

Le Vieillissement du Système Immunitaire

**Dr Guislaine Carcelain
Immunologie Cellulaire et Tissulaire
Hôpital Pitié-Salpêtrière**

I ère Partie: Le Système Immunitaire

La Réponse Immune

Non soi
Substances étrangères

Soi modifié
Organisme altéré



Mécanismes de défense NON SPECIFIQUES
Immunité Innée



Mécanismes de défense SPECIFIQUES
Immunité adaptative

Cellules Immunocompétentes

Cellule Souche hématopoïétique

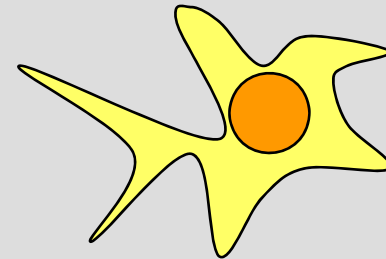
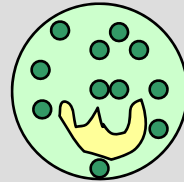
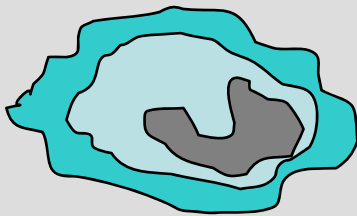
IMMUNITE NON SPECIFIQUE

IMMUNITE SPECIFIQUE

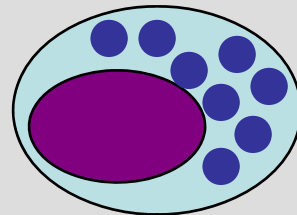
➤ Monocytes, macrophages, polynucléaires

➤ Cellules présentatrices d'antigène

- cellules dendritiques
- macrophage
- cellules de langherans
- lymphocyte B

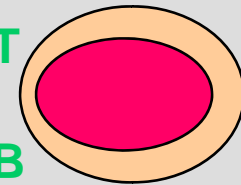


➤ Lymphocytes NK



➤ Lymphocytes T

➤ Lymphocytes B



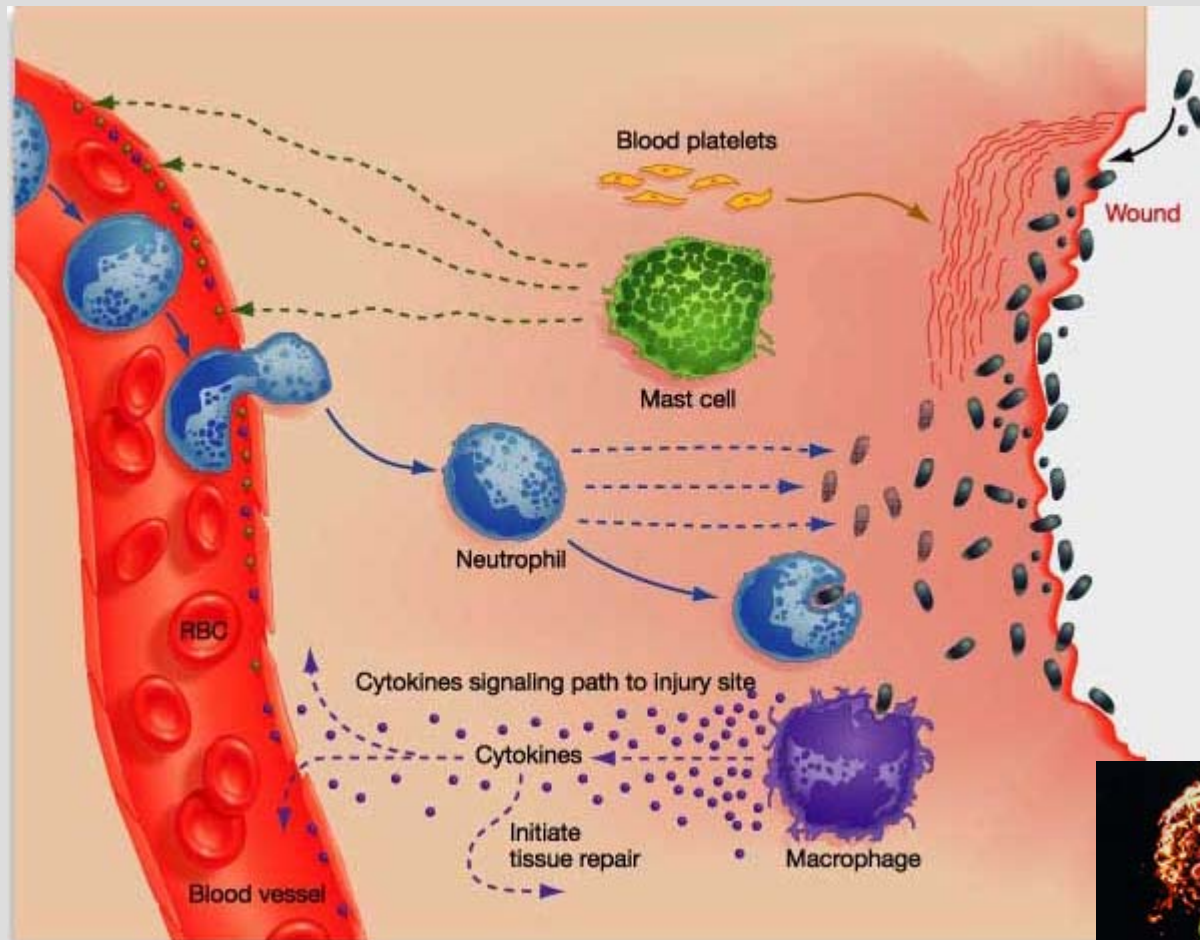
Récepteur
Spécifique
d'antigène

ACTION IMMEDIATE

ACTION RETARDEE, MEMOIRE

Monocytes, macrophages, polynucléaires

IMMUNITE NON SPECIFIQUE, inflammation et phagocytose



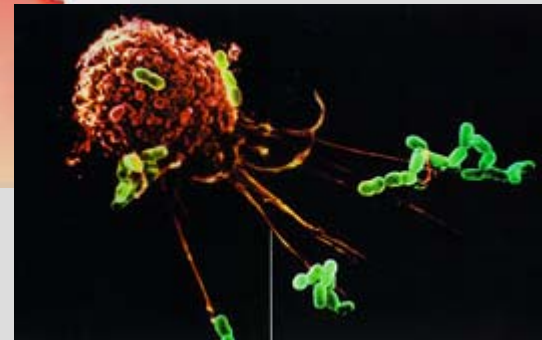
PAMPs/ PRRs

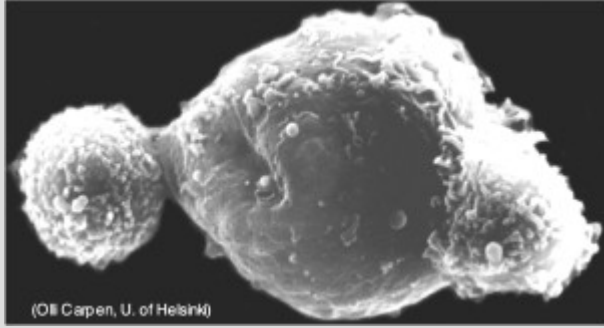
Phagocytose

Activités microbicides

Médiateurs inflammatoires:

