

# Le Vieillissement du Système Immunitaire

Dr Guislaine Carcelain  
Immunologie Cellulaire et Tissulaire  
Hôpital Pitié-Salpêtrière

## La Réponse Immune

Non soi  
Substances étrangères

Soi modifié  
Organisme altéré



Cellules immunitaires NON SPECIFIQUES  
Immunité Innée



Cellules immunitaires SPECIFIQUES  
Immunité adaptative

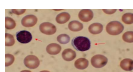
## les cellules du Système Immunitaire

### Immunité Innée

#### ➤ Phagocytes : Monocytes/macro /PNn



#### ➤ Lymphocytes NK



#### ➤ Dendritiques, langherans



(CPA professionnelles)

### Immunité Spécifique

#### ➤ Lymphocytes B



Récepteur spécifique d'antigène  
Réponse Anticorps à distance

#### ➤ Lymphocytes T CD4+ et CD8+



Récepteur Spécifique d'antigène/ CMH  
CD4 : Régulation des réponses immunes  
CD8 : Cytotoxicité cellules infectées ou anormales

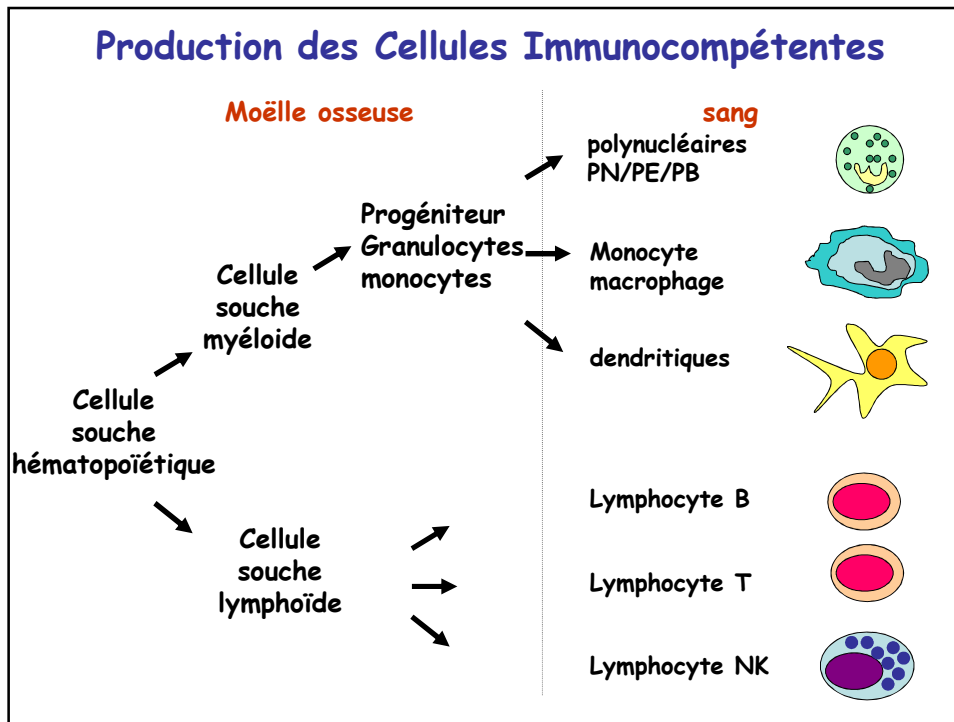
Production dans la moelle osseuse

Maturation centrale MO, thymus

## De quoi dépend une réponse immunitaire adaptée à la sévérité de la Maladie?

- des gènes « immunitaires » de l'hôte
- De la quantité d'antigène introduit dans l'hôte
- de la quantité de cellules immunitaires disponibles  
pool en périphérie, capacité de production
- Des capacités fonctionnelles des cellules immunitaires  
++++ des lymphocytes B et T  
capacités de prolifération/ différenciation/fonction

↘ Avec l'âge



## AGE et CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES

Caractéristique des CSH: proliférer pour entretenir le stock des cellules souches et se différencier en cellules plus différenciées (lymphoïdes et myéloïdes)

- **Diminution des capacités de réplication des CSH : diminution de l'hématopoïèse**  
(Moins de progéniteurs)
- **Diminution des capacités de différenciation des CSH en progéniteurs lymphoïdes (CLP)**  
(moins de progéniteurs lymphoïdes)

## Mécanismes mis en jeu

### - causes intrinsèques

*CSH de souris âgées repeuplent plus difficilement des souris que CSH de souris jeunes*

- défauts de prolifération, défaut de survie?

### - causes extrinsèques, avec l'âge :

- Diminution de la production d'hormone de croissance

*la substitution en GH de rats âgés augmente l'hématopoïèse*

Mécanisme direct ou indirect via médiateurs de la synthèse GH comme l'IGF-I

- production d'hormones stéroïdiennes

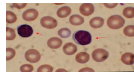
## les cellules du Système Immunitaire Inné

### Immunité Innée

- Phagocytes : Monocytes/macro /PNn



- Lymphocytes NK



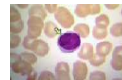
- Dendritiques, langherans



(CPA professionnelles)

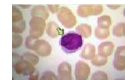
### Immunité Spécifique

- Lymphocytes B



Récepteur spécifique d'antigène  
Réponse Anticorps à distance

- Lymphocytes T CD4+ et CD8+



Récepteur Spécifique d'antigène/ CMH  
CD4 : Régulation des réponses immunes  
CD8 : Cytotoxicité cellules infectées ou anormales

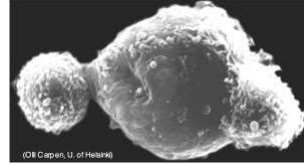
Production dans la moelle osseuse

**ACTION IMMEDIATE**  
Non spécifique d'antigène

Maturation centrale MO, thymus

## Lymphocytes NK

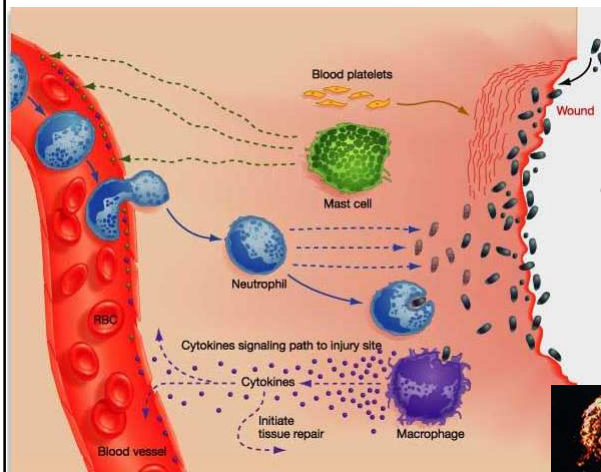
IMMUNITE NON SPECIFIQUE, **cytotoxicité**



