

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de L'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE 8 MAI 1945 GUELMA

FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE ET SCIENCES DE LA
TERRE ET DE L'UNIVERS
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



Mémoire de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité: Immunologie Appliquée

Thème : Les déficits immunitaires chez les personnes âgées

Présenté par :

- ✓ Mme Djeribi Amira
- ✓ Mme Hachicha Hanane
- ✓ Mme Maalala Bouchra

Devant le jury composé de :

Président	: Mr. Benteboula M.	MCB	Université de Guelma
Examinatrice	: Mme. Boussenane H.	MCB	Université de Guelma
Encadreur	: Mme. Sansri S.	MCB	Université de Guelma

Juin 2022

Remerciement

La réalisation de ce mémoire a été possible grâce au concours de plusieurs personnes à qui je voudrais témoigner toute notre gratitude.

Tout d'abord nous tenons à remercier ALLAH le tout puissant pour nous avoir donné la santé, la volonté, le courage et la patience et la capacité de mener à bien ce travail de recherche

Nos remerciements s'adressent particulièrement au Docteur SANSRI S pour son encadrement de qualité, sa motivation professionnelle, ses conseils et critiques constructives, ses corrections, sa gentillesse et sa patience ainsi pour le temps qu'elle a consacré à la réalisation de ce travail

Nous tiens à remercier les membres du jury pour leur présence, pour leur lecture attentive de ce mémoire, ainsi que pour les remarques qu'ils m'adresseront lors de cette soutenance afin d'améliorer notre travail. Ainsi mes enseignants, espérant que vous allez voir, dans ce manuscrit, les fruits du dévouement avec lequel vous avez fait preuve durant les enseignements que vous nous avez prodigué

Enfin, nous remercions toute notre famille surtout nos très chers parents, qui ont toujours été à nos côtés. Pour leur amour inestimable, leurs sacrifices, leur confiance, leur soutien et toutes les valeurs qu'ils ont su nous inculquer

Dédicace

Je dédie ce mémoire à :

Aux deux êtres les plus chers, Mes parents

*A Ma mère F.Z, la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur,
ma vie et mon bonheur ; maman que je l'adore*

*A L'homme de ma vie SALAH, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de
bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour mes voir réussir, que dieu le garde dans son
vaste paradis, à toi mon père*

À ma sœurs: Rayene.

À mes frère: Zakariya, Ilyes.

À mon cher grand-père et À toute ma famille.

A mon très cher mon mari Bilal, et à toute sa famille.

A mes très chères biinôme BOUCHRA , AMIRA

*À mon promoteur: Mm SANSRI S, pour l'encadrement judicieux dont il m'a honorée pour la
préparation du présent mémoire.*

À la promotion d'immunologie appliquée 2022 sans exception.

À tous ceux qui me sont chers.

Hanane

Dédicace

Je dédie ce mémoire... ;

*A mes chers **parents**, pour tous leurs sacrifices, leurs tendresses, leurs soutiens et leurs prières tout au long de mes études.*

*A mes **sœurs** et **frères** pour ses encouragements constants, et pour
Soutien moral.*

*A toute ma famille pour leur soutien tout au long de mon parcours
Universitaire.*

*A mes très chères binômes **Amira**, **Hanane** a tous mes amis.*

*Enfin, sans oublier tous ceux ou toutes celles qui ont contribué de près ou
De loin à la Réalisation de ce mémoire.*

Bouchra

Dédicace

Je dédie ce travail

A papa, les mots me manquent terriblement pour exprimer mes sentiments aujourd'hui. Tu nous as appris le sens de la dignité, de l'honneur, du respect et de la probité. Tu as toujours été un exemple pour toute la famille, pour ton soutien moral, affectif et matériel. Je veux te dire merci, pour toute la confiance que tu as placée en moi, merci pour ce que tu as fait et pour tout ce que tu feras encore pour moi. Je suis fière d'être ta fille et j'espère que tes conseils me porteront encore plus loin.

Pour la source de ma vie qu'est toujours une oreille attentive pour moi, et toujours cru en moi el qui m'a soutenu jusqu'au bout, maman chérie, tu incarnes l'amour, la tolérance, la bonté. Merci pour pionnière de mon éducation, supporté toutes mes crises de doutes au cours de mes révisions, d'avoir vécu mes examens avec moi; Et surtout Pardon pour les soucis, les angoisses et la fatigue que je L'aie causés, tu es el seras noire fierté de touJ le temps.

Que DIEU vous bénisse et vous garde aussi longtemps auprès de nous pour que vous puissiez cueillir les fruits mûrs. Et j'espère que vous avez fière de moi.

*A tous mes chères soeurs : **HOUDA** , **HANA**, et la petite soeur **Yassmin** qu'elles sont accompagnées tout ma vie, vous êtetestotljours les meilleurs et la force qui nous lie est le secret de notre réussite.*

*A mon chère frère **ALLA** merci pour tout ce que tu fais pour moi. Sans oublie mon adorable petit frère **ISSAM** Que le toutpuissant **ALLAH** resserre nos liens de fraternité. AMEN*

A tous mes clières amies ,,

*A mes très chères biinôme **Bouchra** , **Hanane** ainsi que ses familfes*

A ceux qui ont cru en moi, . .

