

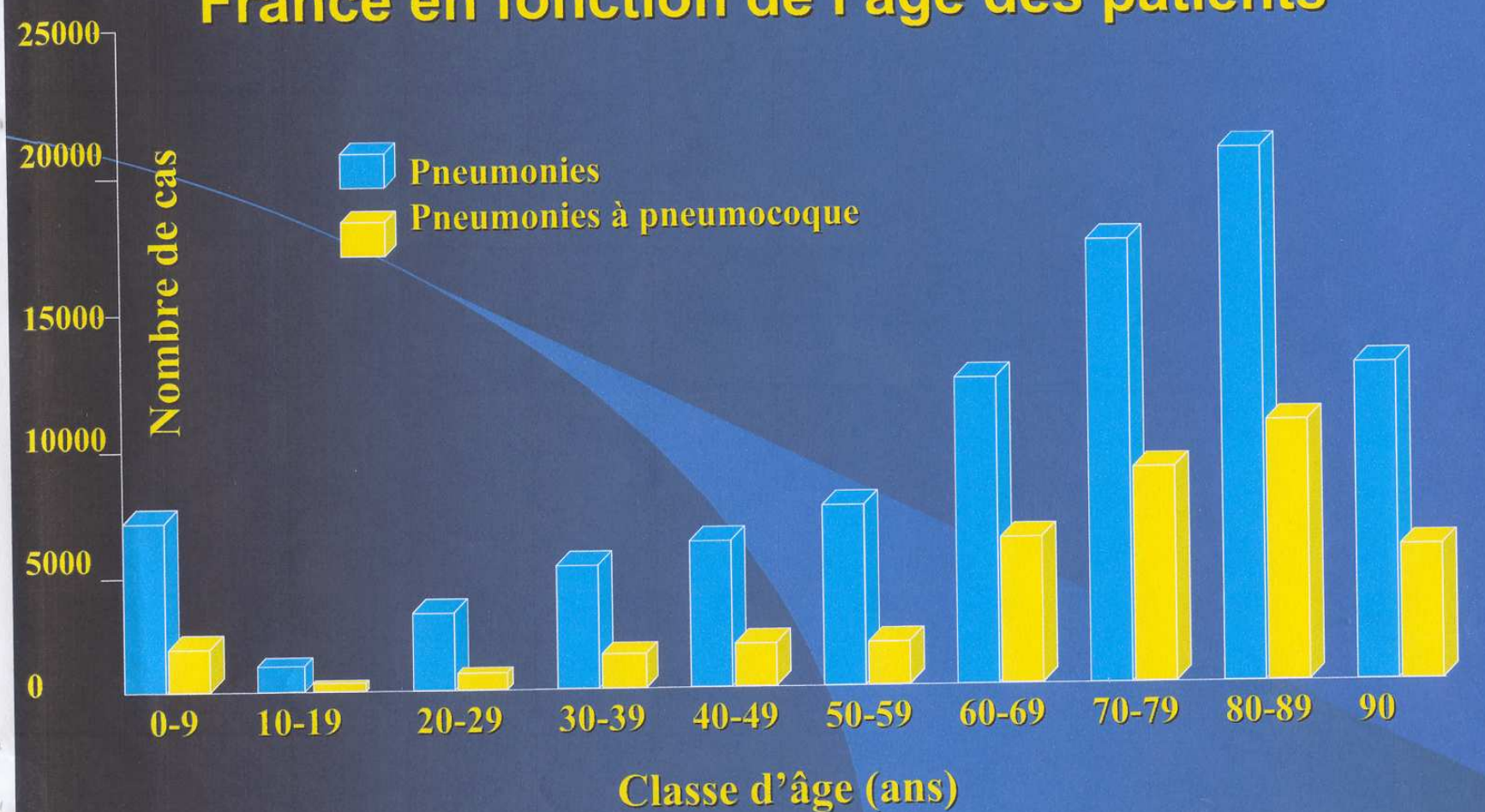
Vieillesse immunitaire et risque infectieux

