

Y a t'il un vieillissement du système immunitaire ?

Dr Elodie Crétel Durand
Service de Gériatrie du Pr Heim
Hôpital Sainte Marguerite
Unité INSERM UMR 600 du Pr Bongrand
Faculté de Luminy

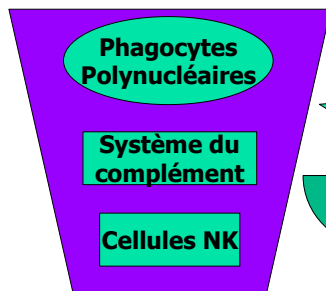
MARSEILLE

CEMI 14 - 14/12/2009

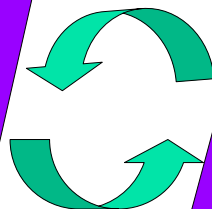
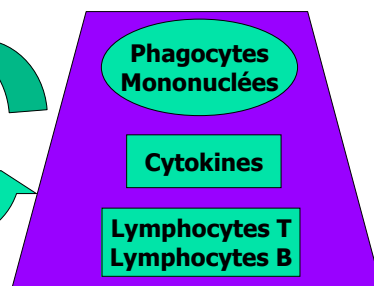
QU'EST-CE QUE L'IMMUNITE ?

IMMUNITE : ensemble des facteurs hormonaux et cellulaires qui protègent l'organisme contre les agressions

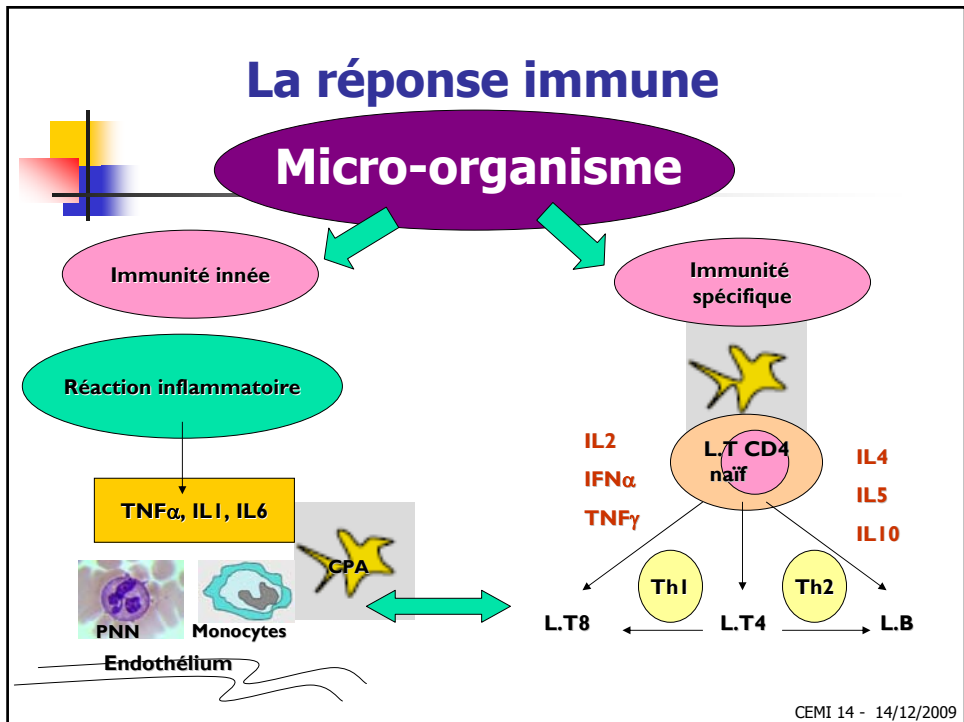
**IMMUNITE INNEE
/ NATURELLE :**
Défenses immédiates



**IMMUNITE ACQUISE
/ SPECIFIQUE :**
Humorale Cellulaire



CEMI 14 - 14/12/2009



Y a t'il un vieillissement du système immunitaire ?

