

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

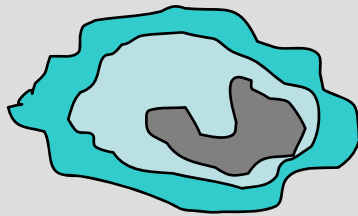
Non soi
Substances étrangères

Soi modifié
Organisme altéré

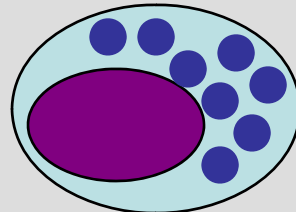
Réponse immunitaire / Cellules Immunocompétentes

IMMUNITE NON SPECIFIQUE

➤ Monocytes, macrophages, polynucléaires



➤ Lymphocytes NK

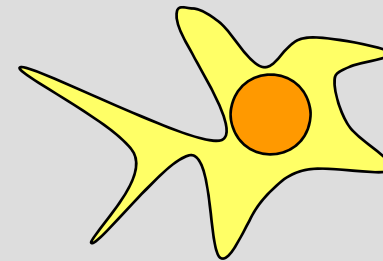


ACTION IMMEDIATE

IMMUNITE SPECIFIQUE

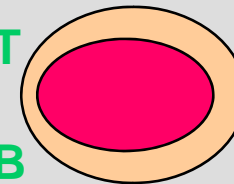
➤ Cellules présentatrices d'antigène

