

# Immunité innée et acquise en période néonatale

3

## Innate and acquired immunity in neonates

Ghislaine Sterkers

Laboratoire d'immunologie, hôpital Robert-Debré, 48, boulevard

Sérurier, 75019 Paris, France

mail : ghislaine.sterkers@rdb.aphp.fr

### Résumé

La naissance est une période de transition entre l'environnement stérile de la vie intra-utérine et le monde extérieur, exposant l'enfant à une myriade d'antigènes. Le nouveau-né est caractérisé par un déficit physiologique de l'immunité innée et de l'immunité adaptative. Cette situation prévient des réponses inflammatoires excessives tout en assurant l'acquisition d'une tolérance à l'égard de la flore probiotique et des antigènes alimentaires ; mais elle entraîne un risque infectieux, responsable de quatre millions de décès par an dans le monde. Les déficits de l'immunité innée concernent les fonctions phagocytaires, le système du complément, les réponses cytokiniques et l'activité fonctionnelle des lymphocytes *natural killers* (NK). Les déficits de l'immunité adaptative concernent les réponses anticorps chez le nouveau-né qui sont partiellement compensées par le transfert transplacentaire des anticorps maternels à partir de la 32<sup>e</sup> semaine de gestation. Le déficit de l'immunité cellulaire est associé à un risque infectieux vis-à-vis principalement des pathogènes à réplication intracellulaire, ce qui explique la sévérité des infections par les virus, en particulier du groupe herpès. Conséquence de l'immaturité immunitaire, l'efficacité de nombreux vaccins en période néonatale est limitée. L'immunodéficience globale s'accompagne d'une incidence élevée de manifestations immunopathologiques dont les fœtopathies à CMV et les entérocolites ulcéro-nécrosantes sont des exemples. Enfin, l'immunodéficience physiologique expose au risque de sous-diagnostiquer les déficits immunitaires congénitaux.

---

**Mots clés** : Immunité ; Immaturité immunitaire néonatale ; Immunité humorale et cellulaire ; Anticorps ; Immunité innée ; Vaccination

### Abstract

An acute transition from normally sterile intra-uterine environment to a world containing a myriad of antigens occurs at birth. Deficiency in both innate and adaptative immune responses in neonates likely creates conditions favourable for preventing exacerbated inflammatory reactions and for acquisition of tolerance to food antigens and probiotic flora. As a consequence, neonates are at high risk of overwhelming infections that are

responsible for more than four millions deaths per year in the world. Among components of the innate compartment, deficiency in phagocytic functions, complement protein levels, cytokine responses and natural-killer cell functions are well described. With regard to adaptative immunity, deficient antibody responses are partly compensated by maternal immunoglobulin transfer which starts at 32 weeks of gestation. Alteration of cellular immunity is responsible for severity of infections mostly involving intracellular pathogens among which severity of herpes virus infection is an emblematic example. Poor responses to most vaccines limit their usage in neonates. Protection can be optimized by maternal antibody transfer following mother vaccination during pregnancy. Paradoxically, immunopathology related to infection – such as CMV foetopathy and necrotizing enterocolitis – is exacerbated in early life. In the context of physiological alteration of immunity, inherited pathological immune deficiencies may be misdiagnosed in neonates.

---

**Keywords:** Immunity; Innate and adaptative immune responses; Immune deficiency; Antibodies; Vaccination

## 3.1 Immunité innée

### 3.1.1 Barrières cutané-muqueuses

Dans la période postnatale précoce, l'exposition à l'environnement extra-utérin entraîne une réorganisation fonctionnelle des épithéliums cutané-muqueux. L'acidification et le développement de la couche cornée de la peau, précoces chez le nouveau-né à terme, sont retardés chez le prématuré, favorisant les infections percutanées. La fragilité du revêtement cutané est partiellement compensée par des substances à activité antimicrobienne contenues dans le vernix caseosa et la sécrétion de  $\beta$ -défensines en concentration supérieure à l'adulte. Dans les jours qui suivent la naissance, la flore commensale cutané-muqueuse se met en place. L'exposition à cet environnement microbien cutané et intestinal favorise la maturation du système immunitaire [1].

