

# **Vieillissement du système immunitaire**

**Dr Elodie Crétel Durand**

**Service de Médecine Interne, Gériatrie et  
Thérapeutique**

**CHU Timone**

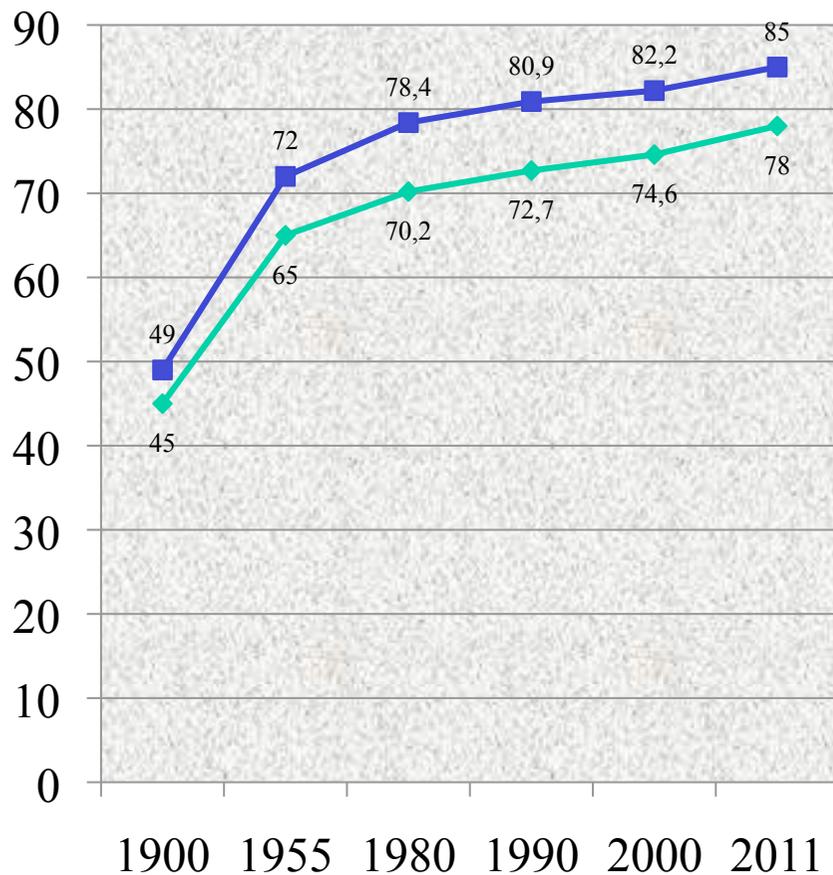
**Unité INSERM UMR 600 du Pr Bongrand**

**Faculté de Luminy**

**MARSEILLE**

# Constat

L'espérance de vie augmente régulièrement en France :



## Sujets > 75 ans

- 4,2 millions en 2000
- 8,3 millions en 2030

◆ Homme  
■ Femme

## Sujets > 85 ans

- 1,2 millions en 2000
- 2,4 millions en 2030

# Espérance de vie liée à l'âge

(Données INSEE 2008)

Femme

Homme

➤ Naissance: 85 ans

➤ 60 ans : 27 ans

➤ 70 ans : 17 ans

➤ 75 ans : 13,6 ans

➤ 80 ans : 10 ans

➤ 85 ans : 7 ans

➤ Naissance : 78 ans

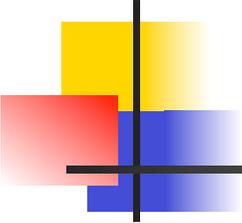
➤ 60 ans : 22,2 ans

➤ 70 ans : 14 ans

➤ 75 ans : 10,7 ans

➤ 80 ans : 8 ans

➤ 85 ans : 5,6 ans



# Constat

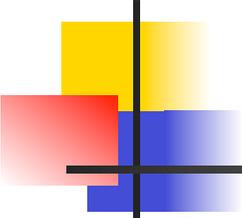
---

- Augmentation des sujets âgés: 2 billions de sujets de plus de 65 ans en 2050
- Hétérogénéité du vieillissement des organes
- Hétérogénéité du vieillissement individuel



**Vigoureux  
Vulnérables  
Fragiles**



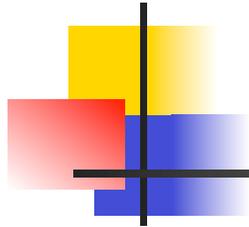


# Constat

---

- Rôle des maladies infectieuses dans la morbidité et mortalité des séniors
- Maladies prévenues par la vaccination tuent 1000 fois plus les sujets âgés que les enfants
- Retarder le vieillissement: la quête du saint graal gérontologique ?
- Améliorer la qualité de vie des séniors

*P Gardner et al. Vaccines for women age 50 and older. Emerging Infectious Diseases 2004;10:1990–5.*



# Constat

---

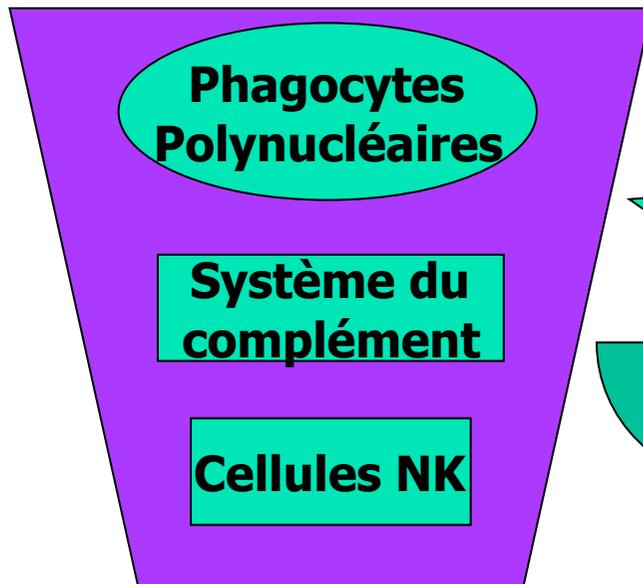
## Vieillesse métabolique:

- diminution de la graisse sous-cutanée
- augmentation de la graisse viscérale
- accumulation de lipides ectopiques ds différents endroits (thymus)
- Probable rôle dans « l'inflammaging »

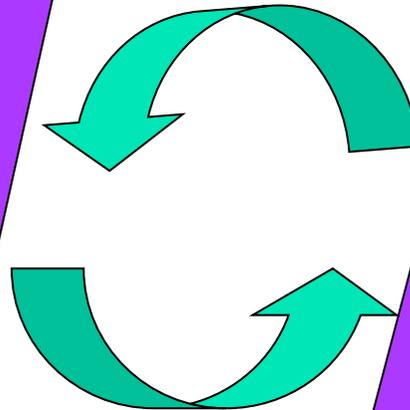
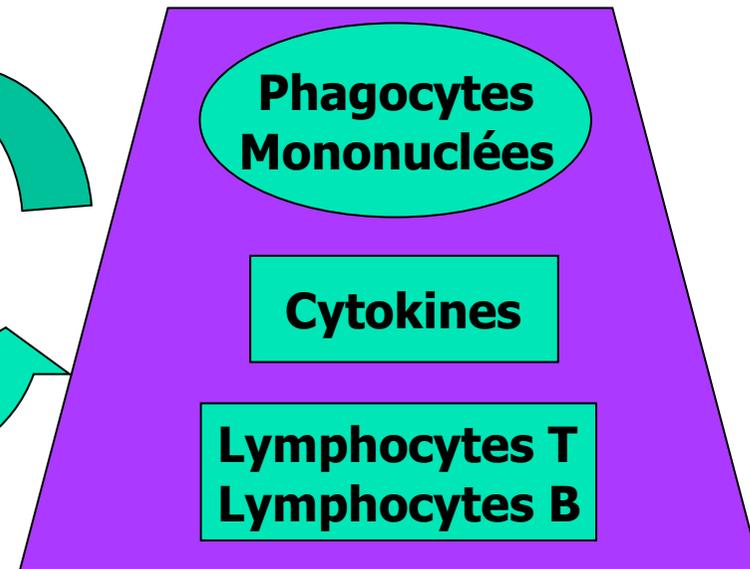
# QU' EST-CE QUE L' IMMUNITE ?

