

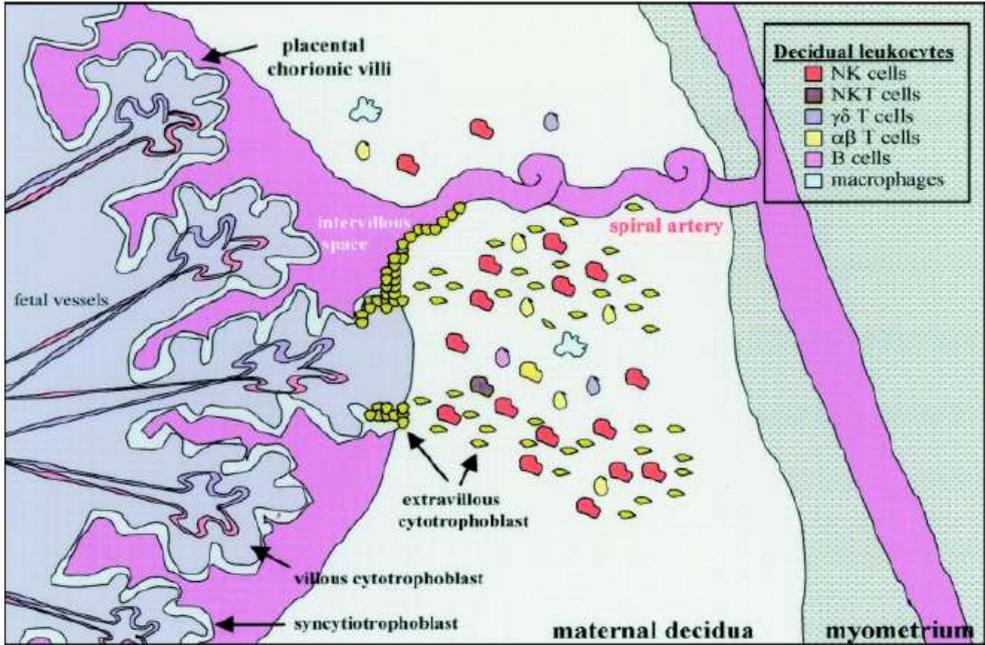
IMMUNOLOGIE 5 - DFGSM3

SYSTÈME IMMUNITAIRE

AU COURS DES ÂGES

(A.GUIHOT)

I. SYSTÈME IMMUNITAIRE AU COURS DE LA GROSSESSE

Tolérance du fœtus dans la grossesse	
Inflammation et implantation	<ul style="list-style-type: none"> - L'inflammation utérine est nécessaire à l'implantation de l'embryon. - Elle est déclenchée par les signaux « de dangers » ou signaux attractants sécrétés en réaction au liquide séminal et aux cellules apoptotiques masculines <ul style="list-style-type: none"> • Favorisent l'expression de molécules d'adhésion - Adhésion de l'embryon, invasion trophoblastique puis afflux de cellules NK - Implantation de l'embryon.
Schéma	
Décidualisation maternelle	<ul style="list-style-type: none"> - La décidualisation correspond aux transformations morphologiques et fonctionnelles de l'utérus en réponse à l'augmentation du taux de progestérone au cours de la grossesse. - On appelle « decidue » la nouvelle structure de l'endomètre acquise pendant la préparation à l'implantation, c'est la composante maternelle du futur placenta. - De plus, près la fécondation, on observe un afflux de cellules immunitaires dans l'endomètres : macrophages, cellules dendritiques et cellules NK+++ <ul style="list-style-type: none"> • Les macrophages et cellules dendritiques sécrètent de l'IL-1β, de l'IL-6, du TNF-α et des facteurs de croissance (GM-CSF, CSD-1..), vont moduler l'invasion trophoblastique dans l'endomètre. • Les cellules NK modulent la réaction immunitaire qui pourrait avoir lieu contre les composantes du fœtus, reconnues comme du non-soi, comme le trophoblaste qui n'exprime par les molécules HLA de classe I (A, B) ni de classe II.
Tolérance du fœtus	<ul style="list-style-type: none"> - Plusieurs mécanismes entrent en jeu : <ol style="list-style-type: none"> 1. Les cellules du trophoblaste qui pénètrent dans la decidua n'expriment pas à leur surface leur HLA, ce qui empêche les cellules immunitaires sur place de les reconnaître. <ul style="list-style-type: none"> ▶ À noter que chez le fœtus, 50% des molécules du HLA proviennent de la mère, et 50% du père. Si le HLA du fœtus est reconnu par les cellules immunitaires maternelles, il y aura réaction immunitaire. 2. Les cellules NK en ayant une action prolifération sur les Lc T régulateurs. 3. Rôle tolérogène de la molécule de CMH non classique HLA-G.

