

Immaturité du système immunitaire bronchopulmonaire chez l'enfant

H. LEVREY^{1,2}, J.L. CADORÉ¹, J.F. MORNEX¹

RÉSUMÉ

Le poumon possède un ensemble de moyens de défense complexe ayant pour but le maintien de sa stérilité et de son intégrité. Parmi ces mécanismes de défense, le système immunitaire occupe une place importante. Sur le plan structurel, le système immunitaire bronchopulmonaire se compose du tissu lymphoïde associé aux bronches (bronchus associated lymphoid tissue: BALT). Le BALT est absent à la naissance et ne se développe que dans les premières années de vie pour disparaître à l'âge adulte. Le BALT paraît ainsi jouer un rôle dans l'élaboration de la défense immunitaire pulmonaire chez l'enfant. À la naissance, le poumon du nouveau-né se caractérise par une immaturité de tous ses moyens de défenses immunitaires, immaturité accentuée chez le prématuré. Les macrophages, principaux éléments de la réponse immunitaire cellulaire ont fait l'objet de nombreuses études chez l'homme et l'animal. Avant la naissance, peu de macrophages sont présents dans le poumon et ces derniers se caractérisent par leur immaturité structurelle et fonctionnelle. Dans les 24 premières heures de vie, leur nombre augmente considérablement alors qu'ils acquièrent leur fonction de phagocytose et de modulateur de la réponse immunitaire. Il en est de même pour des polynucléaires neutrophiles et les lymphocytes dont la maturation s'effectue plus tardivement, dans les premières années de vie. La production d'anti-oxydants et d'enzymes antiprotéasiques contrôle la réponse immunitaire. Chez le nouveau-né, ces deux systèmes se caractérisent également par leur immaturité, l'exposant à un risque de lésions d'un organe en cours de développement. Ainsi, la mise en place et la maturation des défenses immunitaires pulmonaires s'effectuent dans leur majeure partie durant la période périnatale. Durant cette période, l'immaturité fonctionnelle du système immunitaire expose le nouveau-né à un risque important d'infections pulmonaires graves et de séquelles à plus long terme.

SUMMARY

Immaturity of the bronchopulmonary immune system in children. – The lower respiratory tract has a well developed immune defense system to maintain its sterility and integrity. Structurally, bronchus associated lymphoid tissue (BALT) is part of the immune system. BALT is inapparent at birth, appears during the first years of life, and disappears in adulthood. Thus, it is plausibly involved in the development of the pulmonary immune system in children. At birth, immaturity of the immune system is typical, a finding that is even more pronounced in premature babies. The alveolar macrophage, of central importance in cell-mediated immunity, has been studied extensively in animals and humans. A small number of morphologically and functionally immature alveolar macrophages are present prior to birth. Their number increases dramatically during the first 24 hours of life as they mature into functional cells involved in phagocytic and immunoregulatory processes. Neutrophils and lymphocytes show the same pattern of development, but their maturation occurs later during the next few years. Antioxidants and proteinase inhibitors regulate the immune response. In the newborn, both of these systems are immature. This may account for the fact that newborn are at high risk for development of structural lesions after the immune response is activated. Thus, the acquisition and development of the pulmonary immune system mostly takes place in the perinatal stage. During this time, functional immaturity of the immune system may contribute to the increased susceptibility of neonates to serious lung infection and subsequent chronic lung injury.

1. Laboratoire d'Immunologie et de Biologie Pulmonaire, INSERM CJF 93-08, Université Claude-Bernard.

Service de Pneumologie, Hôpital Louis-Pradel.

Laboratoire associé de Recherches sur les Lentivirus chez les petits ruminants, INRA et Ecole Vétérinaire de Lyon.

2. Dr H. Levrey, adresse actuelle : Pulmonary and critical Care Medicine (Dr Hertz), University of Minnesota, Box 276 UMHC, 420 Delaware Street S.E., MINNEAPOLIS, MN 55455 (USA).

Tirés à part : Pr J.F. Mornex, Service de Pneumologie, Hôpital Louis-Pradel, BP Lyon Monchat, 69394 LYON Cedex 03.

Reçu le 28 janvier 1997.