**IMMUNITE** : ensemble des facteurs hormonaux et cellulaires qui protègent l' organisme contre les agressions

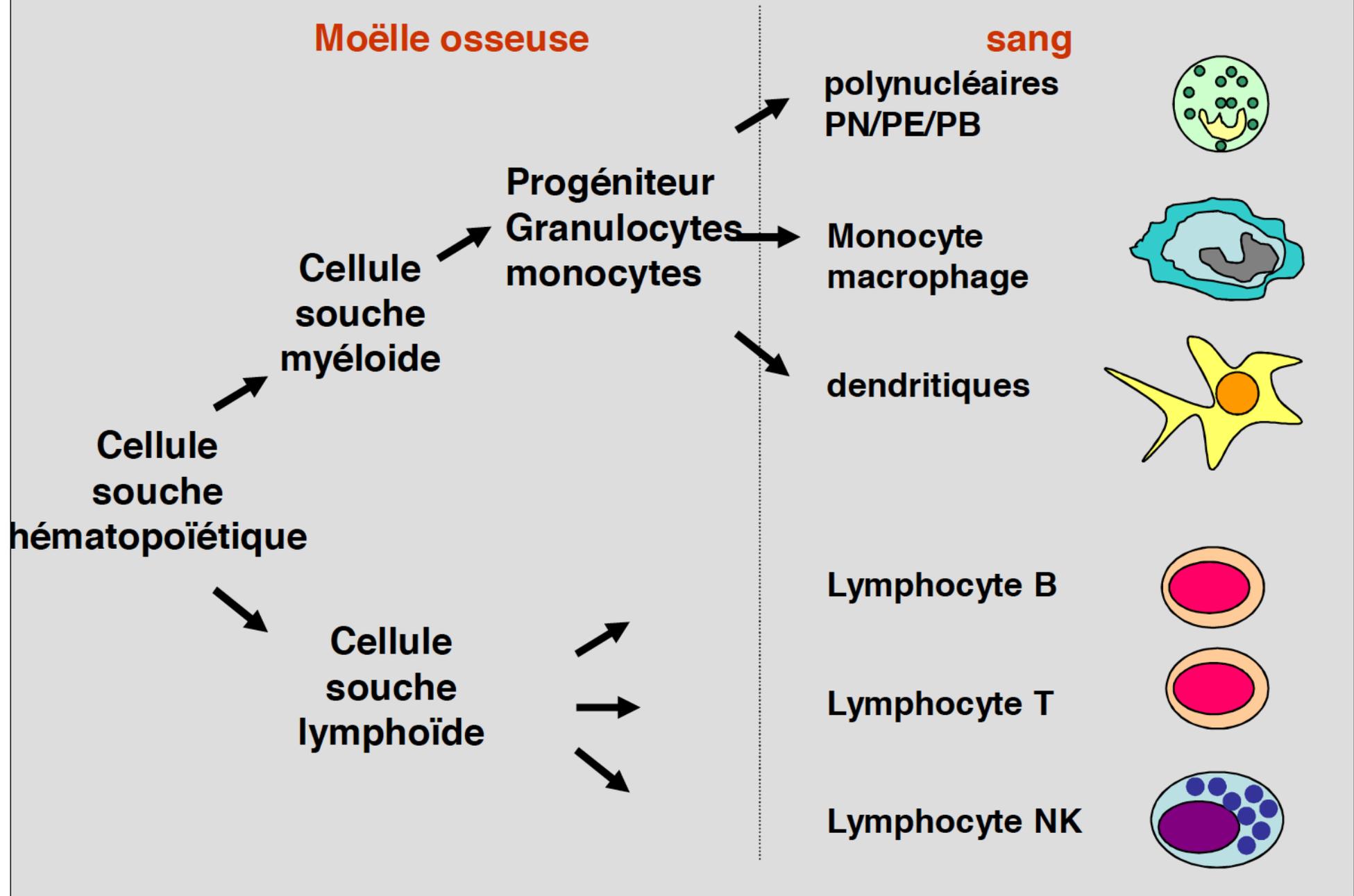
**IMMUNITE INNEE  
NON SPECIFIQUE:**  
**Défenses immédiates**



**IMMUNITE ACQUISE  
SPECIFIQUE :**  
**Humorale Cellulaire**



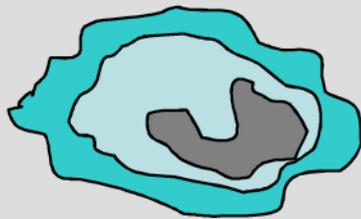
# Production des Cellules Immunocompétentes