Cytokines, chimiokines





Les lymphocytes NK

IMMUNITÉ NON SPECIFIQUE, **cytotoxicité**

Élimination des cellules infectées par des virus ou des cellules tumorales
Cytotoxicité +++, sécrétion de cytokines

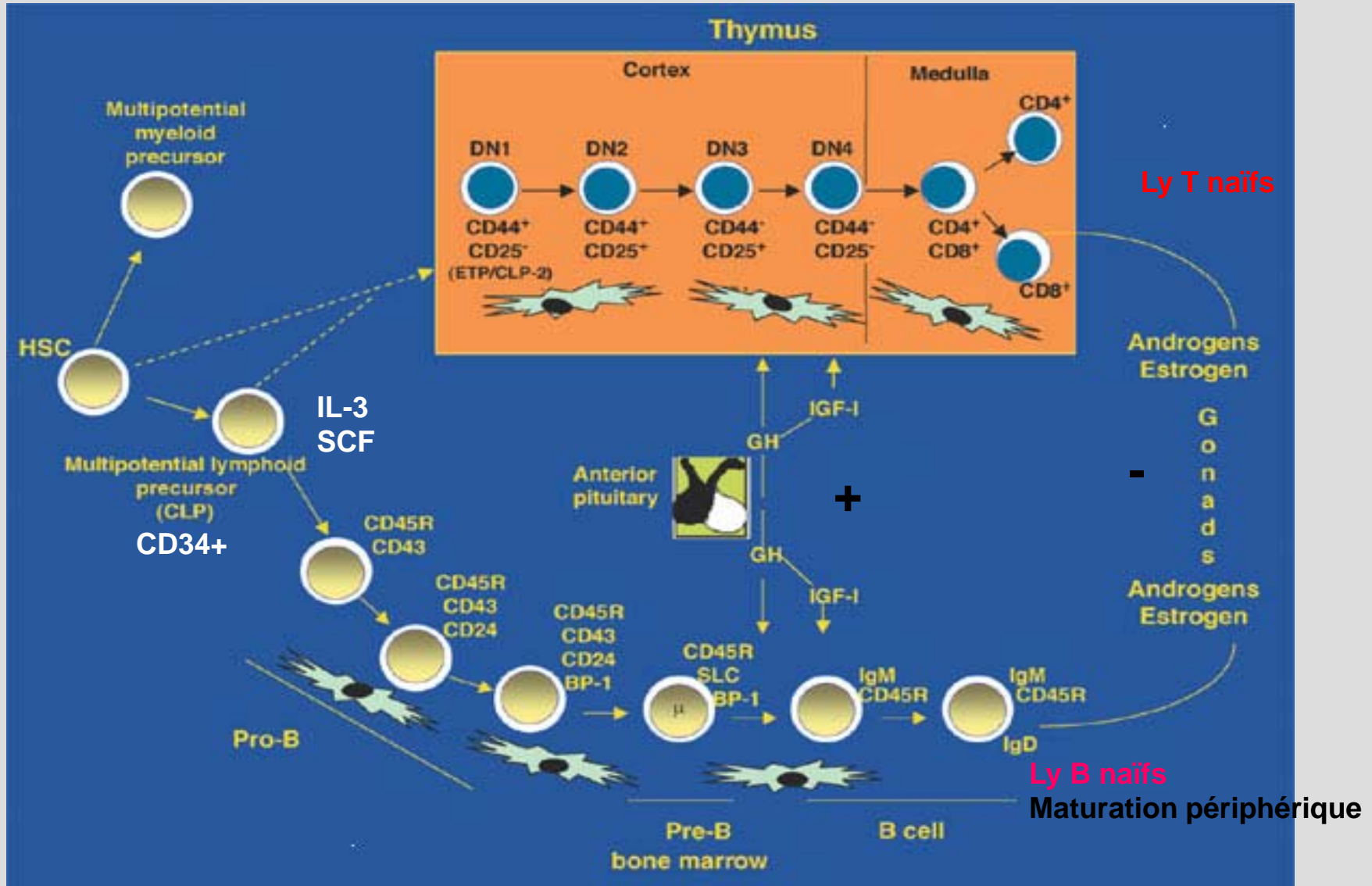
Grands lymphocytes granuleux (granules lytiques: perforine, granzymes)
10-15 % lymphocytes du sang périphérique

Sang, foie, rate +++, Tissus inflammés

Pas de récepteur spécifique d'Ag mais un panel de récepteurs variables
d'une cellule à l'autre et d'un individu à l'autre

Production des Lymphocytes T et B

Cellules épithélium thymique : thymuline, thymosine a1, thymopoïétine
IL2, IL7, SCF



Cellules stromales moelle osseuse: IL7, SCF

Notion de répertoire antigénique

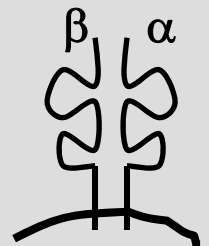
1 cellule T → 1 récepteur à l'antigène, 10^{13-15} TcR différents

1 cellule B → 1 récepteur à l'antigène, $>10^{13-15}$ BcR différents

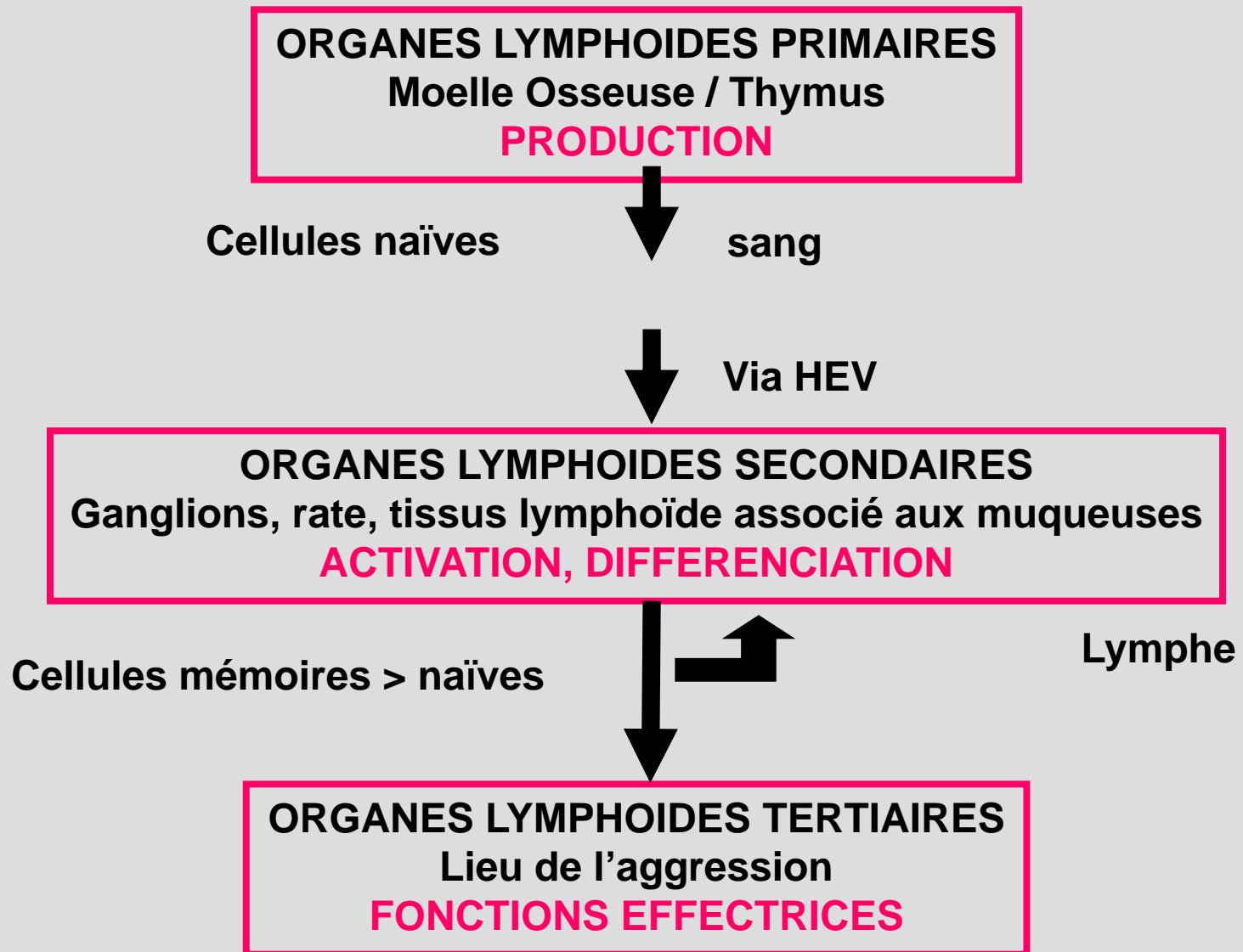
ex: TcR chaîne β :