Dr Michèle Becker-Schneider CHU Besançon
25 Février 2010

Vieillessement immunitaire

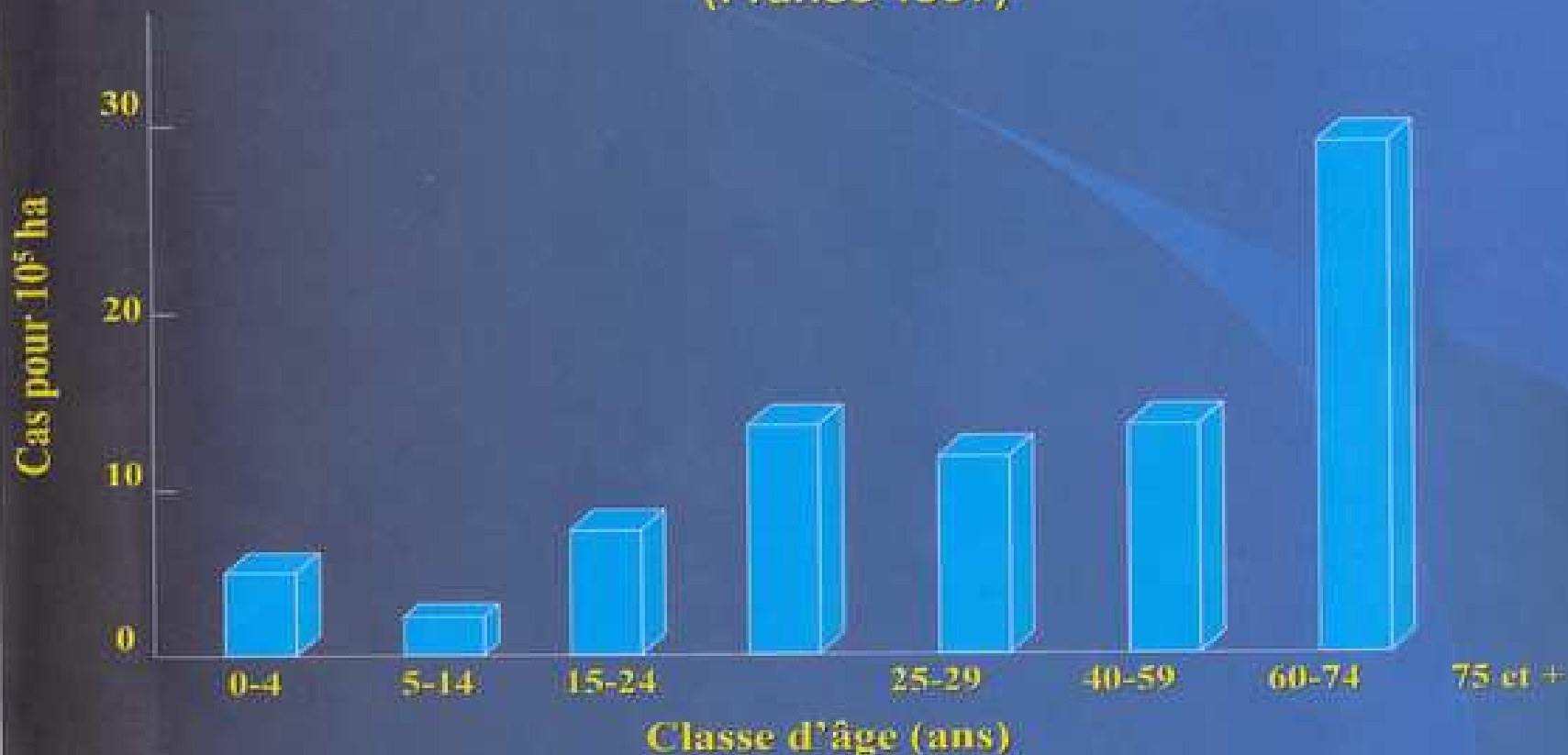
- Fréquence et gravité accrue des infections
- Réponse faible aux vaccinations
- Augmentation des auto anticorps
- Augmentation des composants monoclonaux
- Risque accru de myélome, lymphome, cancer

Nombre de cas de pneumonies hospitalisés en France en fonction de l'âge des patients