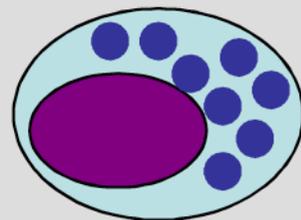
# Cellules Immunocompétentes

## IMMUNITE NON SPECIFIQUE

➤ Monocytes, macrophages, polynucléaires



➤ Lymphocytes NK

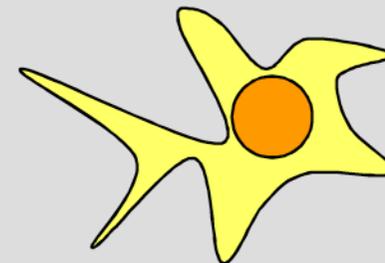


**ACTION IMMEDIATE**

## IMMUNITE SPECIFIQUE

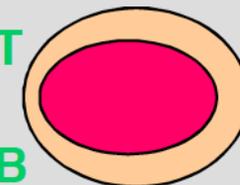
➤ Cellules présentatrices d'antigène

- cellules dendritiques
- macrophage
- cellules de langherans
- lymphocyte B



➤ Lymphocytes T

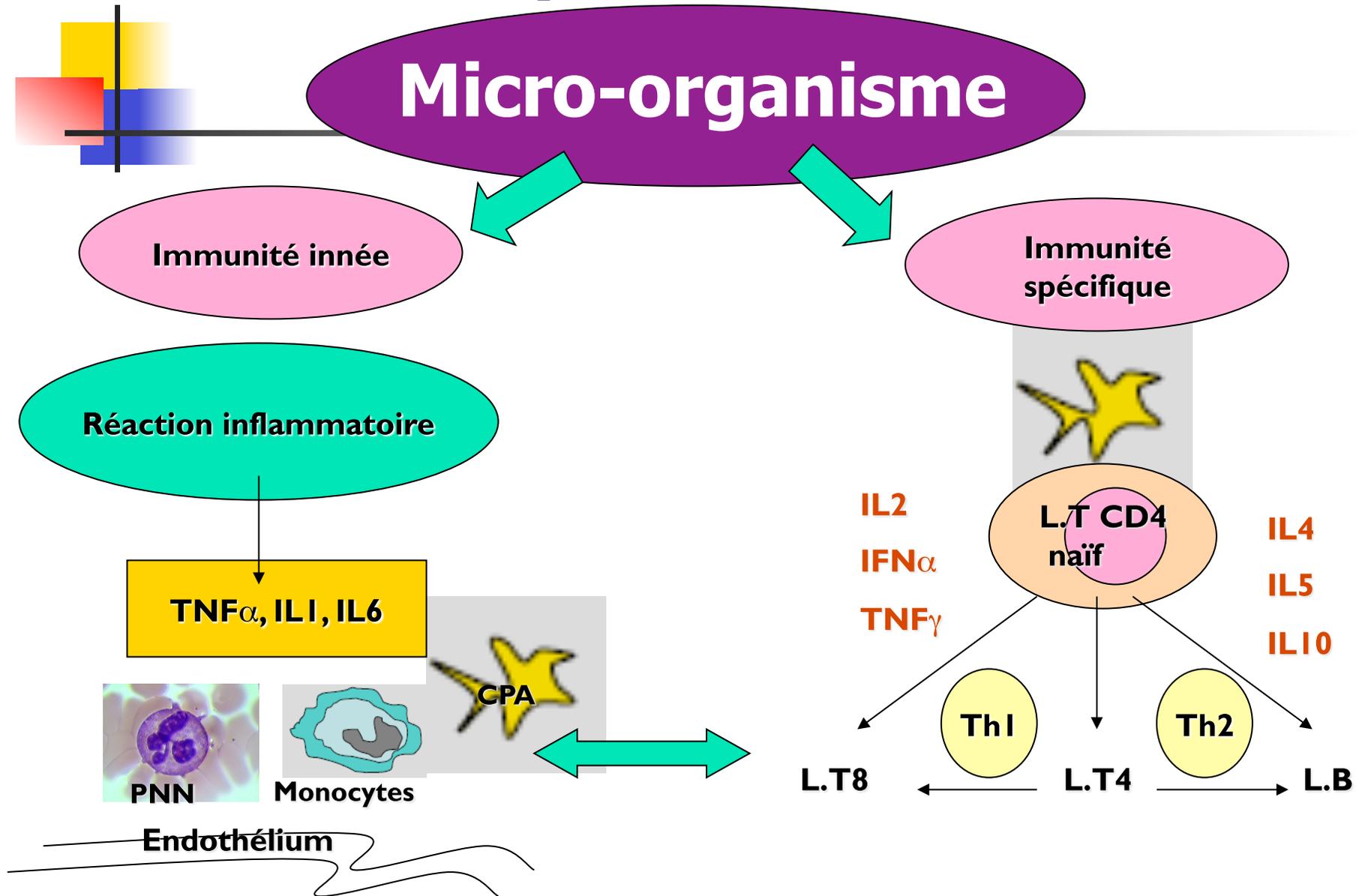
➤ Lymphocytes B



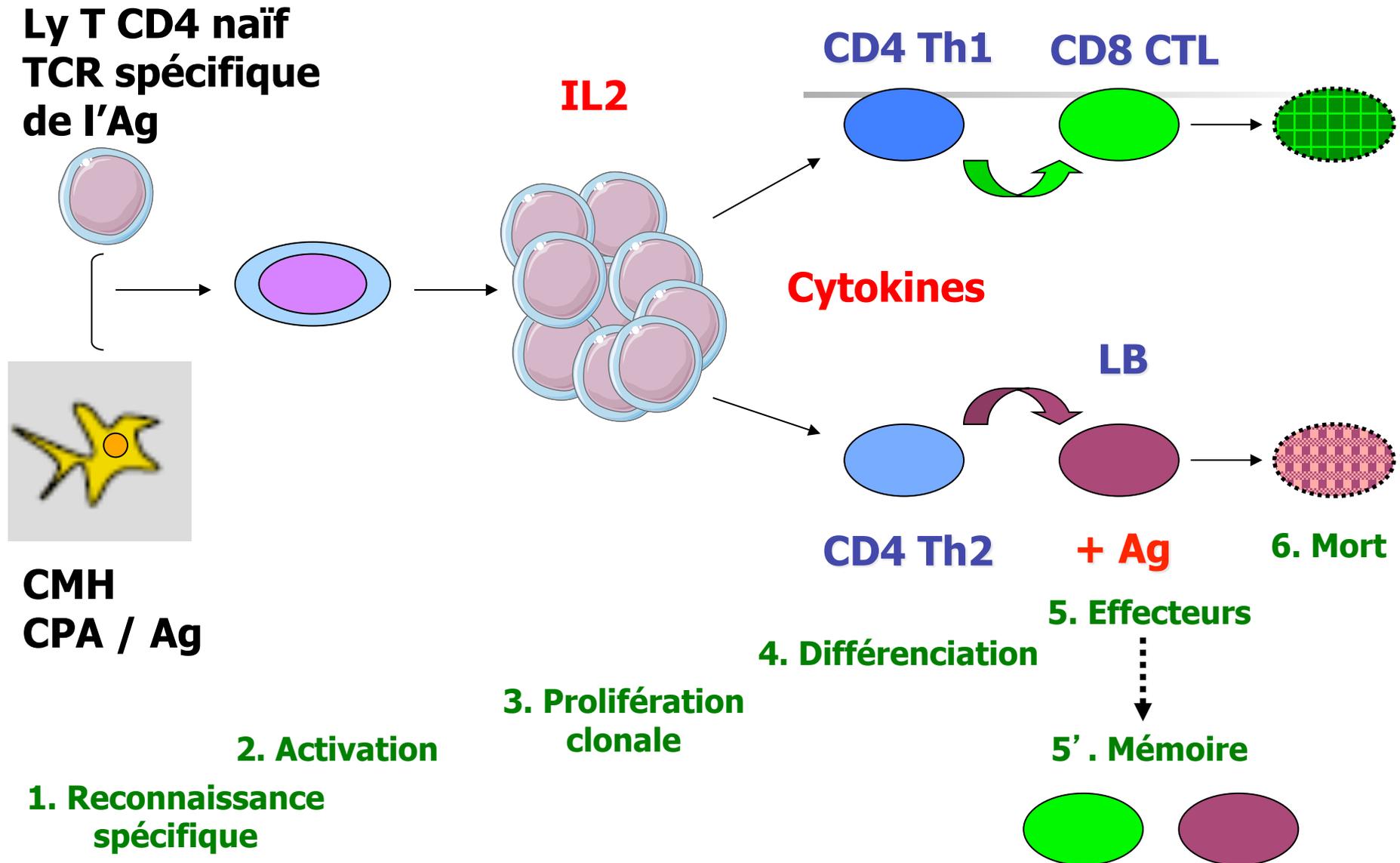
Récepteur  
Spécifique  
d'antigène

**ACTION RETARDEE, MEMOIRE**

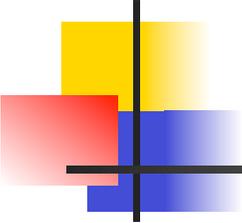
# La réponse immune



# Étapes de la réponse immune spécifique



# Y a t'il un vieillissement du système immunitaire ?

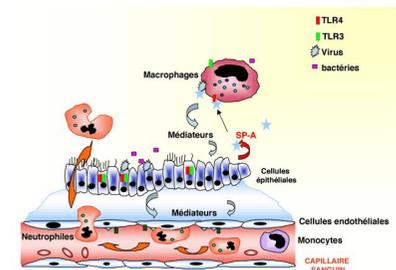
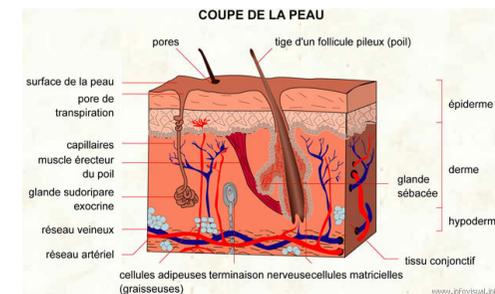


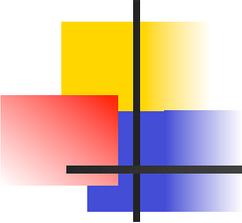
---

- Barrières cutanéomuqueuses
- Cellules souches hématopoïétiques
- Immunité innée
- Immunité humorale
- Immunité cellulaire T
- Aspects cliniques

# Altérations des barrières cutanéomuqueuses

- Peau
- Tractus respiratoire
- Tractus gastro-intestinal
- Uro-génital





# Altérations des barrières cutanéomuqueuses

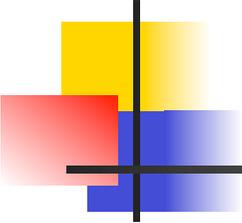
---

## ■ Peau :

- ↘ élasticité, épaisseur du tissu sous-cutané
- ↗ risque effraction cutanée

## ■ Poumons :

- ↘ réflexes protecteurs voies aériennes
- Anomalies mécaniques du tractus muco-ciliaire avec ↘ de la clearance muco-ciliaire
- ↘ immunité locale (cellules T et ↘ IgA locales)
- ↘ de l'acidité gastrique



# Altérations des barrières cutanéomuqueuses

---

- **Altérations du tractus gastro-intestinal**

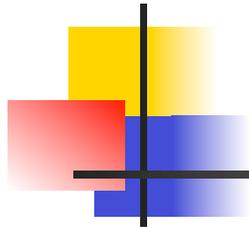
- ↘ de l'acidité gastrique
- Amincissement de la muqueuse
- ↘ de la motilité intestinale
- ↘ des réponses Ac de type IgA

- **Uro-génital**

- vidange vésicale (obstacles mécaniques, hypotonie vésicale, modifications urothéliales)
- ↗ adhérence bactéries (oestrogènes, pH vésical)

# Cellules souches hématopoïétiques

---



-  capacité d'auto renouvellement des CSH
- Altération du programme de différenciation

 capacité de différenciation de CSH en progéniteurs lymphoïdes

 potentiel myéloïde

# Cellules souches hématoïétiques

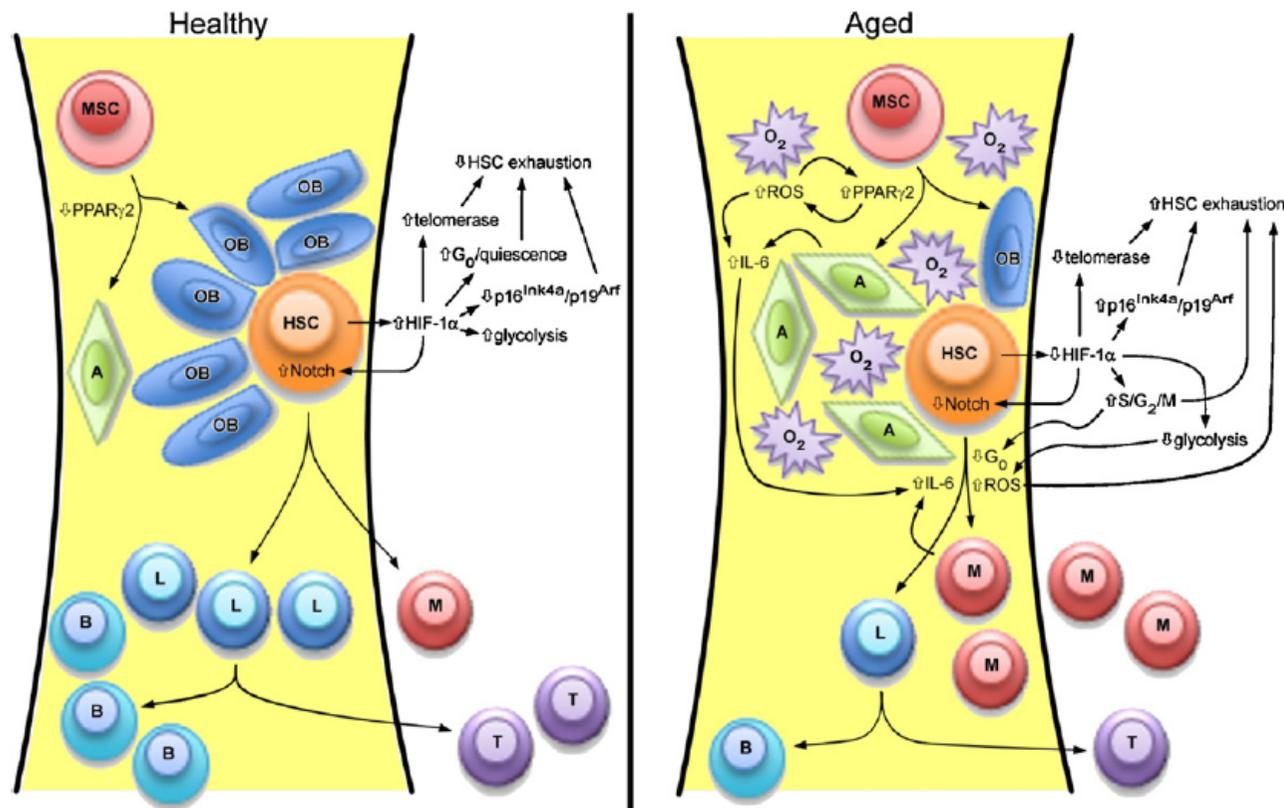
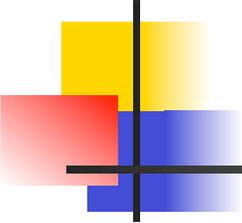


Fig. 1. Mechanisms of bone marrow lymphoid senescence with aging. Aging produces changes within the bone marrow (yellow shaded area), including increased production of adipocytes (A) from mesenchymal stem cells (MSC), loss of hypoxic osteoblast (OB)-enriched niches, exhaustion of hematopoietic stem cells (HSC), skewing of HSCs toward myeloid cell (M) formation, and defective production of lymphocyte progenitors (L) for B cell (B) and T cell (T) differentiation.

d'après I.K Chinn et al *Seminars in Immunology* 24 (2012) 309– 320.



