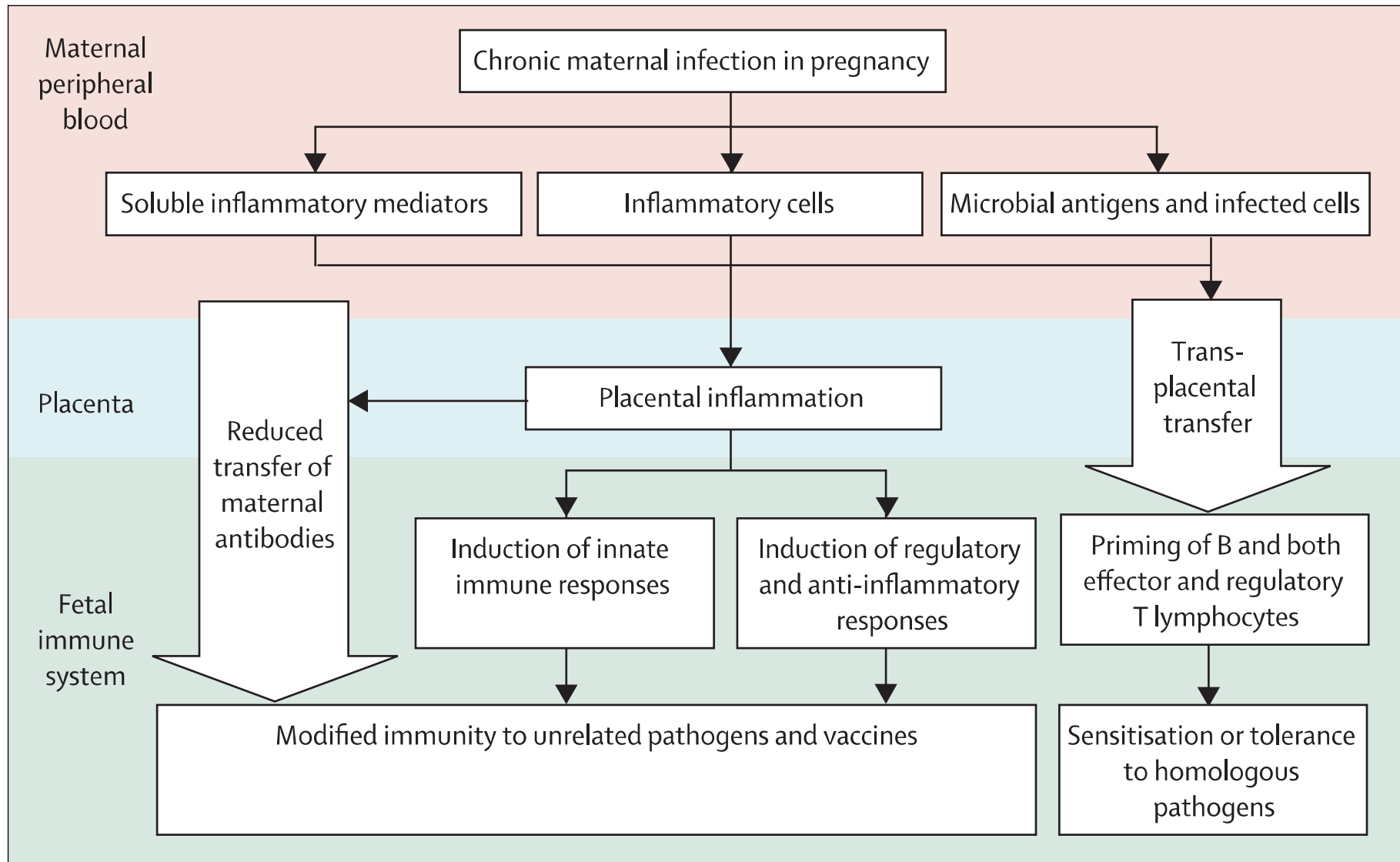
- Le jeune enfant est immunologiquement naïf
- Le système immunitaire du jeune enfant est immature
- Rôle des facteurs génétiques
- Influence de l'environnement in utero

Mortalité des enfants exposés au VIH et non infectés en Afrique



Impact des infections maternelles chroniques sur l'immunité du jeune enfant

- Susceptibilité aux infections homologues :
 - Augmentée: filariose, paludisme (multipares)
 - Réduite: paludisme (primipares)
- Sensibilisation immune : VIH, paludisme, helminthiase, trypanosomiase
- Réponses vaccinales :
 - Diminuées: filariose (BCG, Hib)
 - Augmentée: trypanosomiase (BCG)
- Transfert anticorps maternels réduit : VIH, paludisme



Immunité du jeune enfant

- Le jeune enfant hérite de la mémoire immunologique de sa mère
- Le système immunitaire du jeune enfant n'est pas immature mais fonctionne suivant des principes incomplètement élucidés
- L'immunité du jeune enfant s'établit dès la vie fœtale sous l'influence de facteurs génétiques et environnementaux

Collaborateurs

MRC The Gambia

Steve Kaye

David Miles

Melanie Newport

Martin Ota

Marianne van der Sande

Johan Vekemans

Hilton Whittle

WIMM Oxford

Victor Appay

Nicolas Dulphy

Andrew McMichael

Sarah Rowland-Jones

Institute for Medical Immunology

Pierre Antoine

Nicolas Dauby

Ariane Huygens

Sandra Lecomte

Véronique Ollislagers

Joelle Renneson

David Vermijlen

Hôpital Erasme

Catherine Donner

Corinne Liesnard

Hôpital Saint-Pierre

Tessa Goetghebuer

Marie Tackoen

Jack Levy

Michel Van Rysselberge