Gaillat, Presse Med 1998 ; 27 (Suppl 1) : 9-16

INCIDENCE DE LA TUBERCULOSE EN FONCTION DE L'AGE (France 1997)



Decludt, Synthèse réalisée par le Réseau National de Santé Publique, 115 - 8

REPONSE FAIBLE AUX VACCINATIONS

VACCINATION ANTI GRIPPALE

sujets âgés

sujets jeunes

Taux de grippe

après

30%

5%

vaccination

Vieillesse et auto anticorps

Sujets âgés

Sujets jeunes

Ac antinucléaires	18%	4%
Fact. Rhumatoïde	14%	4%
Anti- thyroglobuline	10%	2%

GOODWIN JC – Clin Exp Immunol 1982

Immunité à médiation cellulaire

- ° **↓ production et de maturation des LT**
- ° **Modification des sous classes de LT :**
 - ↓ CD3+ , ↓ CD8+ (moins de destruction des cell. contaminées lors des infections, changement des LT naïfs en LT mémoire (- de capacités prolifératives))
- ° **Fonctions des LT :**
 - capacité de x des LT ↓ âge: 20 <70%> 80 ans

- ↑ de sous population HLA-B8/DR3 chez les >90 ans → fortes réponses prolifératives → bénéfique sur Vieillessement

- Modification de sécrétion des cytokines lymphocytaires :

IL2 (facteur de croissance) ↓ , INF γ ↓ au cours du V. (TH1)

TH2 (sécréteurs d'IL4,IL5,IL6,IL12) ↑ avec âge

V. = ↓TH1 et ↑TH2 responsable de la ↓des réponses d'immunité à médiation cell.dirigée contre les germes intra cell.(TH1) et d'une relative préservation de l'immunité humorale (TH2)

Vieillesse immunitaire

serait sous l'influence de 2 facteurs :

- **modifications intrinsèques du SI**

Involution thymique → handicap de prolifération lymphocytaire → moins de capacités de réponse aux agressions antigéniques

- **modifications extrinsèques** dues aux pressions antigéniques

→ **Fragilité SA aux germes intra cell. (infections virales)**

Le VI = ↓ de immunité à médiation cell., pouvant être ralentie chez SA ayant moins de pression antigénique : SA en bonne santé

Tableau 2

Évolution de paramètres de l'immunité à médiation cellulaire chez les sujets âgés en très bonne santé

Les variations sont exprimées en % d'évolution par rapport à des sujets de 25–35 ans. Ils résument les différents travaux d'une équipe [8,13,15,17,22,61,76]

	<i>Jeunes Vieux (60–80 ans)</i>	<i>Vieux Vieux (> 90 ans)</i>
Lymphocytes	↘ 10–15 %	↘ 20–30 %
CD2+	↘ 10–15 %	↘ 20–30 %
CD3+	↘ 20–30 %	↘ 30–40 %
NK (CD57+ ou CD16/56+)	↗ 50–80 %	↗ 80–130 %
CD4+	↘ 10–15 %	↘ 20–30 %
CD8+	↘ 20–40 %	↘ 20–40 %
CD45RA (naifs)	↘ 50–70%	↘ 70–90 %
CD45RO (mémoire)	↗ 30–50%	↗ 40–60 %
Prolifération lymphocytaire (Incorporation de thymidine ³ H)	↘ 10–15 %	↘ 30–40 %
Prolifération lymphocytaire (Apparition de récepteurs CD25)	↘ 10–15 %	↘ 30–40 %
Sécrétion de cytokines Th1	↘ 5–10 %	↘ 30–40 %/h
Sécrétion de cytokines Th2	↗ 25–40 %	↗ 40–60 %/h

Vieillessement LT

° Vieillards « haut de gamme »

Nombre de LT conservés **MAIS**

- * ↑ des cellules immatures
- * ↓ des cellules matures (CD8+)
- * retard à l'allumage en cas d'activation

° Vieillards avec « coup de vieux »

Lymphopénie

↓ sévère CD4- CD8

Altération réponse proliférative

- ## ° Conséquences
- Altération immunité cellulaire
 - Risque de TBC – infection germes intracellulaires
 - Virus (herpès, CMV...)
 - Mycoses ...