➔ Transcription, épissage, traduction chaîne β TCR

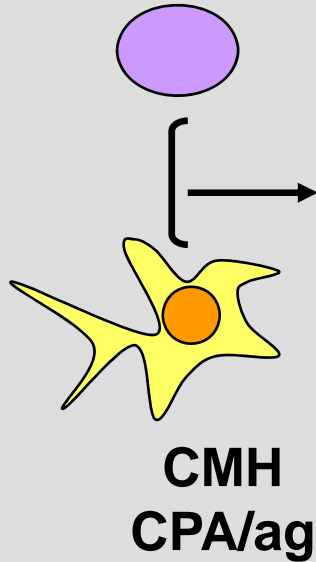


Circulation des Lymphocytes



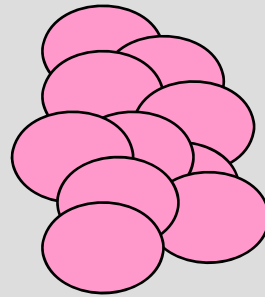
Etapes de la réponse immune Spécifique

Ly T CD4 naïf
TCR spécifique
de l'ag



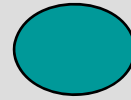
2. Activation

IL2



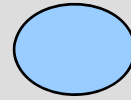
3. Prolifération
clonale

CD4 Th1

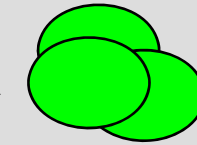


cytokines

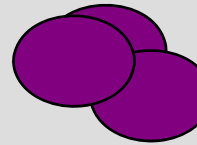