### 3.1.2 Immunité innée

L'immunité innée intervient dès la naissance, indépendamment des antigènes et de l'immunité adaptative, avec de nombreuses interactions entre les deux. Elle constitue la première ligne de défense du système immunitaire. Outre les cellules épithéliales cutané-muqueuses, de multiples composants de l'immunité innée sont quantitativement et/ou qualitativement déficients chez le nouveau-né comparativement à l'adulte [2] : système du complément, protéines et peptides à activité antimicrobienne (APP, *antimicrobial proteins and peptides*) – dont les taux sont inférieurs à ceux de l'adulte – cellules du système phagocytaire (neutrophiles, monocytes/macrophages et cellules dendritiques) et lymphocytes *natural killers* (NK). Les faibles concentrations de complément et d'AAP favorisent les infections par des pathogènes à réplication extracellulaire [3,4]. La concentration des neutrophiles (PN) dans la circulation est normale, voire augmentée les premiers jours de vie, par rapport à l'adulte. La moindre capacité de mobilisation des PN à partir des réserves médullaires est plus prolongée, responsable de neutropénies au cours des infections bactériennes sévères et contrastant avec les hyperleucocytoses à

PN observées chez l'adulte [5]. Bien qu'un effet bénéfique de transfusions de granulocytes ait été rapporté [6], les difficultés à obtenir des produits sanguins histocompatibles et les effets adverses de ces transfusions limitent leur utilisation. L'administration de facteurs stimulant leur production et leur libération par la moelle dont le GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) n'a pas fait la preuve de son efficacité clinique malgré un réel effet sur le nombre de PN [7]. À ce déficit quantitatif, s'ajoute une moindre efficacité fonctionnelle en termes de phagocytose et d'activité bactéricide. Les PN jouent un rôle essentiel dans les défenses contre des pathogènes à réplication extracellulaire ; leurs altérations qualitatives participent à la susceptibilité particulière des nouveau-nés aux infections à staphylocoques, streptocoques et bacilles Gram négatif.

Les défenses de l'immunité innée ciblant les pathogènes à réplication intracellulaire (en particulier les virus) font appel aux lymphocytes NK qui ont la capacité de tuer naturellement les cellules infectées par des virus. Le nombre de lymphocytes NK chez le nouveau-né est normal ; toutefois, leur activité fonctionnelle est diminuée de 50 % comparativement à celle de l'adulte [8].

### **3.1.3 Les récepteurs de type Toll (Toll-Like récepteurs, TLR) à l'interface de l'immunité innée et de l'immunité adaptative**

L'identification récente des récepteurs de type TLR a permis une meilleure compréhension des interactions entre immunités innée et adaptative et a constitué une avancée majeure en immunologie [9]. Les TLR sont exprimés à la surface des cellules épithéliales et des cellules présentatrices d'antigène (CPA). Ils interagissent avec des structures conservatives des pathogènes. L'activation et la différenciation des CPA aboutissent à l'amplification de leurs fonctions de présentation d'antigène et de sécrétion de cytokines. Il existe, chez le nouveau-né une atténuation globale des réponses via les TLR par rapport à l'adulte. Ainsi, l'activation des TLR 2, 3 et 9 – impliqués dans les réponses immunitaires contre les virus et les pathogènes à réplication intracellulaire – entraîne, chez le nouveau-né, une production moindre des interférons de type I ( $\alpha$  et  $\beta$ ) (Tableau 3.1).

Les réponses cytokiniques pro-inflammatoires (IL12, TNF $\alpha$ , IL8 et IL1 $\beta$ ) des CPA au lipopolysaccharide (LPS) des germes encapsulés sont également déficitaires [10,11]. Les nouveau-nés à terme compensent partiellement ce déficit par une sécrétion d'IL23 à des taux physiologiques [8] alors que les prématurés en sont, en revanche, profondément déficients. Cette situation contribue à la diminution des réponses immunitaires impliquées dans les défenses contre des germes à réplication intracellulaire et participant à l'intégrité des barrières muqueuses ; ces réponses sont relativement peu altérées chez les prématurés.