Tableau 3

Évolution de paramètres de l'immunité humorale chez les sujets âgés en très bonne santé

Les variations sont exprimées en % d'évolution par rapport à des sujets de 25–35 ans. Ils résument les différents travaux d'une équipe [6,23,37]

	<i>Jeunes Vieux</i> (60–80 ans)	<i>Vieux Vieux</i> (> 90 ans)
IgM	même niveau	même niveau
IgA	↗ 60–100 %	↗ 60–100 %
IgG	↗ 25–40 %	↗ 25–40 %
Anticorps antiténiques avant vaccination	↘ 5–30 %	↘ 5–40 %
15 jours post vaccination	même niveau	même niveau
1 an post vaccination	↘ 30–50 %	↘ 60–90 %

Immunité humorale

- Fonction des **LB** plus préservée
- Modification des sous populations : \uparrow **CD5-** et \downarrow **CD5+** \rightarrow AC produits de – en – spécifiques
- IgM : même niveau
- **IgA et IgG** \uparrow
- **Réponse vaccinale primaire** : déficit d'induction de réponses Ac (+ lentes , - intenses, + labiles)
- Réponse vaccinale **Iliaire** : aussi intense que chez jeune .
- **Immunité Ac efficace parfaitement stimuable mais réponse de – bonne qualité**

Dysglobulinémies monoclonales

... Et si les lymphocytes B ont un « coup de barre »



Gammapathies monoclonales

AGE

> 50

60-79

80-89

> 90

Fréquence

Composant

2%

5%

10%

20%

Monoclonal

Gammopathies monoclonales risque de malignité

	A 10 ans	20 ans	25 ans
Evolution Maligne	10%	25%	30%
Myélome	60%		
Amylose	15%		
Waldenström	10%		