<p>Schéma</p>	
<p>Cellules NK</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Les cellules NK utérines sont différentes des cellules NK rencontrées en périphérie, elle possèdent notamment un faible potentiel cytotoxique. - Différenciation intra-utérines (déciduale) de cellules souches CD34+ en dNK. - <u>Jouent deux rôles majeurs</u> : <ul style="list-style-type: none"> • Tolérance du fœtus : sécrétion d'IFN-γ qui va induire une expansion des Lc T régulateurs, en induisant la différenciation des Lc t CD4+ sur place en Lc T régs. <ul style="list-style-type: none"> ▸ Sécrétion de cytokines anti-inflammatoires. • Remodolage de l'utérus : sécrétions de chimiokines qui vont agir sur la migration du trophoblaste, la néoangiogénèse, la formation du placenta ...
<p>Schéma HLA-G</p>	<p>Récepteurs Inhibiteurs</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ ILT2 ● ILT4 ▼ KIR2DL4 ■ CD8 ⌵ TcR, CD8 ⌵ TcR, CD4
<p>HLA-G</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Les récepteurs de la molécule HLA-G, situés à la surface des cellules immunitaires maternelles, ont une fonction inhibitrice : <ul style="list-style-type: none"> • Donc les cellules immunitaires maternelles sont inhibées par la cellule trophoblastique exprimant HLA-G.
<p>Cellules T régulatrices et grossesse</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Les lymphocytes T régulateurs représente 20% des CD4+ dans la décidue contre 5 à 10% en périphérie. - Les T rég sont également augmentés en périphérie au cours de la grossesse. - On retrouve des taux diminués de Lc Trég dans le sang et la décidue lors de fausses couches spontanées.

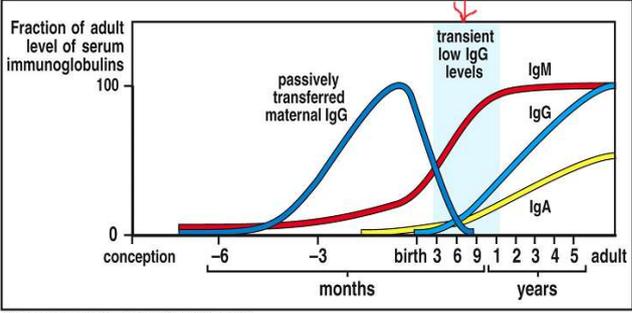
<p>Existe-t-il un déficit immunitaire au cours de la grossesse ?</p>	
<p>Risque infectieux et grossesse</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Plusieurs infections sont graves au cours de la grossesse, mais pour des raisons.. : <ul style="list-style-type: none"> • Mécaniques : exemple des infections urinaires et de la compression locale + hypotonie des fibres musculaires lisses. • De risque foetal et/ou de limitation thérapeutique (effets tératogènes de certaines thérapeutiques anti-infectieuses, etc) : listériose, VIH, VHB, CMV, rubéole, toxoplasmose.. - Quelques infections graves sont plus fréquentes chez la femme enceinte, pour des raisons mal connues. <ul style="list-style-type: none"> • Pneumopathie grippale fulminante. • Cryptococcose - Mène à se poser la question d'une éventuelle immunodépression.