La localisation du poumon à l'interface entre l'environnement et la circulation systémique le rend vulnérable à de nombreux types d'antigènes : ceux contenus dans l'air inspiré et ceux véhiculés

LEVREY H., CADORÉ J.L., MORNEX J.F. – Immaturité du système immunitaire bronchopulmonaire chez l'enfant. **Rev. fr. Allergol.**, 1997, **37** (2), 145-150.

par le flux sanguin dans la circulation pulmonaire. Les moyens de défense de l'appareil bronchopulmonaire, mis en place au cours du développement, représentent un système complexe dans lequel le système immunitaire bronchopulmonaire occupe une place importante. Bien que la maturation du système immunitaire en général soit connue, peu de travaux spécifiques concernent la maturation du système immunitaire bronchopulmonaire. Nous insisterons donc essentiellement sur les connaissances concernant le système immunitaire bronchopulmonaire à la naissance, sa maturation, son évolution structurale et fonctionnelle à la fois chez l'homme et chez l'animal, en tenant compte de différences inter-spécifiques.

INITIATION DU PROCESSUS INFLAMMATOIRE

Stimuli conduisant à une inflammation

La plupart des antigènes contenus dans l'air inhalé sont déposés au cours de la respiration, à la surface des voies aériennes puis éliminés par des mécanismes physiques. L'appareil mucociliaire s'étend le long de l'arbre respiratoire jusqu'aux bronchioles. Son rôle consiste en l'élimination de toute particule de taille supérieure à 2 mm. Les sécrétions de mucus couplées aux battements ciliaires constituent la base de cette clairance mucociliaire. La maturation de ce système a lieu pendant la deuxième moitié de la gestation [9]. Malgré cette première ligne de défense, certains antigènes entrent en contact avec les structures lymphoïdes. Les antigènes qui ne seront pas phagocytés par les macrophages présents dans l'alvéole, sont capables d'initier une réponse immunitaire qui peut être générale ou seulement localisée au parenchyme pulmonaire.

Structure du système immunitaire bronchopulmonaire

Le système immunitaire bronchopulmonaire se compose de ganglions lymphatiques périhilaires et de cellules inflammatoires disséminées dans l'interstitium pulmonaire, les vaisseaux sanguins et l'alvéole. Un grand nombre de cellules lymphoïdes peuvent être retrouvées isolées dans le parenchyme ou organisées en follicules dans la

paroi bronchique définissant le tissu lymphoïde associé aux bronches. Cette structure lymphoïde pulmonaire par analogie au GALT désignant le tissu lymphoïde associé au tube digestif, a été appelée BALT et s'inscrit dans le vaste ensemble des structures lymphoïdes associées aux muqueuses (MALT) [32]. Le BALT a été initialement décrit chez le rat et le lapin, espèces chez lesquelles sa présence est constante. L'existence du BALT chez l'homme reste discutée [25]. Alors que son origine semble dépendante uniquement de l'espèce étudiée [26], son développement plus ou moins rapide est fonction de l'exposition à des stimulations antigéniques [5]. Le BALT est formé de follicules lymphoïdes constitués d'un centre germinatif composé de lymphocytes B, entouré par des lymphocytes T. Des macrophages et des cellules dendritiques sont également présents. Les veinules situées dans ces follicules présentent un endothélium caractéristique des organes lymphoïdes périphériques. Il s'agit d'un haut endothélium permettant le recrutement des lymphocytes T et B (mémoire ou non) dans le poumon. En contact d'un côté avec la circulation systémique, ces follicules jouxtent l'épithélium bronchique, lieu de contact avec les macrophages alvéolaires présentateurs d'antigènes inhalés. Ainsi le BALT occupe une position clé dans le système immunitaire broncho-pulmonaire à l'interface entre le milieu environnemental et la circulation systémique. Sa principale fonction est la prise en charge des antigènes inhalés par les cellules épithéliales [7] et leur transport, sans dégradation, jusqu'aux tissus lymphoïdes sous-jacents où ils seront acheminés par les cellules de la lignée des monocytes macrophages vers les ganglions lymphatiques pulmonaires, permettant l'élaboration de la réponse immunitaire locale. Une deuxième fonction du BALT est le recrutement des lymphocytes T et B à l'intérieur du système immunitaire pulmonaire par l'intermédiaire de ses veinules à haut endothélium. Le BALT participe également à l'élaboration de la réponse immunitaire humorale par la sécrétion d'immunoglobuline A. La présence du BALT chez le fœtus et le nouveau-né est exceptionnelle et alors contemporaine d'un épisode infectieux [10]. Dans les premiers mois de vie, probablement suite à des expositions antigéniques répétées, le BALT se développe et est retrouvé chez 44 p. cent des enfants âgés de un an [36]. Par la suite, à l'âge adulte, cette structure lymphoïde semble disparaître et ne réapparaître que lors d'états inflammatoires persistants [23], comme ce qui est observé chez les fumeurs [3]. Ainsi, le BALT paraît jouer un rôle dans la défense immunitaire durant la période à haut risque que représente la petite enfance ou se comporter comme un « éducateur » du système immunitaire de l'enfant.