# Cellules souches hématopoïétiques

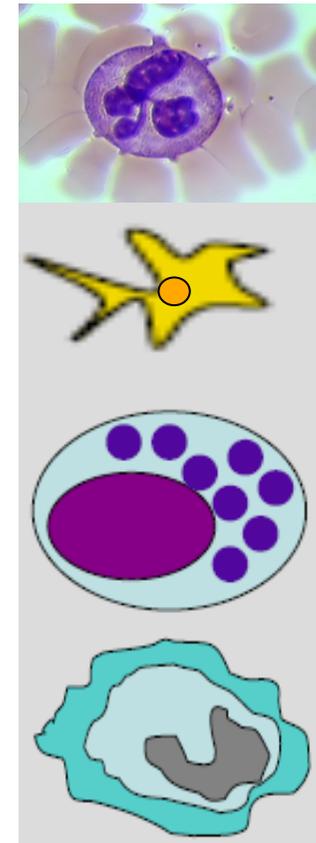
---

- Causes intrinsèques: micro-environnement
- Causes extrinsèques
  - Diminution de la production d'hormone de croissance
    - la substitution en GH de rats âgés augmente l'hématopoïèse
  - Augmentation de la production d'hormones stéroïdiennes

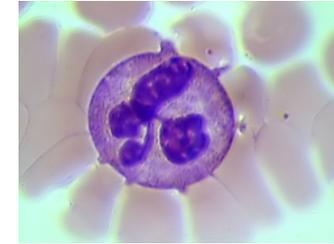
# Immunité innée

Première ligne de défense contre les pathogènes avant la réponse spécifique

- Polynucléaires neutrophiles
- Cellules dendritiques
- Lymphocytes NK
- Macrophages



# Immunité innée



## ■ Polynucléaires neutrophiles :

- Nombre stable, adhésion stable
- ↗ phagocytose, activité microbicide, chimiotactisme
- ↗ production d'anions superoxyde
- Susceptibilité augmentée à l'apoptose
- Rôle du stress, cortisol et DHEAS
- Influence des maladies chroniques, style de vie, nutrition

# Immunité innée

## ■ Cellules dendritiques:

- ↗ de leur nombre
- ↗ de leur fonction

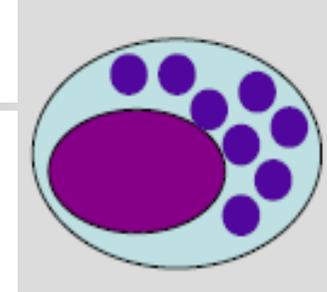
(peu affectée sauf dans des conditions d'inflammation chronique)

- Variable selon les sujets

(en bonne santé / fragiles)

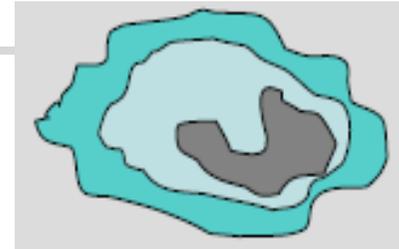


# Immunité innée



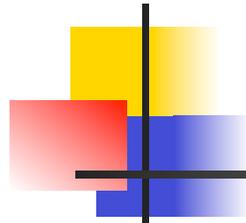
- **Lymphocytes NK :**
  - ↗ du nombre de lymphocytes NK (CD16+CD56+CD57+)
  - ↘ de la capacité de prolifération à l'IL2
  - ↘ de la cytotoxicité

# Immunité innée

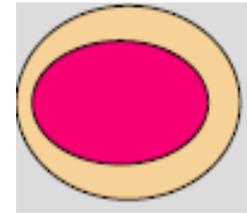


## ■ Macrophages :

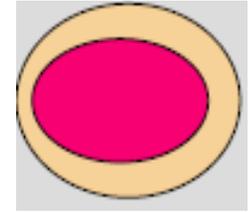
- Nombre stable
- ↗ de la phagocytose et du chimiotactisme
- ↗ de leur activité bactéricide
- **Augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires** (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ )
- « **Statut pro-inflammatoire** » pourrait être utilisé comme un profil pour indiquer la fragilité et la mortalité des sujets âgés



# Immunité humorale



- **L. B → Plasmocytes → Ig. G, A et M**
- **Action du micro environnement** (cellules stromales):
  - Diminution du nombre absolu de Pro-B dans la moelle et de leur capacité à se différencier en pré-B. (↘ des L. pré B de 60 à 90%)
- Cependant nombre de cellules B périphériques à peu près constant: **La balance B mémoires- B naïves est modifiée.**
  - Accumulation de cellules B mémoires
  - Diminution du renouvellement des cellules B naïves

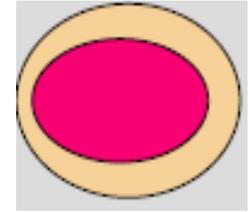


# Immunité humorale

- Taux d'Immunoglobulines stable
- ↘ Diversité des anticorps
- ↘ Affinité des anticorps
- Atteinte de la réponse primaire++
- Réponses secondaires conservées
- ← **Altérations de la fonction auxiliaire des cellules T (Coopération T/ B)**

**Diminution du  
répertoire antigénique  
des lymphocytes B**

# Immunité humorale



## Défaut fonctionnel des cellules B

- Défaut de signalisation via le BCR
- Défaut de co-stimulation via B7 (CD86)
  
- Perte d'acuité dans la distinction soi/non-soi (ou reconnaissance des signaux de danger)
  - ↗ oligoclonale des L.B CD5+ ⇒ clones CD19+ CD5+
    - ↗ Hémopathies lymphoïdes, LLC
    - ↗ Production d'Ig monoclonales
      - Myélome, MGUS (10% des sujets > 80 ans)

# Auto-immunité et vieillissement

■ 10 à 20% des sujets après 60 ans

■ ↗ **Production d'autoAc** (ACAN, antithyroïdiens...)

■ ACAN : 18% versus 4%

■ Facteur Rhumatoïde : 14% versus 2%

↗ **nombre L.B CD5 +**

↘ **action des L.T régulateurs CD4+CD25+**

■ Traduction clinique faible :

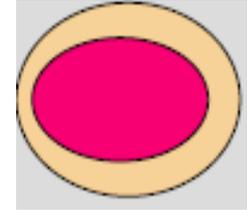
**Contexte clinique ++**

■ **Anémie de Biermer**

■ **Dermatoses bulleuses**

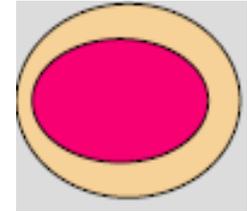
■ **Thyroïdites auto-immunes**

# Immunité cellulaire



- 2 types de L.T CD4
  - L.T CD4 TH1
  - L.T CD4 TH2
- Réponse TH 1 : facilite l'immunité cellulaire (IL2, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ )
- Réponse TH 2 : facilite la coopération avec le L.B (IL4, IL5, IL6)
- Diminution des réactions d'hypersensibilité cutanée retardée
- Diminution des réponses prolifératives (PHA, Ac antiCD3)

# Immunité cellulaire



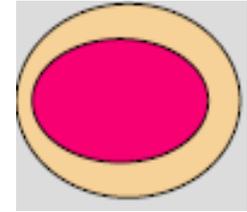
## • Rôle de l'involution thymique +++

- dès 9 mois
- plusieurs phases de régression rapide
- reliquat après 50 ans
- Espace thymique remplacé par des adipocytes ectopiques