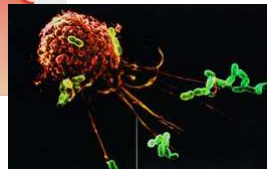
- Morphologie
  - Grand lymphocyte granuleux (LGL)
  - Granules lytiques : perforine, granzymes
- Propriétés :
  - Élimination des cellules infectées par des virus ou des cellules tumorales (Cytotoxicité)
  - Présents dans le sang, foie, rate +++, les tissus inflammés
  - Pas de récepteur spécifique d'Ag mais un panel de récepteurs activateurs et inhibiteurs variables d'une cellule à l'autre et d'un individu à l'autre

## Monocytes, macrophages, polynucléaires

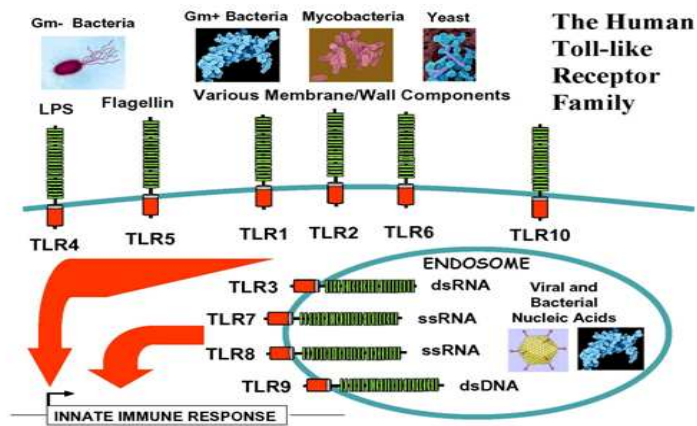
IMMUNITE NON SPECIFIQUE, **inflammation et phagocytose**



**Phagocytose**  
**Activités microbicides**  
**Médiateurs inflammatoires:**  
**Cytokines, chimiokines**



Récepteurs de reconnaissance non spécifiques :  
PAMPs/ PRRs  
En particulier Toll Like Récepteurs +++



## AGE et IMMUNITE INNEE

### ➤ Cellules NK

- nombre stable ou augmenté
- capacité prolifération à l'IL2 ↓
- activité cytotoxique non modifiée ou ↓
- production d'IFN $\gamma$  ↓
- production chimiokines ↓

- . Anomalies de la transduction du signal d'activation
- . Augmentation des récepteurs et des signaux inhibiteurs

➤ **Polynucléaires neutrophiles**

- nombre stable
- activité **phagocytaire** stable ou légèrement ↓
- chimiotactisme ↓
- synthèse dérivés métabolisme oxygène ↓
- activité microbicide ↓

. Défaut de signalisation par les Toll-like récepteurs ?

➤ **Monocytes et macrophages**

- nombre stable
- activité **phagocytaire** ↓
- chimiotactisme ↓
- synthèse dérivés métabolisme oxygène ↓
- synthèse dérivés métabolisme nitrogène ↓

→ Altération des fonctions phagocytaires et de l'activité **bactéricide** +++

⇒ cliniquement diminution/retard à guérir blessure (*Swift 2001*)

- sécrétion de cytokines pro-inflammatoires ↓

Souris : ↓ sécrétion TNF $\alpha$ , IL-6 en réponse au LPS  
(*Boehmer 2004*)

Homme : ↓ sécrétion des cytokines pro-inflammatoires  
et ↑ sécrétion d'IL10 (*Chelvarajan 2005*)

→ Altération des **capacités pro-inflammatoires** +++

. **Mécanismes** : altération des voies d'activation de ces cellules

- ↓ expression récepteurs de surface (PRPs? TOLLR?)
- ↓ messagers intracellulaires (protéines kinases p38, cJUN, JNK...)

### **Statut Hyper-Inflammatoire du sujet âgé sain**

**In vivo >< capacités sécrétrices in vitro**

- **Augmentation des taux sériques ou tissulaires des cytokines de la cascade inflammatoire avec l'âge**  
IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , PGE2, protéines de la phase aigue  
Sécrétion : macrophage +++

- **Diminution des médiateurs anti-inflammatoires antagonistes de l'IL1-R, TNF $\alpha$ -R soluble**

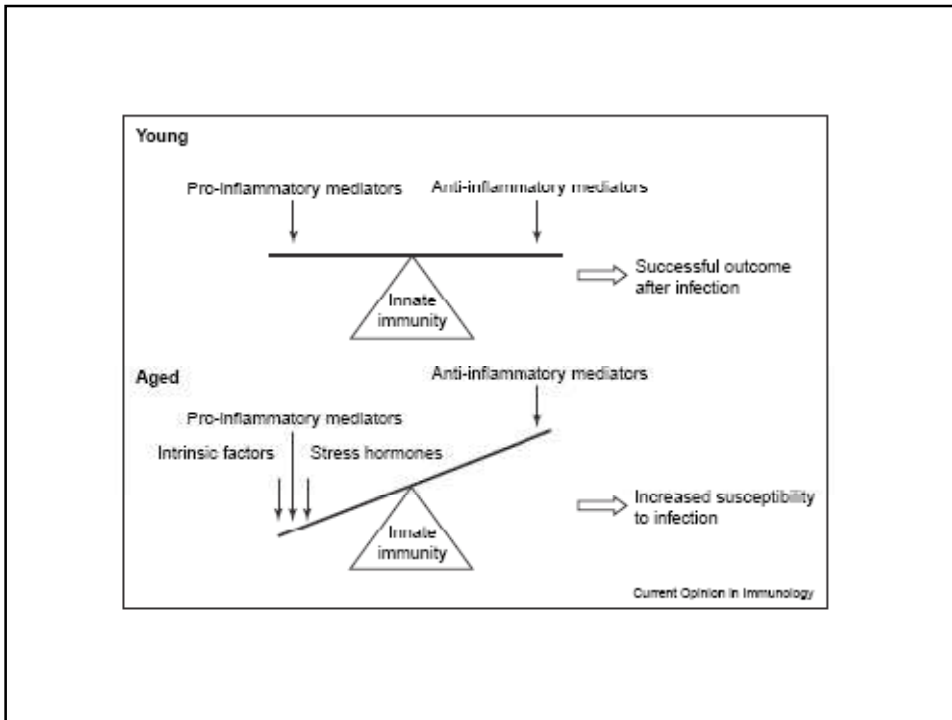
⇒ Forts prédicteurs de risque de mortalité augmenté (quelqu'en soit la cause)