Réponse immunitaire humorale

Elle joue un rôle primordial dans les moyens de défense pulmonaire à la surface des muqueuses. Elle se compose principalement d'immunoglobulines d'isotypes différents : A, G, E et M. Leurs rôles sont multiples : potentialisation de l'activité de phagocytose des macrophages et des neutrophiles, neutralisation de certains virus respiratoires, agglutination des bactéries et inhibition de leur adhérence à la surface des muqueuses. La production de ces immunoglobulines est obtenue après captation de l'antigène et présentation aux cellules immunocompétentes présentes dans les structures lymphoïdes sous-muqueuses. La production locale d'IgA est assurée par les plasmocytes de la sous-muqueuse. Leur sécrétion intraluminaire s'effectue par l'intermédiaire des glandes séreuses dont les cellules renferment le composant sécrétoire, présent dès la 16^e semaine de gestation, les cellules sécrétant des IgA n'apparaissant qu'à partir de la 35^e semaine [12, 35]. A 4 ans, le taux d'IgA et d'IgG correspond à celui de l'adulte [27]. Le fœtus est capable de produire ses propres IgE à partir de la 11^e semaine de gestation, son taux reste bas à la naissance, en dehors d'un contexte d'atopie et atteint, à partir de 4 ans, les valeurs observées chez l'adulte [24].

Réponse immunitaire cellulaire

Le lavage bronchoalvéolaire permet l'analyse des cellules présentes dans la lumière alvéolaire. Il s'agit principalement des macrophages, des polynucléaires neutrophiles et des lymphocytes.

Les macrophages alvéolaires, « sentinelles » en terme de moyen de défense pulmonaire

Parmi les cellules résidentes du système immunitaire pulmonaire capables d'initier une réponse inflammatoire, les macrophages paraissent occuper une place importante. Les macrophages sont présents dans l'alvéole et les bronchioles ainsi que dans les voies respiratoires proximales. Ils sont également retrouvés dans le secteur interstitiel et les parois alvéolaires. Ils représentent la première ligne de défense contre les agents inhalés ou produits localement. En terme de défense, ils jouent un rôle primordial dans l'activité de phagocytose, de destruction des agents microbiens et participent de façon active à l'élaboration de la réponse immunitaire. Chez le singe, durant la période gestationnelle, les macrophages alvéolaires sont peu nombreux. Leur nombre augmente légèrement