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



➤ Lymphocytes T

➤ Lymphocytes B

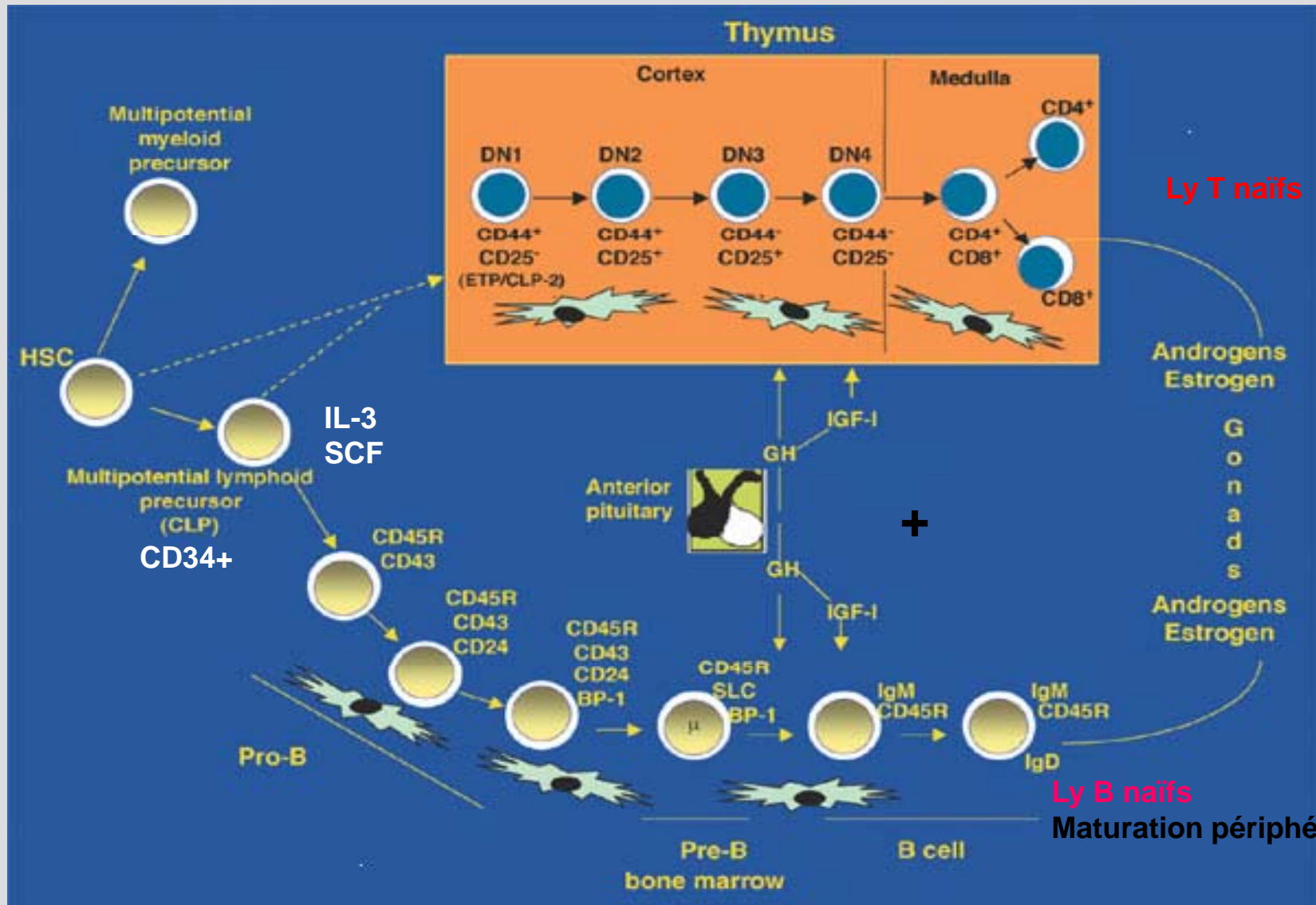


**Récepteur
Spécifique
d'antigène**

ACTION RETARDEE, MEMOIRE

Production des Lymphocytes T et B

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



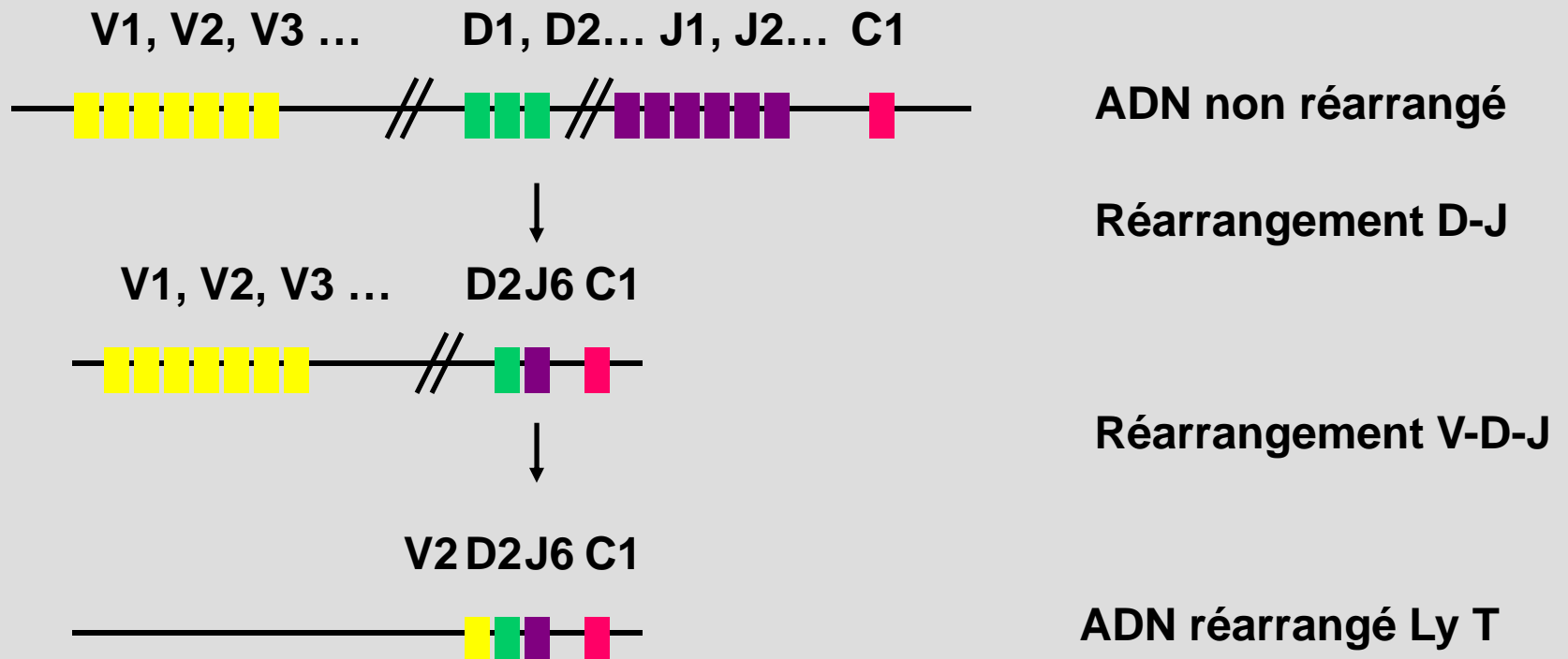
Cellules stromales moelle osseuse: IL7, SCF

Notion de répertoire antigénique

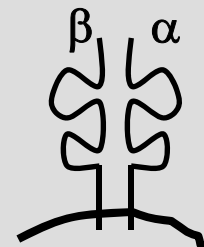
1 cellule T → 1 récepteur à l'antigène, 10^{13-15} TcR différents

