

Système immunitaire au cours des âges

I. Système immunitaire du jeune enfant

Pathologies infectieuses du jeune enfant

- Virales : HSV, VZV, VRS, CMV, influenza
- Bactériennes : pneumocoque, haemophilus, staphylocoque
- Mycobactériennes

Infections multifactorielles : primo-infection, promiscuité, facteurs locaux, malnutrition -> immaturité du SI

Caractéristiques du SI inné de l'enfant

- Migration et microbicidie des macrophages diminuées (inflammation, bactéries IC)
- Seulement 50% d'activité fonctionnelle des cellules NK avant un an
- Déficit de réponse cytokinique après stimulation par les TLR (2, 4, 9)
- Immaturité des cellules dendritiques

	Sang de cordon	J1-11 mois	1-6 ans	7-17 ans	18-70 ans
Lymphocytes					
%	41	47	46	40	32
$\cdot 10^3/\text{mm}^3$	5.4	4	3.5	2.5	2
Cellules T CD3+					
%	55	64	64	70	72
$\cdot 10^3/\text{mm}^3$	3	2.5	2.5	1.8	1.4
Cellules T CD4+					
%	35	41	37	37	42
$\cdot 10^3/\text{mm}^3$	2	2	1.6	0.8	0.8
Cellules T CD8+					
%	29	21	29	30	35
$\cdot 10^3/\text{mm}^3$	1.5	0.9	0.9	0.8	0.7
CD4/CD8	1.2 (0.8-1.8)	1.9 (1.5-2.9)	1.3 (1-1.6)	1.3 (1-1.4)	1.2 (1-1.5)

1. Réponses cellulaires T du jeune enfant

Réponses TCD4 déficitaires

Lymphocytes T régulateurs abondants après la naissance, migration dans le tube digestif

2. Transport placentaire des immunoglobulines

Les IgG sont les seuls anticorps qui passent la barrière materno-fœtale (IgG1 +++). A la naissance, on ne retrouve donc que des IgG, avec des spécificités proches des spécificités maternelles. (Le taux est diminué chez les grands prématurés)

Ce transport se fait par un transport actif grâce au récepteur FcR (Fc récepteur néonatal). Il est maximal au cours du 3^{ème} trimestre de grossesse.

3. Réponses humorales du jeune enfant

A la naissance, l'enfant est protégé par les IgG de la maman (cf supra), et également par des IgA passés par le lait maternel.

Il s'agit donc d'une protection provisoire, qui plus est contre les pathogènes contre lesquels la mère est immunisée.

Les LB sont immatures, tout comme les LTCD4 et les cellules dendritiques.

Réponses T dépendantes (Ag protéiques, immaturité T et B)

Les réponses T indépendantes apparaissent à l'âge de 2-4 ans. Présence d'Ag polysaccharidiques

II. Grossesse

La réponse immunitaire maternelle est nécessaire aux étapes précoces de la grossesse.

1. Implantation

L'inflammation utérine est nécessaire à l'implantation.

Présence de signaux attractants : liquide séminal, cellules apoptotiques masculines

Après fécondation, afflux de MF et de CD sécrétant IL1beta, IL-6, TNFalpha, et des facteurs de croissances.

Adhésion de l'embryon, invasion trophoblastique, puis afflux de cellules NK.

→ Implantation de l'embryon

2. Réaction déciduale

La réaction déciduale de l'endomètre consiste en des modifications majeures de l'utérus. Celle-ci est associée à un infiltrat immun.

- Différenciation de l'endomètre utérin
- Présence de cytotrophoblastes extravilloux
- Influx de cellules NK maternelles
- Transformation des artères spiralées maternelles

Création d'interfaces materno-fœtales et contact avec le système immunologique maternel.

La décidue est infiltrée de cellules cytotrophoblastiques et de cellules immunitaires maternelles

1er trimestre : > 70% de cellules lymphoïdes (surtout NK), 10-20% de macrophages

Le trophoblaste n'exprime pas les molécules HLA classiques de classe I ni de classe II.

3. Cellules T régulatrices pendant la grossesse

Les Treg représentent 5 à 10% des CD4 en périphérie alors qu'elle représente 20% des CD4 dans la décidue.

Les Treg sont augmentées en périphérie durant la grossesse.

Dans les fausses couches spontanées on remarque une diminution de leur taux.