avant la naissance et de façon importante durant les premières heures de vie [13] ce qui n'est pas observé chez les singes nés prématurément présentant une maladie des membranes hyalines. Cette augmentation est contemporaine de la maturation du surfactant suggérant l'existence d'un mécanisme de régulation commun [13]. Comme chez le singe, il existe peu de macrophages alvéolaires à la naissance chez le lapin [42] et le poulain [19]. Peu d'études sont disponibles chez l'homme, mais toutes semblent aller dans le même sens [1]. L'augmentation rapide après la naissance peut faire suite à deux mécanismes : un recrutement accru de leur précurseur, les monocytes ou une prolifération des macrophages déjà présents dans l'interstitium. La capacité de migration des monocytes du nouveau-né est moindre que celle de l'adulte rendant peu probable la première hypothèse. Chez le lapin, le nombre de macrophages en mitose augmente après la naissance jusqu'au cinquième jour de vie, permettant le doublement de la population macrophagique tous les deux jours [6]. Cette activité mitotique explique à elle seule l'augmentation du nombre de macrophages après la naissance et son maintien à l'âge adulte. Cette notion doit être prise en considération lors de la prise en charge de nouveau-né bénéficiant d'une oxygénothérapie, l'oxygène étant un puissant inhibiteur de la division cellulaire, venant ainsi altérer la capacité de prolifération des macrophages résidants suite à une agression infectieuse. Les macrophages pulmonaires recueillis chez le fœtus ressemblent plus à leurs précurseurs, les monocytes [42]. La maturation de leur structure est rapide après la naissance et apparaît normale à un mois de vie chez le lapin [42]. La capacité de migration des macrophages est diminuée chez le singe et le rat nouveau-né [17, 18] et est corrigée rapidement après la naissance pour atteindre le taux adulte à six jours de vie [17]. A l'âge adulte, l'activité de phagocytose des macrophages alvéolaires représente la principale ligne de défense pulmonaire contre les infections bactériennes. Chez le lapin, le rat et le singe nouveau-né, des antigènes infectieux inhalés sont éliminés à une vitesse réduite en comparaison à l'adulte. Cette anomalie s'explique par une diminution de l'activité de phagocytose et de destruction intracellulaire [17, 20, 21, 31] probablement secondaire à un défaut d'expression des récepteurs aux opsonines à la surface des macrophages [16]. De façon contemporaine à la mise en place rapide des principales fonctions macrophagiques, la période périnatale est caractérisée par la maturation et l'augmentation de la sécrétion du surfactant, laissant supposer une possible activation des macrophages par le surfactant, bien que cette notion soit controversée [14, 30]. L'apoprotéine A du surfactant semble jouer un rôle primordial en stimulant le chimotactisme des macrophages alvéolaires [41],

la phagocytose des bactéries opsonisées par le complément ou les immunoglobulines [37], et en augmentant la production de radicaux libres participant ainsi à la destruction intracellulaire ou extracellulaires des bactéries phagocytées [37]. En réponse à certains stimuli infectieux, les macrophages libèrent des facteurs chimotactiques pour les polynucléaires neutrophiles permettant ainsi le recrutement de ces cellules sur le site infectieux. Après stimulation par le lipopolysaccharide, *Escherichia coli* ou streptocoques du groupe B, le recrutement des polynucléaires neutrophiles au sein du parenchyme pulmonaire est retardé chez le rat nouveau-né [21, 22] comparativement à l'adulte. Cette anomalie de recrutement est également retrouvée pour les macrophages péritonéaux [33]. L'interleukine-8 est une des principales cytokines impliquées dans l'activité chimotactique des macrophages pour les polynucléaires neutrophiles. Bien que sa production par les monocytes du sang circulant soit diminuée chez le prématuré [28], l'activité chimotactique globale libérée par les macrophages alvéolaires du nouveau-né est égale à celle de l'adulte. Il en est de même pour le TNF α [22]. Ainsi, l'anomalie de recrutement des neutrophiles dans le poumon au cours d'une stimulation infectieuse ne peut être expliquée par un déficit dans la libération par les macrophages de facteurs chimotactiques.

Les polynucléaires neutrophiles

En dehors de toute stimulation antigénique, peu de polynucléaires neutrophiles sont présents dans les voies aériennes, l'alvéole et l'interstitium pulmonaire. Mais un grand nombre de neutrophiles sont marginés dans le lit vasculaire pulmonaire, prêts à être recrutés. Ce recrutement s'effectue à travers les veinules à haut endothélium, par interaction entre cellules endothéliales et molécules d'adhésion exprimées à la surface des polynucléaires neutrophiles [2]. La capacité de recrutement des neutrophiles en réponse à un stimulus infectieux, est retardée chez le nouveau-né [22]. Alors que la production de facteurs chimotactiques est normale, la capacité de migration des neutrophiles est diminuée. Cette diminution est corrélée à des anomalies de leurs fonctions : diminution de réponse aux facteurs chimotactiques [33], déficit d'expression de molécules d'adhésion [29], anomalie dans la déformabilité cellulaire responsable d'anomalie dans le passage transendothélial. Le chimotactisme des polynucléaires neutrophiles augmente après la naissance mais reste encore diminué à l'âge de 2 ans et ne se normalise qu'à l'âge de 16 ans [15].