Vieillessement immunitaire

**Polynucléaires –Macrophages (IL4- IL6 –TNF)
Intacts ! ...HELAS....!**

Exemple Sujet 85 ans , pneumopathie aigue

IL1 0 à 40°

TNF Confusion mentale
 Anorexie
 Arthromyalgies
 Cachexie

IL6 CRP 400 mg/l



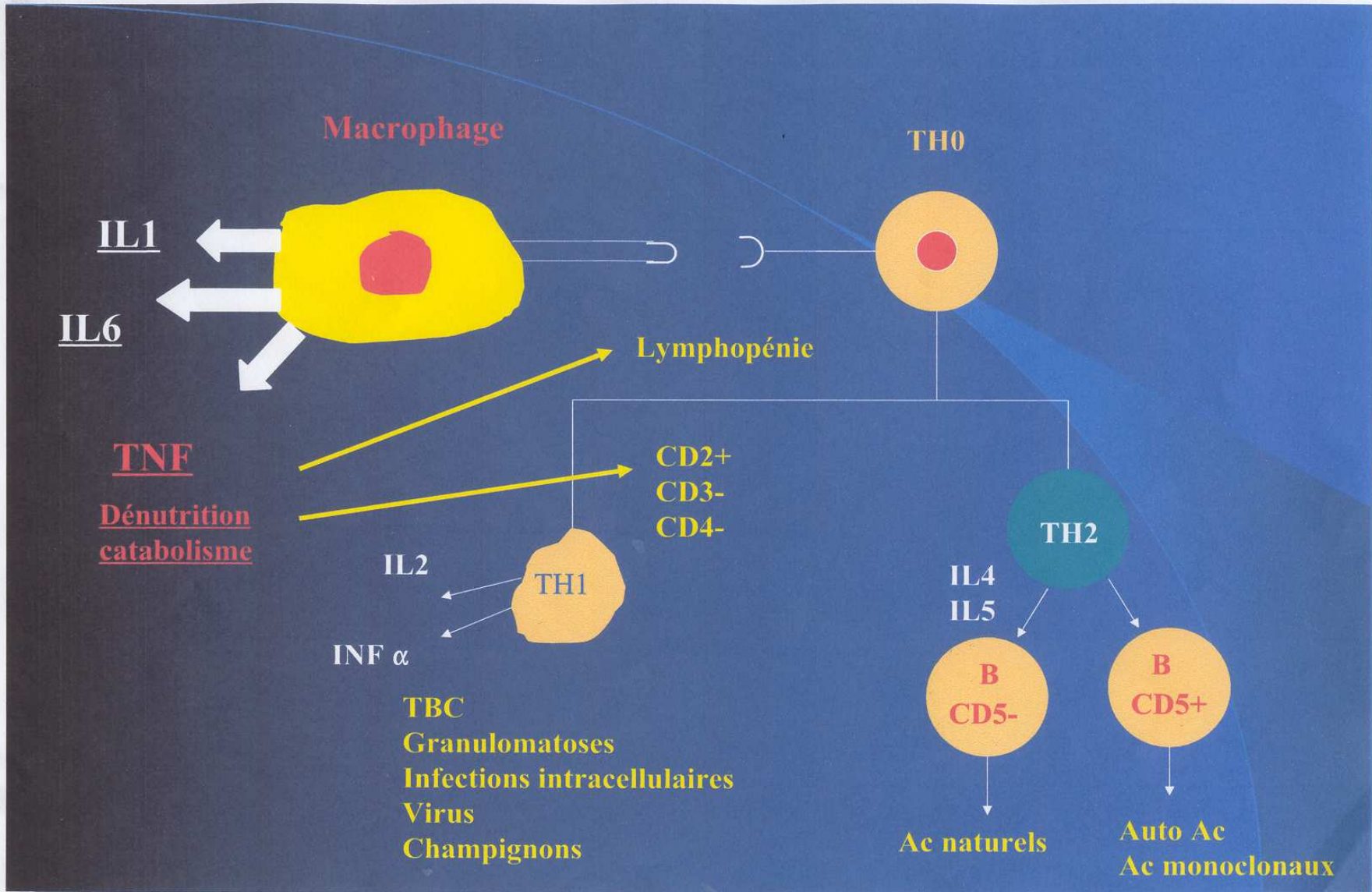
lymphopénie < 500 / mm³



Infections opportunistes

Résultats

Fonte musculaire, aggravation dénutrition



Vieillissement immunitaire

Crépuscule ?

Apocalypse ?

...Oui ...Mais ... Jeanne Calmant ?

Charlie Chaplin ?

St Eloi ... ?

Vieillesse immunitaire

Sélection naturelle

Les CENTENAIRES : HLA A1- B8 - DR3 –DR4

... A 90 ans , le système immunitaire est presque normal ...

sauf quelques ratés dans la différenciation cellulaire

Risque infectieux chez SA. Fréquence de situations pathologiques majorant le risque infectieux

Contexte de soins

	Domicile	Hôpital	Institution
État nutritionnel ↓	5%	40-70%	20-60%
Perte d'autonomie	5%	25%	80%
I C	5%	15%	10-15%
I Respi.	5%	15%	10-15%
Diabète	10%	15%	10-15%
Maladies neuro.	10-15%	30-60%	30-70%
Stress		++	++ ²⁰

Dénutrition protéino-énergétique : conséquences immunologiques

- ↓ du taux de lymphocytes matures
- ↑ du taux de lymphocytes immatures
- Altération de la réaction d'hypersensibilité retardée
- ↓ de la production d' IL 2
- Réduction de l'activité NK