Cohortes de patients « sains » suivis longitudinalement  
définition patient « sain » : SENIEUR protocole

(Krabbe K, *Exp Gerontol* 2004)

**Cause ou conséquence ???**





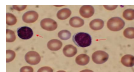
## les cellules du Système Immunitaire spécifique

### Immunité Innée

➤ Phagocytes : Monocytes/macro /PNn



➤ Lymphocytes NK



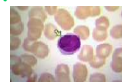
➤ Dendritiques, langherans



(CPA professionnelles)

### Immunité Spécifique

➤ Lymphocytes B



Récepteur spécifique d'antigène  
Réponse Anticorps à distance

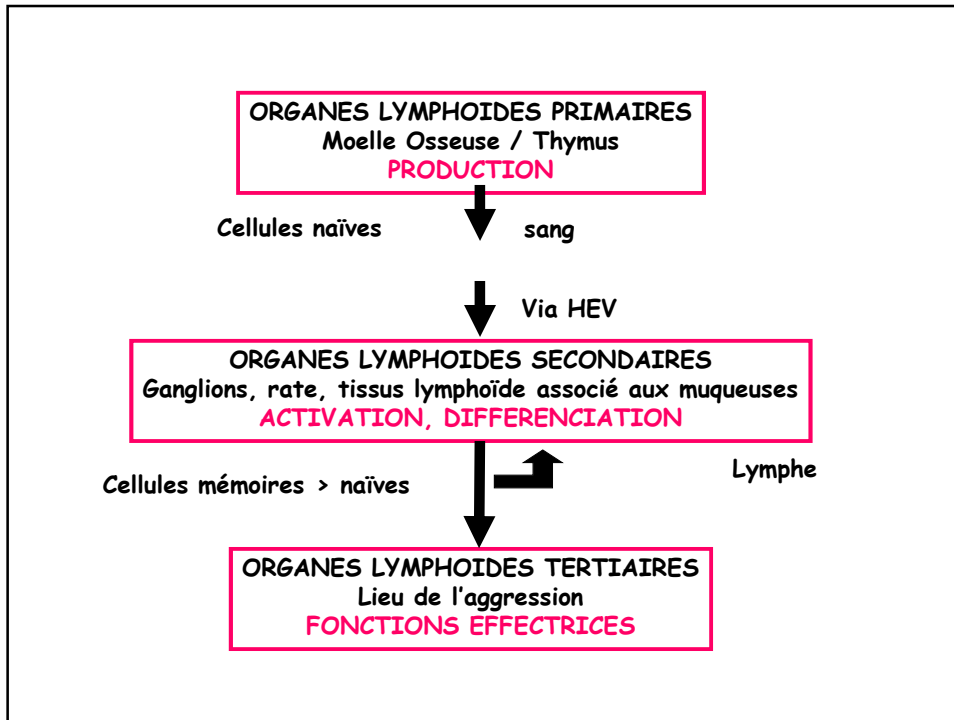
➤ Lymphocytes T CD4+ et CD8+



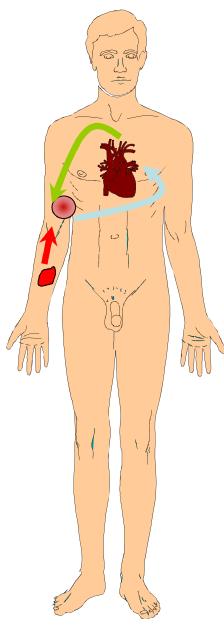
Récepteur Spécifique d'antigène/ CMH  
CD4 : Régulation des réponses immunes  
CD8 : Cytotoxicité cellules infectées ou anormales

Production dans la moelle osseuse

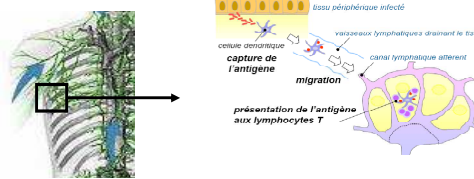
Maturation centrale MO, thymus  
**ACTION RETARDEE, MEMOIRE**