Les lymphocytes

À la naissance, les fonctions des lymphocytes sont anormales en particulier leur capacité à sécréter des cytokines comme l'interféron- γ exposant le nouveau-né à un risque accru d'infection sévères à germes intracellulaires [40]. Contrairement à la situation retrouvée chez l'adulte la majeure partie des lymphocytes T sont des lymphocytes T naïfs (CD45RA+). Le switch vers le phénotype mémoire (CD45RO+) s'effectuera progressivement pour atteindre le niveau de l'adulte à l'âge de la puberté [11]. Ces changements fonctionnels tels qu'une augmentation de la réponse proliférative en réponse à l'interleukine-2 et une augmentation de la production d'interféron- γ .

RÉSOLUTION D'UN ÉPISODE INFLAMMATOIRE

Les mécanismes mobilisés au cours de la réponse inflammatoire ont pour but la protection du poumon, mais ils ont également la capacité, lorsqu'ils ne sont plus contrôlés de léser la structure pulmonaire. Le poumon du nouveau-né se développe jusqu'à l'âge de 2 ans et est donc à haut risque de séquelles en cas d'agression. Deux systèmes seront discutés: le système oxydants-antioxydants et la balance protéase-antiprotéase, principalement générés par les macrophages et les polynucléaires neutrophiles.

Système oxydants-antioxydants

Le poumon du nouveau-né doit, à la naissance, se préparer à une importante élévation de sa pression alvéolaire en oxygène. Pour éviter les effets toxiques des radicaux libres libérés par cette rapide augmentation en oxygène, il doit développer son système de défense antioxydant, et pour cela accroître sa concentration en anti-oxydants (superoxyde dismutase, catalase, glutathion peroxydase). Au cours d'un épisode infectieux, les polynucléaires neutrophiles recrutés libèrent également des radicaux libres qui malgré leur effet bénéfique sur l'agression infectieuse peuvent altérer la structure pulmonaire si leur effet n'est pas contrebalancé par la production d'antioxydants. Chez le rat, le lapin, le hamster et l'agneau le développement du système antioxydant a lieu principalement dans le dernier quart de la gestation [8,

39], de façon contemporaine à la maturation du surfactant. A la phase post-natale, la production d'oxydants est plus basse et l'expression d'anti-oxydants plus haute qu'à l'âge adulte [4]. La maturation de ces deux systèmes semble être régulée par la production endogène de corticoides [34]. L'injection de corticoides avant la naissance, en plus d'améliorer la fonction pulmonaire du nouveau-né accélère la maturation du système anti-oxydant du nouveau-né [38] le protégeant ainsi des effets toxiques de l'élévation de la pression alvéolaire en oxygène.

Balance protéase-antiprotéase

En libérant des enzymes protéasiques et anti-protéasiques, les macrophages pulmonaires peuvent moduler le turn over de la matrice extracellulaire. Le poumon du nouveau-né est à haut risque de séquelles et d'anomalie de développement après des lésions telles que l'hyperoxie et les infections. La production de collagénase de type IV est élevée à la naissance et le taux de son inhibiteur est diminué. Cette différence est accentuée après exposition au lipopolysaccharide [4]. Par ce déséquilibre de la balance protéase-antiprotéase,

le nouveau né est à haut risque de dégrader sa matrice extracellulaire.

CONCLUSION

À la naissance, le poumon du nouveau-né présente une importante immaturité dans ses mécanismes de défense immunitaire pulmonaire, immaturité accentuée chez le prématuré. La mise en place et la maturation de ces défenses immunitaires s'effectuent dans leur majeure partie durant la période périnatale, mais un déficit de certaines de ces fonctions persiste durant les premières années de vie. Durant cette période le nouveau-né et en particulier le prématuré présente donc un risque important d'infections pulmonaires graves, de lésions d'un organe en développement et donc de séquelles à plus long terme. De plus, durant la première année de vie, l'immaturité du système immunitaire expose l'enfant à un risque accru de sensibilisation allergénique conduisant au risque de développement ultérieur d'une maladie asthmatique.

Remerciements : Hélène Levrey est boursière de la Fondation Mérieux.