- Barrières cutanéomuqueuses
- Cellules souches hématopoïétiques
- Immunité innée
- Immunité humorale
- Immunité cellulaire T
- Aspects cliniques






Altérations des barrières cutanéomuqueuses

- **Altérations du tractus gastro-intestinal**
 - ↘ de l'acidité gastrique
 - Amincissement de la muqueuse
 - ↘ de la motilité intestinale
 - ↘ des réponses Ac de type IgA
- **Uro-génital**
 - vidange vésicale (obstacles mécaniques, hypotonie vésicale, modifications urothéliales)
 - ↗ adhérence bactéries (oestrogènes, pH vésical)

CEMI 14 - 14/12/2009



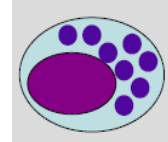
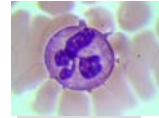
Cellules souches hématopoïétiques

-  capacité d'auto renouvellement
- Altération du programme de différenciation
 -  capacité de différenciation en progéniteurs lymphoïdes
 -  potentiel myéloïde

CEMI 14 - 14/12/2009

Immunité innée

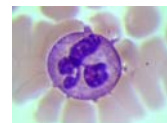
- Polynucléaires neutrophiles
- Cellules dendritiques
- Lymphocytes NK
- Macrophages



CEMI 14 - 14/12/2009

Immunité innée

- Première ligne de défense contre les pathogènes avant la réponse spécifique
- Polynucléaires neutrophiles :
 - ✎ phagocytose, activité microbicide, chimiotactisme
 - ✎ production d'anions superoxyde
 - Rôle du stress, cortisol et DHEAS



CEMI 14 - 14/12/2009

Immunité innée

■ Cellules dendritiques:

- ↗ de leur nombre
- ↗ modérée de leur fonction
(peu affectée sauf dans des conditions d'inflammation chronique)
- Variable selon les sujets
(en bonne santé / fragiles)

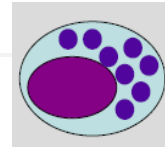


CEMI 14 - 14/12/2009

Immunité innée

■ Lymphocytes NK :

- ↗ du nombre de lymphocytes NK (CD16+CD56+)
- ↗ de la réponse à l'IL2
- ↗ de la cytotoxicité
- Globalement activité inchangée



CEMI 14 - 14/12/2009

Immunité innée

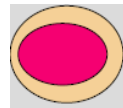


■ Macrophages :

- Pas de diminution de leur nombre
- ↘ de la phagocytose et du chimiotactisme
- **Augmentation de la production de cytokines pro inflammatoires** (IL-1, IL-6, IL-8, TNF α)
- « **Statut pro-inflammatoire** » pourrait être utilisé comme un profil pour indiquer la fragilité et la mortalité des sujets âgés

CEMI 14 - 14/12/2009

Immunité humorale



■ Balance B mémoires- B naïves modifiée

- Accumulation de cellules B mémoires (CD19+CD27+)
- Diminution du renouvellement des cellules B naïves
- **Diminution du répertoire antigénique des lymphocytes B**
 - ↘ Diversité et Affinité des anticorps
 - atteinte réponse primaire ++
 - réponses secondaires conservées

**Altérations de la
Coopération T/ B**

CEMI 14 - 14/12/2009



Immunité humorale

- **Perte d'acuité dans la distinction soi/non-soi (ou reconnaissance des signaux de danger)**
 - ↗ oligoclonale des L.B CD5+ ⇒ clones CD19+ CD5+
 - ↗ Hémopathies lymphoïdes, LLC
 - ↗ **Production d'Ig monoclonales**
 - Myélome, MGUS (10% des sujets > 80 ans)

CEMI 14 - 14/12/2009

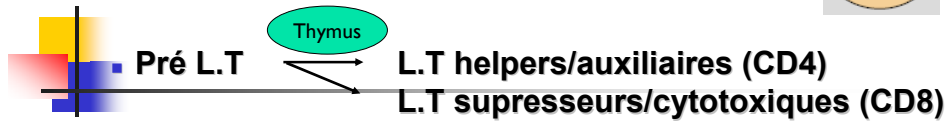
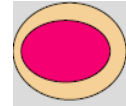


Auto-immunité et vieillissement

- 10 à 20% des sujets après 60 ans
- ↗ **Production d'autoAc** (ACAN, antithyroïdiens...)
 - ACAN : 18% versus 4%
 - Facteur Rhumatoïde : 14% versus 2%
- ↗ nombre L.B CD5 +
- ↘ action des L.T régulateurs CD4+CD25+
- Traduction clinique faible : **Contexte clinique ++**
 - Anémie de Biermer
 - Dermatoses bulleuses
 - Thyroïdites auto-immunes