Immunité et dénutrition

▫ **Carence nutritionnelle profonde**



Déficit immunitaire



Infection



Stimulation immunitaire forte ou prolongée



Hypercatabolisme



▫

Vieillesse

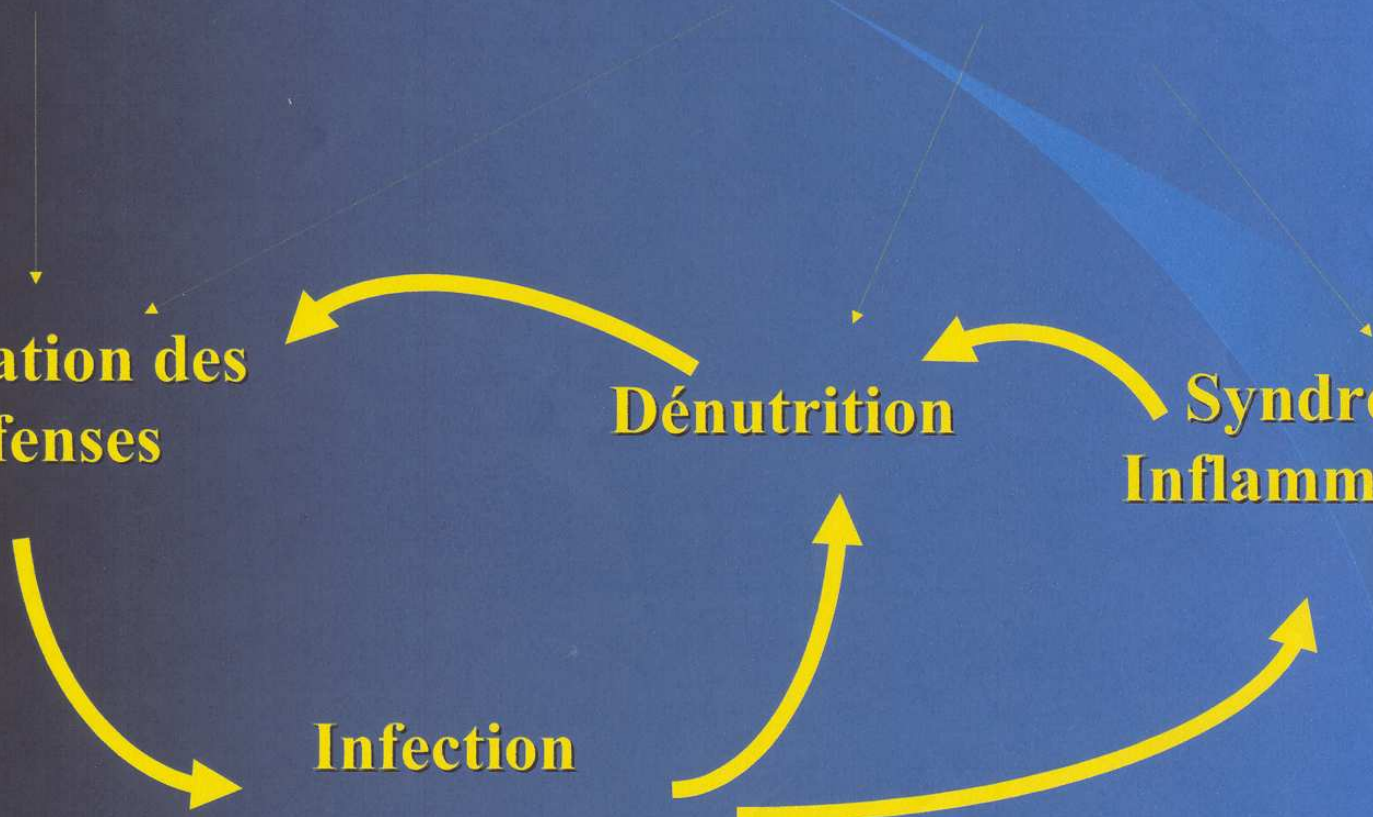
Maladies du sujet âgé

**Altération des
défenses**

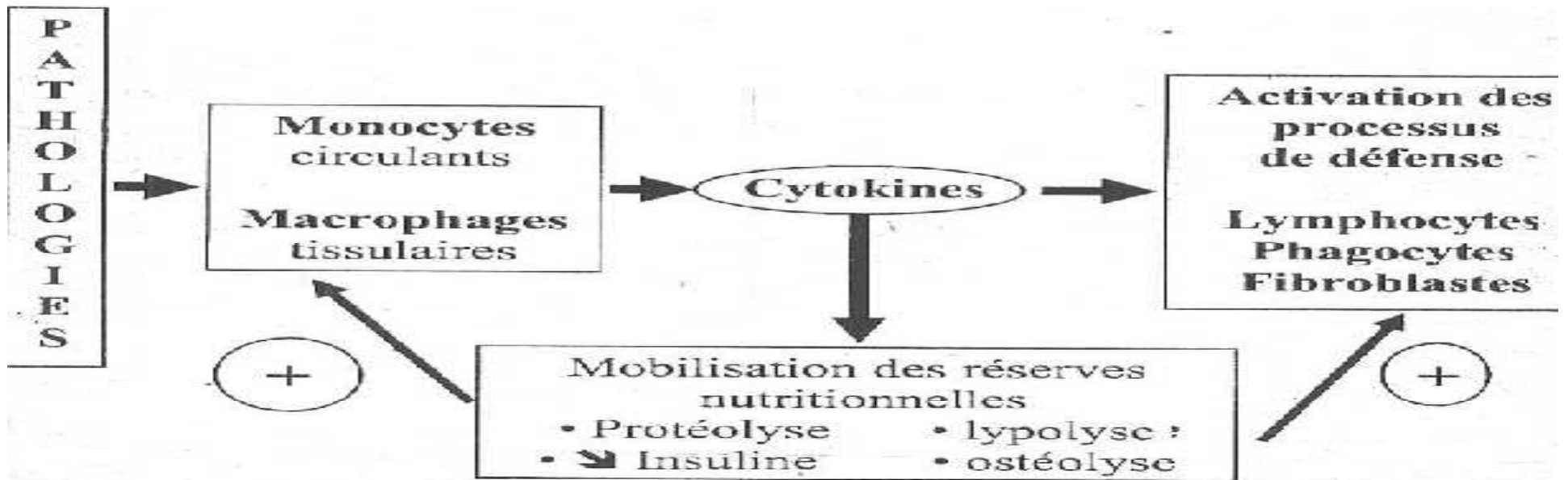
Dénutrition

**Syndrome
Inflammatoire**

Infection



Réponse au stress



Les cytokines pro inflammatoires (IL1-IL6-TNF) :

- *activation du SI.*
- *mobilisation des réserves nutritionnelles*

délétère chez SA. :

réserves ↓ (ostéoporose, sarcopénie)
→ modification métabolique (hypo
insulinisme)

↓ réserves nutritionnelles feront
défaut lors d'1 nouvelle agression ...

conclusions

Vieillards haut de gamme (sélection naturelle)

Systeme immunitaire « Tip - Top » SAUF

- Retard allumage
- ↑ cellules immatures
- ↑ cellules mémoire

Déficit TH1

Réponses vaccinales ↓

↑ BCD5+ = Auto Ac

Gammapathies monoclonales

Macrophages intacts → sécrétion ↑ IL1-IL6-TNF

Vieillards « coup de vieux »

Dénutris

Génétiquement défavorisés

Perte d'autonomie

Stress ...

SIDA

Lymphopénie

Déficit TH1

Tuberculose – Inf. nosocomiales

Inf. germes intracellulaires