4. Risque infectieux et grossesse

Plusieurs infections normalement bénignes peuvent être graves pendant la grossesse. Exemple de l'infection urinaire (compression locale, hypotonie des fibres musculaires lisses)

La gravité est liée au risque fœtal et/ou à une limitation thérapeutique (listeriose, VIH, VHB, CMV, rubéole, toxoplasmose)

Quelques infections graves sont également plus fréquentes chez la femme enceinte : pneumopathie grippale fulminante, cryptococcose

Existe-t-il une immunodépression ?

Le nombre de lymphocytes diminue au cours de la grossesse (significativement plus bas en fin de grossesse qu'après l'accouchement)

5. Immunisation sanguine fœto-maternelle

Système Rhésus :

- Un individu Rh+ porte l'Ag D (85%) et n'a pas d'Ac dans son sérum
- Un individu Rh- ne porte pas d'Ag ni d'Ac anti-D jusqu'à un certain contact avec l'Ag D (transfusion grossesse)

Immunisation sanguine fœto-maternelle :

- La mère Rh- possède des Ac anti D suite à une précédente exposition
- Les Ac passent chez l'enfant Rh+ et lysent ses GR
-

Prévention de ce mécanisme :

Administration de dose élevée de gammaglobulines anti-D chez la mère Rh-.

Pour éviter la formation d'Ac maternels : la neutralisation de l'Ag D à la surface des hématies fœtales prévient l'immunisation et donc la production d'Ac

Une injection systématique au 6^{ème} mois, ainsi qu'une dans les 72h après l'exposition à l'Ag D (accouchement, fausse couche, IVG, amniocentèse, métrorragies)

6. Grossesse et MAI

Les maladies suivantes sont classiquement exacerbées pendant la grossesse :

- Lupus érythémateux systémique
- Sd des Ac antiphospholipides
- Sd de Gougerot-Sjögren
- Sclérodermie systémique
- Myopathies inflammatoires
- Vascularites nécrosantes

D'autres sont classiquement mises en rémission pendant la grossesse :

- SEP (surtout au T3, recrudescence au post-partum)
- PR
- Hépatite auto-immune

III. Vieillessement du système immunitaire

1. Âge et cellules souches hématopoïétiques

Diminution des capacités de réplication des CSH : diminution de l'hématopoïèse : diminution de nombre de progéniteurs.

Diminution des capacités de différenciation des CSH en progéniteurs lymphoïdes : moins de cellules matures en périphérie

Mécanismes mis en jeu :

Causes intrinsèques (les cellules transplantées avec des CSH d'individus âgés reconstituent moins bien leur immunité)

Causes extrinsèques : diminution de la production d'hormones de croissance, augmentation des stéroïdes

2. Effet de l'âge sur les réponses innées

Réponse NK

- Augmentation de la numération NK
- Baisse de production de cytokines
- Flux calciques diminués
- Diminution de la prolifération à l'IL-2

Polynucléaires neutrophiles

- Diminution du chimiotactisme
- Diminution de la synthèse des dérivés de l'O₂
- Baisse de l'activité microbicide

-> Infections plus fréquentes et plus graves

Monocytes/macrophages

- Numération stable
- Diminution du chimiotactisme
- Diminution de la bactéricidie par diminution de la synthèse des dérivés réactifs de l'oxygène et nitrogène
- Baisse des capacités de phagocytose

-> Retard à la cicatrisation

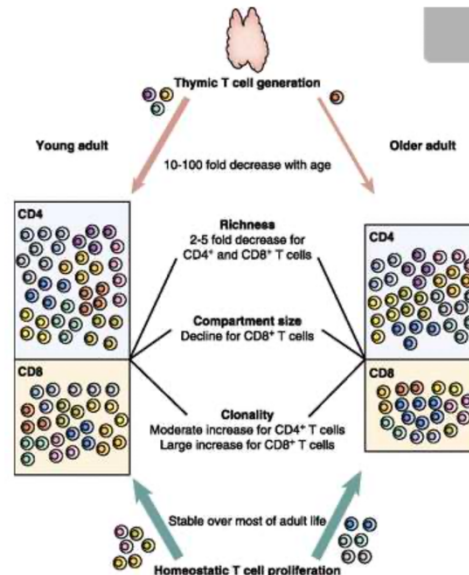
3. Baisse de production thymique avec l'âge