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

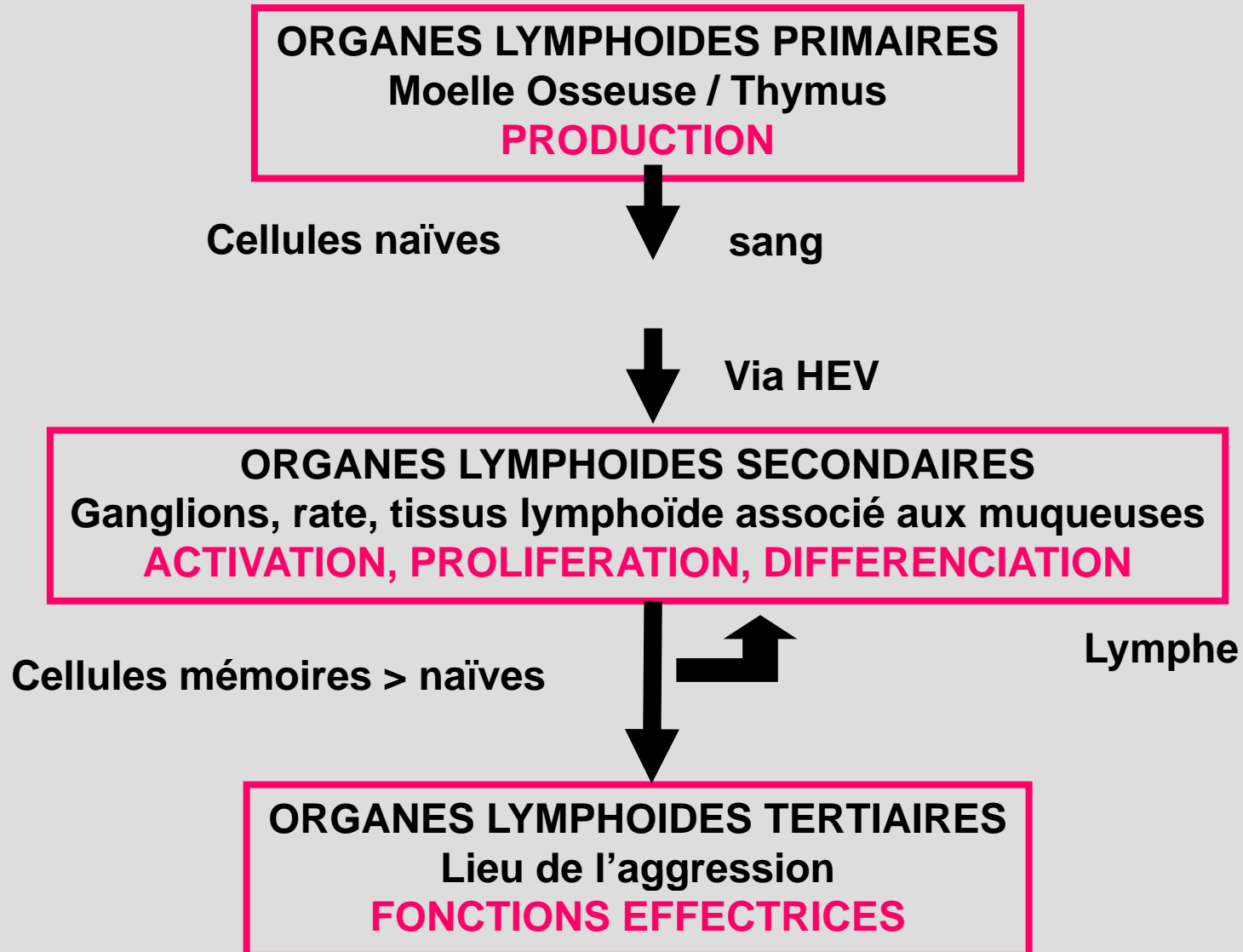
ex: TcR chaîne β :



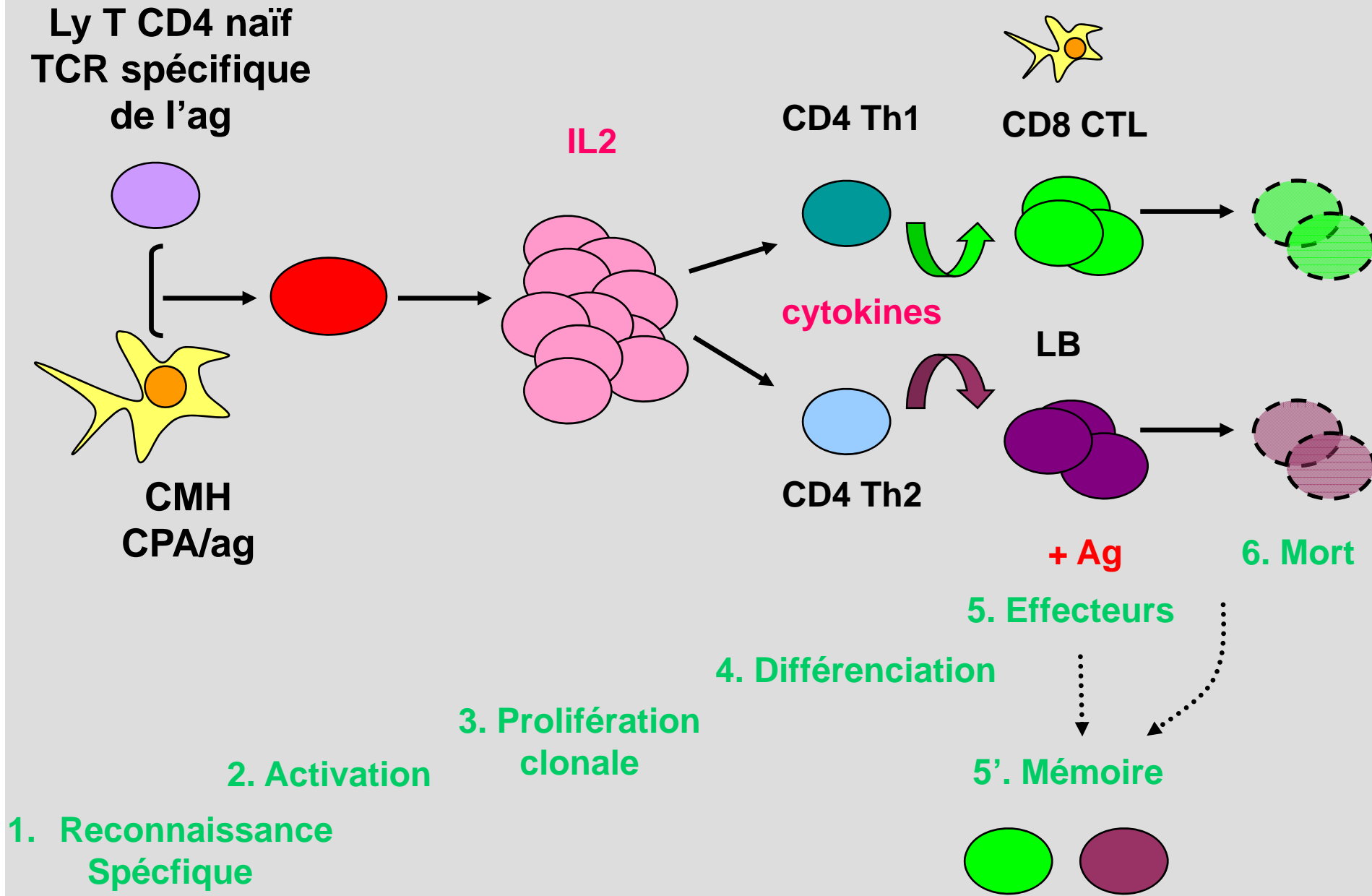
→ Transcription, épissage, traduction chaîne β TCR



