

L'IMMUNOSÉNESCENCE

= Vieillesse du système immunitaire

Caractérisée par :

- Immunité innée peu affectée, immunité spécifique affectée : diminution de la lymphopoïèse.
- Involution du thymus
- Nombre de lymphocytes constant avec changement au sein des populations : ↓ des L naïfs, ↑ des L mémoires.
- Inflammation augmentée
- Diminution réponses antigène-spécifiques
- Auto-immunité augmentée (non pathologique en général)

Défaut dans la lymphopoïèse B

Avec l'âge, on observe:

- **Pourcentage LB totaux stable.**
- **Modification du répertoire** (sous-populations de LB) : ↓ LB naïfs, ↑ des LB mémoires, due à :
 - Défaut des protéines RAG et hélicase ku 70/80 (recombinaisons chaînes lourdes et légères lors maturation initiale, Ag indépendante, dans MO)
 - Défaut de mutations somatiques (= maturation d'affinité)
 - Défaut de commutation de classe (= commutation isotypique)
 - Augmentation Ig auto-réactives (non pathologique)
 - Résultat : **Augmentation des sous-populations clonales** (= augmentation de LB d'un même clone, compensée par diminution du nombre de clones différents).

Défaut dans la lymphopoïèse T

Due à **involution du thymus** (envahi par adipocytes) avec l'âge.

Dérégulation axe hypothalamo hypophysaire → Rupture équilibre entre 2 types de signaux régulateurs du développement du thymus :

- Stimulateurs (ex : hormone de croissance IGF-1 : stimule cellules du stroma et PTP (Progéniteur Précoce) → différenciation en LT CD4+ et LT CD8+. Avec âge : diminution stimulation thymique par IGF-1)
- Inhibiteurs (ex : hormones stéroïdiennes).

On observe :

- **Nombre de LT totaux constant.**
- **Modification du répertoire** : ↓ LT naïfs, ↑ LB mémoires
- **Diminution expression récepteurs CD28** à leur surface = CD28- (avec conservation récepteur CD3 = CD3+).
- **Diminution de l'induction du CD40L.**
 - Diminution expression CD28 + Baisse induction CD40L → difficulté co-stimulation LB / LT (augmentation seuil de stimulation).

- **Diminution induction télomérase** → diminution capacité à se multiplier des LT = **sénescence répllicative**.
- **Augmentation de l'auto-immunité** (parallèlement à l'involution du thymus).
- **Diminution facteurs pro-apoptotiques** (Fas, TNF- α) → diminution apoptose → augmentation des populations clonales (= LT sensibles au même Ag).

Ex : CMV (CytoMégaloVirus) :

Chez le sujet âgé, on observe une augmentation des LT CD8 anti-CMV (avec diminution des cellules T d'autre spécificité) et parallèlement, une diminution de l'expression des récepteurs CD28.

Cependant malgré une hausse des LT spécifiques du virus (=augmentation de la population clonale), il y a une plus grande difficulté d'activation et donc une diminution de la réaction.

IMPORTANT :

Aussi bien dans la lymphopoïèse T que B, l'immunosénescence est due à un **déséquilibre trophique** = **déficit en cytokines stimulatrices du système immunitaire** (= déficit provient de l'environnement, pas de la cellule).

Ex : déficit en cytokines → diminution de la stimulation de l'expression de RAG-1 et 2 → diminution de leur expression → diminution recombinaisons des chaînes lourdes et légères Ig (Lymphopoïèse B)

→ diminution recombinaisons chaînes α et β du TCR (Lymphopoïèse T).

Ainsi, en réinjectant des cytokines stimulatrices du SI (IL-16) : on restaure l'expression de RAG-1 et 2 et on récupère un SI « jeune ».

L'immunosénescence : résultat d'infections chroniques ? Auto-immunité ? Défaut de signalisation ?

Sujet jeune : équilibre médiateurs pro-inflammatoires / anti- inflammatoires.

Sujet âgé : déséquilibre : médiateurs pro-inflammatoires prennent le dessus → augmentation de l'efficacité de l'immunité innée au détriment de l'immunité acquise.

Ce niveau d'inflammation plus élevé augmente la susceptibilité aux infections +++

L'immunosénescence est aussi liée à l'auto-immunité, qui augmente avec l'âge, de façon parallèle avec l'involution du thymus.

Chez la personne âgée, il y a aussi un défaut de signalisation : on parle de **Théorie du remodelage** : ainsi, le complément, les macrophages, les NK et cellules dendritiques de l'immunité innée sont conservés alors que les LT CD4 et CD8 et les LB de l'immunité spécifique sont altérés.

Conséquences de l'inflammation chronique

Chez personnes âgées : niveau moyen d'inflammation supérieur = inflammation chronique.

Une des conséquences est l'**athérosclérose** : constitution de plaques vulnérables dans la paroi des artères, avec une zone fibreuse entourant des amas de macrophages gorgés de lipides.

Facteurs favorisant : augmentation LDL et angiotensine II, stress oxydatif, résistance à l'insuline (diabète type 2) et diminution du HDL.

Attention : vieillissement n'est pas la seule cause de la diminution de l'immunité : mode de vie, alimentation, habitudes, niveau social et économique de l'individu ont un rôle très important également.