RÉFÉRENCES

1. Alenghat E., Esterly J. – Alveolar macrophages in perinatal infants. *Pediatric*, 1984, 74, 221-223.
2. Berman J. – Lymphocytes in the lung: should we continue to exhalt only BAL? *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 1990, 3, 101-102.
3. Bosken C., Hards J., Hogg J. – Location of the bronchial associated lymphoid tissue (BAL) in human lung of human smokers. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1991, 143, A541.
4. Delacourt C., D'Ortho M., Macquin-Mavier I., Pezet S., Harf A., Lafuma C. – Increased 92 kD gelatinase activity from alveolar macrophages in newborn rats. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995, 151, 1939-1945.
5. Delventhal S., Hensel A., Petzoldt K., Pabst R. – Effects of microbial stimulation on the number, size and activity of bronchus-associated lymphoid tissue (BAL) structures in the pig. *Int. J. Exp. Pathol.*, 1992, 73, 351-357.
6. Evans M., Sherman M., Campbell L., Shami S. – Proliferation of pulmonary macrophages during postnatal development of rabbit lungs. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1987, 136, 384-387.
7. Fournier M., Vai F., Derenne J., Pariente R. – Bronchial lymphoepithelial nodules in the rat: morphologic features and uptake and transport of exogenous proteins. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1977, 116, 685-694.
8. Frank L., Sosenko I. – Prenatal development of lung antioxidant in four species. *J. Pediatr.*, 1987, 110, 106-110.
9. Gaillard D., Lallement A., Petit A., Puchelle E. – *In vivo* ciliogenesis in human fetal tracheal epithelium. *Am. J. Anat.*, 1989, 185, 415-428.
10. Gould S., Isaacson P. – Bronchus-associated lymphoid tissue (BAL) in human fetal and infant lung. *Am. J. Pathol.*, 1993, 169, 229-234.
11. Hayward A., Groothuis J. – Development of T cells with memory phenotype in infancy. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1991, 310, 71-76.
12. Iwase T., Moro I., Mestecky J. – Immunohistochemical study of the secretory immune system. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1987, 261B, 1359-1368.
13. Jacobs R., Wilson C., Palmer S., Springmeyer S., Henderson W., Glover D., Kessler Jr D., Murphy J., Hughes J., Van Belle G., Chi E., Hodson W. – Factors related to the appearance of alveolar macrophages in the developing lung. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1985, 131, 548-553.
14. Katsura H., Kawada H., Konno K. – Rat surfactant apoprotein A (SP-A) exhibits antioxidant effects on alveolar macrophages. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 1993, 9, 520-525.
15. Klein R., Fisher T., Gard S., Biberstein M., Rich K., Stiehm E. – Decreased mononuclear and polymorphonuclear chemotaxis in human newborns, infant and young children. *Pediatrics*, 1977, 60, 467-472.
16. Kradin R., McCarthy K., Schneeberger E. – Opsonic receptor function is reduced on the surface of newborn alveolar macrophage system in neonatal rabbits. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1986, 133, 238-244.
17. Kurland G., Cheung A., Miller M., Ayin S., Cho M.M., Ford E. – The ontogeny of pulmonary defenses: alveolar macrophage function in neonatal and juvenile rhesus monkeys. *Pediatr. Res.*, 1988, 23, 293-297.
18. Kurland G., Dauber J. – The deficient migration *in vitro* of lung macrophages from newborn rats normalizes after three days of maturation. *J. Leukocyte. Biol.*, 1991, 49, 211-213.
19. Liu I., Walsh E., Bernoco M., Cheung A. – Bronchoalveolar lavage in the newborn foal. *J. Reprod. Fertil.*, 1987, 35 (suppl), 587-592.