A ceux qui croient en moi

Et A ceux qui croiront toujours en ., moi

AMIRA



Résumé

Le système immunitaire a pour mission de protéger l'organisme contre les envahisseurs étrangers ou dangereux. Les modifications du système immunitaire sont d'autant plus importantes que les pathologies sont évoluées et/ou qu'existe une dénutrition associée. Ces pathologies vont à leur tour accélérer le processus de vieillissement, et le système immunitaire perd sa capacité à faire la distinction entre les substances endogènes et les substances exogènes, Les maladies auto-immunes deviennent donc plus fréquentes, Les macrophages détruisent plus lentement les bactéries, les cellules cancéreuses et les autres antigènes. Ce ralentissement peut expliquer en partie pourquoi le cancer est plus fréquent chez les personnes âgées, ainsi, ils possèdent moins de protéines du complément et n'en produisent pas autant que les personnes jeunes, en réponse aux infections bactériennes.

Les mots clés : système immunitaire, déficit immunitaire, dénutrition, personnes âgées.

Abstract

The immune system is responsible for protecting the body against foreign or dangerous invaders. Changes in the immune system are all the more important when the pathologies are advanced and/or when there is associated malnutrition. These pathologies will in turn accelerate the aging process, and the immune system loses its ability to distinguish between endogenous and exogenous substances, Autoimmune diseases therefore become more frequent, Macrophages destroy bacteria more slowly, cancer cells and other antigens. This slowdown may partly explain why cancer is more common in older people, as they have less complement protein and do not produce as much as younger people in response to bacterial infections.

Key words: immune system, immune deficiency, undernutrition, elderly people.

ملخص

جهاز المناعة مسؤول عن حماية الجسم من الاجسام الغريبة. عندما تتطور الأمراض و / أو عندما يكون هناك سوء تغذية يتغير هذا الجهاز. حيث تعمل هذه الأمراض بدورها على تسريع عملية الشيخوخة ، ويفقد الجهاز المناعي قدرته على التمييز بين الاجسام الداخلية والخارجية ، وبالتالي تصبح أمراض المناعة الذاتية أكثر تواترًا ، و يصبح عمل الخلايا الضامة بطيء. ما يفسر كثرة الامراض السرطانية لدى كبار السن ، حيث أن لديهم محددات بروتينية أقل ولا ينتجون نفس القدر الذي ينتجه الشباب استجابةً للعدوى البكتيرية

الكلمات المفتاحية: جهاز المناعة ، نقص المناعة ، نقص التغذية ، كبار السن.

Liste des abréviations

AC : Anticorps	IP : Inhibiteurs de protéase
BCR : récepteur de la cellule B	LPS : Lipopolysaccharides
C3a : Fragment soluble 3 du Complément	LTR : Long Terminal Repeat
C5a : Fragment soluble 5 du Complément	MALT : mucosae associated lymphoid tissue
CD4 : cluster de différenciation 4	MAPK : Mitogen-Activated Protein kinases
CD8 : Cluster de différenciation 8	MIARN : Methylation micro-ARN
CMH : Complexe Majeur Histocompatibilité	Mpc : les cellules dendritiques myéloïde
CMV : Cytomégalo virus	NCR : Natural Cytotoxic Receptors.
CPA : cellules présentatrices d'antigènes	NET ose : neutrophile extracellulaire traps
CSH : Cellule Souche Hématopoïétique	NFKB : Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
CTL : Lymphocytes T Cytotoxiques	NK : Natural Killer
DHEA : dehydroépiandrosterone	NO : macrophage
DIC : Déficits immunitaires combinés	PDC : les cellules dendritiques plasmocytaires
DIH : Déficits immunitaires héréditaires	PGE2 : prostaglandin E ₂
DIP : Déficit immunitaire primitif	PI3K : phosphoinositide 3-kinase
DIS : Déficit immunitaire secondaire	PNN : polynucléaire neutrophils
FDC : les cellules folliculaires dendritiques	PrEP : Prophylaxie pré-exposition
FTS : Facteur thymique Sérique	RT : Enzyme reverse Transcriptase
Gène bcl-2 : B-cell lymphoma 2 (lymphome à cellules b)	SI : Système immunitaire
H2O2 : Peroxyde d'hydrogène	TAR : Traitement antirétroviraux
ICAM : Molécule d'adhésion	TCR : Récepteur des cellules T
IDC : des cellules interdigitées	TH : les cellules T helper
IFN-γ : Interféron gamma	TLR7/TLR : toll-like receptors 7/9
IG : immunoglobuline	TNF : Tumor Necrosis Factor
IL : interleukines	TNF-α : Facteur de nécrose tumorale alpha
IMD : immunodéficiência	VIH : Virus de l'immunodéficiência Humaine
INF-g : production d'interféron type g	
INTI : Transcriptase inverse	

Figure 01: Localisation des organes lymphoïdes primaires et secondaires4

Remerciements

Résumé

Abstract

المخلص

Liste d'abréviations

Liste des figures

Introduction1

Chapitre I :

Le système immunitaire .