CEMI 14 - 14/12/2009

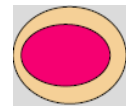
Immunité cellulaire



- 2 types de L.T CD4
 - L.T CD4 TH1
 - L.T CD4 TH2
- Réponse TH 1 : facilite l'immunité cellulaire (IL2, IFN γ , TNF α)
- Réponse TH 2 : facilite la coopération avec le L.B (IL4, IL5, IL6)
- Diminution des réactions d'hypersensibilité cutanée retardée
- Diminution des réponses prolifératives (PHA, Ac antiCD3)

CEMI 14 - 14/12/2009

Immunité cellulaire

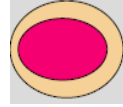


• Rôle de l'involution thymique +++

- dès 9 mois
 - plusieurs phases de régression rapide
 - reliquat après 50 ans
- ⇒ diminution de la capacité à générer des cellules T naïves
- **Processus multifactoriel**
 - micro environnement,
 - GH, Stéroïdes,
 - IL 7

CEMI 14 - 14/12/2009

Immunité cellulaire

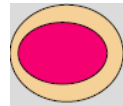


• Sous-populations T modifiées :

- ↘ production de **lymphocytes T naïfs** CD4 et CD8
 - Moins fonctionnels
 - CD4 Orientation TH2
- Accumulation de **lymphocytes T mémoires** au détriment des cellules T naïves (CD45RA+) :
 - 40 % de cellules T mémoire (CD45RO+) à 20 ans
 - 60 % à 65 ans, moins fonctionnelles
 - 90 % à 80 ans
 - ↘ prolifération, synthèse IL-2, production de cytokines

CEMI 14 - 14/12/2009

Immunité cellulaire



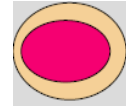
• Sous-populations T modifiées :

- **Présence de trous dans le répertoire**
 - ↘ représentation inégale des clones
 - accumulation de CD8+ spécifiques de EBV, CMV
- ↘ **CD4/CD8**

Diminution du répertoire antigénique des lymphocytes T

CEMI 14 - 14/12/2009

Immunité cellulaire

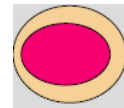


Capacités fonctionnelles des cellules CD8

- ↗ de certaines sous populations T (CD8+CD28-)
 - perte de l'expression du CD28 (récepteur de co-stimulation)
 - capacité réduite de réplication
 - tendance à la production de cytokines pro-inflammatoires
 - rôle des infections à CMV et EBV
 - résistance à l'apoptose
 - « remplissent » espace immunologique

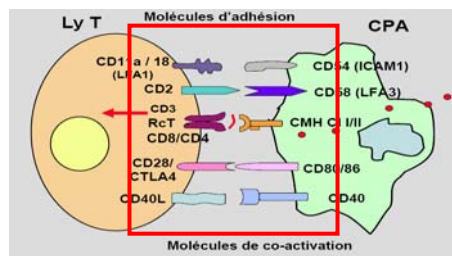
CEMI 14 - 14/12/2009

Immunité cellulaire

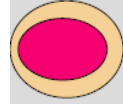


Anomalies de la reconnaissance de l'antigène avec modifications de la formation de la synapse immunologique

- changements au niveau du cytosquelette.
- altération de la composition de la membrane lipidique (moins fluide car plus de cholestérol).
- Diminution de la proportion de cellules capables de former une synapse immunologique.



Immunité cellulaire

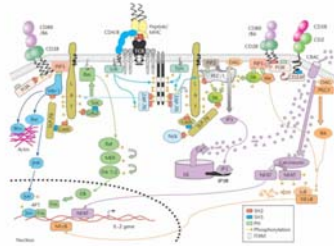


• Altération des voies de la co-stimulation

- Dysfonction avec l'âge voies CD28(CTLA4) - B7

• Altération des voies de transduction du signal

- Anomalies phosphorylations, translocation des facteurs de transcription
- ↘ de la réponse calcique, de l'activation de la Protéine kinase C, de la production de cytokines et de la prolifération



CEMI 14 - 14/12/2009

Marqueurs de l'immunosénescence

« Immune Risk Phenotype »

CD4/CD8 < 1

Positivité de la sérologie CMV

Plus grande fréquence de L.T CD8 CD28- (CMV)

Diminution des réponses aux tests fonctionnels *in vitro*

Marqueur de fragilité et de mortalité

CEMI 14 - 14/12/2009

Infection à CMV



Longévité corrélée au titre d'Ac (Strandberg, JAMA 2009)