Circulation des Lymphocytes

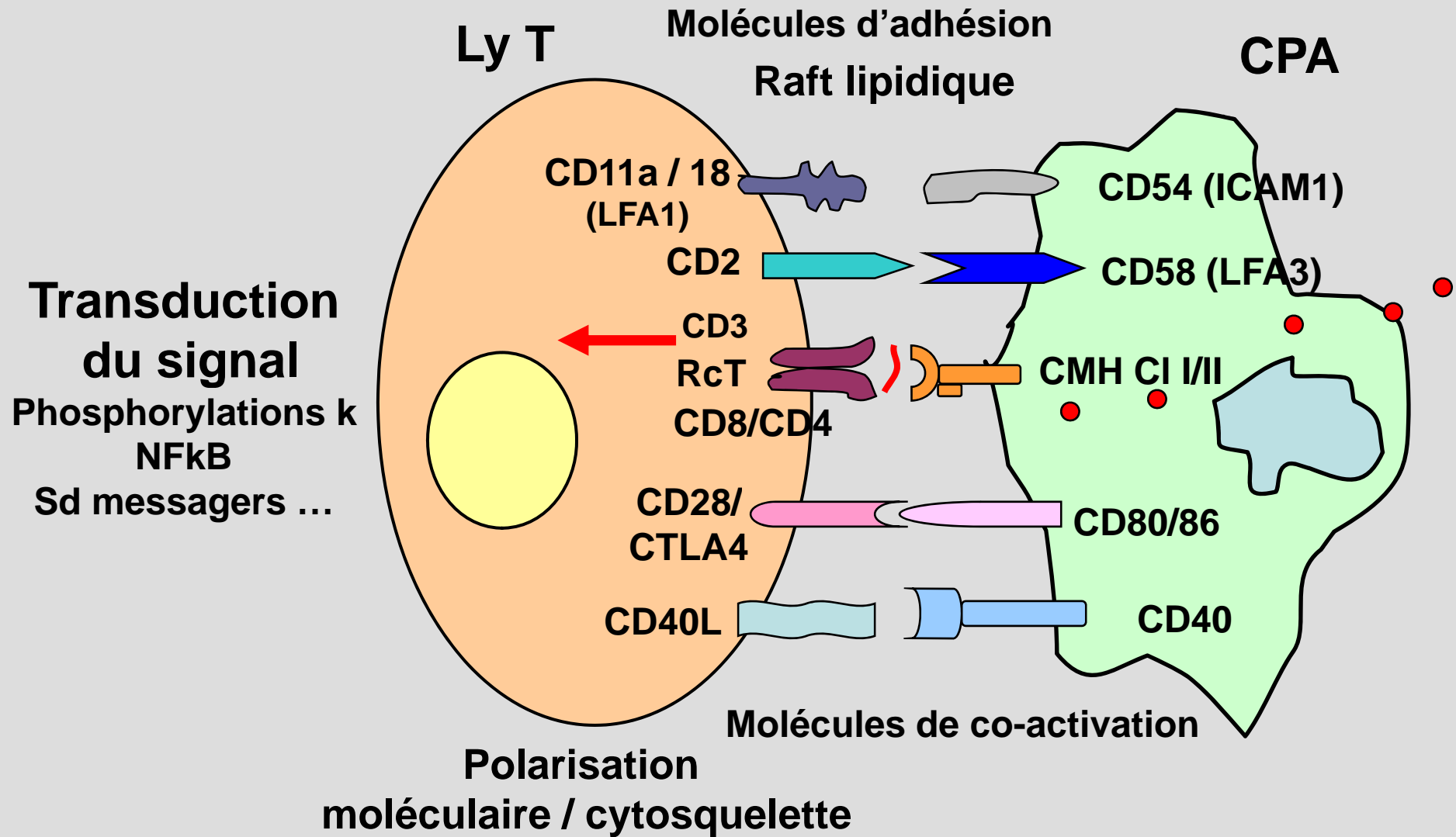


Etapes de la réponse immune Spécifique



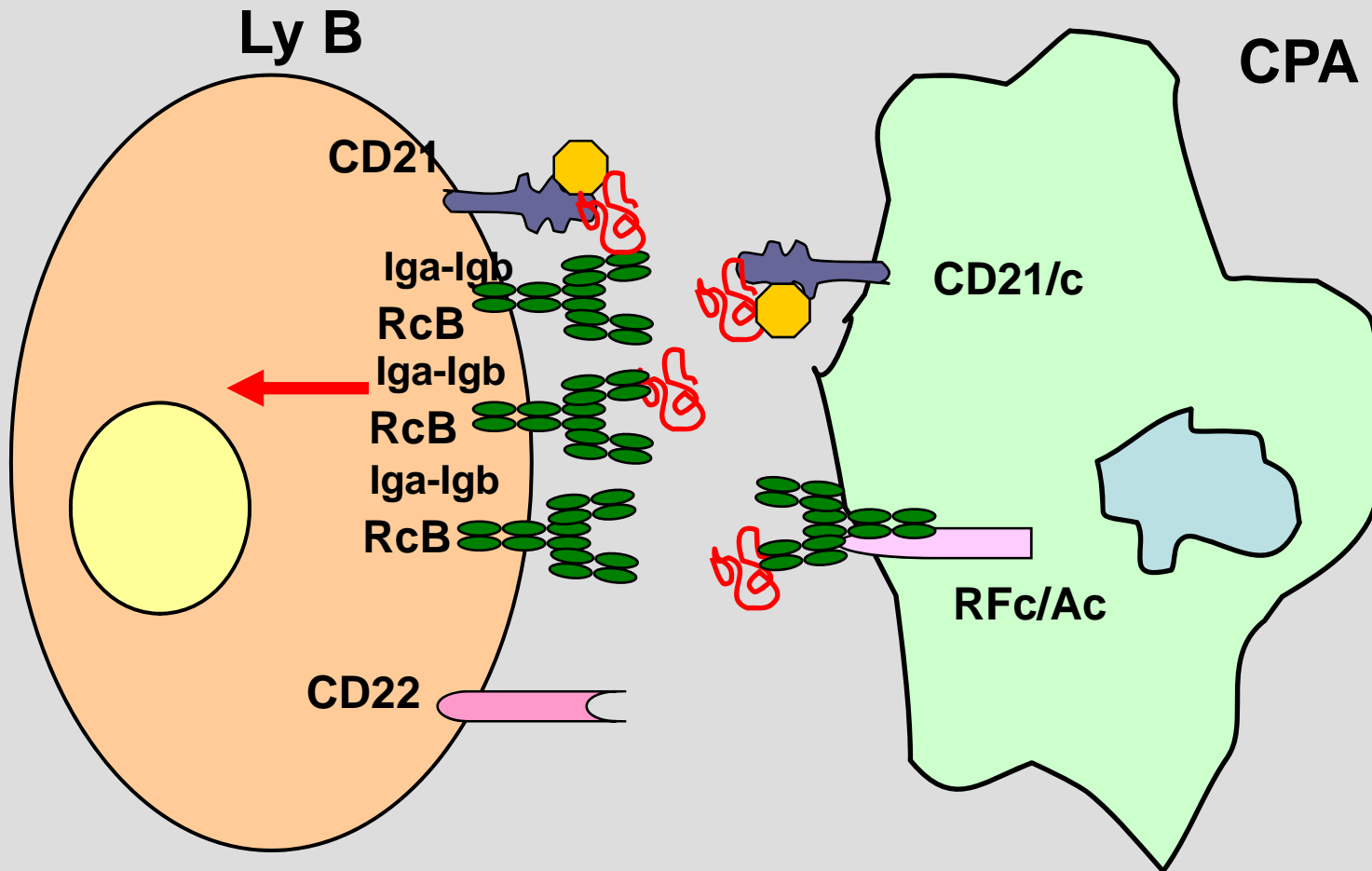