1. Les Organes du système immunitaire	4
1.1. Les organes lymphoïdes primaires.....	5
1.1. 1. Le thymus.....	5
1.1.2. La moelle osseuse.....	6
1. 2. Les organes lymphoïdes secondaires.....	6
1.2.1 La rate	6
1.2.2. Les ganglions.....	8
1. 3. Les organes lymphoïdes muqueux	9
2. L'immunité naturelle et acquis	9
2.1 L'immunité adaptative.....	10
2. 1.1. L'Immunité cellulaire	10
2.1.2. L'Immunité humorale.....	13

3. L'immunité innée ou l'immunité non spécifique.....15

 3.1. Les atteintes des barrières cutanées muqueuses.....15

 3.2. Les cellules de l'immunité innée.....17

 3.2.1. Les polynucléaires neutrophiles.....17

 3.2.2. Les cellules dendritiques.....18

 3.2.3. Les monocytes / macrophages.....18

 3.2.4. Les cellules Natural killers (NK).....19

CHAPITRE II :

Les déficits immunitaires chez le sujet âgé.

1. Immunodéficience chez les personnes âgées21

2. Effets du vieillissement sur le système immunitaire.....21

 2.1. L'involution thymique.....21

 2.2. Les lymphocytes T22

 2.3. Les lymphocytes B27

3. L'effet de la dénutrition chez les personnes âgées sur le système immunitaire29

 3.1. Le zinc29

 3.1.1. Rôle dans la phagocytose29

 3.1.2. Rôle dans l'activité des cellules NK30

 3.1.3. Rôle dans l'infection bactérienne 30

 3.1.4. Rôle dans l'activité des fractions C3a et C5a du complément30

 3.1.5. Zinc et immunité spécifique... 31

 3.1.5.1. Altération de la fonction des cellules T 31

 3.1.5.2. Cellules B.....31

3.1.5.3. Thymus	32
3.2. Calcium	33
3.3. Vitamine E	33
✓ Effet de la vitamine E sur l'immunité à médiation cellulaire	34

CHAPITRE III :

Facteurs de déficits immunitaires

1. Autres facteurs induisant le déficit immunitaire	38
1.1. L'effet de certaines pathologies prolongées (chroniques) et/ou graves sur le système immunitaire	38
1.2. L'effet de certains médicaments	38
2. Effets du vieillissement et de l'infection à VIH sur le système immunitaire	39
2.1. Effets sur la fonction des lymphocytes T	39
2.2. Effets sur les lymphocytes B et la fonction des anticorps	40
3. Dépistage et diagnostic du VIH chez la personne âgée	41
4. Impact de l'âge sur la progression de la maladie du VIH	42
Conclusion.....	46

Référence bibliographie

Sites Web

INTRODUCTION

Le système immunitaire(SI) permet de protéger l'organisme contre les agressions physico-chimiques et les agents pathogènes présents dans l'environnement. Tout agent différent du soi sera reconnu comme étranger et déclenchera l'activation du SI. Le SI est un système très complexe qui fait intervenir différents organes, cellules et molécules qui ne cessent d'interagir ensemble. **(Coralie et al., 2018).**

Si ce système immunitaire est incapable de défendre l'organisme contre les agressions extérieures (quand un des composants du système immunitaire est absent ou défaillant) on parle de déficit immunitaire ou, une immunodéficience (IMD) ou une immunodépression. Les personnes « immunodéficiences » présentent généralement une sensibilité accrue aux infections [1].Elle peut être d'origine génétique, ou survenu suite à de nombreuses pathologies on distingue alors, le déficit immunitaire primitif (DIP), et le déficit immunitaire secondaire (DIS) [2].

Les déficits immunitaires héréditaires ou primitifs (DIH) sont des maladies génétiques rares, ces déficits sont habituellement classés en 6 groupes en fonction du défaut immunologique biologique impliqué **(Abuaf et al.,2018)**, Les Déficiets immunitaires combinés (DIC) qui touchent à la fois l'immunité cellulaire (lymphocytes T) et humorale (lymphocytes B),ce sont des DIH de l'immunité adaptative; Les déficits de l'immunité humorale isolés (lymphocytes B) sont des DIH de l'immunité adaptative ; Les déficits des cellules phagocytaires (granulocytes, cellules dendritiques, monocytes et macrophages) ; Les déficits du complément (opsonisation) ;Les déficits de l'immunité innée ; Les défauts de l'homéostasie du système immunitaire. **(Abuaf et al.,2018).**

L'immunodéficience dite secondaire ou acquise est plus répandue. Elle est causée par des facteurs extérieurs et sont la conséquence de maladies (leucémie, lymphome) ou de traitements (chimiothérapie, traitements immunosuppresseurs) [3].

L'avancée dans l'âge est associée à une dérégulation du système immunitaire, caractérisée par une activité inflammatoire croissante et une diminution de la capacité d'adaptation des mécanismes de l'immunité. Ce vieillissement du système immunitaire, appelé immunosénescence, se traduit notamment par une augmentation des incidents inflammatoires et infectieux, une réponse moins efficace à la vaccination, et un développement accru de certaines maladies (cancers, diabète, maladies auto-immunes, ...). (T.Pinjon,2020).

L'objectif du présent travail est d'essayer d'expliquer l'affaiblissement immunitaire chez les personnes âgées. Qui se distingue par :

Chapitre 1 : Le système immunitaire.

Chapitre 2 : Déficits immunitaires.

Chapitre 3 : facteurs de déficits immunitaires.