<p>Tableau</p>	<p style="text-align: center;">How immune mechanisms are affected by pregnancy</p> <p style="text-align: right; font-size: small;"><i>P. Luppi / Vaccine 21 (2003) 3352-3357</i></p>
<p>Numération des leucocytes</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Au cours de la grossesse, le taux de lymphocytes tend à diminuer puis réaugmenter. - Pose la question de prénommes de séquestration ou d'hémodilution dus à la grossesse. - Une étude de test de fonction lymphocytaire des chez les femmes enceinte a montré qu'il n'existait pas d'altération des réponses lymphoprolifératives face à des mitonnes non spécifiques.
<p>Tolérance du fœtus</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Plusieurs mécanismes entrent en jeu : <ol style="list-style-type: none"> 1. Les cellules du trophoblaste qui pénètrent dans la decidua n'expriment pas à leur surface leur HLA, ce qui empêche les cellules immunitaires sur place de les reconnaître. <ul style="list-style-type: none"> ▶ À noter que chez le fœtus, 50% des molécules du HLA proviennent de la mère, et 50% du père. Si le HLA du fœtus est reconnu par les cellules immunitaires maternelles, il y aura réaction immunitaire. 2. Les cellules NK en ayant une action prolifération sur les Lc T régulateurs. 3. Rôle tolérogène de la molécule de CMH non classique HLA-G.
<p>CONCLUSION</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Les cellules immunitaires maternelles jouent un rôle clef dans l'implantation et la tolérance de l'embryon/foetus : dNK, Treg en particulier. + Rôle des molécules HLA classiques / non classiques. - Pas ou peu de déficit immunitaire au cours de la grossesse.

II. SYSTÈME IMMUNITAIRE DU JEUNE ENFANT

Système immunitaire de l'enfant	
<p>Risque infectieux dans l'enfance</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Les pathologies infectieuses sont fréquentes chez le jeune enfant. - Maladies infectieuses : les plus fréquentes et/ou graves chez l'enfant <ul style="list-style-type: none"> • Virales : HSV, VZV, VRS, CMV, influenza • Bactériennes : pneumocoque, hémophiles, staphylocoques. • Mycobactériennes. - Infections multifactorielles : <ul style="list-style-type: none"> • Primo-infections / promiscuité. • Facteurs locaux. • Malnutrition... - En cause : l'immatrité du système immunitaire.
<p>Immaturité du système immunitaire</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Le système immunitaire innée de l'enfant est moins fonctionnel que celui de l'adulte. - Il existe une variabilité des sous-populations immunitaires en fonction de l'âge. - Les réponses cellulaires T du jeune enfant sont diminuées par rapport à celles de l'adulte.

Immunité innée	<ol style="list-style-type: none"> 1. Macrophages : migration et microbicidie diminuée (inflammation, bactéries intra-cellulaires). 2. Cellules NK : 50% d'activité fonctionnelle avant 1 an. 3. Déficit de réponse cytokinique après stimulation par les TLR (2, 4, 9). 4. Immaturité des cellules dendritiques.
Sous-populations lymphocytaires T	<ul style="list-style-type: none"> - Augmentation physiologique du nombre de lymphocytes/mm³ chez le jeune enfant. - Porte à la fois sur les Lc T (CD4 et CD8), Lc B et cellules NK.
Immunité cellulaire T	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Les réponses T CD4 sont sub-optimales</u> : <ul style="list-style-type: none"> • Sécrétion plus faible de cytokines (IL-2 et IFN-γ). • Plus faible expression de CD40L. • Profil Th2 plutôt que Th1 (donc délétère contre les infections intracellulaires). - <u>Les lymphocytes T régulateurs sont nombreux</u> : <ul style="list-style-type: none"> • Abondants après la naissance. • Migrent au tube digestif.