Etapes de la réponse immune Spécifique T

Reconnaissance par le TCR: la synapse immunologique



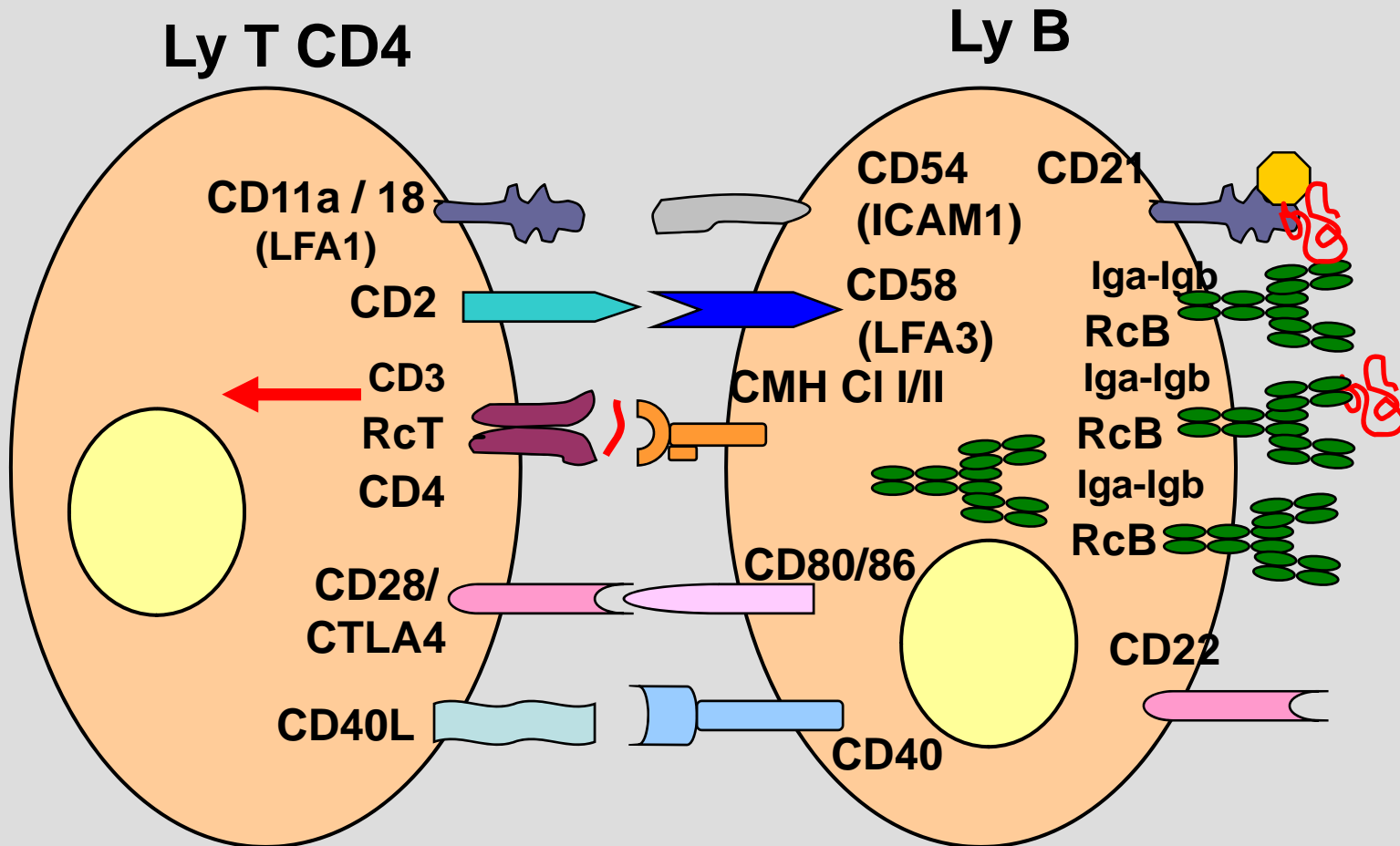
Etapes de la réponse immune Spécifique B