**Cause majeure  
du déclin  
des compétences  
immunitaires  
du sujet âgé**

**⇒ Diminution de la capacité à générer des cellules T naïves  
et donc de maintenir le répertoire des cellules naïves**

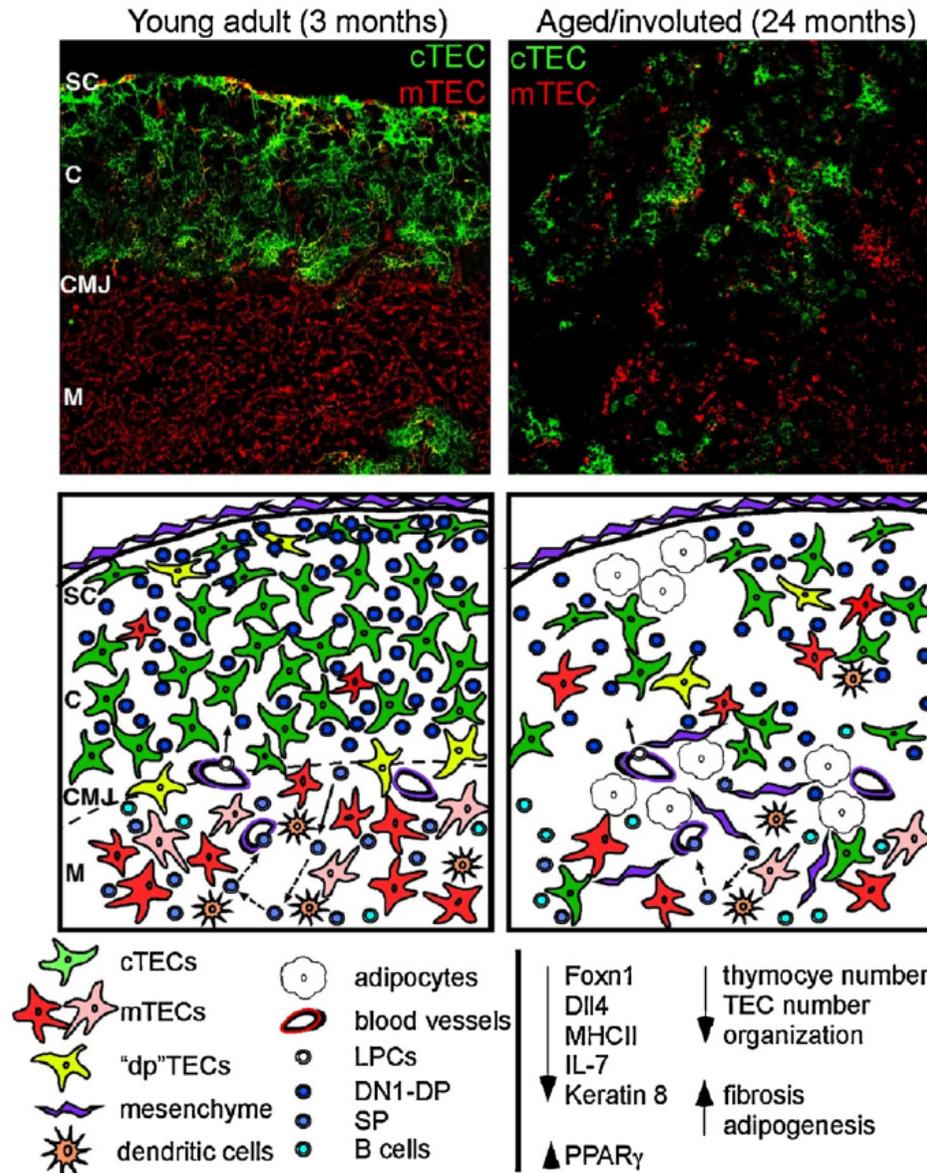
# Immunité cellulaire



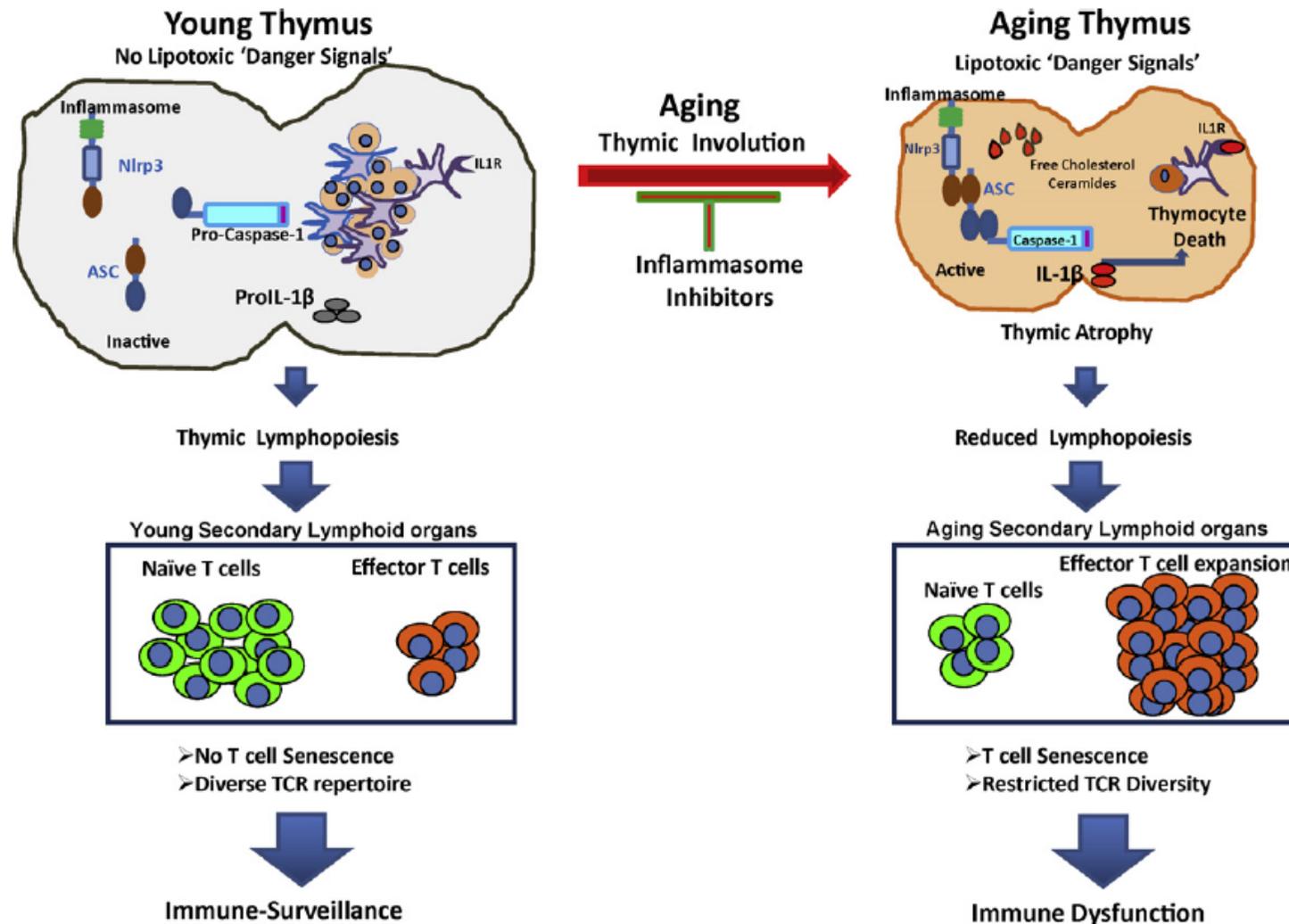
## • Rôle de l'involution thymique +++

- Processus multifactoriel
- Produits des acides gras thymiques et des lipides entraînent l'accumulation de métabolites lipotoxiques (DAMPs :damage associated molecular patterns)
  - ↳ État inflammatoire local
  - ↳ Altération du micro environnement thymique stromal spécialisé
- rôle de l'expression des gènes au niveau de l'épithélium thymique,
- Diminution de la GH, IGF-1, Stéroïdes
- IL 7 (cellules stromales thymiques)

**Cause majeure  
du déclin  
des compétences  
immunitaires  
du sujet âgé**



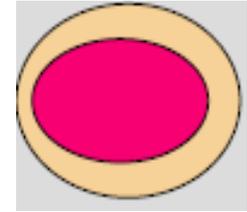
**Fig. 2.** Organization and composition of young and aged thymus. Top panels show sections of 3 (left) and 24 (right) month-old thymus tissues stained with immunofluorescent antibodies to Ly51 for cTECs (green) and keratins 5 or 14 for mTECs (red). The young adult thymus is characterized by a well-organized cortical-medullary structure with clearly defined subcapsular (SC), cortical (C), medullary (M), and corticomedullary junction (CMJ) zones. The involuted aged thymus demonstrates intermingled cTECs and mTECs, loss of TECs expressing both cTEC and mTEC markers (in yellow, double positive or "dp" TECs), and TEC-free regions. Illustrated diagrams depict the general cellular composition and organization of the young and aged thymus. A key for cell types is provided at the bottom left; the bottom right panel shows molecular and cellular changes associated with the aged thymus. Other abbreviations: Dll4, delta-like 4; DN1-DP, double negative 1-double positive cells; LPCs, lymphocyte progenitor cells; SP, single positive cells.



**Fig. 6.** Hypothetical model depicting role of Nlrp3 inflammasome in age-related thymic involution. In young thymus, the Nlrp3 inflammasome is not activated due to the absence of lipotoxic DAMPs and does not lead to thymic inflammation. In aged mice, accumulation of lipid such as ceramides, FC and other DAMPs trigger the activation of caspase-1 via the Nlrp3 inflammasome mechanism. The increase in intrathymic IL-1 $\beta$  impacts the integrity of TEC and lowers thymic lymphopoiesis. Lower thymic output leads to restriction of T cell repertoire diversity due to homeostatic clonal T cell expansion in periphery leading to reduced immune-surveillance.

Adapted from Ref. [4].

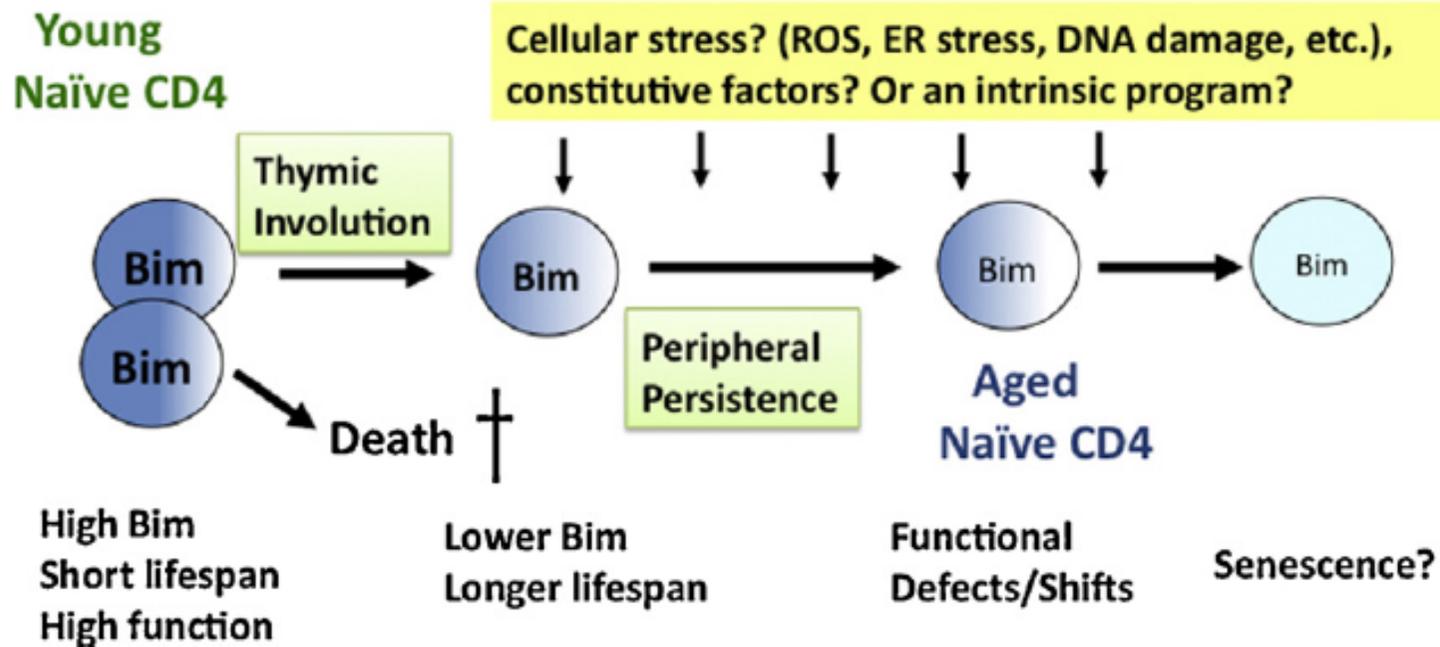
# Immunité cellulaire



## • Sous-populations T modifiées :

- ✎ production de **lymphocytes T naïfs** CD4 (et CD8)
  - Moins fonctionnels (✎ capacités activation, sécrétion IL-2 et RIL-2 (CD25), prolifération), durée de vie prolongée
  - ✎ capacités de différenciation (orientation TH2)
  - Lymphocytes mémoires issus de cellules CD4 naïves sont moins fonctionnels (✎ prolifération)
- Accumulation de **lymphocytes T mémoires** (CD45RA+) :
  - 40 % de cellules T mémoire (CD45RO+) à 20 ans
  - 60 % à 65 ans
  - 90 % à 80 ans
  - ✎ prolifération, synthèse IL-2, production de cytokines

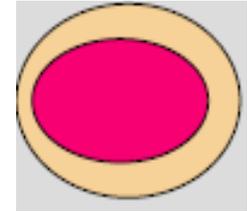
## Generation of Aging Defects



**Fig. 2.** Generation of aging defects. We propose that the decrease in RTE associated with adolescence, induces pathways that mediate reduction in Bim and that this reduction in Bim increases naïve CD4 lifespan. Our data supports the model that the longer persistence of the naïve T cells facilitates the development of age-associated changes. The factors directly responsible for those changes are not known, but the fact that defects can develop in 6–8 months in mice with reduced Bim, indicate that a highly aged environment is not necessary and point to a role for constitutive factors or a intrinsic program of some sort.