### ➤ Circulation des Lymphocytes

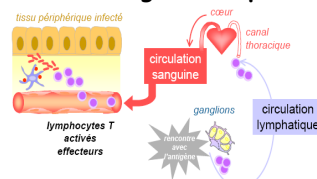


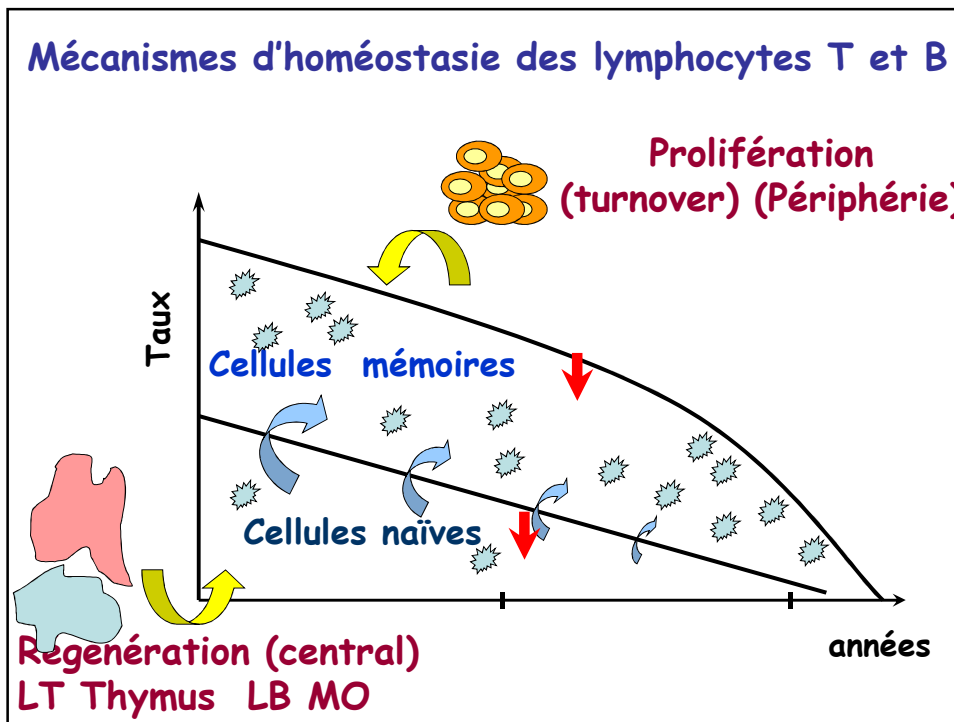
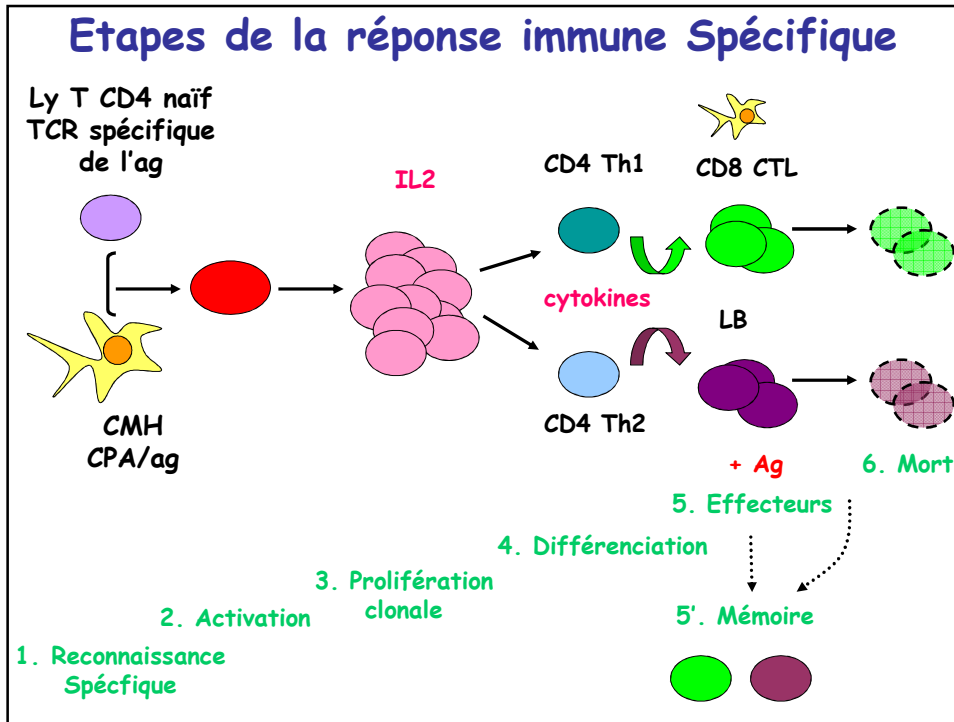
→ Les antigènes aires infectées vont dans les OLS via le système lymphatique



→ Développement des effecteurs T, B  
Séquestration, activation, prolifération, maturation  
redistribution périphérique

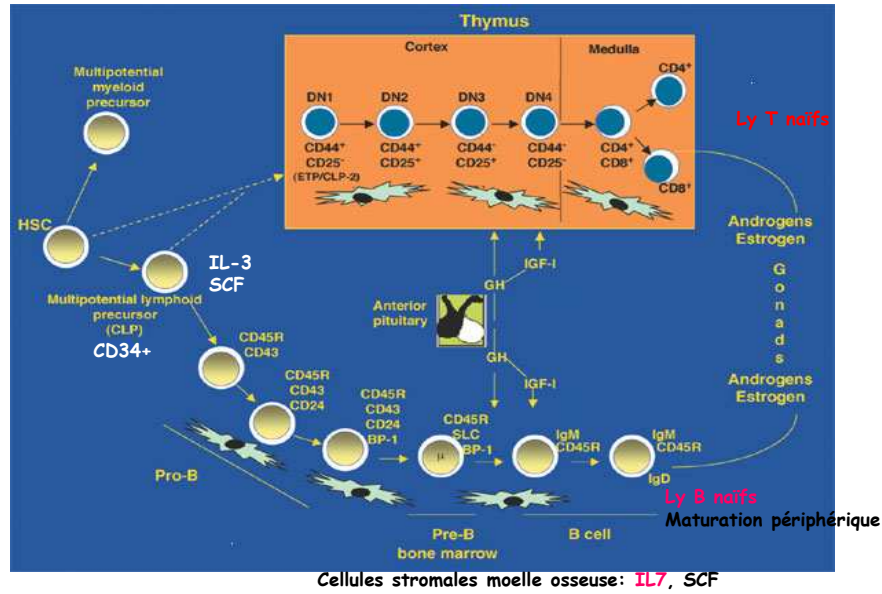
→ Migration Effecteurs vers sang via CT puis Tissus ...





## Production des Lymphocytes T et B

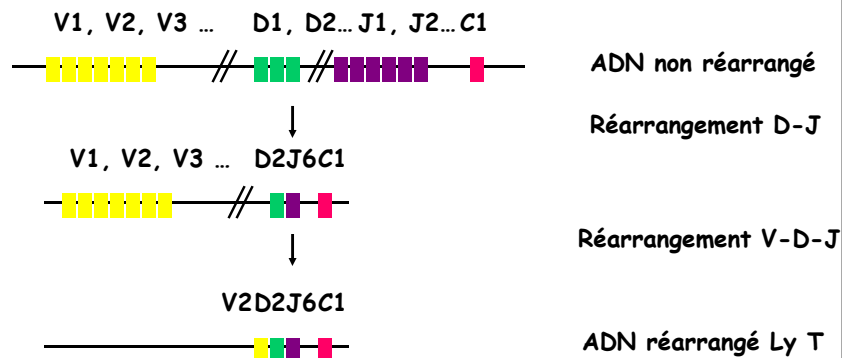
Cellules épithélium thymique : thymuline, thymosine  $\alpha 1$ , thymopoïétine  
IL2, IL7, SCF



## Notion de répertoire antigénique

1 cellule T  $\rightarrow$  1 récepteur à l'antigène,  $10^{13-15}$  TcR différents  
1 cellule B  $\rightarrow$  1 récepteur à l'antigène,  $>10^{13-15}$  BcR différents

ex: TcR chaîne b:



$\rightarrow$  Transcription, épissage, traduction chaîne b TCR



## AGE et PRODUCTION CENTRALE DES LYMPHOCYTES T

### ➤ Involution thymique

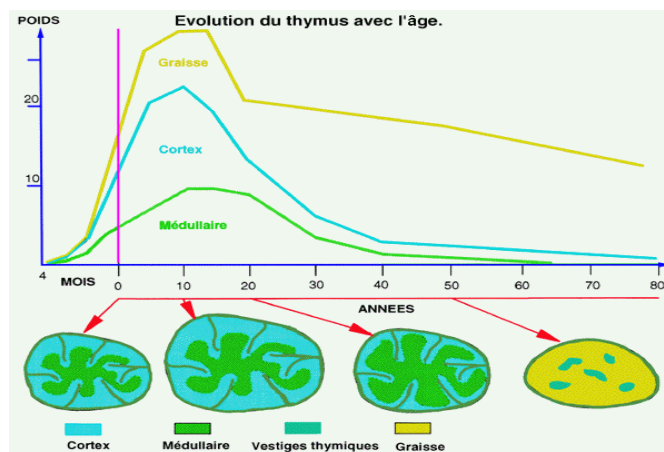
Remplacement du tissu thymique par de la graisse  
Dès 1 an, augmente à la puberté, puis +++ > 60 ans  
- 3% tissu / an à partir de l'âge adulte  
(tomographie)

### ➤ Diminution du nombre de cellules T naives produites

- 3% cellules naïves / an à partir de l'âge adulte  
(CD62L, TREC)

**CAUSE MAJEURE** du déclin des compétences immunitaires du sujet âgé

## Evolution du Thymus avec l'âge



Avec une diminution de la production de cellules T naives  
(marqueurs moléculaires TRECs et cytométrie)

Cette diminution de production thymique de LT est bien visualisée en situation de GMO

- La récupération des taux de cellules T CD4+ et T naïves (TRECs CD4+) post GMO est âge dépendant

80% des patients < 40ans

50% des patients de 40 à 50 ans

10% des patients > 50 ans

*Hakim FT, J Clin Invest 2005*

- **Cependant** une reconstruction du répertoire des cellules T naïves post GMO est possible (28 à 53 ans) mais avec une diversité moindre

*Murano, J Exp Med 2005*

## Effet de l'âge sur la production centrale des ly T MECANISMES

MULTIFACTORIEL +++

- **cause intrinsèque: défauts des HSC**

*HSC souris âgées ne repeuplent pas efficacement une souris jeune*

- Diminution du pool des précurseurs des thymocytes

- **causes extrinsèques : défauts du microenvironnement**

*involution thymique non reversée par injection Mo souris jeune*

- Diminution du nombre ou de la fonction des cellules stromales thymiques

- diminution keratin-8, foxn1

(FT nécessaires production et différenciation CST)

- diminution synthèse d'IL7 par les cellules stromales

*adjonction in vitro IL7: amélioration mais sans normalisation cellularité thymique souris âgée, Rh macaque*

- **Autres causes extrinsèques : perturbations d'autres facteurs de régulation des cellules épithéliales thymiques**

**GH, IGF-1 : diminuent avec l'âge**

- effet anti-apoptotique sur les thymocytes
- stimulation de la production de cytokines par cellules stromales thymiques

*effets vérifiés chez les rongeurs : administration ↗ thymopoïèse  
essais cliniques chez primate /homme ... comme IL7 ...*

**Hormones stéroïdiennes :**

- toxiques pour le développement des thymocytes
- accélération de l'involution du tissu thymique

**AGE et CAPACITES PROLIFERATIVE PERIPHERIQUE DES LYMPHOCYTES T**

- **Malgré ces anomalies : peu de changement du nombre de cellules T jusqu'à 70 ans**

⇒ Homéostasie périphérique +++  
prolifération cellules périphériques  
Rôle important chez « l'adulte » (ex VIH)

- **Mais**  
sujets âgés >70 ans : valeurs absolues diminuent  
ratio CD4/CD8 augmente légèrement

Diminution de l'homéostasie périphérique ???

- **Prolifération des cellules T naïves/mémoires :**
  - stable entre 20 et 65 ans : 0,2% CD4+ Ki67+  
*Naylor K J Immunol 2005*
  - Cette proportion augmenterait après 65 ans +part cas en compensation de la perte de production thymique?  
*Naylor K J Immunol 2005*
- **Limites :**

Ne permet pas le maintien du compartiment de cellules T naïves après 70 ans

  - En fait la capacité de division des cellules diminue : diminution de la longueur des Télomères des lymphocytes T après 70 ans  
*Goronzy J Curr Opin Immunol 2005*

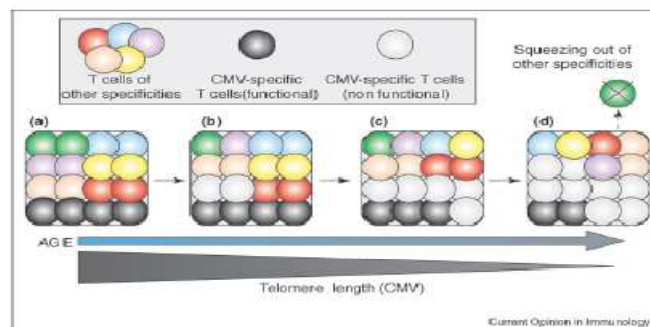
## CONSEQUENCES de ces anomalies d'homéostasie Altération de la diversité du répertoire des LT

- **La diversité ne peut être maintenue que par la production de nouvelles cellules par le thymus: nouveaux TCR**
  - ⇒ Diminution du Répertoire des cellules T avec l'âge  
maintien jusqu'à 65 ans  
Puis ↓ brutale d'un facteur 100 entre 65 et 75 ans ...
  - ⇒ Le thymus n'est pas le seul responsable
- **Prolifération ⇒ Expansions oligoclonales de cellules CD8+: sur-représentation de certains clones CD8**
- +++sous l'effet d'une stimulation chronique comme certaines Infections virales
  - Démonstré chez la souris modèle HSV1 (*Messaoudi I, 2004*)
  - Chez l'homme l'exemple du CMV (*Akbar A, Curr Opin Immunol 2005*)
  - autres infections virales chroniques? EBV, HSV, VZV, HIV



• **Accumulation de cellules:**

- mémoires effectrices terminales CD8+CD28-
- Absentes chez le nouveau né, jq 80-90% sujet âgé
- faibles capacités prolifératives (↓ télomères)
- Faibles capacités fonctionnelles
- moins sensibles à la mort par apoptose
- prennent la place de nouvelles cellules / spécificités



**Conséquence sur le répertoire des lymphocytes T**

• **Cliniquement:**

- Associé à moins bonne capacité de défense immune
- Prédiction d'une absence de réponse à une vaccination anti influenza (*Goronzy J, J Virol 2001*)
- dans études longitudinales suédoises OCTO/NONA :  
corrélation inverse nombre d'expansions clonales et durée survie (*Reker-Hadrup 2006*)

## Conséquences de cette perte de diversité

Une réduction de 2 à 10 de la diversité est suffisante pour compromettre les réponses contre divers antigènes

*Nikolich-Zugich, Nat Rev Immunol 2004*

⇒ Capacités de réponse à tous les antigènes possibles diminuées?