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

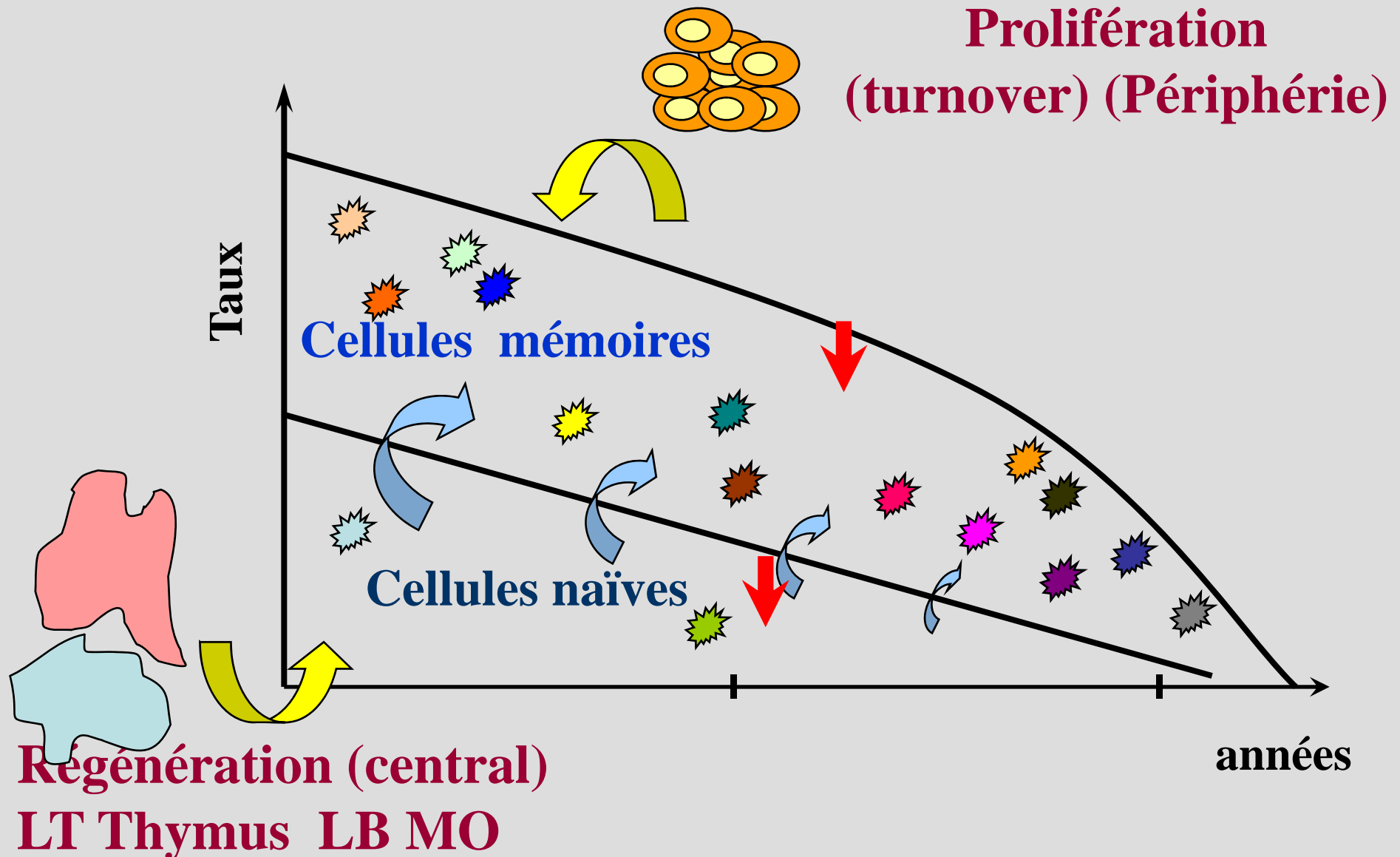
- **Entretien de la survie de ces cellules?**

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

Maintenir le nombre



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
- Des capacités prolifératives des lymphocytes
- Des capacités de différenciation/fonction des lymphocytes

↘ 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 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

EFFET DE L'AGE SUR LES REponses INNees

➤ Cellules NK

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

➤ 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

Statut Hyper-Inflammatoire du sujet âgé sain

In vivo >< capacités sécrétrices in vitro capacités diminuées

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 de l'inflammation

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 ???