*d'après L. Haynes / Seminars in Immunology 24 (2012) 350–355.*

# Immunité cellulaire

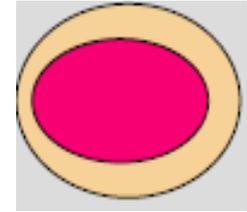


## • Sous-populations T modifiées :

- **Présence de trous dans le répertoire**
  - ↗ représentation inégale des clones
  - Contraction du répertoire des CD8 (accumulation de CD8+ spécifiques de EBV, CMV)
- **↘ CD4/CD8**

Diminution du répertoire antigénique des lymphocytes T

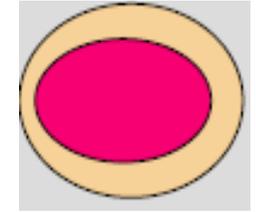
# Immunité cellulaire



## • **Sous-populations modifiées**

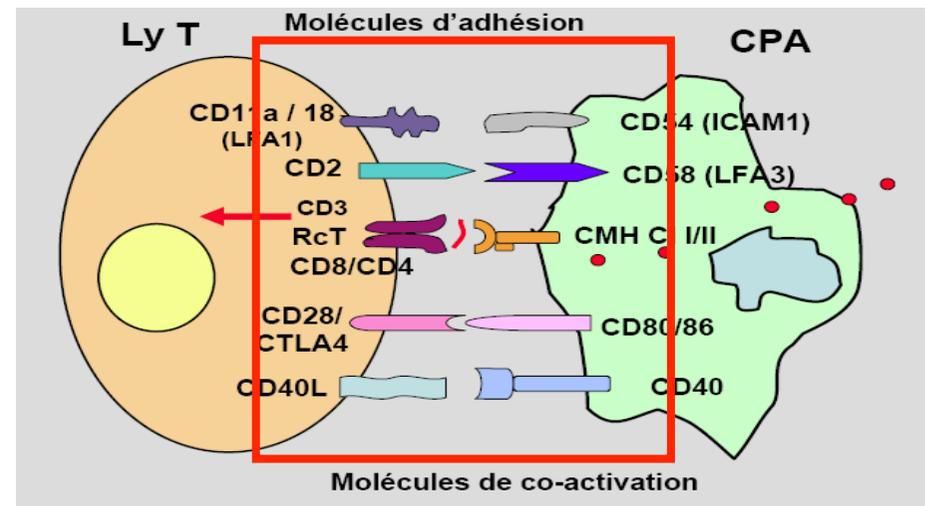
- ↗ **de certaines sous populations T (CD8+CD28-)**
- Cellules mémoires effectrices terminales
- Perte de l'expression du CD28 (récepteur de co-stimulation)
- Capacité réduite de réplication (↘ longueur télomères)
- Tendance à la production de cytokines pro-inflammatoires
- Résistance à l'apoptose
- Expansion homéostatique de ces cellules mémoires:  
« remplissent » espace immunologique
- Rôle des infections à CMV et EBV

# Immunité cellulaire

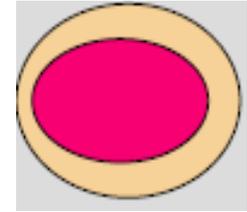


- **Anomalies de la reconnaissance de l'antigène avec modifications de la formation de la synapse immunologique**

- changements au niveau du cytosquelette.
- altération de la composition de la membrane lipidique (moins fluide car plus de cholestérol ).
- **Diminution de la proportion de cellules capables de former une synapse immunologique.**



# Immunité cellulaire

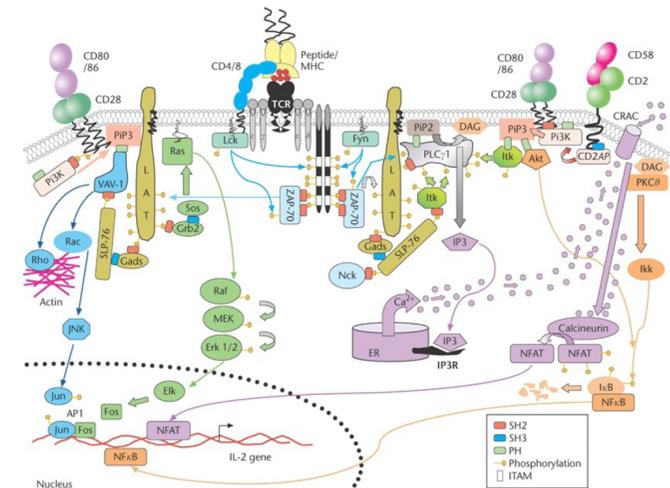


## • Altération des voies de la co-stimulation

- Dysfonction avec l'âge voies CD28(CTLA4) - B7

## • Altération des voies de transduction du signal

- Anomalies phosphorylations, translocation des facteurs de transcription.
- ↘ de la réponse calcique, de l'activation de la Protéine kinase C, de la production de cytokines et de la prolifération



# Marqueurs de l'immunosénescence

« Immune Risk Phenotype »

CD4/CD8 < 1

⇒ des réponses aux tests fonctionnels in vitro

Positivité de la sérologie CMV

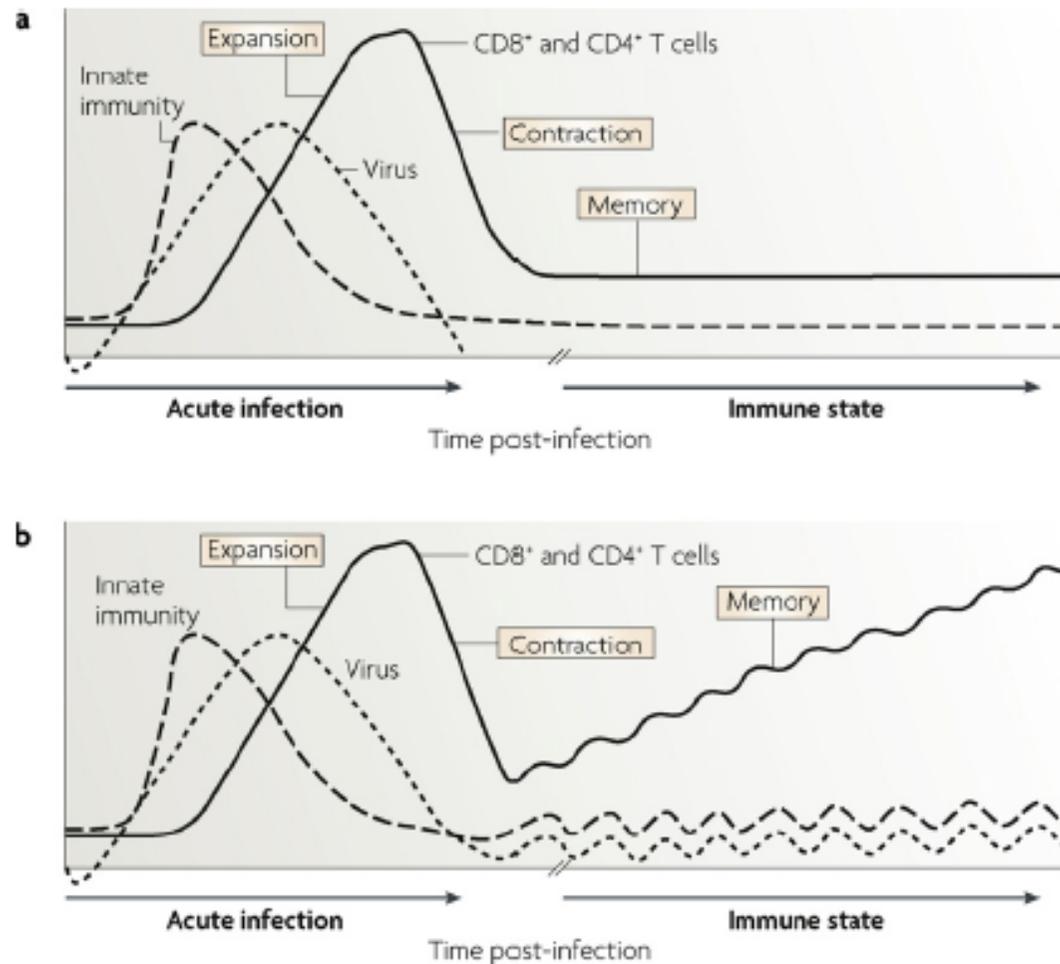
⇒ fréquence de L.T CD8+CD28-CD57+(CMV)

**Marqueur de fragilité et de mortalité**

# Infection à CMV

- Longévité corrélée au titre d'Ac (Strandberg, JAMA 2009)
  - Taux d'Ac anti CMV (IgG) corrélé à la mortalité (E.T. Roberts, Am J Epidemiol 2010, 1500 sujets californiens)
  - CMV associé à une augmentation du risque de mortalité de toutes causes en particulier cardio-vasculaire (A.M. Simanek et al. PLoS ONE 2011, 14000 sujets)
  - Rôle dans « l'inflammaging »
    - ↗ CRP, IL-6, TNF $\alpha$
- ⇐ Engagement à l'immunosurveillance anti-CMV
- ⇐ Expansion clones spécifiques (CD8+CD28-)

# Infection à CMV



**Fig. 1.** Immune response after acute (top) or persistent (bottom) viral infection. Responses after acute infection lead to viral clearance and long-term central memory. In persistent infection, chronic viral antigen exposure can lead to clonal expansion of effector memory T cells. Reproduced from [6] with permission.