- Ho : situations d'échappement par mutation +++  
Cancers  
Virus  
Non démontré cliniquement
- Situation de vaccination +++

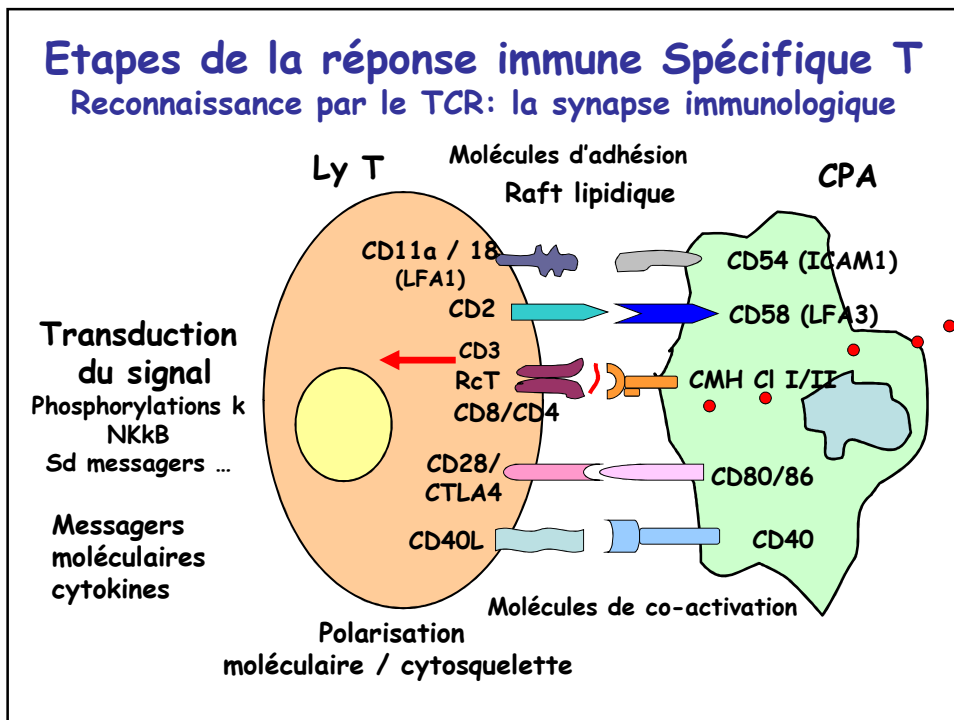
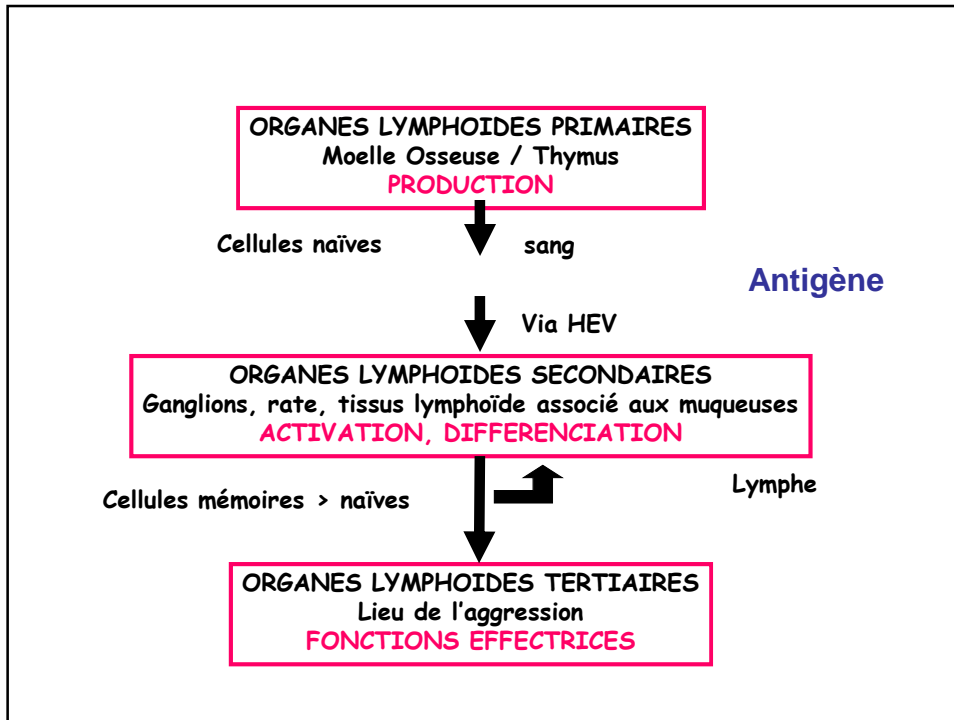
⇒ Vrai pour le CMV mais possible pour autres infections virales chroniques (VIH+++)

## AGE et PRODUCTION CENTRALE DES LYMPHOCYTES B

- Diminution du nombre de cellules pro-B:
- Diminution de la capacité de maturation vers stade pré-B:
- Diminution de la capacité proliférative des cellules pré-B
- conséquence : diminution du nombre de cellules B immatures puis matures produites B naïves IgM+IgD+ ?:  
(résultats discordants)

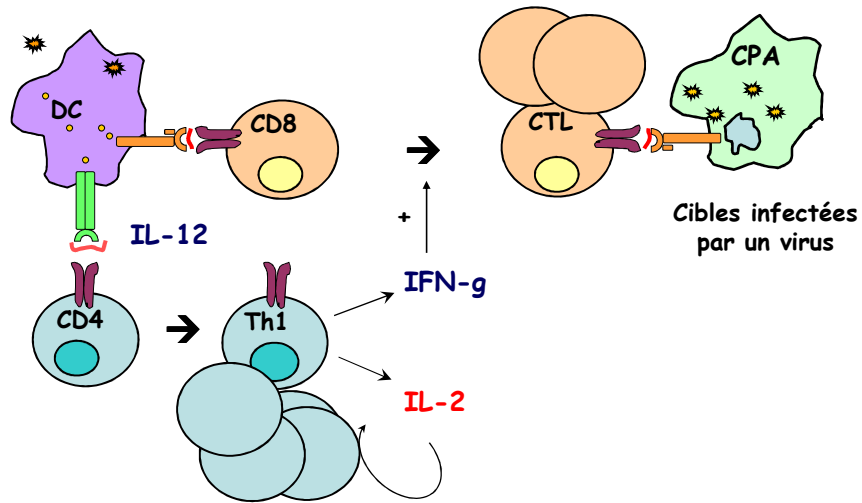
### Conséquence sur le répertoire des lymphocytes B

