

Le système immunitaire au cours des âges

Introduction

- Avant la naissance, le SI se met en place très tôt (3^e semaine de vie : 1^{ères} cellules immunitaires)
- Période néonatale : SI **immature**
- Vie adulte : pleine forme
- Ages avancés : immunosénescence (=fatigue des cellules)

Le nouveau né

- Pour combler l'immaturité sur les 1^{ères} semaines : IgG maternelles passent à travers le placenta -> protection passive pdt 3 à 6 mois.
- Autre protection : hyperlymphocytose physiologique, qui revient à la normale à 5 ans.
- Quantitativement, tout est normal, mais l'immaturité est fctelle (inné comme adaptatif) :
 - o Inné : mature très vite
 - o Adaptatif : régulation plus fine, maturation > 1 an.

SI inné du nouveau-né

Immature le 1^{er} mois, rôle majeur avant la maturité de l'adaptatif :

- Neutrophiles : nombre réduit, défaut de microbicidie, de chimiotactisme et d'adhésion, matures les 1^{ères} semaines de vie
- Monocytes / macro : défaut bactéricidie et de migration
- CD : pb d'expression du CMH II & des molécules de co-activation
- NK : 50% d'activité fonctionnelle avant un an (cytotoxicité moins efficace)
- **Déficit des réponses aux TLR** : réponse anti-inflammatoire ++ (diminution des réponses antivirales par ↓ des IFNα et des réponses Th1 par ↓ des cytokines pro-inflammatoires : IL6, IL1b)

Passage transplacentaire des IgG maternelles au 3^eT; si allaitement, passage d'IgA = protection des muqueuses. Mais attention TRANSITOIRE (3-6 mois) et limité aux pathogènes rencontrés par la mère.

Maturation :

- Réponse T dpdte (protéines : rubéole, rougeole, oreillons) nécessite que les CD4 soient totalement fonctionnels -> efficace un peu à 2mois, vraiment à 12-18 mois
- Réponse T-indpte (pneumocoque, H influenzae) : efficace à 18 mois ; vaccination possible avant grâce aux carriers contenus dans les vaccins activant les réponses T-dpts.

SI adaptatif du nouveau-né

- LT **naïfs** uniquement
- LT4 : profil majoritairement Th2 (help des LB), défaut de Th1 et d'expression du CD40L (permet la communication LB / LT), capacité de prolifération diminuée ++

- LT8 : % inférieur à celui de l'adulte et expression diminuée des molécules de co-stimulation.
→ **sévérité des infections virales et bactériennes** (tuberculose)
- LT4 reg : très efficaces dans l'enfance, % bien plus important (12% vs 2% chez l'adulte), migration préférentielle vers le tube digestif → apprentissage de la tolérance de la flore intestinale et des protéines alimentaires.

Vieillesse du SI

Mécanismes

- Anomalies des barrières cutané-muqueuses : barrières épithéliales (↓ clairance mucociliaire - > infections respi basses et pneumonies) tractus respi, urinaire, digestif... -> les μorganismes se logent plus facilement.
- Au niveau cellulaire :

CSH : ↓ de leur nombre, de leur capacité d'auto-renouvellement et du nombre de progéniteurs lymphoïdes (préférence pour les progéniteurs myéloïdes). A cause de facteurs **intrinsèques** (altération de l'ADN, ↓ des gènes de différenciation lymphoïde vs ↑ de ceux de la lignée myélo, ↓ taille des télomères ⇔ ↓ mitoses) et **extrinsèques** (↓ prod d'hormones de croissance et stéroïdiennes)

Immunité innée au cours du vieillissement

- PNN : nombre assez stable, mais défaut de fonctionnalité (↓ phagocytose, chimiotactisme, ROS = burst oxydatif, activité microbicide) par défaut de cascade intracellulaire
- Monocytes / macrophages : nombre stable mais défaut de fonctionnalité (idem PNN) + sécrètent des cytokines pro-inflammatoires (facteur de morbi-mortalité +++)
- NK : nombre stable ou en ↑, fonctions légèrement diminuées (cytotoxicité assez stable)
- C dendritiques : légère ↓ des précurseurs médullaires (donc nombre CD ↓) et fonction ↓ par sous-expression du CMH II et des facteurs de co-activation → moins bonne activation des LT.