# IMMUNOSENESCENCE

## IMMUNITÉ INNÉE

PEU AFFECTÉE,  
VOIRE AUGMENTÉE

## IMMUNITÉ SPÉCIFIQUE

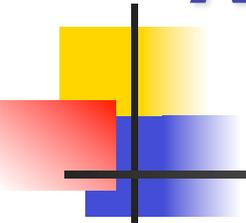
DEVIENT MOINS  
PERFORMANTE :

↗ cellules mémoires, ↘ naïves

Commutation Th1  $\Rightarrow$  Th2

➡ baisse de la diversité

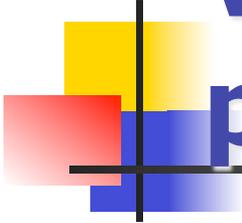
Déclin fonctionnel : T > B >> immunité innée



# Aspects cliniques du vieillissement immunitaire

---

- Augmentation de la susceptibilité aux infections
- Diminution de l'efficacité des vaccins
- Augmentation de la susceptibilité au cancer



# Vieillessement immunitaire et pathologies

---

- Etude du vieillissement immunitaire difficile :
  - Intrications polypathologie et vieillissement immunitaire
- Implications charge antigénique chronique dans état inflammatoire chronique  
« inflamm-aging »
- Critères du senior protocole

## **Senior protocole criteria :**

### **Exclusion criteria for admission to immunogerontological criteria**

#### **A- Clinical information (including a follow-up at 2weeks)**

1. Infection
2. Inflammation
3. Malignancy
4. Other conditions which influence the immune system

#### **B- Laboratory data (findings outside age-dependant reference range)**

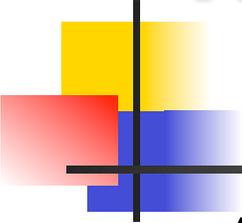
Erythrocyte sedimentation rate, haemoglobin, mean corpuscular volume, leucocyte count with differentiation, Urea, alkaline phosphatase, glucose, ASAT, ALAT, Protein and immunoelectrophoresis

Urinalysis : protein, glucose, sediment

#### **C- Pharmacological interference**

prescribed medication for treatment of defined disorder  
Medication with known influence on the immune system

From Lighthart GJ et al. 1984

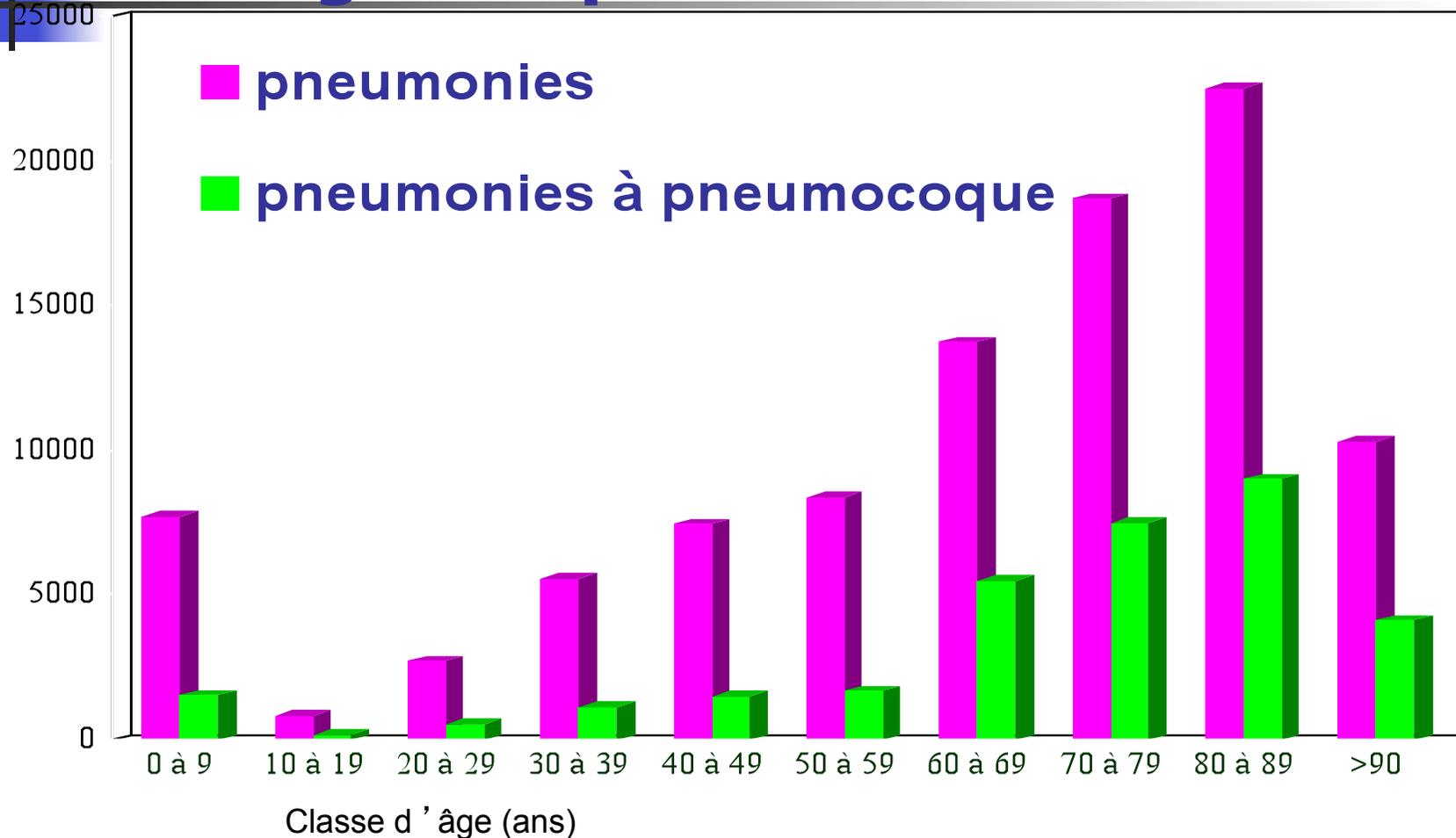


## Aspects cliniques du vieillissement immunitaire

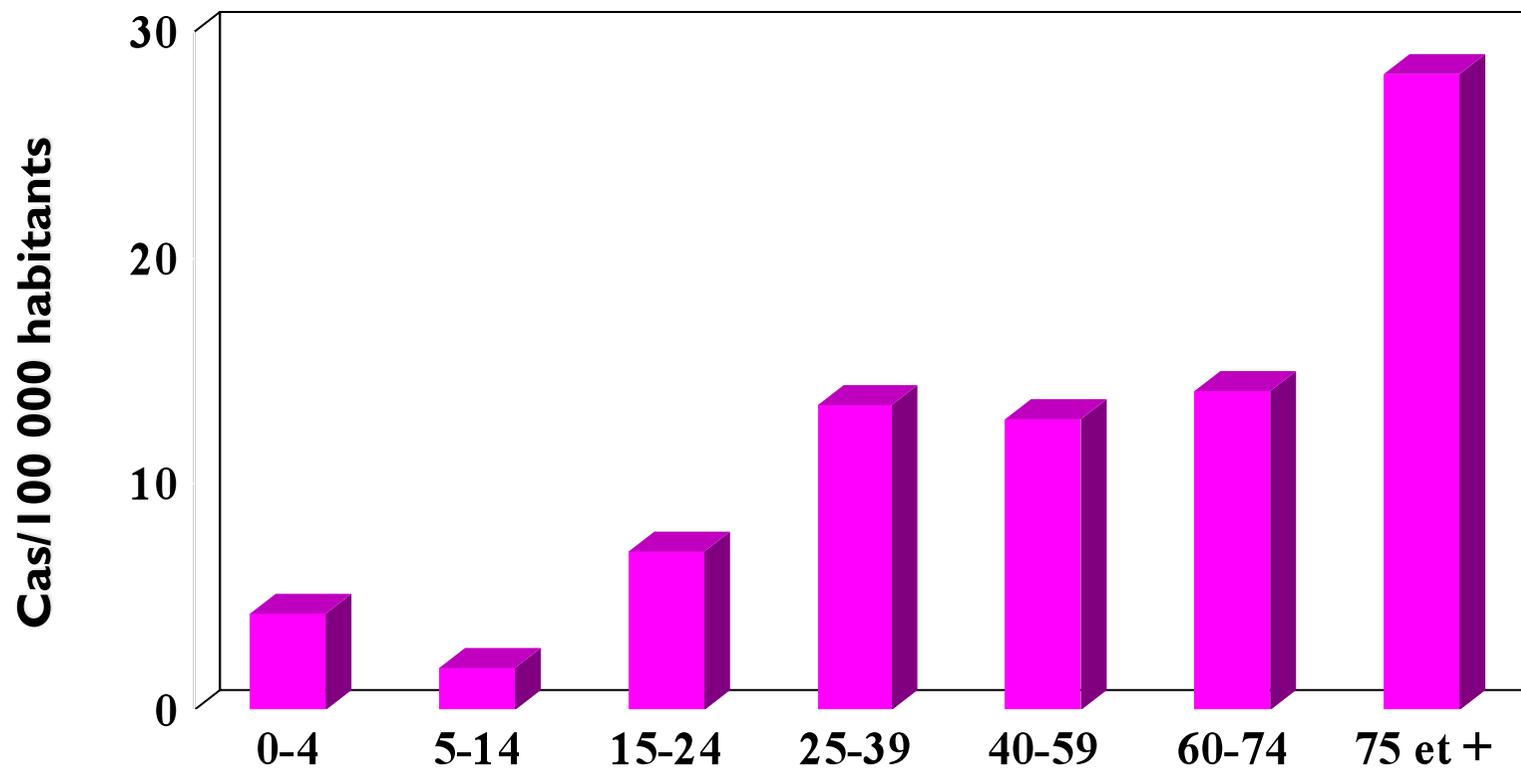
---

- Réactivations d'infections virales chroniques (herpès, VZV)    Zona ++
- Tuberculose
- Mycoses, aspergillose
- Manifestations grippales sévères :
  - 90% des décès après 65 ans
- Fréquence accrue des infections respiratoires (pneumocoque)

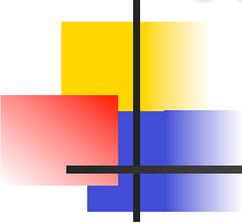
# Nombre de cas de pneumonies hospitalisées en France en fonction de l'âge des patients