Chapitre I :

Le système immunitaire

1. Les Organes du système immunitaire :

Le système immunitaire est composé d'organes et de tissus dits lymphoïdes dévolus à la Production de lymphocytes et aux fonctions immunitaires. Ils sont connectés par les vaisseaux Sanguins et lymphatiques (**Fig.1**)

Le foie foetal est le premier organe de différenciation des cellules immunitaires, relayé à la Naissance par la moelle osseuse. Les Cellules souches lymphoïdes poursuivent leur maturation en lymphocytes B ou T au sein des organes lymphoïdes primaires (ou centraux) où ils acquièrent, entre autres, un récepteur propre à chaque cellule : c'est la constitution des répertoires T et B. Les organes lymphoïdes secondaires (ou périphériques) sont peuplés des cellules issues des organes lymphoïdes primaires et sont le lieu des coopérations cellulaires aboutissant à la réponse immunitaire adaptative, c'est-à-dire la présentation et la reconnaissance des antigènes, l'activation, l'expansion clonale et la différenciation des lymphocytes en cellules effectrices (**Browning, 2006**)

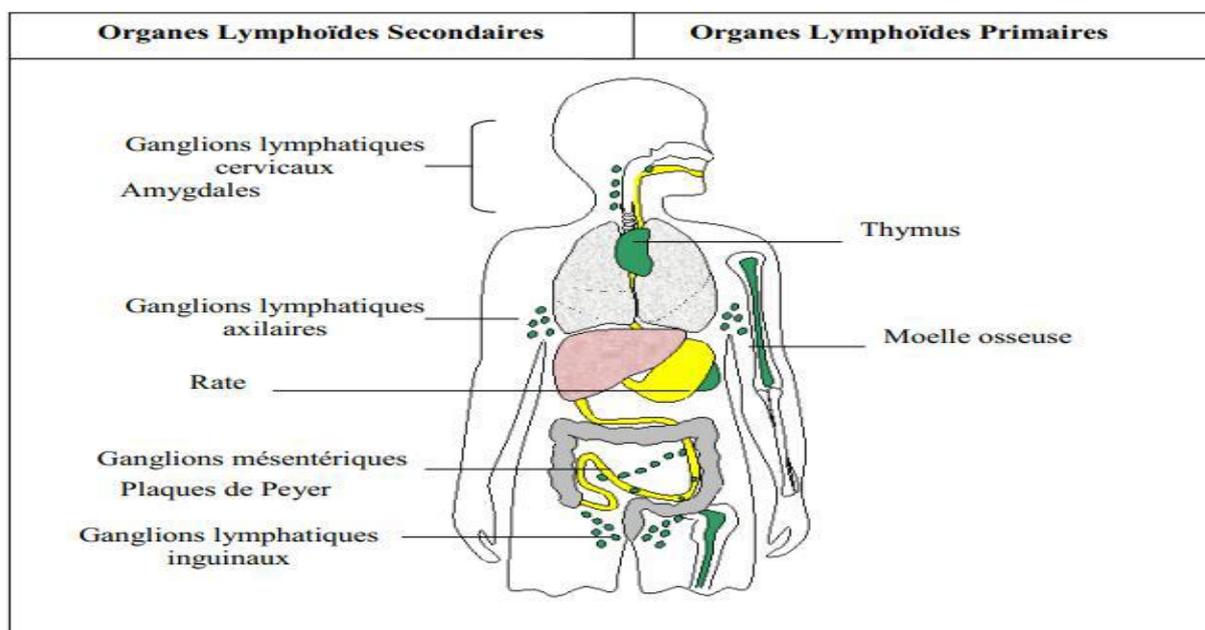


Figure 01: Localisation des organes lymphoïdes primaires et secondaires (**Bergereau, 2010**).

1.1 Les organes lymphoïdes primaires:

Les organes lymphoïdes primaires sont la moelle osseuse, dans laquelle sont par exemple générés les lymphocytes B et les cellules NK, et le thymus, dans lequel sont générés les lymphocytes T.

En effet, en plus d'être le siège de l'hématopoïèse, la moelle osseuse est le lieu de la maturation des lymphocytes B, allant de l'acquisition du BCR jusqu'aux processus de sélection négative des lymphocytes B auto réactifs générés. Cette maturation a lieu au niveau du stroma médullaire, de la surface externe de la cavité médullaire vers le centre où sont concentrées les cellules les plus matures. Elle se fait grâce à des contacts et des signaux avec les cellules stromales.

(Edwards et combridge, 2006)

1.1.1 Le thymus:

Est un organe lymphatique primaire ; dans lui les lymphocytes T se différencient. Il sera entouré d'une capsule de tissu conjonctif d'où tirer de nombreuses trabécules à l'intérieur ; devient ainsi l'organe divisé en lobules ou follicules. À l'intérieur de chaque lobule sont le cortex et la moelle distinguable :

Les immatures sont densément emballés dans le cortex Thymocytes se divisant vigoureusement.