CD4 Th2



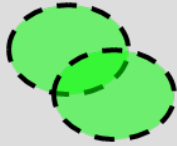
CD8 CTL



LB



+ Ag

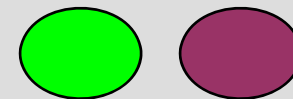


6. Mort

5. Effecteurs

4. Différenciation

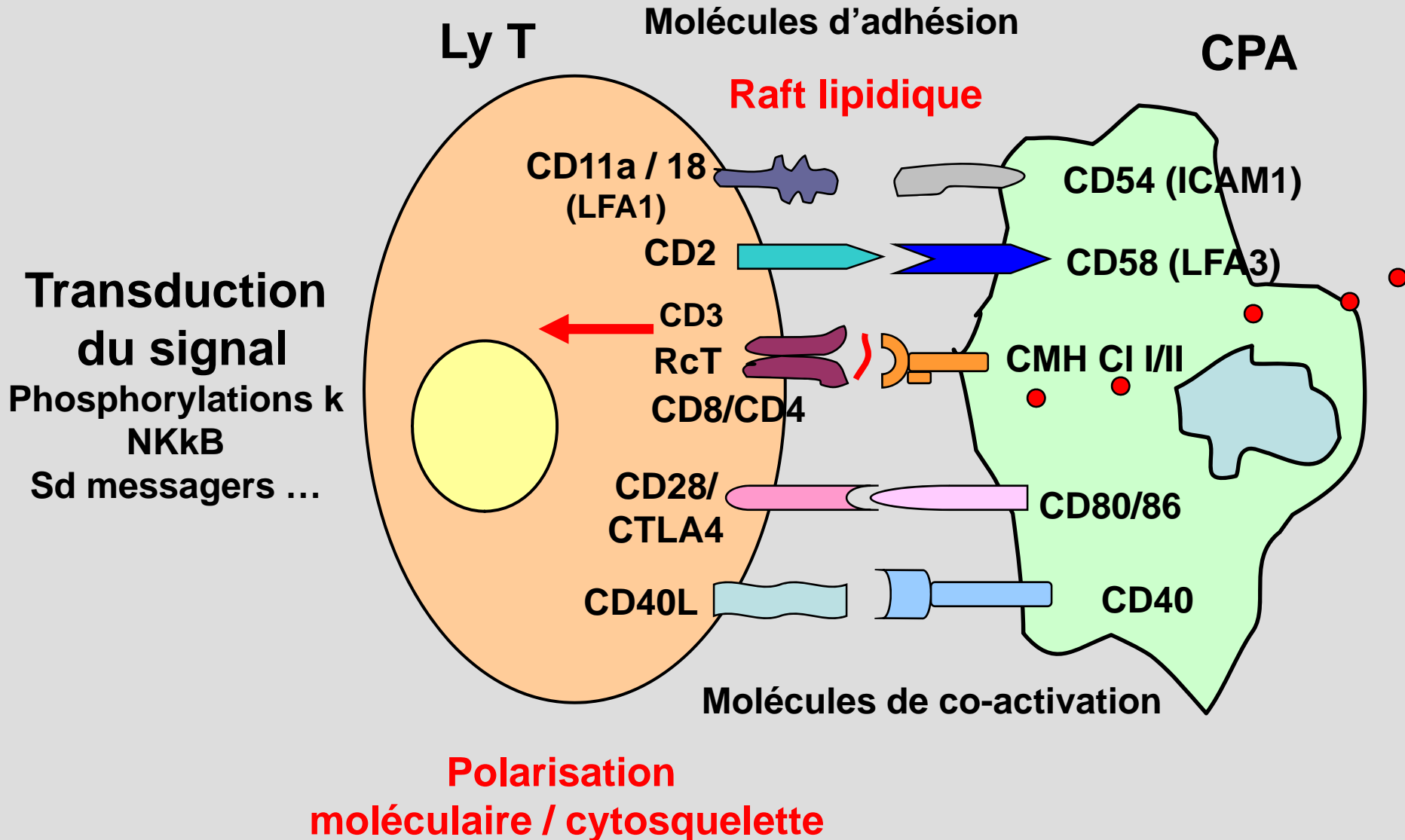
5'. Mémoire



1. Reconnaissance
Spécifique

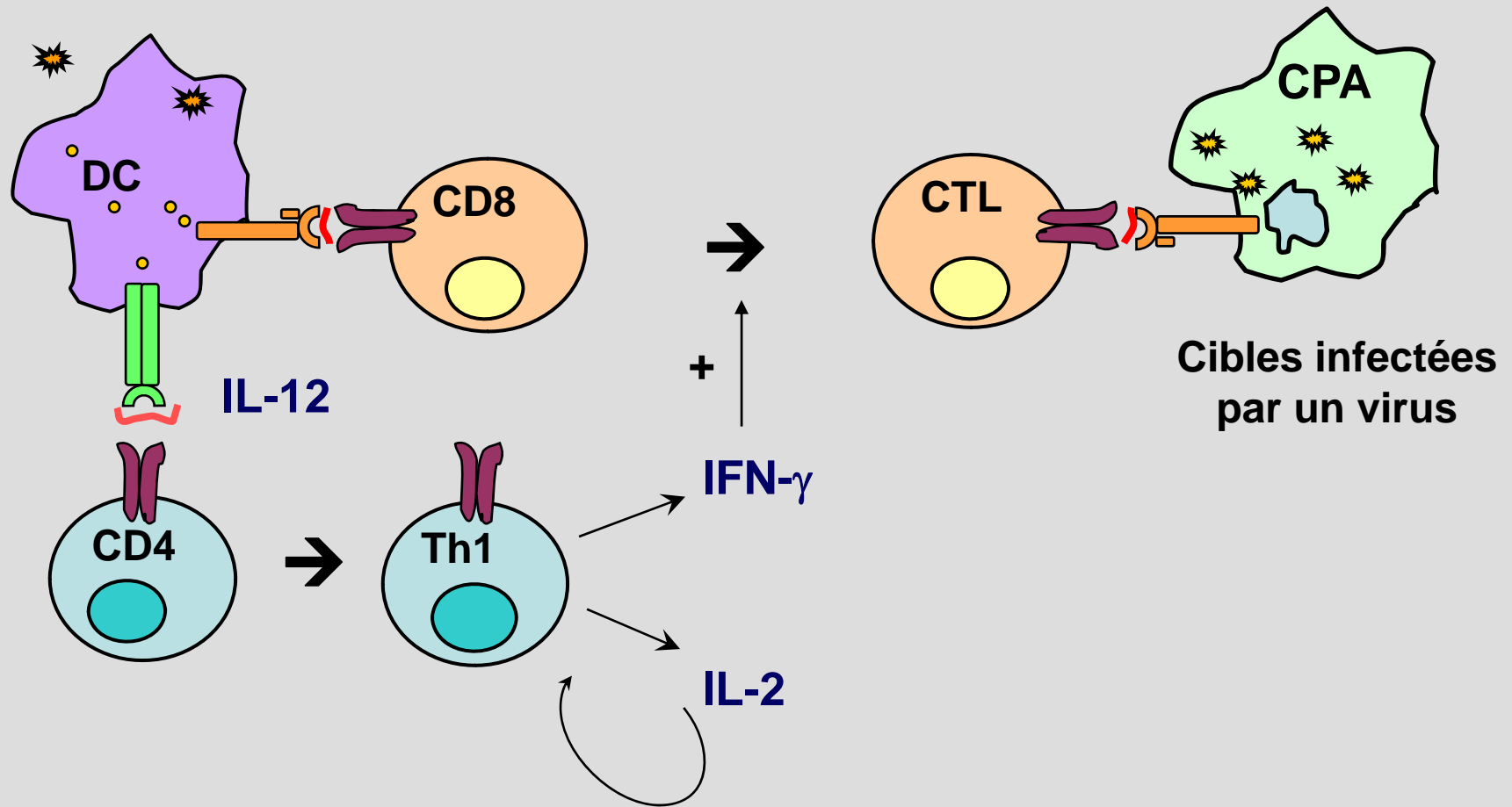
Etapes de la réponse immune Spécifique T

Reconnaissance par le TCR: la synapse immunologique



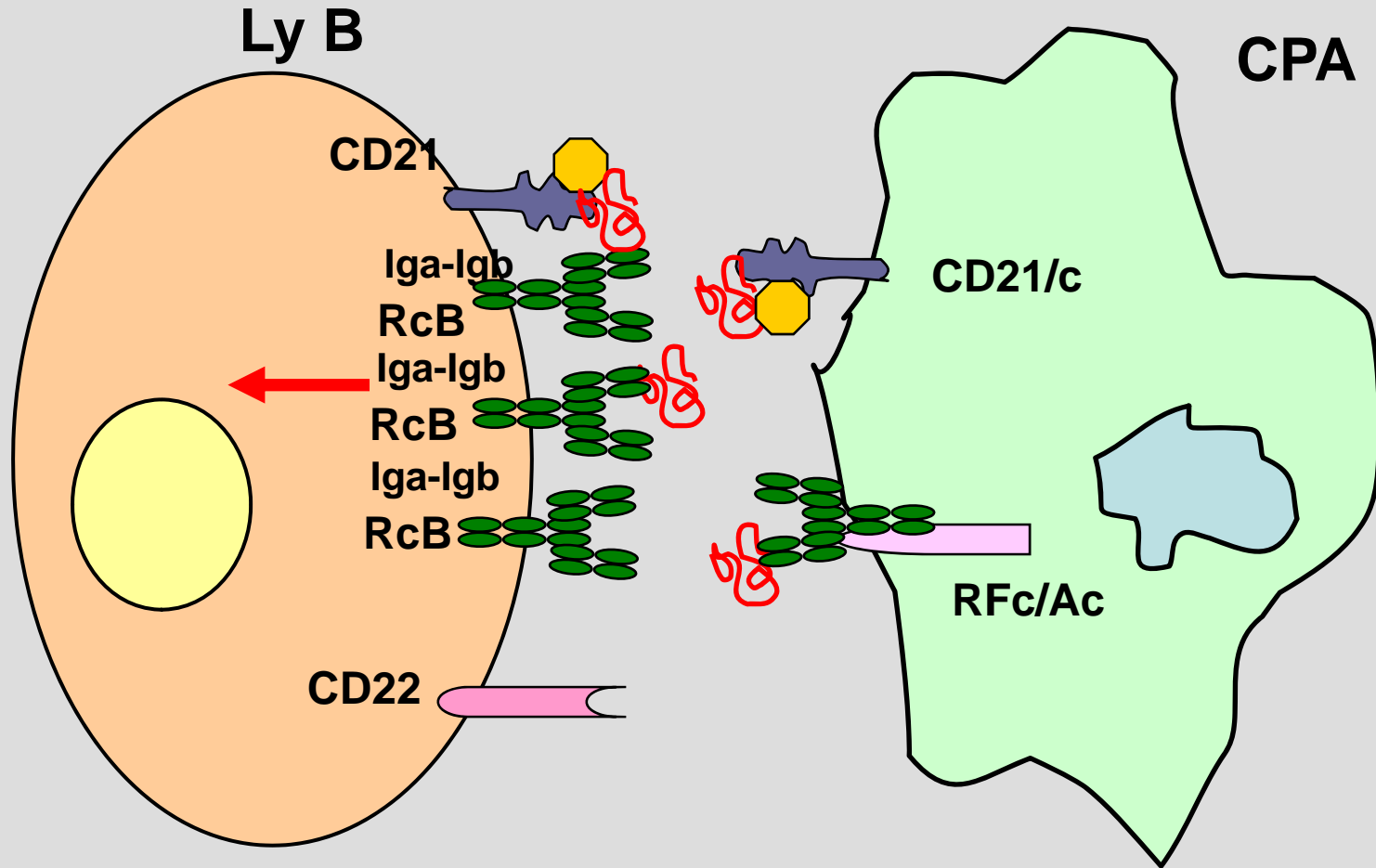
Etapes de la réponse immunitaire Spécifique T