Rôle dans « l'inflammageing » (↗ CRP, IL-6, TNF α)

⇐ Engagement à l'immunosurveillance anti-CMV

⇐ Expansion clones spécifiques (CD8+CD28-)

CMV+	CMV-
T cell subsets: Naive/memory	T cell subsets: Naive/memory
Proliferation Apoptosis Cytotoxicity	Proliferation Apoptosis Cytotoxicity
Cytokine production: IL-2 TNF	Cytokine production: IL-2 TNF
Circulating cytokines: IL-6 TNF IL-10	Circulating cytokines: IL-6 TNF IL-10

Modèle de signature immunitaire d'individus CMV+ et CMV-
d'après Pawelec et al. J Comp Pathology 2009

CEMI 14 - 14/12/2009

IMMUNOSENESCENCE

IMMUNITE INNEE

PEU AFFECTEE,
VOIRE AUGMENTEE

IMMUNITE SPECIFIQUE

DEVIENT MOINS
PERFORMANTE :

↗ cellules mémoires, ↘ naïves

Commutation Th1 ⇒ Th2

➡ baisse de la diversité

Déclin fonctionnel : T > B >> immunité innée

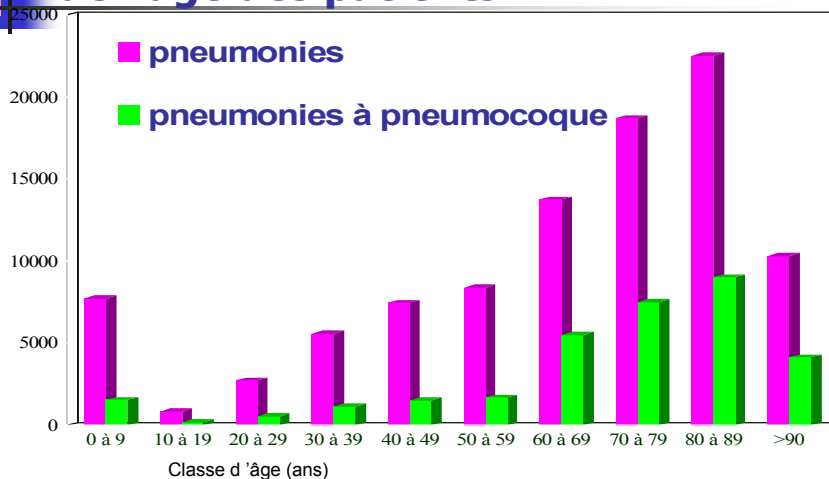
CEMI 14 - 14/12/2009

Aspects cliniques du vieillissement immunitaire

- Réactivations d'infections virales chroniques (herpès, VZV)
- Tuberculose
- Mycoses, aspergillose
- Manifestations grippales sévères :
 - 80% des décès après 65 ans
- Fréquence accrue des infections respiratoires (pneumocoque)

CEMI 14 - 14/12/2009

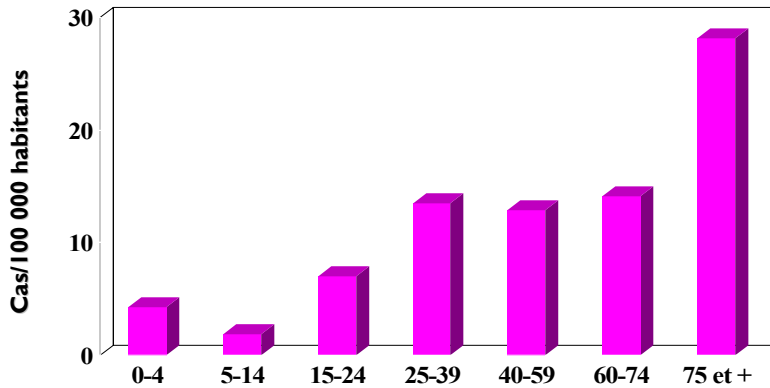
Nombre de cas de pneumonies hospitalisées en France en fonction de l'âge des patients