Immunité humorale	
Production d'Ig par le fœtus / nouveau-né	 <p style="text-align: center; font-size: small;">Figure 11-11 Immunobiology, 6/e. © Garland Science 2005</p>
Transport placentaire des Ig	<ul style="list-style-type: none"> - Production tardive d'Ig par le nouveau né. - Au cours de la grossesse, il existe un transfert passif d'IgG depuis le sérum maternel, en passant pas barrière hémato-placentaire, jusqu'au sérum foetal. <ul style="list-style-type: none"> • Transfert maximal au 3ème trimestre de grossesse. • Pendant 6 à 9 mois, le nouveau-né conserve les IgG transmis par la mère. • Surtout des IgG1. - Le transfert facilité d'IgG vers le fœtus se fait : <ul style="list-style-type: none"> • Grâce au récepteur Néonatal Fc receptor (FcRn), récepteur de la partie Fc des Ig, de structure proche du MHC. <ul style="list-style-type: none"> ▸ Situé dans les endosome du syncytiotrophoblaste. ▸ Capte les IgG depuis la circulation maternelle ▸ Transport vers le pôle foetal. • Est maximal au cours du 3ème trimestre de grossesse.
Protection à la naissance	<ul style="list-style-type: none"> - Par le passage transplacentaire des Ig au 3ème trimestre : IgG (IgGA, +/- IgG2). - Passage dans le lait maternel : IgA. - Permet une protection provisoire contre les pathogènes contre lesquels la mère est immunisée.
Réponse humorale	<ul style="list-style-type: none"> - Immaturité des lymphocytes B : faible taux de lymphocytes B mémoires switchés et proportion importante de lymphocytes B naïfs, c'est logique. - Les réponses T-dépendantes sont immatures : <ul style="list-style-type: none"> • Antigènes protéiques. • Immaturité B et T. - Les réponses T-indépendantes apparaissent tardivement : <ul style="list-style-type: none"> • Antigènes polysaccharidiques (LPS, <i>Neisseria</i>, <i>Haemophilus</i>). • Apparaissent vers l'âge de 2-4 ans.

CONCLUSION	<ul style="list-style-type: none"> - Il existe un transfert passif d'anticorps de la mère au fœtus / nouveau-né - Le système immunitaire inné du jeune enfant est immature. - La réponse spécifique T et B est qualitativement plus faible que chez l'adulte (tout en étant quantitativement plus importante).
-------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

III.VIEILLISSEMENT DU SYSTÈME IMMUNITAIRE

Chez le sujet âgé	
Âge et CSH	<ul style="list-style-type: none"> - Diminution des capacités de réplication des CSH : <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Diminution de l'hématopoïèse. ⇒ Diminution du nombre de progéniteurs. - Diminution des capacités de différenciation des CSH en progéniteurs lymphoïdes <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Moins de cellules matures en périphérie
Réponses innées	<ul style="list-style-type: none"> - Réponse NK <ul style="list-style-type: none"> • Baisse de production de cytokines. • Flux calciques diminués. • Diminution de la prolifération en réponse à l'IL-2. - Polynucléaires neutrophiles <ul style="list-style-type: none"> • Diminution du chimiotactisme. • Diminution de la synthèse de dérivés de l'O₂. • Baisse de l'activité microbicide. <p style="text-align: center;">⇒ Infections plus fréquentes et plus graves</p>
Système monocytes/macrophages	<ul style="list-style-type: none"> - Nombre stable. - Mais diminution de la fonction : <ul style="list-style-type: none"> • Diminution du chimiotactisme. • Diminution de la bactéricide avec une baisse des dérivés réactifs de l'oxygène/nitrogène. • Baisse des capacités de phagocytose. <p style="text-align: center;">⇒ Retard à la cicatrisation</p>
Production thymique	<ul style="list-style-type: none"> - Involution thymique : fibroadipogénèse <ul style="list-style-type: none"> • 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 produites. <p style="text-align: center;">⇒ Cause majeure du déclin des compétences immunitaires du sujet âgé</p>
Capacité de reconstitutions	<ul style="list-style-type: none"> - Étudiée par des greffes de cellules souches hématopoïétiques. - La reconstitution des cellules T CD4 naïves post-greffe est âge-dépendant : <ul style="list-style-type: none"> • 80% des patients avant 40 ans. • 50% de 40 à 50 ans. • 10% après 50 ans.
Causes de la diminution de production thymique	<ul style="list-style-type: none"> - Causes intrinsèques : défaut de différenciation des CSH en CSL. - Causes extrinsèques : <ul style="list-style-type: none"> • Défaut du microenvironnement. • Diminution nombre/fonction des cellules épithéliales thymiques. - Facteurs de régulation des cellules épithéliales thymiques : GH, IGF-1, hormones stéroïdiennes.