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



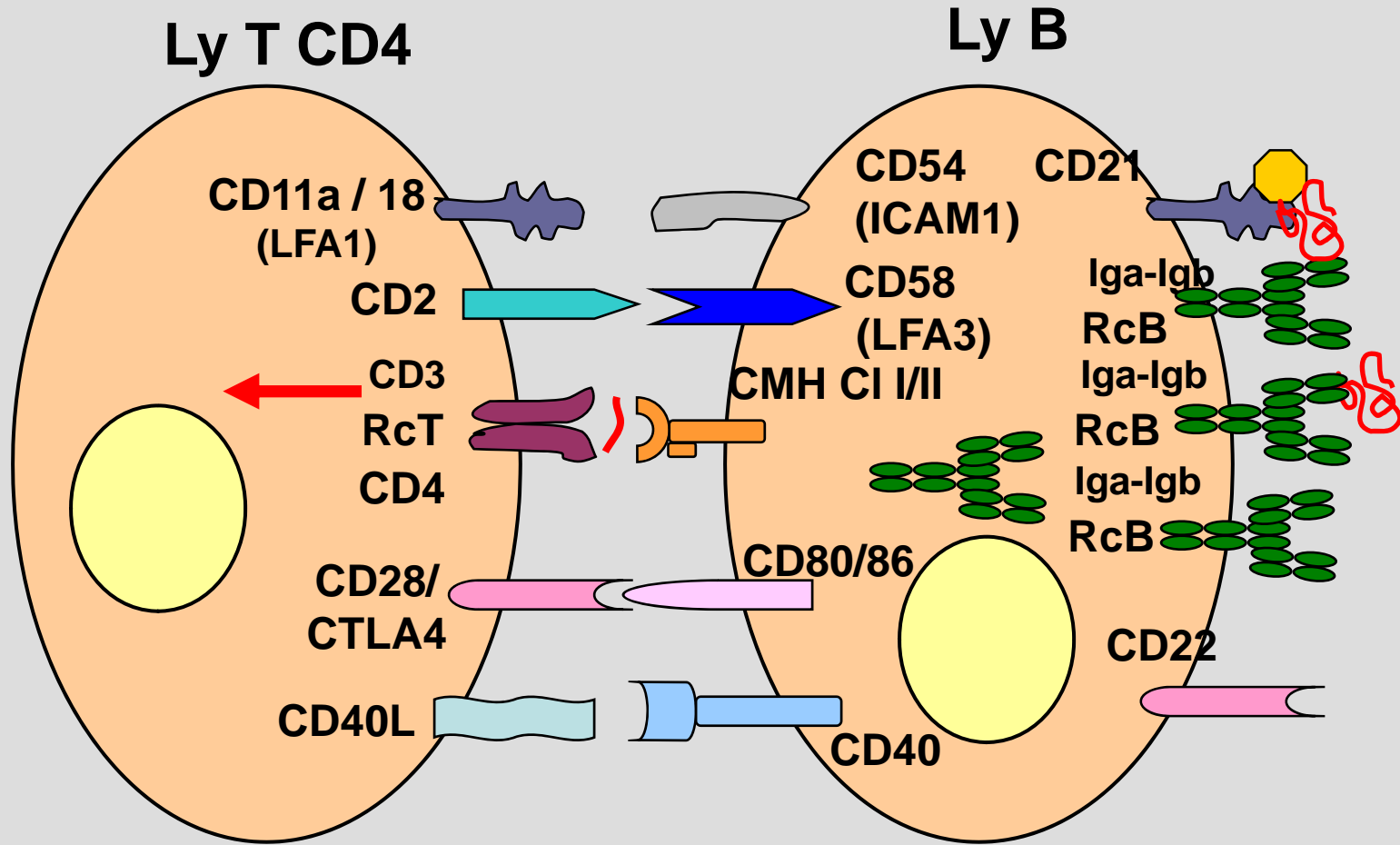
Etapes de la réponse immune Spécifique B

Reconnaissance conformationnelle de l'ag



Etapes de la réponse immune Spécifique B

Copération T/ B : Th2



Étapes de la réponse immune 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 immune

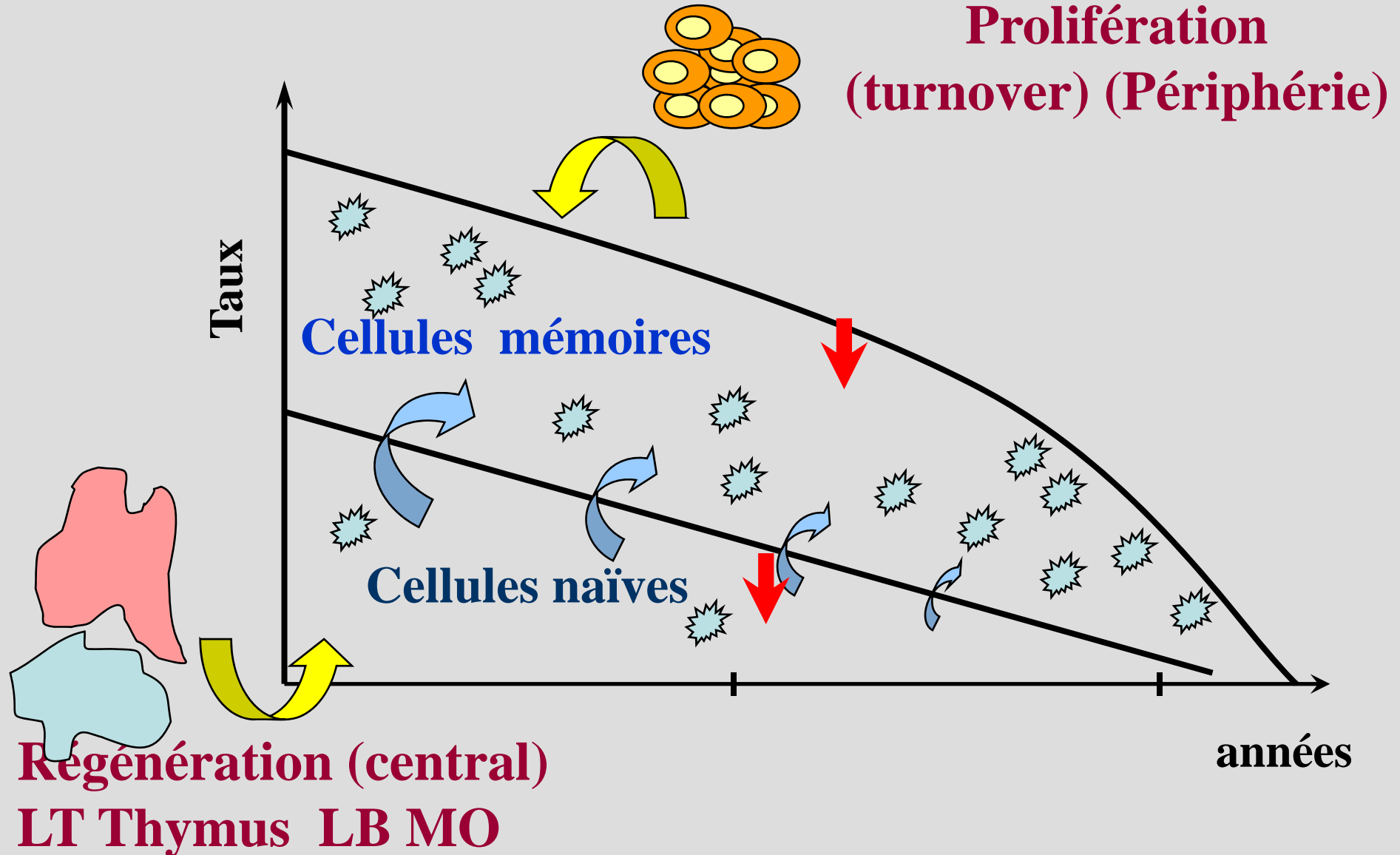
Cellules à vie longue = cellules mémoires