Les thymocytes de la moelle sont les plus gros Partie différenciée et fonctionnelle. Le terme thymocytes comprend tout dans le thymus stades de développement existants des lymphocytes T du précurseur à la cellule T mature. Le Lymphocyte Les progénitures migrent de la moelle osseuse via le sang vers les zones corticales du thymus et de là à la moelle. Dans le thymus multiplier et différencier. La majorité (environ 90 %) des cellules meurent ; le reste part Thymus sous forme de lymphocytes T matures immunocompétents :

Ceux-ci sont capables d'avoir chacun un spécifique Reconnaître l'antigène Le tissu du Thymus est recouvert d'un tissu plus ou réseau moins dense de cellules épithéliales traversé, dans lequel les thymocytes sont intégrés sont. Les cellules dendritiques se trouvent dans le réseau épithélial qui est dérivés de cellules progénitrices de la moelle osseuse. Cellules épithéliales et cellules dendritiques exprimer les antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité L'action de ces produits d'expression sur le thymocyte représente l'étape cruciale dans la formation du répertoire de reconnaissance des lymphocytes T. Le répertoire antigénique est appelé la totalité de tous reconnaissables par les lymphocytes structures (**Kaufmann, 2013**).

1.1.2 La moelle osseuse

La moelle osseuse est le lieu de l'hématopoïèse. Dans ce compartiment se trouvent les cellules souches hématopoïétiques, dont dérivent tous les leucocytes.

Les lymphocytes B se développent dans la moelle osseuse, où ils sont soumis comme les lymphocytes T dans le thymus à un double processus de sélection.

Ainsi, d'une part, seuls les lymphocytes B ayant subi des réarrangements productifs de leurs gènes d'immunoglobulines c'est-à-dire exprimant un récepteur BCR fonctionnel seront conservés. Et d'autre part, les lymphocytes B exprimant des anticorps auto-réactifs seront éliminés par apoptose. [4]

1.2. Les organes lymphoïdes secondaires:

1.2.1 La rate:

Est un grand organe en capsulé en forme de haricot avec un intérieur spongieux (pulpe splénique) qui est situé sur le côté gauche du corps sous le diaphragme. La grande artère splénique envahit la rate et les branches de cette artère sont entourées de tissu lymphoïde très organisé (pulpe blanche). La pulpe blanche forme des « îlots » au sein d'un maillage de fibres réticulaires contenant des globules rouges, des macrophages (MØ) et des plasmocytes (pulpe rouge). Étroitement associée

à l'artériole centrale se trouve la « gaine lymphoïde périartériolaire », une zone contenant principalement des cellules T et des cellules interdigitées (IDC). Les follicules lymphoïdes primaires, composés principalement de cellules folliculaires dendritiques (FDC) et de cellules B, sont contenus dans la gaine. Au cours d'une réponse immunitaire, ces follicules développent des centres germinatifs (c'est-à-dire deviennent des follicules secondaires). La gaine lymphoïde périartériolaire est séparée de la pulpe rouge par une zone marginale contenant des macrophages et des cellules B spécialisées, dont beaucoup sont spécifiques des antigènes polysaccharidiques. Les artérioles centrales de la gaine périartériolaire se subdivisent comme les branches d'un arbre. L'espace entre les branches est rempli de pulpe rouge et de canaux vasculaires appelés sinus spléniques. La rate est un composant majeur du système phagocytaire mononucléaire, contenant un grand nombre de phagocytes. Contrairement aux ganglions lymphatiques, la rate n'a qu'un système lymphatique efférent. L'entrée des cellules et des antigènes du sang se fait via les cellules endothéliales hautes des capillaires artériolaires.

La principale fonction immunologique de la rate est de filtrer le sang en piégeant les microbes à diffusion hématogène et en produisant une réponse immunitaire contre eux. Il élimine également les globules rouges endommagés et les complexes immuns. Les personnes dont la rate a été enlevée (splénectomisée) ont une plus grande sensibilité à l'infection par des bactéries encapsulées et courent un risque accru d'infections paludéennes graves, ce qui indique l'importance majeure de la rate dans l'immunité. De plus, la rate agit comme un réservoir d'érythrocytes. (Lydyard *et al.*, 2011)

1.2.2 Les ganglions:

Sont capsulés, ont un aspect arrondi ou réniforme de 1 à 15 mm de diamètre et Sont au nombre de 500 à 1 000 chez l'homme. Des vaisseaux lymphatiques les relient pour former des chaînes ganglionnaires. Chaque ganglion possède un système lymphatique afférent développé et un seul vaisseau lymphatique efférent. Dispersés dans tout l'organisme afin de surveiller de nombreux

territoires, ils drainent la lymphe émanant du liquide interstitiel qui baigne tous les tissus par leurs lymphatiques afférents. Ils jouent un rôle de filtres permettant la concentration des antigènes solubles ou pris en charge par les CPA. De plus, leur position au carrefour de la circulation hémolympatique permet d'optimiser la détection des antigènes par les cellules immunitaires qui circulent à travers eux, et donc le déclenchement des réponses immunitaires adaptatives.

Les ganglions sont constitués de trois régions principales : la zone corticale (zone B) contient des follicules lymphoïdes, riches en lymphocytes B ; La zone para corticale (zone T) contient essentiellement des lymphocytes T interagissant avec des cellules dendritiques qui leur présentent des antigènes ; enfin, au centre, les sinus ou cordons médullaires riches en macrophages sont le site de capture des antigènes particuliers amenés par la lymphe. La lymphe et les cellules qu'elle contient sortent des ganglions par un canal efférent. L'ensemble du réseau lymphatique est collecté par le canal thoracique qui se déverse dans la veine sous-clavière. Cette organisation singulière avec une circulation hémolympatique facilite les échanges entre tous les partenaires cellulaires impliqués dans la réponse immunitaire (Schartz, 2005).