## **3.2 Immunité humorale adaptative**

### **3.2.1 Immunité humorale vis-à-vis d'antigènes protéiques**

L'immunité adaptative constitue la deuxième ligne de défense. Elle est déclenchée par les antigènes et conduit à l'activation sélective des lymphocytes B et T spécifiques des antigènes auxquels les individus sont exposés, ce qui induit une protection

**Tableau 3.1 Déficit global de l'immunité à la naissance, d'après Turvey et Broide [12]**

Barrières anatomiques et physiologiques	Immunité innée	Immunité adaptative
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peau               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prématuré ++</li> </ul> </li> <li>• Poumons               <ul style="list-style-type: none"> <li>- clearance ciliaire faible</li> </ul> </li> <li>• Estomac               <ul style="list-style-type: none"> <li>- pH gastrique alcalin</li> <li>- absence de destruction microbienne</li> </ul> </li> <li>• Larmes et salive               <ul style="list-style-type: none"> <li>- faible concentration de lysozyme</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Niveau cellulaire</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- réduction activité fonctionnelle macrophages, lymphocytes NK</li> <li>- défaut de signalisation TLR 2, 4, 9</li> </ul> </li> <li>• <b>Niveau humoral</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ac d'origine maternelle, à partir de 32 SA</li> <li>• taux bas de                   <ul style="list-style-type: none"> <li>- LPS ; AMP ; MBL</li> <li>- Complément (CH 50 = 50 %)</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Niveau cellulaire</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- diminution des réponses T cytokiniques</li> </ul> </li> <li>• <b>Niveau humoral</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- diminution de la réponse anticorps</li> <li>- implication sur calendrier vaccinal</li> </ul> </li> </ul>

Abréviations : TLR : Toll-like-receptors ; LPS : lipopolysaccharide ; AMP : antimicrobial peptides ; MBL : mannose binding lectin ; Ac : anticorps ; SA : semaines d'aménorrhée

dont le mécanisme est à la base des vaccinations. L'immunité adaptative humorale est associée à la sécrétion d'immunoglobulines (Ig) par les lymphocytes B et l'immunité adaptative cellulaire dépend des lymphocytes T-CD4, appelés « helper » (Th) et des lymphocytes T-CD8, appelés cytotoxiques (CTL). Un déficit congénital de tous les constituants de l'immunité adaptative est responsable à la fois de la sévérité des infections et de la faible efficacité de la plupart des vaccins [13].

Les réponses anticorps (Ac) sont déficientes chez le nouveau-né. Leur production, en cas d'infection, est retardée, moins intense et plus courte que chez l'adulte. Les sous-classes d'IgG ont une distribution distincte avec un déficit prédominant en IgG2. Les affinités et diverses spécificités des Ig sont également moindres. Ce déficit de l'immunité humorale explique également la susceptibilité particulière aux infections et l'inefficacité de la plupart des vaccins [14]. À la naissance, les IgG sont d'origine maternelle. Leur transfert débute dès la 13<sup>e</sup> semaine de la gestation avec un accroissement continu de la 17<sup>e</sup> à la 41<sup>e</sup> semaine de gestation. Le taux est 5 % à 10 % du taux maternel à 17–22 semaines, 50 % à 28–32 semaines et excède généralement de 20 % à 30 % le taux maternel à terme. La protection par les Ac maternels est diminuée, voire absente chez les prématurés ; l'intensité du déficit est inversement corrélée à l'âge gestationnel. Ces Ac apportent une protection passive aux nouveau-nés et aux nourrissons au cours des 6 premiers mois de vie. La durée de cette immunité passive dépend de celle des IgG et est sélective, protégeant l'enfant uniquement contre des pathogènes vis-à-vis desquels la mère est elle-même immunisée. Lorsque le taux d'IgG maternelles est anormalement élevé, leur concentration chez le nouveau-né est inférieure à celle de sa mère. Cette observation a été rapportée pour les Ac spécifiques du virus *Herpes simplex*, les antigènes tétaniques, et ceux de *Streptococcus pneumoniae* [15].

L'allaitement maternel, par le biais des Ig contenues dans le lait, prolonge cette protection en apportant non seulement des IgG mais également des IgA dont le déficit est profond en période néonatale ; il contribue ainsi à assurer une protection muqueuse.