- **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**

Mécanismes d'homéostasie des lymphocytes T et B



2ème Partie: Le Vieillissement du Système Immunitaire

Le vieillissement du Système Immunitaire

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

- De la quantité d'antigène
- De la quantité de lymphocytes spécifiques de l'antigène
pool en périphérie, capacité de production
- Des capacités prolifératives des lymphocytes
- Des capacités de différenciation/fonction des lymphocytes

↘ Avec
l'âge

1) **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 nouvelles cellules « matures » en périphérie)**

Mécanismes mise 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

- Augmentation de la production d'hormones stéroïdiennes

2) AGE et REPONSES INNEES

➤ Cellules NK

- nombre augmente
- capacité prolifération à l'IL2 ↓
- activité cytotoxique non modifiée ou ↓diminuée
- production d'IFNg ↓
- production chimiokines ↓
- flux calciques ↓

➤ Polynucléaires neutrophiles

- nombre stable
- phagocytose stable ou ↓
- chimiotactisme ↓
- synthèse dérivés métabolisme oxygène ↓
- activité microbicide ↓

➤ Monocytes et macrophages

Nombre stable

Mais altérations fonctions +++

Altération des fonctions « phagocytaires »

- chimiotactisme ↓
 - phagocytose ↓
 - synthèse dérivés métabolisme oxygène ↓
 - synthèse dérivés métabolisme nitrogène ↓
- Diminution de l'activité bactéricide +++

⇒ cliniquement diminution, retard à guérir blessure

Swift M, dermatol 2001

- **Altération des capacités pro-inflammatoires**

- **diminution de sécrétion de cytokines, chimiokines anti-inflammatoires**

- Souris : diminution des sécrétions TNF- α , IL-6 en réponse au LPS**

- Boehmer E, J Leukoc Biol 2004*

- Homme : diminution des capacités de sécrétion des cytokines pro-inflammatoires et augmentation sécrétion d'IL10**

- Chelvarajan R, J Leukoc Biol 2005*

- **Inhibition des réponses T prolifératives**

- Conséquence des modifications sécrétion ck**

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 β , TNF- α , PGE2, protéines de la phase aigue

Sécrétion : macrophage +++

**Diminution des médiateurs anti-inflammatoires
antagonistes de l'IL-1R, R TNF- α 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 ???

3)

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 +++ après 60 ans

- 3% tissu / an à partir de l'âge adulte

(tomographie)

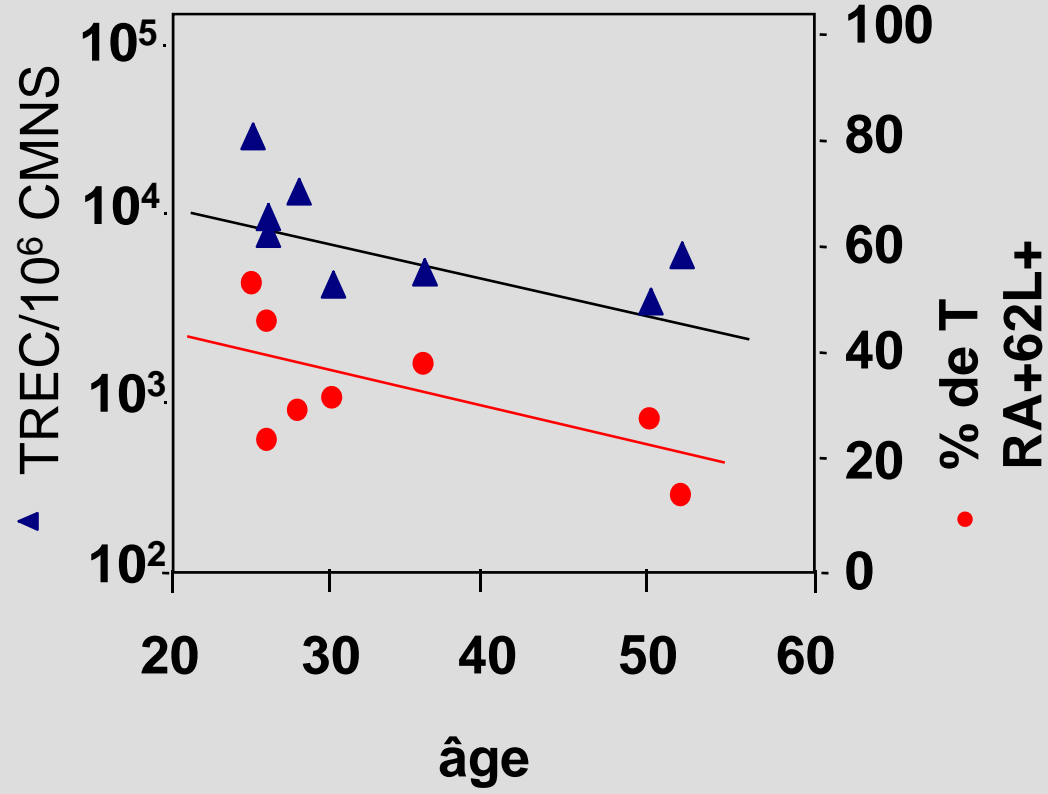
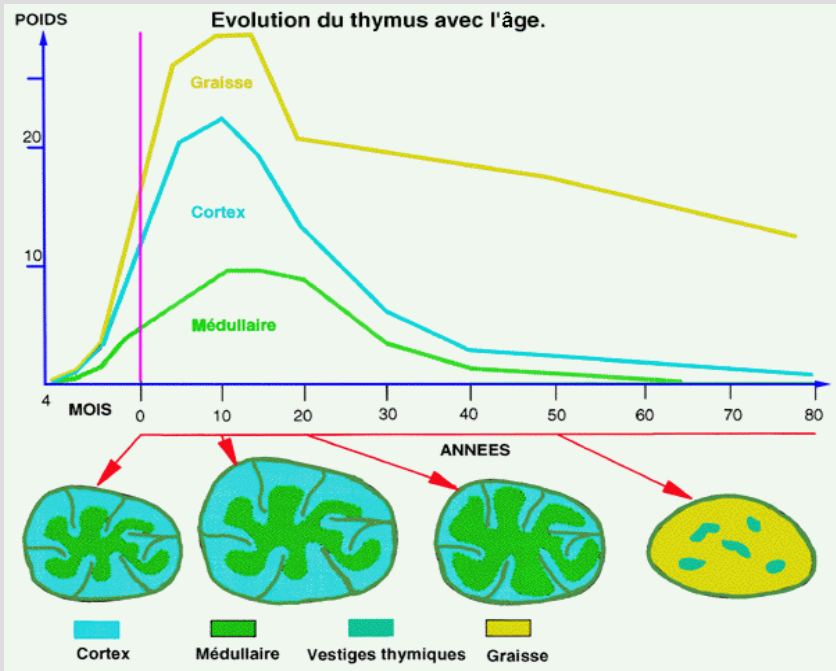
➤ Diminution du nombre de cellules T naives produites