- Répertoire BCR anormal +++ (souris)
- Diminution spécificités plasmocytaires post immunisation
- expansion relative de certaines spécificités  
rate +++, spécificités antibactériennes +++  
*Martin F, Immunity 2001*



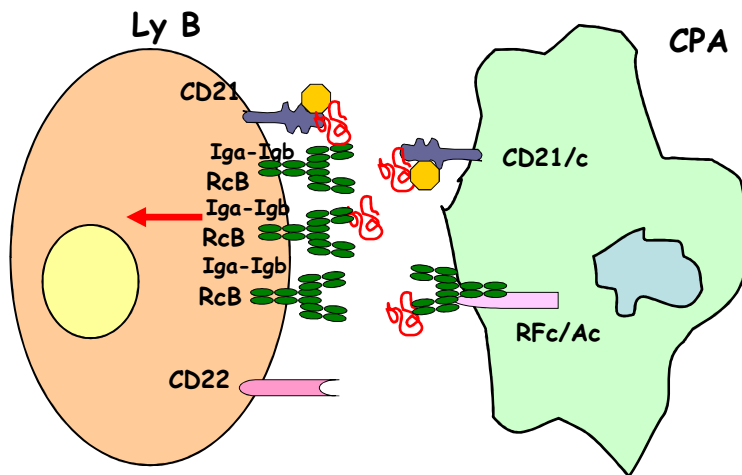
## Etapes de la réponse immunitaire Spécifique T

La maturation des précurseurs est nécessaire et nécessite  
Une collaboration avec les CD4 helper



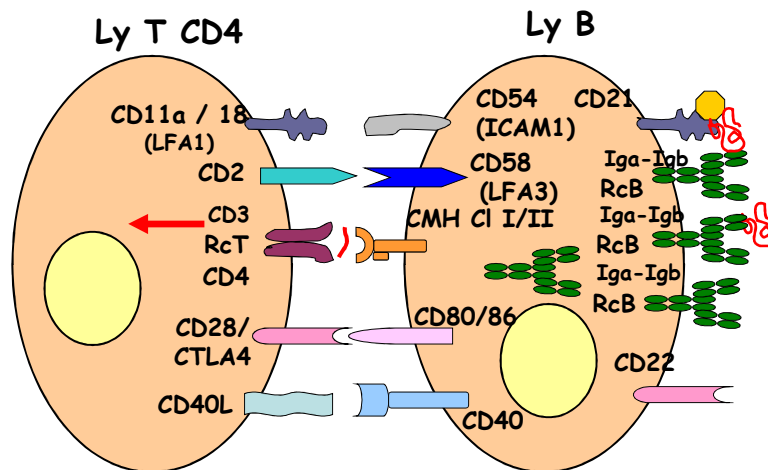
## Etapes de la réponse immunitaire Spécifique B

Reconnaissance conformationnelle de l'ag



## Etapes de la réponse immunitaire Spécifique B

Copération T/ B : Th2



## Etapes de la réponse immunitaire Spécifique

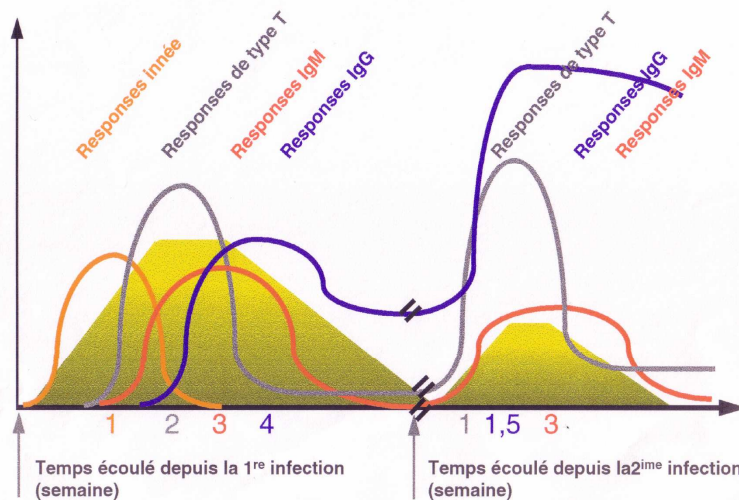
Fin de la réponse Immune et mémoire

Prolifération clonale → contraction clonale

- Mort par apoptose de la majorité des cellules immunes spécifiques  
Seul un faible % de cellules survit à la réponse immunitaire  
**Cellules à vie longue = cellules mémoires**
- Entretien de la survie de ces cellules?  
Ag résiduel? Ag apparenté, cytokines ...
- Caractéristiques : réponse plus rapide et plus forte à la ré-exposition à l'antigène

## La mémoire immunologique

### Chronologie de la réponse mémoire



## EFFET DE L'AGE SUR LES REponses FONCTIONNELLES DES LYMPHOCYTES T

- **Diminution des capacités fonctionnelles des cellules CD4**  
autre élément important des anomalies du SI âgé +++
- **Cellules naïves :**
  - diminution capacités d'activation
  - diminution sécrétion IL2, et expression RIL2 (CD25)
  - diminution prolifération
  - différenciation en cellules Th1 ou Th2 incomplète
- **adjonction d'IL2** permet de rétablir des capacités fonctionnelles des CD4 âgées (*Haynes J Exp Med 1999*)
- **Cellules mémoires :**
  - diminution de la prolifération
  - diminution sécrétion cytokines

*Hyporéactivité dans des tests fonctionnels ex vivo (test prolifération H3, dosages de cytokines ...)*

➤ **Diminution des capacités fonctionnelles des cellules CD8**

• **Cellules naïves :**

- diminution de la prolifération

• **Cellules mémoires :**

- diminution de la prolifération
- diminution des capacités de sécrétion d'IFN $\gamma$
- peu d'analyses concernant les capacités cytotoxiques probablement diminuée parallèlement à la sécrétion de cytokines

**?? Mécanismes: causes intrinsèques +++**

surtout étudiés pour les anomalies fonctionnelles des CD4

Causes extrinsèques peu étudiées

• **anomalies des voies de transmission du signal d'activation:**

thyrosine kinases

serine/thréonines kinases

phosphorylation chaîne zéta CD3

translocation facteurs de transcription nucléiques (NFAT..)