Le déficit intrinsèque des réponses vaccinales des nouveau-nés est majoré par la présence d'Ac maternels mais une augmentation des doses antigéniques est en règle générale suffisante pour compenser cet effet négatif. Les nouveau-nés de mères vaccinées contre la grippe ont une probabilité moindre de 45 % à 48 % d'être hospitalisés pour infection grippale que les nouveau-nés de mères non vaccinées [16]. La vaccination maternelle contre *Bordetella pertussis* protège également leur nouveau-né contre la coqueluche. Aujourd'hui, les vaccinations au cours de la grossesse contre le tétanos, la grippe et la coqueluche sont recommandées (stratégie du *cocooning*). De nouveaux vaccins destinés aux femmes enceintes contre le streptocoque B et le virus respiratoire syncytial sont en cours de développement [17].

### **3.2.2 Immunité humorale vis-à-vis d'antigènes polysaccharidiques**

Les réponses T-indépendantes (TI) sont dirigées contre des antigènes de deux types. Les TI-1 induisent la prolifération et la différenciation des lymphocytes B chez les nouveau-nés comme chez les adultes. Les TI-2 n'induisent des réponses qu'après l'âge de 2 ans. Les TI-2 incluent les réponses au LPS composant de la paroi de certaines bactéries dont *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitis* et *Haemophilus influenzae*, expliquant la grande susceptibilité des nouveau-nés à ces infections [18].

### **3.2.3 Particularité des réponses cytokiniques chez le nouveau-né**

Alors que les réponses Ac jouent un rôle déterminant dans la protection contre des pathogènes à réplication extracellulaire, les réponses cellulaires TCD4, en particulier T helper1 (Th1), et TCD8 ont un rôle critique dans les infections par des pathogènes à réplication intracellulaire. Dans ces infections, les Ac neutralisants ne servent en effet que d'appoint en s'opposant à la pénétration des pathogènes dans les cellules cibles. Le déficit des réponses cytokiniques (IFN $\gamma$  principalement) et/ou proliférative ex vivo des T CD4 est attribué au déficit fonctionnel des CPA et à des facteurs intrinsèques dont l'hyperméthylation du promoteur proximal du gène de l'IFN $\gamma$ . CD40L, une molécule d'activation impliquée à la fois dans les réponses Ac et cellulaires, est également exprimée de façon réduite par les CD4 du nouveau-né [19].

Les T helper sont séparés en Th1 et Th2 [20]. Les Th1 sécrètent de l'IFN $\gamma$  et sont impliqués dans les défenses contre des pathogènes à réplication intracellulaire. Les Th2 sécrètent de l'IL4 et de l'IL13 et participent aux réponses immunes dirigées contre les parasites ; ils sont également responsables des réactions allergiques. Il existerait une déviation des réponses néonatales en faveur d'un profil Th2 [21]. Des virus tels que les VIH, CMV, HSV2 et VRS et certaines bactéries à réplication intracellulaire dont *Mycobacterium tuberculosis* sont responsables d'infections plus sévères et/ou plus rapidement évolutives chez les nouveau-nés comparativement aux adultes [22]. 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 (Chapitre 12). Dans les fœtopathies à CMV, les réponses IL2

et  $\text{IFN}\gamma$  des TCD4 sont diminuées. Chez les nouveau-nés, contrairement à l'adulte, l'infection herpétique est grave. Ces particularités cliniques sont à rapprocher des particularités immunologiques [23].

La tuberculose congénitale et la primo-infection tuberculeuse postnatale ont un risque accru de progression vers une tuberculose maladie. Une diminution des réponses d'hypersensibilité retardée est suggérée par la négativité de tests cutanés chez une proportion importante (jusqu'à 40 %) des nouveau-nés infectés. Toutefois, les réponses vaccinales à la naissance induisent une puissante réponse Th1 au BCG [24] associée à une protection contre les formes disséminées des tuberculoses maladies [25].