20. Martin T., Rubens C., Wilson C. – Lung antibacterial defense mechanisms in infant and adult rats: implications for the pathogenesis of group B streptococcal infections in the neonatal lung. *J. Infect. Dis.*, 1988, 157, 91-100.
21. Martin T., Ruzinski J., Rubens C., Chi E., Wilson C. – The effect of type-specific polysaccharide capsule on the clearance of group B streptococci from the lungs of infant and adult rats. *J. Infect. Dis.*, 1992, 165, 306-314.
22. Martin T., Ruzinski J., Wilson C., Skerett S. – Effects of endotoxin in the lungs of neonatal rats : age-dependant impairment of the inflammatory response. *J. Infect. Dis.*, 1995, 171, 134-144.
23. Mewissen H., Hussain M. – Bronchus-associated lymphoid tissue in human lung: correlation of hyperplasia with chronic pulmonary disease. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1982, 23, 548-561.
24. Orgel H. – Genetic and developmental aspects of IgE. *Pediatr. Clin. North. Am.*, 1975, 22, 17-32.
25. Pabst R. – Is BALT a major component of the human lung immune system ? *Immunol. Today.*, 1992, 13, 119-122.
26. Pabst R., Gehrke I. – Is the bronchus-associated lymphoid tissue (BALT) an integral structure of the lung in normal mammals, including humans ? *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, 1990, 3, 131-135.
27. Ratjen F., Kreuzfelder E. – Immunoglobulin and β 2-microglobulin concentration in bronchoalveolar lavage of children and adults. *Lung*, 1996, 174, 383-391.
28. Schibler K., Trutman M., Liechty K., White W., Rothstein G., Christensen R. – Diminished transcription of interleukin-8 by monocytes from preterm neonates. *J. Leukocyte. Biol.*, 1993, 53, 399-403.
29. Sharar S., Ramamoorthy C., Kovarik D., Harlan J., Winn R. – Abnormalities in resting and stimulated expression of L-Selectin (CD62L) and CD18 on preterm rabbit neutrophils (PMNs). *FASEB J.*, 1994, 8, A323.
30. Sherman M., D'Ambola J., Aeberhard E., Barrett C. – Surfactant therapy of newborn rabbits impairs lung macrophage bacterial activity. *Am. J. Physiol.*, 1993, 264, L137-L45.
31. Sherman M., Johnson J., Rothlein R., Hughes B., Smith C., Anderson D. – Role of pulmonary phagocytes in host defense against group B streptococci in preterm versus term rabbit. *J. Infect. Dis.*, 1992, 166, 818-826.
32. Sminia T., Van der Brugge-Gamelkoorn G.J., Jeurissen S. – Structure and function of bronchus-associated lymphoid tissue (BALT). *Crit. Rev. Immunol.*, 1989, 9, 119-150.
33. Sordelli D., Djafari M., Barcia V., Fontan P., Doring G. – Age dependant pulmonary clearance of *Pseudomonas aeruginosa* in a mouse model : diminished migration of polymorphonuclear leukocytes to N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine. *Infect. Immun.*, 1992, 60, 1724-1727.
34. Sosenko I., Lewis P., Frank L. – Metapyrone delays surfactant and antioxidant enzyme maturation in developing rat lung. *Pediatr. Res.*, 1986, 20, 672-675.
35. Takemura T., Eishi Y. – Distribution of secretory component and immunoglobulins in the developing lung. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1985, 131, 125-130.
36. Tscherning T., Kleeman W., Pabst R. – Bronchus-associated lymphoid tissue (BALT) in the lungs of children who had died from sudden infant death syndrome and other causes. *Thorax*, 1995, 50, 658-660.
37. Van Iwaarden F., Welmers B., Verhoef J., Haagsman P., Van Golde L. – Pulmonary surfactant protein A enhances the host defense mechanism of rat alveolar macrophage. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, 1990, 2, 91-98.
38. Walter F., David-Cu R., Metha E., Polk D., Jobe A., Ikegami M. – Higher lung antioxidant enzyme activity persists after single dose of corticosteroids in preterm lambs. *Am. J. Physiol.*, 1996, 271, L187-L191.
39. Walter F., Wade A., Warbutom D., Forman H. – Ontogeny of antioxidant enzymes in the fetal lamb lung. *Exp. Lung Res.*, 1991, 17, 39-45.
40. Wilson C., Westall J., Johnston L., Lewis D., Doer S., Alpert A. – Decreased production of interferon-gamma by human neonatal cells. *J. Clin. Invest.*, 1986, 77, 860-867.
41. Wright J., Youmans D. – Pulmonary surfactant protein A stimulates chemotaxis of alveolar macrophages. *Am. J. Physiol.*, 1993, 264, L338-L344.
42. Zeligs B., Nerurkar L., Bellanti J., Zeligs J. – Maturation of the rabbit alveolar macrophage during animal development. I. Perinatal influx and ultrastructural differentiation. *Pediatr. Res.*, 1977, 11, 197-208.