- 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



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 (TREC_s 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 non normalisation
cellularité thymique souris âgée*

- **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 : augmentent avec l'âge

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

4) 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+ expriment 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 3) 4) : Altération de la diversité Du répertoire des lymphocytes T

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

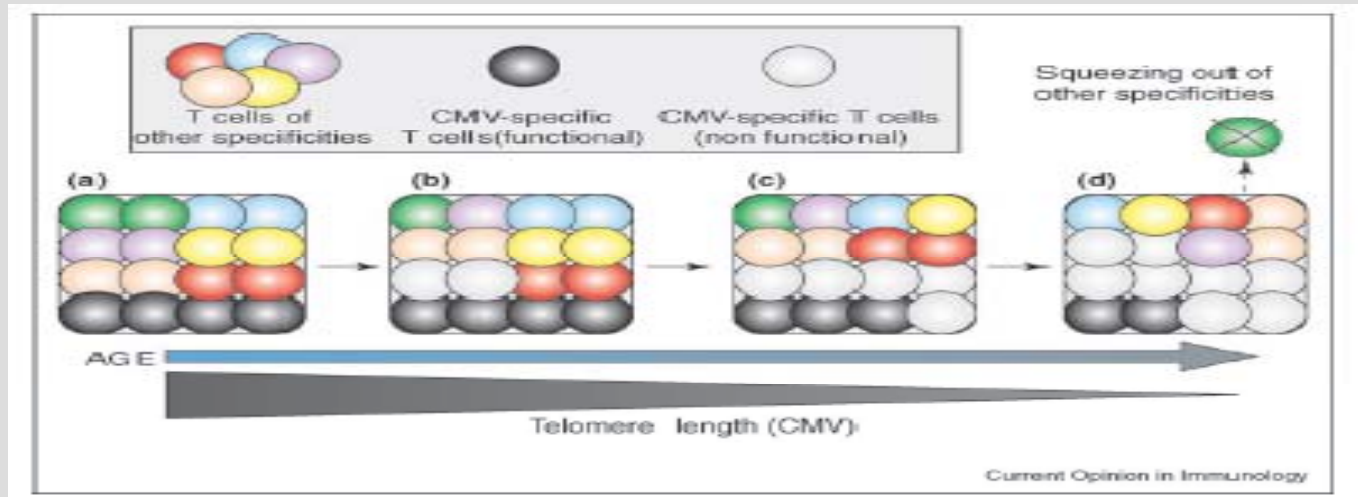
+++ sous l'effet d'une stimulation chronique comme certaines Infections virales

Démonstré chez la souris modèle HSV1 (*Messaoudi I, J Exp Med 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:** peu fonctionnelles, non sensi apoptose



- **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)

⇒ Définition d'un phénotype de risque immunitaire
 Cellules CD8+CD28- augmentées
 ratio CD4/CD8 diminué
 présence d'expansions clonales
 augmentation des ck proinflammatoires

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+++)**

5) EFFET DE L'AGE SUR LES CAPACITES 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 ...)

Conséquences sur réponses I aires et II aires

➤ **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 γ**
- **peu d'analyses concernant les capacités cytotoxiques probablement diminuée parallèlement à la sécrétion ck**

?? 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**

- **surchage in vitro de lymphocytes T en cholestérol**

(Nguyen D, Mech Ageing Dev 2004)

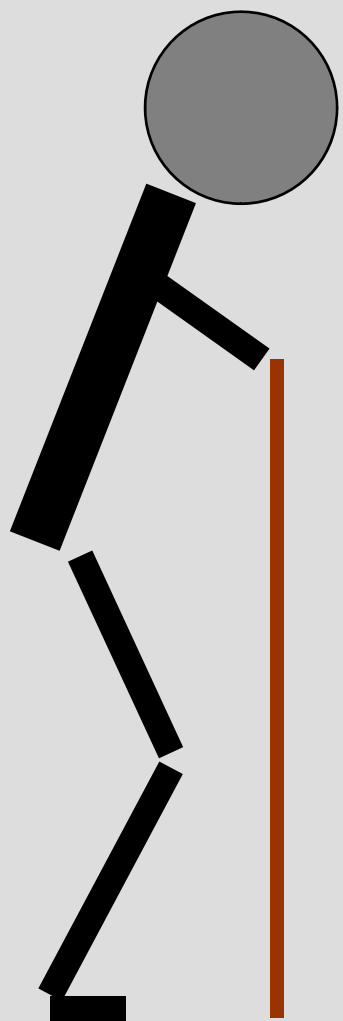
Diminution des signaux calciques

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)**



- **Diminution du nombre de cellules T naïves en périphérie**
de $3 \cdot 10^9$ à $7 \cdot 10^8$
- **Diminution de la diversité du répertoire des cellules T**
de 10^8 à 10^6
- **Augmentation de la proportion de cellules mémoires**
- **Expansion oligoclonales de certaines cellules T mémoires peu fonctionnelles aux dépens d'autres**
- **Anomalies de fonction des cellules T résiduelles**
- **Conséquence sur l'ensemble des réponses effectrices laires ou liaires même réponse B**

1) AGE et PRODUCTION CENTRALE DES LYMPHOCYTES B

➤ Diminution du nombre de cellules pro-B:

souris âgées > 18–20 mois : nombre de pro-B diminué de + de 75%

?? Mécanismes:

- causes extrinsèques :

- diminution de synthèse d'IL7 par les cellules stromales de la MO

mais adjonction in vitro ne fait pas proliférer les pro-B

- causes intrinsèques:

- R IL7 normal
- anomalie de la voie de signalisation?
- anomalie du réarrangement des gènes du BCR ?