EFFET DE L'AGE SUR LA PRODUCTION CENTRALE DES LYMPHOCYTES T

➤ Involution thymique

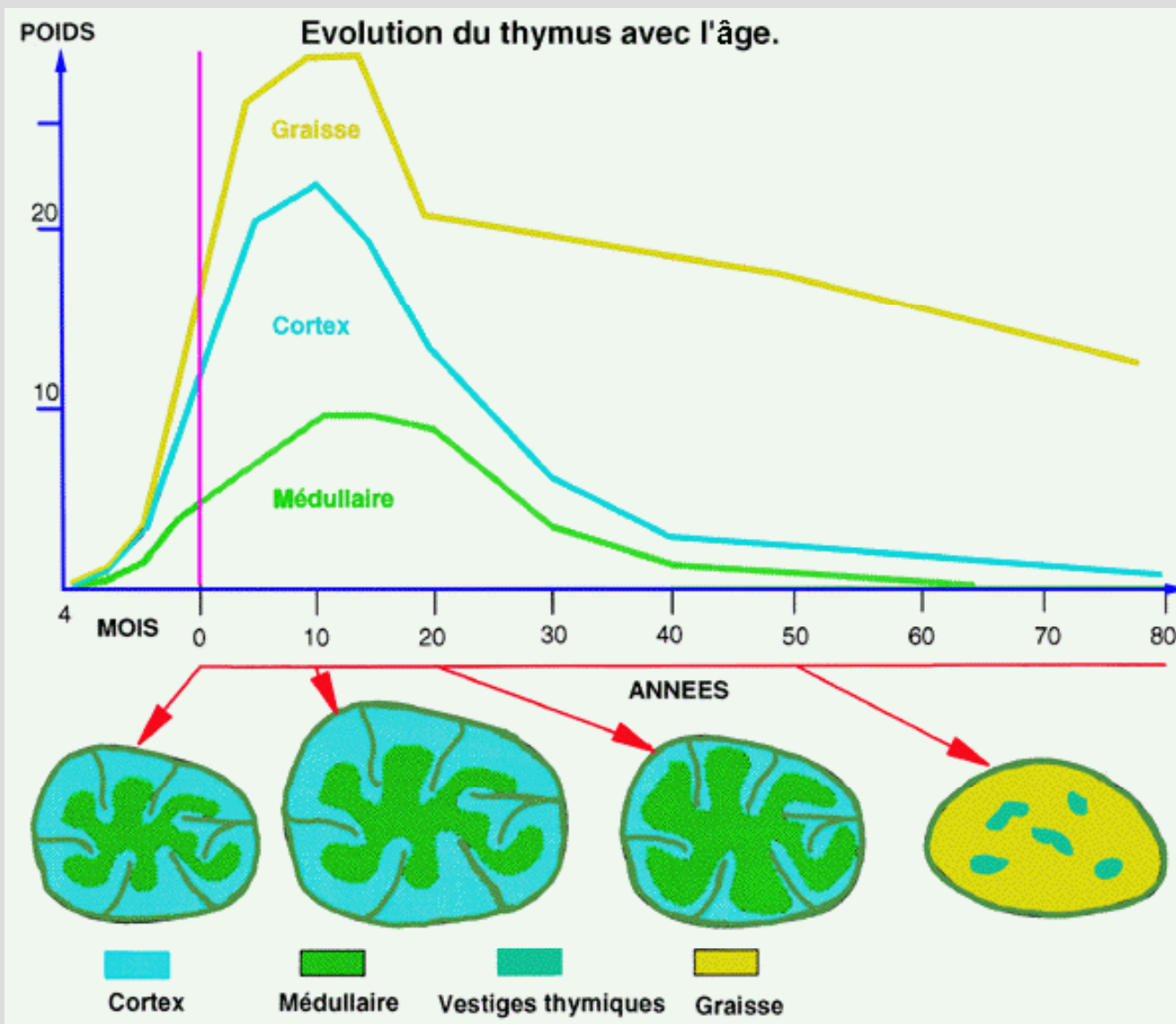
Remplacement du tissu thymique par de la graisse
Dès 1 an, augmente à la puberté, puis +++ après 60 ans
- 3% tissu / an à partir de l'âge adulte
(tomographie)

➤ Diminution du nombre de cellules T naïves 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

- 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**

EFFET DE L'AGE SUR LA PROLIFERATION 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 ???

CONSEQUENCES : ALTERATION DE LA DIVERSITE DU REPERTOIRE 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:**

- 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

- **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 CLINIQUES 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+++)

EFFET DE L'AGE SUR LES CAPACITES FUNCTIONNELLES 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**
- **augmentation de l'AICD**

?? 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**
 - 50% CD4 souris jeunes TG PCCF / 25% souris âgées
 - 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