• **altération de la formation de la synapse immunologique**

diminution de la migration PKC dans la synapse

diminution de la réorganisation du cytosquelette

altération de la polarisation du CD3

augmentation de molécules hyperglycosylées (CD45 ...)

• **Anomalies des raft lipidiques:**

- Augmentation du taux en cholestérol des lymphocytes T
- diminution de la fluidité cytoplasmique de ces cellules T

- surcharge in vitro de lymphocytes T en cholestérol  
(Nguyen D, Mech Ageing Dev 2004)

Diminution des signaux calciques

Diminution de la sécrétion IL2 de T activés

Diminution de la polarisation des molécules de la synapse (CD3, CD28 +++)

⇒ suggère rôle du cholestérol dans anomalies de fonction des lymphocytes T+++

• **Accumulation de clones cellulaires en différenciation terminale et résistants à l'apoptose (CD8)**

**EFFET DE L'AGE SUR LES REPONSES  
FONCTIONNELLES DES LYMPHOCYTES B**

- Diminution de l'entrée de Ly B dans la rate ou les gg
- Accumulation de LY B non prolifératif dans la rate ou gg
- Diminution de recombinaisons somatiques (↓affinité) , de commutation isotypique

?? Mécanismes

- **Défauts fonctionnels intrinsèques des cellules B**

Défaut de signalisation via le BCR

Défaut de co-stimulation via B7 (CD86)

- **Anomalie des cellules T CD4 helper**

Nécessaires à la formation des centres germinatifs

Nécessaire aux mutations somatiques

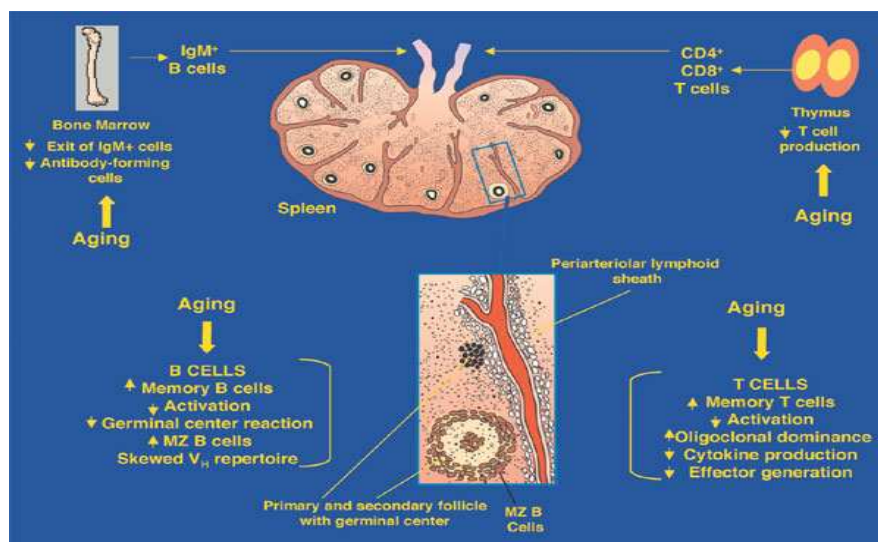
- **Anomalies du microenvironnement? Involution gg**



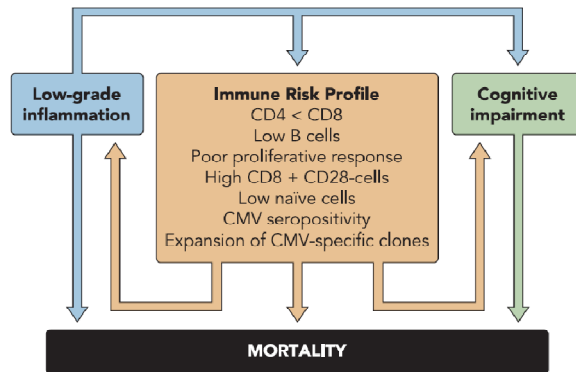
### Conséquences sur l'Immunité Humorale:

- Durée de la réponse immune humorale diminuée
- Sécrétion d'anticorps:
  - titre plus faible
  - affinité plus faible
  - protection plus faible
- Capacité de switch plus faible : plus de sécrétion d'IgM
- Utilisation des VH plus restreinte, restriction du répertoire antigénique reconnu

### Effet de l'âge sur le Système Immunitaire Spécifique



## Définition d'un profil de risque immunologique « Inflamm-aging »



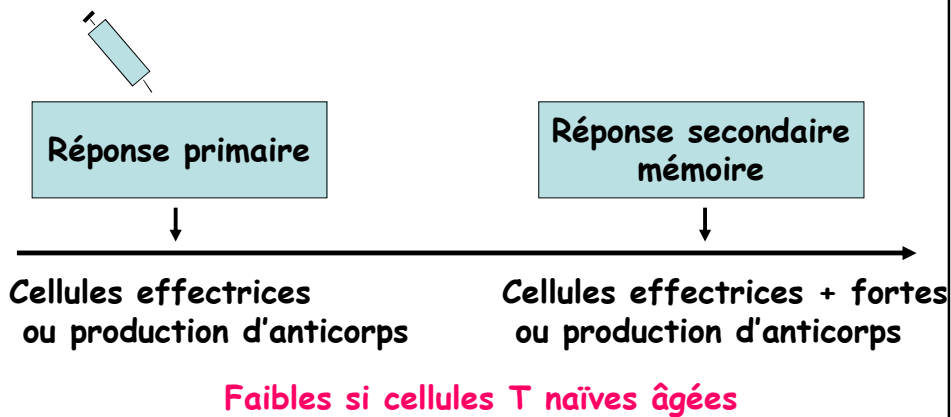
Très âgés (OCTO/NONA)  
1 seul pays  
Peu de sujets  
Ne prend pas compte autres facteurs ...

*Wikby 2000, Olson 2001, Larbi 2010*

## CONSEQUENCES SUR LA MISE EN PLACE DE REPONSES MEMOIRES

- Protection plus forte et plus rapide lors d'une ré-exposition antigénique

⇒ Principe de la protection par vaccination +++



## Le vieillissement du système immunitaire ...

- encore beaucoup de mécanismes à déterminer,  
+++ **multifactoriels (dont génétique)**
- changements subtils dans des conditions de vie normale  
rôle de l'environnement ++++  
Des **conditions particulières** pourraient les rendre  
beaucoup plus importants quantitativement ou  
qualitativement et conduire à des conséquences cliniques  
stress/dépression, inactivité physique, malnutrition (lipides)
- importance de déterminer les causes, proposer des  
**thérapeutiques** à une époque où la proportion de sujets âgés  
augmente ...