➤ Diminution de la capacité de maturation vers le stade pré-B:

?? Mécanismes:

- diminution de l'apport de pro-B
- diminution de l'expression de facteurs de transcriptions (E12 et E47) nécessaires à la synthèse des gènes des chaînes lourdes des Ig
mais l'expression des transgènes correspondant ne compense pas totalement ce déficit

➤ Diminution de la capacité proliférative des cellules pré-B

- diminution signalisation pré BCR (expression mb ↓)
- diminution signalisation IL7R

➤ conséquence : diminution du nombre de cellules B IgM+ ?:

résultats discordants

Conséquence sur le répertoire des lymphocytes B

Cellules B matures :

LB folliculaires CG ganglions

LB Zone marginale rate

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

2)

EFFET DE L'AGE SUR LA MATURATION PERIPHERIQUE 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 les gg**

?? 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

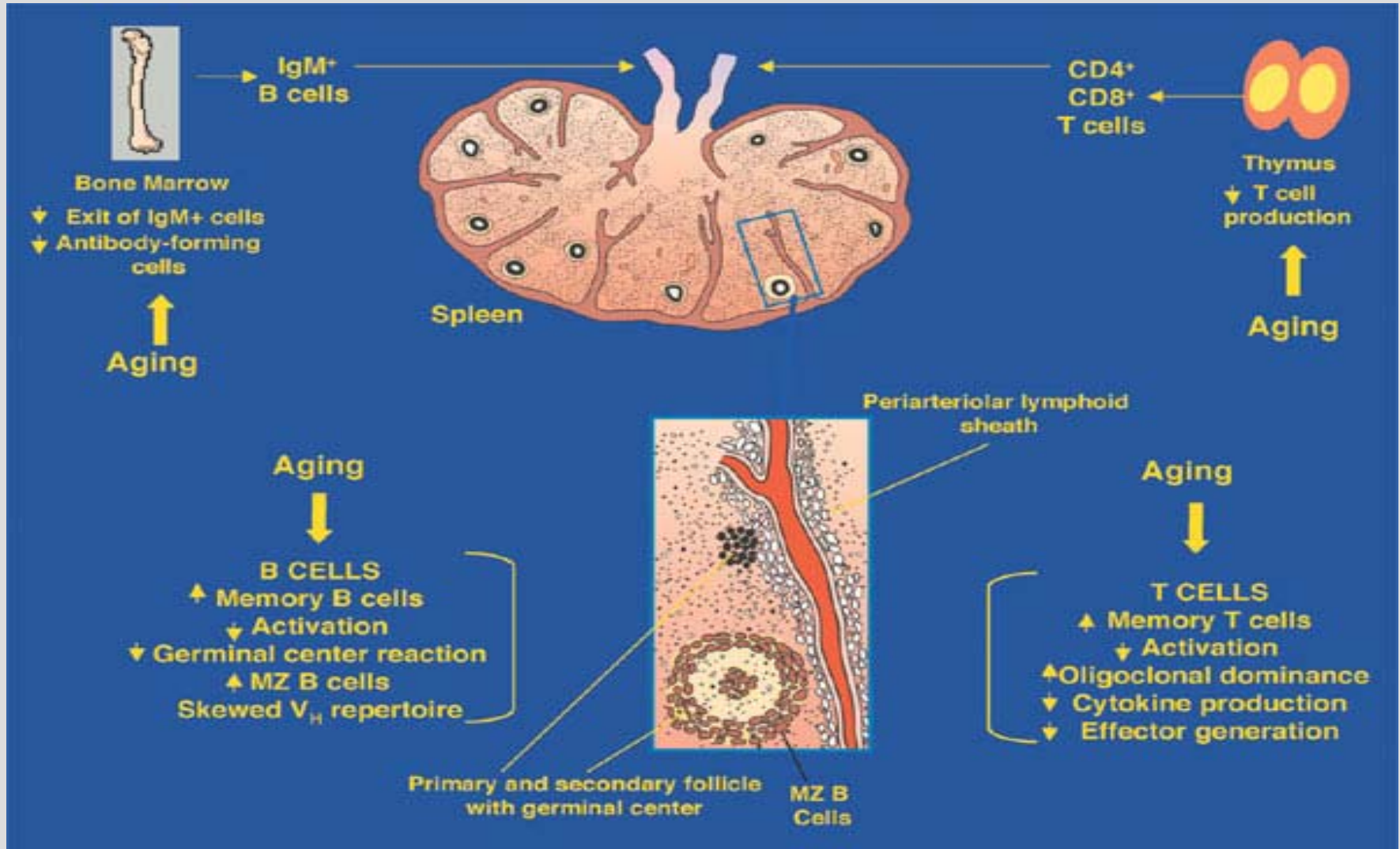
- Anomalies du microenvironnement? Involution gg

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**

EN RESUME,

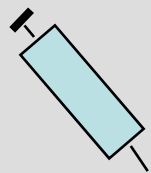
effet de l'âge sur les réponses immunes spécifiques



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 +++



Réponse primaire

Réponse secondaire
mémoire



Cellules effectrices
ou production d'anticorps

Cellules effectrices + fortes
ou production d'anticorps

Faibles si cellules T naïves âgées

Diminution des réponses vaccinales chez le sujet âgé

**-Vaccination anti influenza chez le jeune adulte induit
65-80% protection / sujet âgé 30-50%**

Pas de réponse

Ou réponse plus faible (titre AC, CD4 spécifiques)

Haynes L, Immunity 2006

**-Réponses comparables à 1 semaines puis n'augmentent
plus comme chez le sujet jeune**

Mise en évidence du rôle de l'IL7

Kang I, J Immunol 2004

-Réponses induites présentes mais moins fonctionnelles

Deng Y, J Immunol 2004

Rôle des cellules CD4+

↓ des capacités fonctionnelles des cellules CD4+ naïves et CD4+ mémoires, ↓ du répertoire ag des CD4+ résiduelles

⇒ Perturbation des réponses I aires ou II aires cellulaires et humorales post challenge vaccinal

des CD4 souris jeune transférées dans souris âgée améliorent les réponses humorales (*Eaton S, J Exp Med 2004*)

Adjonction ex vivo cytokines comme l'IL2, IL7 ...

Adjonction d'adjuvants vaccinaux +++

- DC : Augmenter leur voie d'activation des CD4:
CpG-ODN / TLR : augmente les réponses humorales souris âgée (*Maletto BA, Clin Immunol 2005*)

Ck pro-inflammatoires +/- TOLR (*Iwasaki A, Nat Immunol 2004*)

Le vieillissement du système immunitaire ...

- encore beaucoup de mécanismes à déterminer,

 - +++ **multifactoriels**

- changements subtils dans des conditions de vie normale

 - Mais des **conditions particulières** pourraient les rendre beaucoup plus importants quantitativement ou qualitativement stress, infection sévère, vaccination ... et conduire à des conséquences cliniques sévères

- importance de déterminer les causes, proposer des **thérapeutiques** à une époque où la proportion de sujets âgés augmente ...

- **Parallélisme sénescence et infection VIH?**