Immunité adaptative au cours du vieillissement

1- Les LT

Involution thymique dès la fin de la 1^e année de vie → à 50 ans, 80% est non fonctionnel. → ↓ de la production de thymocytes (et donc de LT naïfs), évaluée par la production de TREC (T cell receptor excision circle, généré lors de la prod du TCR)

- **Causes intrinsèques** : biais myélo, progéniteurs plus sensibles à l'apoptose avec ↓ de la prolifération
- **Causes extrinsèques** :
 - défaut du μenvironnement → ↓ du nb et de la fct des c épith thymiques → ↓ dvpt et différenciation des thymocytes, ↓ facteurs de différenciation (IL7)
 - statut pro-inflammatoire néfaste
 - ↓ hormones de croissance (nécessaires à la prod de cytokines)
 - Accumulation de l'effet des hormones thyroïdiennes (accélèrent l'involution)

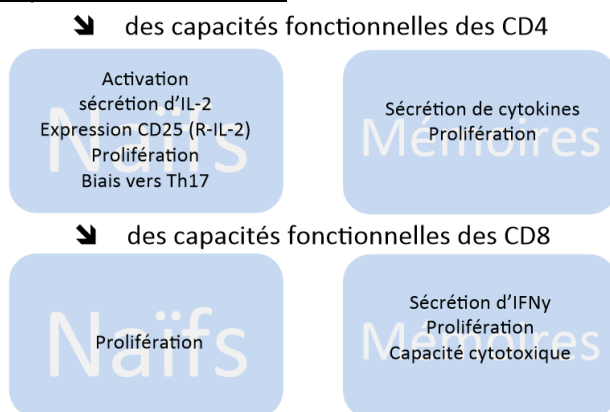
➔ Conséquence clinique : après greffe de MO, les patients de - de 40 ans reconstituent un pool varié et fort (80% en quantité), vs 10% pour les + de 50 ans.

Homéostasie LT au cours de la vie => les LT déjà présents prolifèrent plus, permettant une stabilité des LT jusqu'à 70 ans, en périphérie. Mais après 75 ans, ↓ homéostasie → ↓ capacité de division cellulaire et ↓ de la longueur des télomères.

→ **Perte de diversité ++** : expansion oligoclonale déséquilibrée, particulièrement pour les infections chroniques (CMV ++), avec surreprésentation de certains clones CD8, perte de la polyfonctionnalité des CD8, sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et résistance à la mort par apoptose ++. En occupant l'espace périphérique, ils gênent la génération de LT naïfs.

Cq : réponses compromises contre divers Ag (↓ diversité), échappement par mutation (cancers ++, virus) et ↓ efficacité de la vaccination. => explique les réactivations virales par baisse de la capacité de défense immune (d'où l'intérêt de vacciner contre la grippe, avec réponse globale moins efficace)

2- Capacités fonctionnelles des LT



3- Quels mécanismes ?

- Autour de la synapse immuno : formation altérée (rafts lipidiques enrichis en cholestérol++, profil de glycosylation différent dit inhibiteur, défauts de réorganisation du cytosquelette)
- Anomalie de la transduction du signal
- Résistance à l'apoptose

4- Les LB

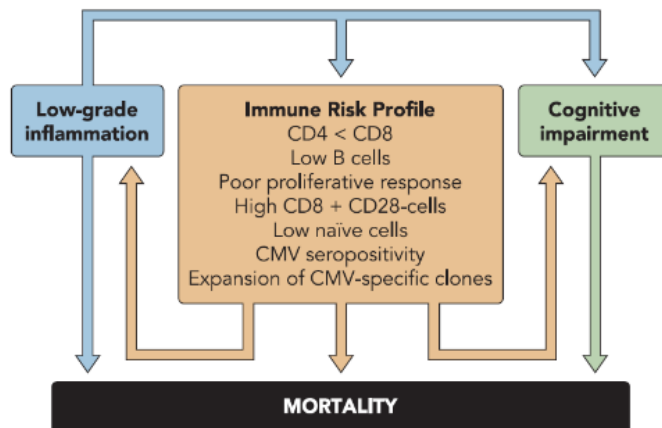
Maturation des LB abimée aux stades très précoces (réarrangement VDJ ↓, ↓ de la réponse à l'IL7 = facteur de différenciation et ↑ de la sensibilité à l'apoptose) et aux stades tardifs (rate, OLS : pb de switch isotypique par ↓ expression de l'AID)

- Anomalie de la formation des centres germinatifs : ↓ de l'expression de l'AID, des mutations somatiques (maturation d'affinité), des molécules de costim CD40 et CD27, de la coopération avec les LT4 ; Peu D'IgG de haute affinité mais plutôt des IgM (faible affinité), ↓ des plasmablastes
- Augmentation des auto-Ac
- Production d'Ig monoclonales ++

→ Diminution des réponses vaccinales +++

➔ Résumé : profil de risque immunologique du sujet âgé :

« Inflamm-aging »



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

Conclusion



Immaturité du SI

- Ac maternels -> 6 mois
- HyperLc transitoire
- Importance système inné
- Maturation lente du système adaptatif
- Tolérance de la flore intestinale
- Réponse T dépendante à 2 ans

Immunosenescence

- Biais myéloïdes des HSC
- Involution thymique
- Profil pro-inflammatoire
- Expansions clonales T
- Réponse vaccinale ⬇