### 3.2.4 Ontogenèse des lymphocytes T régulateurs

Une sous-population lymphocytaire T CD4 d'origine thymique joue un rôle critique dans la régulation des réponses immunitaires. Ces CD4 régulateurs (T reg) préviennent les réponses auto-immunes et limitent les réactions inflammatoires excessives lors d'infection. Ils agissent par contact direct et par la sécrétion des cytokines immunosuppressives IL10 et  $\text{TGF}\beta$ . Le pourcentage des T reg dans le sang, à la naissance, est inversement proportionnel à l'âge gestationnel [26]. Contrairement à l'adulte, les T reg migrent préférentiellement vers le tube digestif jusqu'à l'âge de 18 mois, ce qui favoriserait l'acquisition d'une tolérance vis-à-vis des protéines alimentaires et de la flore intestinale.

## 3.3 Immunopathologie

La réponse immunitaire elle-même est la principale cause des signes cliniques au cours des infections. Un des paradoxes de ces réponses, dans la période néonatale, est l'association d'une réponse immune déficiente et d'une symptomatologie clinique excessive. Plusieurs hypothèses ont été proposées :

- une moindre réponse aux pathogènes pourrait entraîner une charge microbienne excessive activant de façon inappropriée le système immunitaire qui, à son tour, engendrerait des dégâts collatéraux et/ou ;
- un déficit des mécanismes de régulation résulterait en un accroissement des manifestations immunopathologiques par défaut d'activité des T reg ;
- l'IL23, sécrétée par les Th17, pourrait être produite en excès.

## 3.4 Explorations immunitaires devant une infection néonatale « inhabituelle »

Des infections sont inhabituelles chez le nouveau-né par leur sévérité, leur localisation, leur récurrence et/ou la nature des germes en cause (infections opportunistes). Elles peuvent être la conséquence d'un sérotype ou d'un clone bactérien hypervirulent – clone ST-17 du SGB, sérotype K1 d'*E. coli* – ou être révélatrices d'un déficit immunitaire (DI) congénital qui risque d'être sous-diagnostiqué en raison de leur faible incidence (environ 1/5000 naissances). Les DI congénitaux les plus sévères

sont à révélation très précoce, et les formes à révélation néonatales peuvent être mortelles en l'absence de traitement. Une consanguinité ou des antécédents de décès par infection dans la famille ou plus rarement une dysmorphie peuvent orienter le diagnostic. Ce sont principalement les DI combinés sévères (lymphocytes T et B, voire NK) et les agranulocytoses. La maladie de Di Georges peut également avoir une révélation néonatale facilitée par des signes non immunologiques associés (cardiopathie, hypocalcémie).

Dans ces cas, les examens biologiques de première intention incluent au minimum une NFS (avec étude de la morphologie des plaquettes) et un dosage des IgM plasmatiques ; les taux d'IgG n'ont pas de valeur diagnostique avant l'âge de trois mois puisqu'elles sont transmises par la mère. Une radiographie du thorax permet d'analyser l'image thymique. Selon la normalité ou non des résultats de ces analyses simples, des investigations seront orientées en fonction d'un arbre décisionnel proposé par le Centre national de référence des déficits immunitaires primitifs (CEREDIH : [www.ceredih.fr](http://www.ceredih.fr)).

### Points forts

- Toutes les fonctions immunitaires sont diminuées chez le nouveau-né comparativement à l'adulte.
- La raison d'être de ce déficit serait :
  - de limiter des réactions inflammatoires excessives lors de la transition du milieu intra-utérin stérile à un milieu contenant des myriades de microbes ;
  - de favoriser l'acquisition d'une tolérance à l'égard des antigènes alimentaires et à la flore probiotique.
- Il en résulte :
  - des réponses vaccinales limitées nécessitant de différer la plupart des vaccins au-delà des premiers mois de vie ;
  - un risque infectieux accru responsable d'une mortalité n'épargnant pas les pays économiquement les plus favorisés.
- Les immunoglobulines G maternelles transmises par voie placentaire au cours du troisième trimestre de la grossesse protègent partiellement le nouveau-né contre les infections et leur effet est renforcé par les IgA du lait maternel.
- Ce déficit immunitaire physiologique ne doit pas masquer un déficit immunitaire congénital.