1.3. Les organes lymphoïdes muqueux :

Regroupent, sous le nom de tissu lymphoïde associé aux Muqueuses ou MALT (Mucosae Associated Lymphoïde Tissue), des entités organiques nombreuses et variées représentant 80 % de la masse du tissu lymphoïde présents dans l'organisme. C'est donc un élément d'une extrême importance pour assurer la protection contre les antigènes pénétrant au niveau des épithéliums muqueux qui représentent une surface de plus de 400 m² (muqueuses respiratoire, digestive, urogénitale...). Le MALT est constitué de tissus lymphoïdes diffus ou de structures individualisées comme, par exemple, dans le tractus digestif, l'appendice ou les amygdales (Posnett *et al.*, 2005)

2. L'immunité naturelle et acquis :

Les mécanismes de défense de l'hôte se composent d'une immunité naturelle responsable de la protection initiale contre les infections et de l'immunité adaptative, qui se développe plus lentement et met en œuvre une défense tardive et plus efficace contre les infections. Le terme d'immunité innée (également appelée immunité naturelle ou naïve) fait référence au fait que ce type de défense développé par l'hôte est toujours présent chez les individus sains, prêt à bloquer l'entrée des microbes et à éliminer rapidement ceux qui ont réussi à pénétrer dans les tissus de l'hôte. L'immunité adaptative (également appelée immunité acquise ou spécifique) est le type de défense qui est stimulé par les microbes qui envahissent les tissus, c'est-à-dire celle qui s'adapte à la présence des micro-organismes invasifs.

La première ligne de défense de l'immunité naturelle est constituée par les barrières épithéliales et par des cellules spécialisées ainsi que par des antibiotiques naturellement présents dans les épithéliums. La fonction de tous ces éléments est de bloquer la pénétration des microbes. (Abbas *et al.*, 2020)

2.1. L'immunité adaptative

Il existe deux types d'immunité adaptative, appelés immunité humorale et immunité cellulaire, qui font intervenir différentes cellules et molécules, et sont destinés à apposer une défense respectivement aux microbes extracellulaires et intracellulaires.

2.1.1. L'Immunité cellulaire :

Les changements les plus marqués de l'immunosénescence affectent les fonctions lymphocytaires T (Akha *et Miller*, 2005 ; Marko *et al.*, 2007). Les réactions d'hypersensibilité

cutanée (de type réaction tuberculinique) sont classiquement diminuées vis-à-vis des antigènes rencontrés dans le passé. Une des manifestations anatomiques les plus évidentes du vieillissement immunitaire est l'involution précoce du thymus, organe de différenciation des cellules T qui n'existe que sous forme de reliquat chez les sujets de plus de 50 ans (**Akha et Miller, 2005 ;Marko et al., 2007**).

Le thymus est le premier site de développement des cellules T, générant des cellules T immunocompétentes, tolérantes pour elle-même, et restreintes au complexe majeur d'histocompatibilité. L'involution thymique correspondant à une diminution de l'espace épithélial thymique et du nombre de progénitures épithéliaux thymiques et à un déclin dans la capacité du thymus à générer des thymocytes double positifs. Chez l'homme, l'involution thymique débute à 9 mois et subit plusieurs phases de régression rapide (à moins de 10 ans puis entre 10 et 25 ans puis après 40 ans). Cependant, les mécanismes contrôlant ce processus restent obscurs. Ils pourraient résulter du changement de facteurs solubles, d'hormones et d'altérations du microenvironnement thymique. Ce processus d'involution thymique est sans doute multifactoriel et a des répercussions sur les cellules T périphériques (**Goronzy et Weyand ,2005 ; Pawelec et Larbi ,2008**).

Deux autres phénomènes touchant l'immunité cellulaire sont liés : la sénescence répllicative qui limite l'expansion clonale T (**Effros, 2004**) et le raccourcissement des télomères. La longueur des télomères est un indicateur de la sénescence répllicative et le raccourcissement des télomères dans le sang périphérique d'individus âgés est associé à une diminution de la survie et à une augmentation de la mortalité par maladie cardiaque et infection (**Cawthorn et al, 2003**). Le raccourcissement des télomères leucocytaires est inversement associé aux niveaux plasmatiques de facteur Willebrand (**Hjelmborg et al., 2010**). Les études montrent une diminution de la longueur des télomères dans les cellules T et les cellules B sans modification de l'activité télomérase (**Effros ,2004**). Ce raccourcissement télomérique ne se produit pas à un taux constant mais semble plus rapide

dans les 2 ou 3 premières décades de la vie et ne se produit pas dans toutes les cellules immunitaires. (**Franceschi et al., 1999**)

Le second phénomène correspond à des changements des populations lymphocytaires T avec le passage progressif d'un état où les cellules naïves dominent à un état où dominent les cellules mémoires (**Kudlacek et al., 2000; Akha et Miller, 2005; Haynes, 2005; Burkle et al., 2007; Pawelec et Larbi, 2008**). Malgré les divergences sur le nombre total de lymphocytes, on note tout au long de la vie des modifications des sous-populations de cellules T avec une diminution progressive des lymphocytes T naïfs CD4 et CD8 qui doivent survivre sur une période de plusieurs décennies surtout lorsque l'on considère les centenaires (**Burkle et al., 2007**).