Compensation homéostatique	
Compensation homéostatique périphérique	<ul style="list-style-type: none"> - Numération T CD4/CD8 relativement stable jusqu'à 70 ans <ul style="list-style-type: none"> • 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 <ul style="list-style-type: none"> • Capacités de division diminuent. • Longueur des télomères diminue.
Mécanismes de compensation des cellules T	<ul style="list-style-type: none"> - Expansions oligoclonales <ul style="list-style-type: none"> • Sous l'effet d'une stimulation chronique comme lors de certaines infections virales. - Sur-représentation de certains clones CD8 <ul style="list-style-type: none"> • Cellules CD8+CD28-CD57+ • Faibles capacités proliférations (télomères courts). • Peuvent représenter jusqu'à 40% de l'espace lymphocytaire.
Retentissement clinique des altérations du compartiment T	<ul style="list-style-type: none"> - Capacités de réponses contre les infections virales diminuées. - Absence de réponse anti-vaccinale influenza. - Corrélation inverse entre expansions clonages et durée de survie <ul style="list-style-type: none"> • « Profil de risque immunologique »
Diminutions des capacités fonctionnelles Lc T CD4 et CD8	<ul style="list-style-type: none"> - Cellules naïves : <ul style="list-style-type: none"> • Capacité d'activation • Sécrétion d'IL-2, expression de CD25. • Prolifération. • Th1/Th2 - Cellules mémoires : <ul style="list-style-type: none"> • Prolifération • Sécrétion de cytokines.
Causes intrinsèques	<ul style="list-style-type: none"> - Anomalies des voies de transmission du signal d'activation : <ul style="list-style-type: none"> • Kinases. • Phosphorylation de la chaîne méta du CD3, translocation des facteurs de transcription (NFAT). - Altération de la formation de la synapse immunologique : <ul style="list-style-type: none"> • Anomalies des rafts lipidiques. • Diminution de la fluidité cytoplasmique.
Conséquences fonctionnelles : réponse B sujet âgé	<ul style="list-style-type: none"> - Altération des capacités d'activation et de prolifération. - Capacités de mutations somatiques et de commutation isotypique altérées. - Rôle des cellules CD4 : Diminution de l'expression de CD40L et diminution de sécrétion d'IL-2. <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Diminution des réponses anticorps (titre, durée, switch, affinité). ⇒ Diminution des réponses vaccinales.
Réponses vaccinales	<div style="display: flex; align-items: flex-start;"> <div style="flex: 1;"> <p style="font-size: small;"> Y Antibodies to drifted epitopes on current influenza virus strains Y Antibodies to epitopes on past influenza virus strains </p> </div> <div style="flex: 1; padding-left: 20px;"> <ul style="list-style-type: none"> - Influenza : 30-50% de protection (vs 65-80% chez le jeune adulte). - Cinétique de la réponse défavorable (pic des réponses à 1 semaine). - Réponses induites présentes mais non fonctionnelles. </div> </div>

<p>Inflammaging</p>	<p>Medscape</p> <p>Source: Immunotherapy © 2013 Future Medicine Ltd.</p>
<p>CONCLUSION</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Altération des capacités fonctionnelles des réponses innées : cellules NK, macrophages, PNN. - Réponses adaptatives cellulaires et humorales altérées. - « Inflammaging ».