# Tuberculose



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



# Aspects cliniques du vieillissement immunitaire

---

## ■ ↘ Réponses vaccinales

### ■ Vaccination anti influenza :

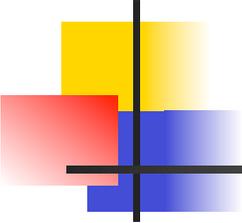
■ adulte jeune : 65-80% protection

■ sujet âgé : 30-50% protection Haynes L, Immunity 2006

■ ↘ morbimortalité durant les périodes d'épidémies grippales

Hayward et al, BMJ 2006

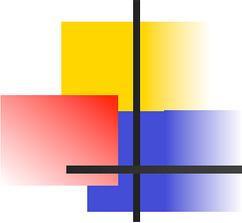
## ■ Altération des réponses primaires ++



# Immunosénescence et transplantation rénale

---

- **Infections** : 1<sup>ère</sup> cause de décès chez les patients greffés de plus de 50 ans durant la 1<sup>ère</sup> année (40% des décès). *Martins et al. transplantation 2005; 79: 127-122*
- **Espérance et qualité de vie supérieure à la dialyse**  
*Jassal J. Am Soc. Nephrol 2003, Rao et al. Transplantation 2007*
- **Impact des co-morbidités +++**  
*(Kauffman et al. transplantation 2007)*



# Immunosénescence et transplantation rénale

---

- **Diminution du risque de rejet aigu**

*Brandley et al. transpl immunol. 2002; 10:125-132,*

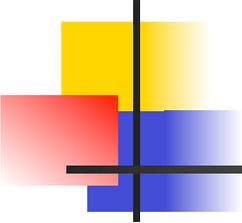
*Martins et al. transplantation 2005; 79: 127-122*

- **Pas vrai si donneur âgé**

*Kasiske et al. JASN 2000; 11:1910-17*

- **Risque de rejet chronique augmenté avec l'âge (RR 1,67 après 65 ans)**

*Meier-Kriesche et al. transplantation 2000; 70:306-10*

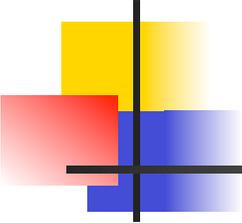


# Immunosénescence et transplantation rénale

---

- ***Diminution du risque de rejet aigu***

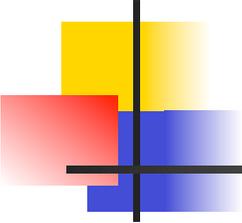
- ← diminution des cellules T naïves
- ← dysfonction des cellules mémoires
- ← augmentation des lymphocytes T suppresseurs
- ← réduction des récepteurs aux cellules T
- ← signalisation des cellules T défectueuses
- ← altération des profils de cytokines



# Immunosénescence et transplantation rénale

---

- ***Risque de rejet chronique de 1.67 de rejet chronique après 65 ans***
  - ← Augmentation du nombre de cellules mémoires
  - ← Ratio CD4/CD8 diminué
  - ← Orientation de la réponse Th 1 vers une réponse Th2 avec profil de cytokines pro-inflammatoires
  - ← expression de HLA DR, Ac antiHLA de donneur
  - ← Rôle de l' IL4 artériosclérose du greffon



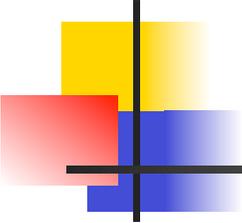
# Immunosénescence et transplantation rénale

---

- Greffons de donneurs âgés :  
plus « immunogéniques »
- Receveurs âgés :  
diminution de la réponse immunitaire

⇒ **Adaptation du traitement**

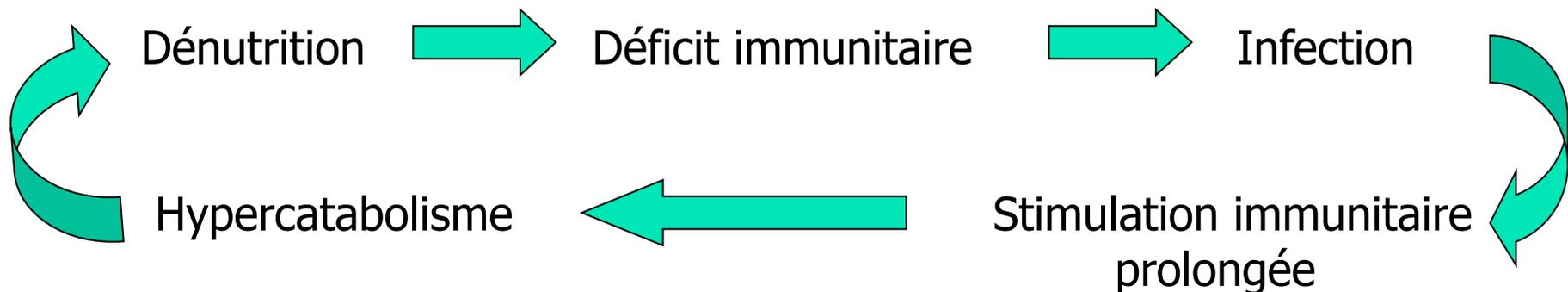
⇒ **Surveillance rapprochée**



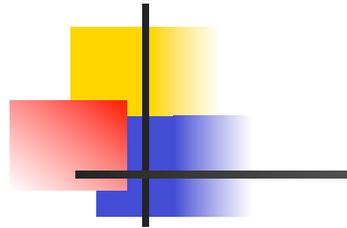
# Dénutrition- Immunité

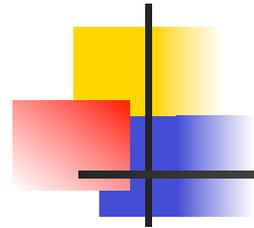
---

- Dénutrition : principal facteur affectant de façon précoce et souvent latente la réponse immunitaire cellulaire des sujets âgés:
  - ↘ lymphocytes naïfs et ↗ lymphocytes mémoires
  - ↘ réactions d' hypersensibilité retardée
  - ↘ IL2
  - ↘ activité des lymphocytes NK



# Dénutrition et immunité

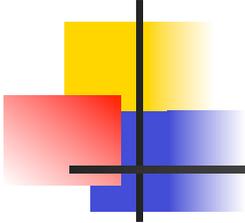




# Déficits en micronutriments

---

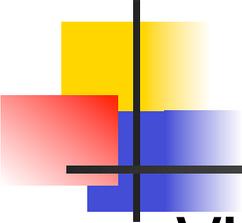
- Vitamine A, Vitamine E, Vitamine D, Zinc, Fer



# Déficits en micronutriments

---

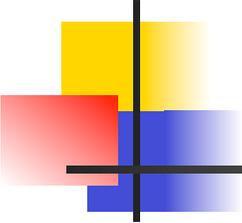
- Vitamine A
  - Maintien intégrité épithélium respiratoire/intestinal
- Vitamine E
  - anti-oxydant
  - supplémentation en vitamine E
    - restaure déficits fonction T liés à l'âge
    - souris: prolifération cellulaire T/ synapse immunologique
    - réduction du risque d'infection des voies respiratoires chez les résidents en EHPAD (Meydani SN, Jama 2004)



# Déficits en micronutriments

---

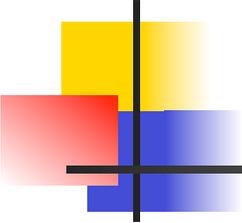
- Vitamine D:
  - rôle dans la défense antibactérienne et antituberculeuse (cathélicidine) (Liu PT, Science 2006)
  - Facteur prédictif de lymphopénie et de lymphopénie B
  - Marqueur de fragilité (Crétel et al. 2012)
- Zinc
  - rôle immunité non spécifique et adaptative
  - Supplémentation en Zn pourrait diminuer l'incidence des infections (Prasad AS, Am J Clin Nutr. 2007)
- Fer
  - baisse de l'immunité à médiation cellulaire
  - réduction des fonctions des polynucléaires neutrophiles



# Perspectives

---

- Mieux comprendre les mécanismes de vieillissement immunitaire
- Développer des stratégies de prévention de l'involution des organes lymphoïdes primaires
  - Ex: déterminer l'origine des adipocytes / facteurs contrôlant leur développement
  - Développer des traitements restaurant l'architecture et la fonction stromale
- Les stratégies qui augmentent la lymphopoïèse thymique pourraient augmenter l'espérance de vie

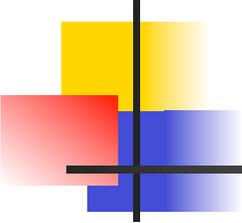


# Perspectives

---

- Restriction calorique chez la souris
  - Maintient la lymphopoïèse thymique
  - Maintient le répertoire cellulaire T
  - diminue le vieillissement cellulaire T
  - Mais impact négatif de la diminution des réserves énergétiques
- Restriction caloriques primates
  - Diminution de production d'Ac (vaccin anti-grippal)
  - Diminution des réponses prolifératives

*d'après V.D. Dixit / Seminars in Immunology 24 (2012) 321–330*

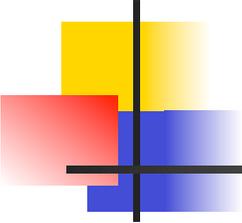


# Perspectives

---

- Essai randomisé en cours
- Comprehensive Assessment of Long-Term Effects of Reducing Intake of Energy (CALERIE).
- Restriction calorique de 25%
- Analyse initiale: excellente compliance

*J. Rochon et al. Journals of Gerontology Series A, Biological Sciences and Medical Sciences 2011;66(1):97–108.*

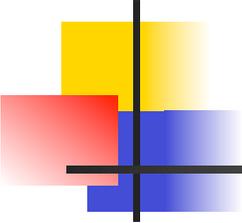


# Perspectives

---

- Rappels de vaccins de l'enfance au milieu de la vie pour booster les cellules mémoires existantes ?
- Développement d'un vaccin anti-CMV ?

*L. Haynes, S.L. Swain / Seminars in Immunology 24 (2012) 350– 355.  
Roberts et al. Am J Epidemiol 2010;172:363-371.*



# Conclusion

---

- Vieillesse immunitaire = remodelage complexe
- Immunité cellulaire ++
- Intérêt d'une évaluation précise de l'immunité cellulaire du patient âgé?
- Intérêt de définir un âge immunologique ?