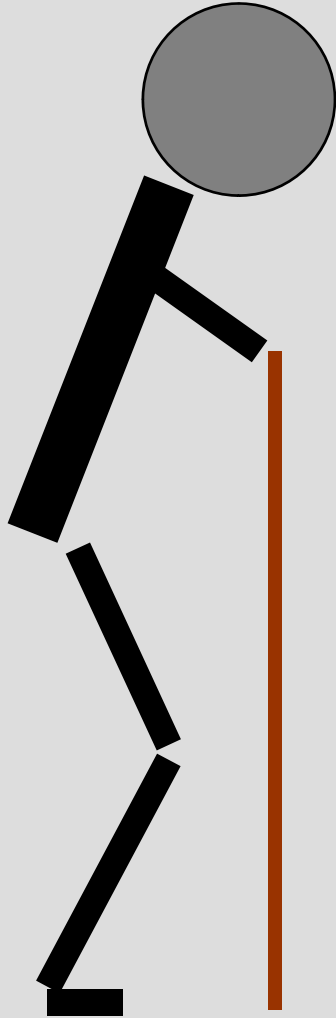
Diminution de la sécrétion IL2 de T activés

**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)**

AU TOTAL



- 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 ilaires: réponse B+++

EFFET DE L'ÂGE SUR LA 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

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**

EFFET DE L'AGE SUR LE REPERTOIRE DES LYMPHOCYTES B PERIPHERIQUES

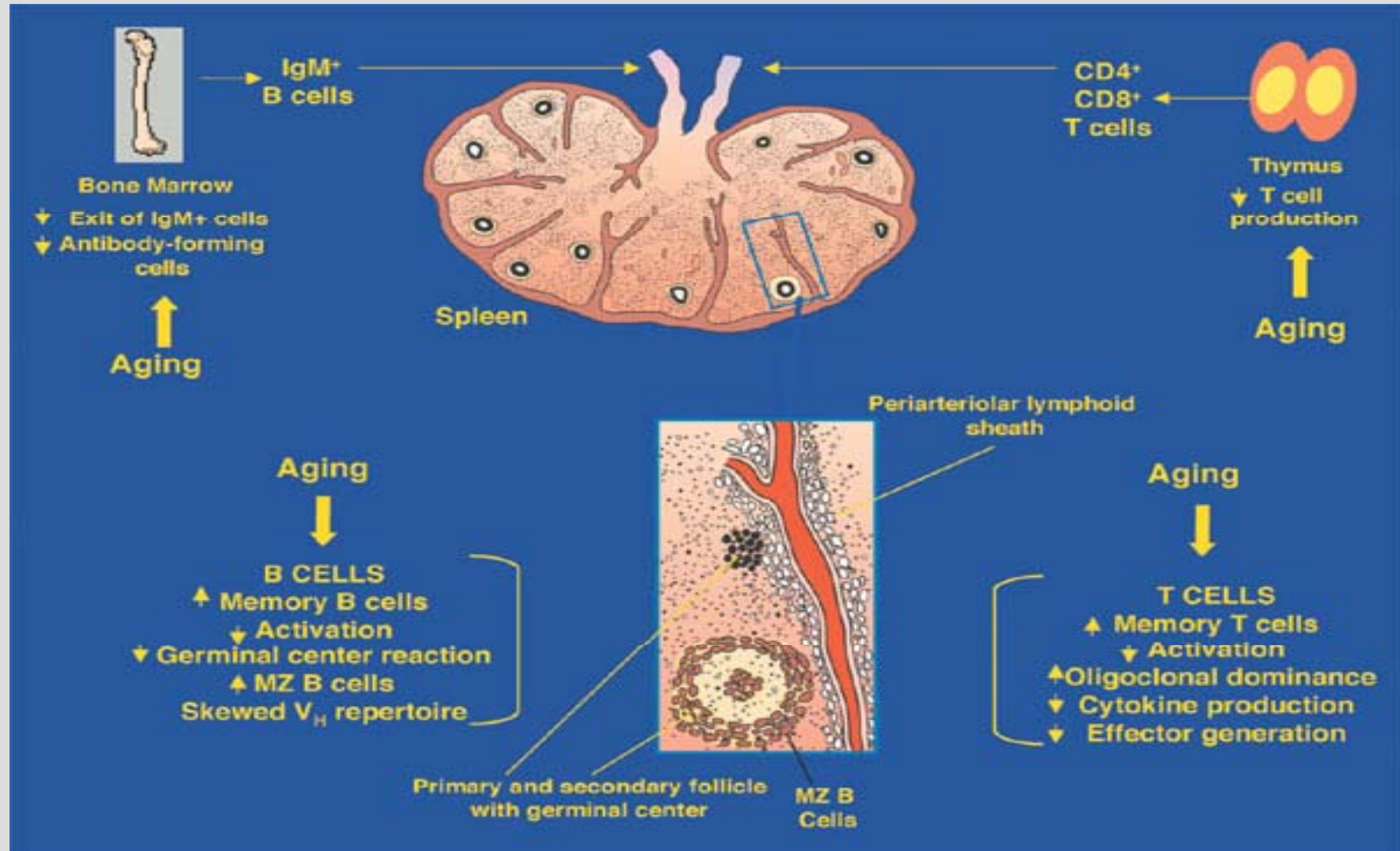
Cellules B matures :
LB folliculaires CG ganglions
LB Zone marginale rate
LB B1

- **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

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**

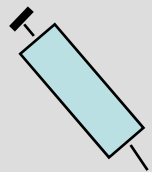
EN RESUME, effet de l'âge sur les réponses immunes spécifiques



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 non fonctionnelles

Deng Y, J Immunol 2004

Quelques remarques, sur les modèles murins

- Une souris n'est pas un homme...
- Toutes les souris âgées ne présentent pas d'anomalies de l'homéostasie lymphocytaire ou pas de même intensité même si fond génétique identique

Rôle de l'environnement ???

stress, nombre de souris dans l'animalerie, propreté de l'animalerie ...

→ rôle sur les infections, sur les productions hormonales, cytokiniques ...

Multifactoriel ...

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 ...