La diminution du renouvellement des cellules naïves comblée par une prolifération accrue de cellules mémoires répond probablement à un phénomène d'homéostasie. Ainsi on note une proportion de 40% de cellules T mémoires à 20 ans contre 60% à 65 ans et 90% vers 80 ans. En outre, les cellules mémoires produites chez le sujet âgé ont des capacités prolifératives diminuées. On observe également au cours du vieillissement une diminution du rapport CD4/CD8.

La diminution du pool de lymphocytes T CD4⁺ s'accompagne d'une orientation de la réponse TH1 vers la réponse TH2 anti-inflammatoire mise en évidence par une augmentation de la production d'IL-10 ainsi que d'une diminution de la production d'IL-2, de l'expression du récepteur à l'IL-2, d'une augmentation de la production d'auto anticorps (**Cretel, 2010**).

Par ailleurs, certains pools cellulaires diminuent comme les cellules CD8⁺CD28⁺ avec augmentation progressive des lymphocytes T mémoire CD8⁺CD28⁻ (**Burkle et al., 2007**). La perte de l'expression du récepteur majeur de co-stimulation CD28 se produit essentiellement dans la population CD8⁺. Les lymphocytes CD8⁺CD28⁻ ont une réduction progressive des télomères et une capacité réduite de réplication (**Aw et al., 2007; Burkle et al., 2007; Chen et al., 2009; Weng et al., 2009**). Ils portent des marqueurs d'activité cytotoxique et ont un phénotype comparable à des cellules mémoire. Les cellules T CD8⁺CD28⁻ représentent plus de 50% des lymphocytes T CD8

périphériques comparées à moins de 20% des lymphocytes T CD4 périphériques chez les sujets âgés (**Chen *et al.*,2009**).

Ces cellules CD8 de sujets âgés ont également une tendance exagérée à la production de cytokines pro-inflammatoires (IFN-g, IL-2, TNF) et sont produites dans un environnement pro-inflammatoire, les infections persistantes favorisant leur accumulation.

La baisse des cellules naïves de la sous-population T CD8+ pourrait expliquer la plus grande vulnérabilité des sujets âgés vis-à-vis des pathogènes intracellulaires, les cellules CD8+ jouant un rôle majeur dans les maladies infectieuses à germes intracellulaires ainsi que dans la surveillance anti-tumorale. (**Cretel, 2010**).

Le vieillissement s'accompagne également d'une baisse de l'expression du CD3 et de molécules d'adhésion à la surface des lymphocytes T (**Ginaldi *et al.*, 2001**). La distribution des récepteurs de surface est influencée par des micro-domaines appelés « rafts lipidiques ». Avec le vieillissement, les modifications de la composition en cholestérol et en sphingo lipide de la membrane pourraient altérer l'organisation de ces rafts lipidiques à la surface de la cellule T participant aux difficultés d'interaction avec la CPA, cet effet étant plus prononcé pour les cellules T CD4+. La reconnaissance de l'antigène notamment la formation de la SI est affectée par une diminution de la redistribution des protéines de signalisation clés (**Tamir *et al.*, 2000 ; Garcia et Miller, 2001**). La baisse de mobilité de ces molécules est en partie due à l'augmentation de la concentration de cholestérol de la membrane.

En conclusion, le vieillissement immunitaire cellulaire est un état caractérisé par une altération des réponses immunitaires adaptatives vis-à-vis des nouveaux pathogènes en particulier intracellulaires. Il se caractérise par une accumulation par expansion clonale, de cellules mémoires surtout cytotoxique.

2.1.2. L'Immunité humorale:

Au cours du vieillissement, on note une diminution de la fréquence et du nombre absolu de lymphocytes pro-B dans la moelle et de leur capacité à se différencier en lymphocytes pré-B (diminution de 60 à 90%). Cependant le nombre de cellules B périphériques reste à peu près constant car la balance des cellules B mémoires- B naïves est modifiée avec une accumulation de cellules B mémoires au phénotype CD19+CD27+ malgré un renouvellement diminué des cellules naïves B. (**Aw *et al.*, 2007**)

On ne note pas de diminution de la production des immunoglobulines avec l'âge mais plutôt un taux sérique stable voire une augmentation des taux sériques d'IgA et d'IgG (**Cretel, 2010**). Les déficits en sous-classes d'IgG sont rares excepté le déficit en IgG4 alors que les taux d'IgG1, d'IgG2, et d'IgG3 augmentent (**Lesourd, 2004 ;Ginaldi *et al.*,1999**).

En revanche le répertoire antigénique des lymphocytes B est altéré avec une diminution de l'hétérogénéité de la réponse anticorps et de la capacité à former des anticorps d'affinité élevée vis-à-vis des antigènes (**Lesourd, 2004 ; Aw *et al.*., 2007 ;Pawelec et Larbi, 2008**). De plus, les lymphocytes B de sujets âgés ont altération de leurs capacités de prolifération et d'activation. L'atteinte humorale concerne surtout les réponses primaires pour lesquelles les cellules B sont dépendantes de la coopération avec les cellules T alors que les réponses humorales secondaires restent conservées.