Maladies virales(Herpès, zona
CMV)

Augmentation

Auto-Ac

Gammopathies monoclonales

Lymphomes

- **Le SI vieillit**

dépendant de **notre horloge physiologique** (V. Thymique)

lié à **stimulation antigénique** au cours de la vie , réponse à l'agression chez SA. vieillissant

→ L'utilisation du SI est donc en soit un facteur de vieillissement

- **Prévention du Vieillissement Immunitaire :**
 - ↓ utilisation du SI au cours de l'existence
 - ↓ mécanismes d'agression
 - * patho. Infectieuses : vaccins
 - * patho. Métabolique : hygiène de vie
 - Ralentissement du VI.(↓ intensité des patho. tant aiguës que chroniques)et donc du Vieillissement ...

Pour en savoir plus

J.L Dupond -Vieillissement immunitaire.Fréquence et gravité accrue des infections . [www.chu-besancon . fr](http://www.chu-besancon.fr).

Bruno Lesourd – Modification de la réponse immune chez le sujet âgé Revue du rhumatisme 71(2004)446-454

E. Crétel, I.Veen, A.Pierres,P.Bongrand,G.Gavazzi – Immunosénescence et infections, mythe ou réalité ? Medecine et maladies infectieuses . 2009

L.Mouthon – Immunité auto-immune et vieillissement . Revue de médecine interne 29s(2008) S277-S280