Involution thymique : fibroadipogénèse

Remplacement du tissu thymique par de la graisse, surtout après 60 ans (-3% de tissu/an à partir de l'âge adulte)

Diminution de la proportion de cellules T naïves productives

-> Cause majeure du déclin des compétences immunitaires du sujet âgé



Causes multifactorielles

- Intrinsèques : défaut de différenciation des CSH en CSL
- Extrinsèques : défaut du microenvironnement ; diminution du nombre/de la fonction des cellules épithéliales thymiques
- Facteurs de régulation des CET : GH, IGF-1, hormones stéroïdiennes

4. Compensation homéostatique périphérique

Numération TCD4/CD8 relativement stable jusqu'à 70 ans : homéostasie périphérique par prolifération des cellules T naïves/mémoires Ki67+.

Après 75 ans, les valeurs absolues diminuent, le ratio CD4/CD8 augmente : lymphopénie CD8 possible (la capacité de division diminue et la longueur des télomères augmentent).

Mécanisme de compensation homéostatique des cellules T

Expansions oligoclonales sous l'effet d'une stimulation chronique (comme lors de certaines infections virales)

Sur-représentation de certains clones CD8 (cellules CD8+CD28-CD57+)

Faibles capacités prolifératives (télomères courts)

Peuvent représenter jusqu'à 40% de l'espace lymphocytaire.

Ralentissement clinique des altérations du compartiment T

Capacités de réponses contre les infections virales diminuées

Absence de réponse anti-vaccinale influenza

Corrélation inverse entre expansions clonales et durée de survie (profil de risque immunologique)

5. Âge et capacités fonctionnelles lymphocytaires T CD4 et CD8

Cellules naïves

- Capacités d'activation
- Sécrétion d'IL-2, expression de CD25
- Prolifération

- Th1/Th2

Cellules mémoires

- Prolifération
- Sécrétion de cytokines

Mécanisme (causes intrinsèques)

Anomalies des voies de transmission du signal d'activation :

- Kinases
- Phosphorylation de la chaîne zéta du CD3, translocation des facteurs de transcription (NFAT...)

Altération de la formation de la synapse immunologique

- Anomalie des rafts lipidiques, du cholestérol
- Diminution de la fluidité plasmatique

Greffe de CSH

La reconstitution des cellules T CD4 naïves post autogreffe CSH est âge dépendant :

- 80% des patients < 40 ans
- 50% de 40 à 50 ans
- 10% après 50 ans

7. Réponse B du sujet âgé

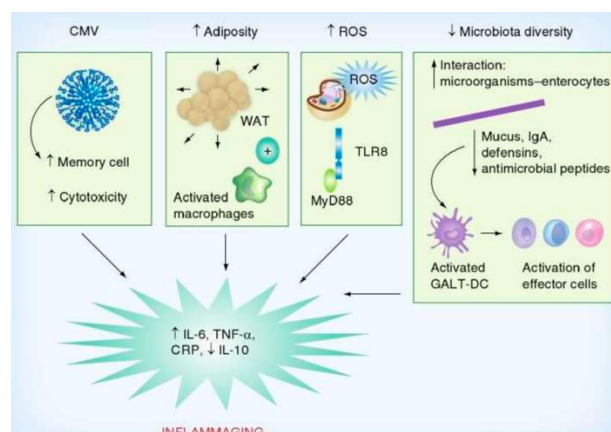
- Altération des capacités d'activation et de prolifération
- Altération des capacités de mutation somatique et de commutation isotypique
- Diminution de CD40L et de la sécrétion d'IL-2
- Diminution des réponses anticorps (titre, durée, switch, affinité)
- Diminution des réponses vaccinales (cinétique de la réponse défavorable, réponses induites présentes mais non fonctionnelles (*influenza : 30-50% de protection vs 65-80% chez le jeune adulte*))

8. Inflammaging

Augmentation des taux sériques des cytokines inflammatoires : IL-1, IL-6, TNF α

Diminution des médiateurs de l'inflammation : IL-1RA, R TNF

En lien avec une augmentation de la mortalité



9. Conclusion

Altération des capacités fonctionnelles des réponses innées : cellules NK, MF, PN

Réponses adaptatives cellulaires et humorales altérées avec accumulation de cellules mémoires et déficit en cellules naïves

Inflammaging