## Références

- [1] Battersby AJ, Gibbons DL. The gut mucosal immune system in the neonatal period. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:414–21.
- [2] Levy O. Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates. *Nat Rev Immunol* 2007;7:379–90.
- [3] Davis CA, Vallota EH, Forristal J. Serum complement levels in infancy: age related changes. *Pediatr Res* 1979;13:1043–6.
- [4] Strunk T, Doherty D, Richmond P, et al. Reduced levels of antimicrobial proteins and peptides in human cord blood plasma. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94:F230–1.
- [5] Carr R. Neutrophil production and function in newborn infants. *Br J Haematol* 2000;110:18–28.

- [6] Pammi M, Brocklehurst P. Granulocyte transfusions for neonates with confirmed or suspected sepsis and neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD003956.
- [7] Carr R, Brocklehurst P, Dore CJ, Modi N. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor administered as prophylaxis for reduction of sepsis in extremely preterm, small for gestational age neonates (the PROGRAMS trial): a single-blind, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:226–33.
- [8] Kohl S, West MS, Loo LS. Defects in interleukin-2 stimulation of neonatal natural killer cytotoxicity to herpes simplex virus-infected cells. *J Pediatr* 1988;112:976–81.
- [9] Maisonneuve C, Bertholet S, Philpott DJ, De Gregorio E. Unleashing the potential of NOD- and Toll-like agonists as vaccine adjuvants. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111:12294–9.
- [10] De Wit D, Tonon S, Orlislagers V, et al. Impaired responses to toll-like receptor 4 and toll-like receptor 3 ligands in human cord blood. *J Autoimmun* 2003;21:277–81.
- [11] Levy E, Xanthou G, Petrakou E, et al. Distinct roles of TLR4 and CD14 in LPS-induced inflammatory responses of neonates. *Pediatr Res* 2009;66:179–84.
- [12] Turvey SE, Broide DH. Innate immunity. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2 suppl. 2):S24–32.
- [13] PrabhuDas M, Adkins B, Gans H, et al. Challenges in infant immunity: implications for responses to infection and vaccines. *Nat Immunol* 2011;12:189–94.
- [14] Hodgins DC, Shewen PE. Vaccination of neonates: problem and issues. *Vaccine* 2012;30:1541–59.
- [15] Palmeira P, Quinello C, Silveira-Lessa AL, et al. IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. *Clin Dev Immunol* 2012;985646.
- [16] Zaman K, Roy E, Arifeen SE, et al. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med* 2008;359:1555–64.
- [17] Lindsey B, Kampmann B, Jones C. Maternal immunization as a strategy to decrease susceptibility to infection in newborn infants. *Curr Opin Infect Dis* 2013;26:248–53.
- [18] Rijckers GT, Sanders EA, Breukels MA, Zegers BJ. Infant B cell responses to polysaccharide determinants. *Vaccine* 1998;16:1396–400.
- [19] Adkins B. T-cell function in newborn mice and humans. *Immunol Today* 1999;20:330–5.
- [20] Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol* 1989;7:145–73.
- [21] Halonen M, Lohman IC, Stern D, et al. Th1/Th2 patterns and balance in cytokine production in the parents and infants of a large birth cohort. *J Immunol* 2009;182:3285–93.
- [22] Marchant A, Goldman M. T cell-mediated immune responses in human newborns : ready to learn? *Clin Exp Immunol* 2005;141:10–8.
- [23] Muller WJ, Jones CA, Koelle DM. Immunobiology of herpes simplex virus and cytomegalovirus infections of the fetus and newborn. *Curr Immunol Rev* 2010;6:38–55.
- [24] Marchant A, Goetghebuer T, Ota MO, et al. Newborns develop a Th1-type immune response to *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guerin vaccination. *J Immunol* 1999;163:2249–55.
- [25] Trunz BB, Fine P, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet* 2006;367:1173–80.
- [26] Takahata Y, Nomura A, Takada H, et al. CD25 + CD4+ T cells in human cord blood: an immunoregulatory subset with naive phenotype and specific expression of forkhead box p3 (Foxp3) gene. *Exp Hematol* 2004;32:622–9.