Gaillat, Presse Med 1998;27 (Suppl 1):9-16

CEMI 14 - 14/12/2009

Tuberculose



Decludi, Synthèse réalisée par le Réseau National de Santé Publique, 115-8

CEMI 14 - 14/12/2009

Vieillesse immunitaire et pathologies

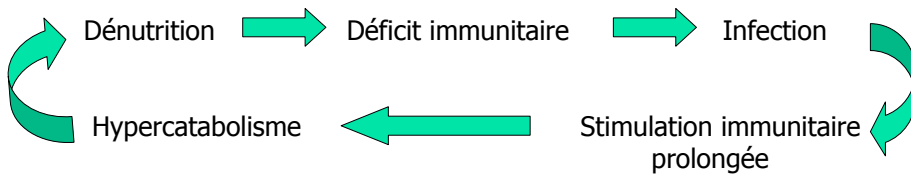
- Etude du vieillissement immunitaire difficile : sénior protocole
- Implications charge antigénique chronique dans état inflammatoire chronique « inflamm-aging »
- Intrications polyopathie et vieillissement immunitaire

CEMI 14 - 14/12/2009



Dénutrition- Immunité

- Dénutrition : principal facteur affectant de façon précoce et souvent latente la réponse immunitaire cellulaire des sujets âgés:
 - ↗ lymphocytes naïfs et ↗ lymphocytes mémoires
 - ↗ réactions d'hypersensibilité retardée
 - ↗ IL2
 - ↗ activité des lymphocytes NK



CEMI 14 - 14/12/2009

Dénutrition et immunité



CEMI 14 - 14/12/2009



Déficits en micronutriments

- Vitamine A, Vitamine E, Vitamine D, Zinc, Fer

CEMI 14 - 14/12/2009

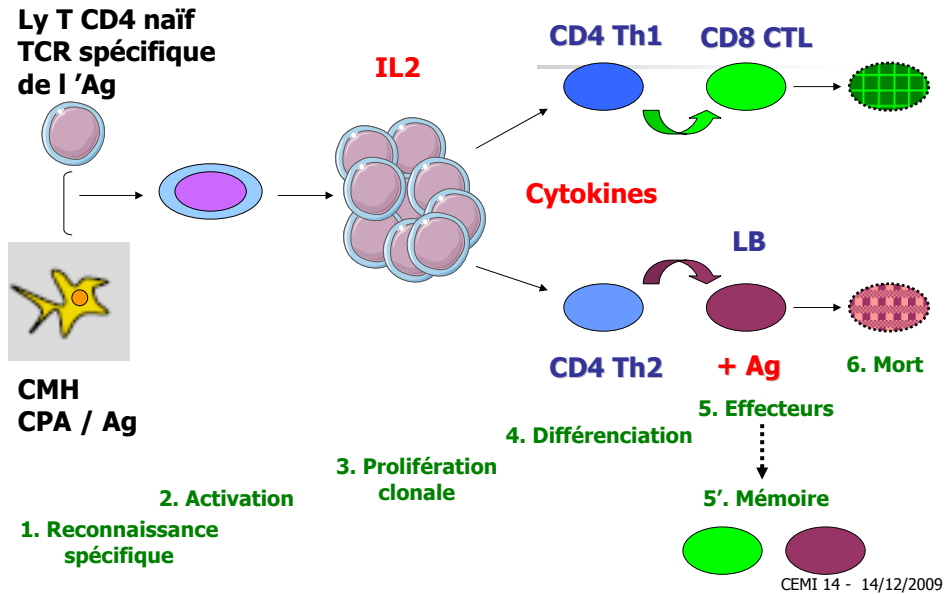


Conclusion

- Vieillessement immunitaire = remodelage complexe
- Immunité cellulaire ++
- Intérêt d'une évaluation précise de l'immunité cellulaire du patient âgé?
- Intérêt de définir un âge immunologique ?

CEMI 14 - 14/12/2009

Étapes de la réponse immune spécifique



Déficits en micronutriments

- Vitamine A
 - Maintien intégrité épithélium respiratoire/intestinal
- Vitamine E
 - anti-oxydant
 - supplémentation en vitamine E
 - restaure déficits fonction T liés à l'âge
 - souris: prolifération cellulaire T/ synapse immunologique
 - réduction du risque d'infection des voies respiratoires chez les résidents en EHPAD (Meydani SN, Jama 2004)



Déficits en micronutriments

- Vitamine D:
 - rôle dans la défense antibactérienne et antituberculeuse (cathélicidine) (Liu PT, Science 2006)
- Zinc
 - rôle immunité non spécifique et adaptative
 - Supplémentation en Zn pourrait diminuer l'incidence des infections (Prasad AS, Am J Clin Nutr. 2007)
- Fer
 - baisse de l'immunité à médiation cellulaire
 - réduction des fonctions des polynucléaires neutrophiles