Les fonctions humorales sont marquées par une perte d'acuité dans la distinction soi/non-soi (ou reconnaissance des signaux de danger). On observe l'augmentation oligo clonale d'une sous-population de lymphocytes B exprimant CD5+, ayant la capacité de produire des AC de faible affinité, indépendamment des cellules T (**Cretel, 2010**)

On note également avec le vieillissement de l'immunité humorale des stigmates d'autoimmunité chez 10 à 20% des sujets après 60 ans avec présence de facteur rhumatoïde (présent chez 14% de sujets âgés contre 2% des sujets jeunes), d'AC anti-nucléaires (présents chez 18% des sujets âgés versus 4% des sujets jeunes), anti phospholipide, anti thyroglobuline, anti cellules pariétales. Ces auto-AC n'ont pas forcément de traduction clinique sauf pour trois pathologies relativement fréquentes chez le sujet âgé : l'anémie de Biermer, les dermatoses bulleuses et les thyroïdites auto-immunes. Ainsi la valeur prédictive des tests d'auto-immunité est étroitement liée au contexte clinique, surtout chez le sujet âgé (Cretel, 2010)

En effet, le déclin de l'expression du CD40L par les lymphocytes T à un rôle non négligeable dans le déclin de l'activation des lymphocytes B. Les cytokines IL-2, IL-4 et IL-5 produites par les lymphocytes T activés favorisent des étapes variées de l'activation des lymphocytes B comme la prolifération et la différenciation en plasmocytes sécrétant des Ac. La diminution de la production d'IL-2 avec l'âge peut favoriser la baisse de la coopération des lymphocytes T dans la production d'Ac par les lymphocytes B (Ginaldi *et al.*, 1999 ;Ginaldi *et al.*,2001).

3. L'immunité innée ou l'immunité non spécifique :

L'immunité innée est la première ligne de défense contre les agents infectieux et pathogènes. Elle est initiée immédiatement sans production préalable de substances spécifiques. Cette immunité est représentée par la phagocytose (polynucléaires neutrophiles, cellules dendritiques, lymphocytes NK et macrophages), par la réaction inflammatoire non spécifique (vasodilatation, œdème local) et par la diapédèse, définie par l'ensemble des mécanismes permettant à des cellules immunocompétentes de pénétrer les tissus en traversant la barrière endothéliale. Cette immunité est peu affectée par le vieillissement.

3.1. Les atteintes des barrières cutanées muqueuses :

Le vieillissement est associé à une altération des barrières épithéliales de la peau, des poumons et des tractus gastro-intestinal et génito-urinaire, qui favorise l'invasion de ces tissus fragilisés par des organismes pathogènes. (**Adotoevi et al., 2018**).

Parmi les modifications cutanées observées avec l'âge, on note la diminution de l'élasticité et de l'épaisseur du tissu cellulaire sous-cutané. (**Branchet et al., 1990**) et la sécheresse cutanée. Ces modifications trophiques augmentent le risque de lésions cutanées.

On observe également une diminution du nombre de cellules de Langerhans (**Sundercotter et al., 1997**).

Les lymphocytes T17 jouent un rôle particulier dans la protection des barrières par sa production d'IL-22 (**Sonnenberg et al., 2011**).

Dans certaines conditions dont la fréquence augmente avec l'âge, les lymphocytes T 17 secrètent de l'IL-22 et pourraient accroître le risque de maladies auto-immunes et de maladies inflammatoires. (**Maddur et al., 2012**).

Certaines anomalies de l'appareil respiratoire, plus souvent observées chez les sujets âgés, vont favoriser l'agression de l'épithélium bronchique. C'est par exemple le cas de la diminution du réflexe de toux, des anomalies du tractus muco-ciliaire avec diminution de la clairance des sécrétions bronchiques. On peut également citer la fréquence des reflux gastro-œsophagiens qui mettent la muqueuse bronchique au contact de l'acidité du liquide gastrique. L'épithélium bronchique est un activateur de la défense immunitaire, notamment de l'immunité non spécifique avec la sécrétion d'interféron, de lactoferrine, de -défensine (petit peptide cationique aux pouvoirs antimicrobiens) et de d'oxyde nitrique (NO). Il est aussi un stimulateur des défenses spécifiques ou adaptatives par l'intermédiaire de cytokines (IL-1, IL-6, TNF-) et de chemokines (activatrices cellulaires) (IL-8, MIP-1, MCP-1 par exemple) (**Vareille et al., 2011**).

Sa dégradation au cours des pathologies respiratoires va altérer la mise en œuvre des défenses immunitaires et favoriser l'entrée de nombreux agents infectieux à transmission aérienne.

La muqueuse du tractus gastro-intestinal est le siège d'un amincissement et d'une diminution de la motricité intestinale. La réduction de l'acidité gastrique représente également une diminution des moyens de défense anti infectieux pour la partie supérieure de l'appareil digestif. On observe aussi une réduction de la sécrétion d'IGA. Il convient de noter la grande prévalence des inflammations qui participent aux lésions de la barrière épithéliale.(*shiffrin et al., 2010*).Au niveau vésical, les dysfonctionnements vésicosphinctériens altèrent l'efficacité de la vidange vésicale, et la stase urinaire qui en résulte favorise la multiplication bactérienne.(*Butreau_Lemaire et al., 1997*).

3.2. Les cellules de l'immunité innée:

3.2.1. Les polynucléaires neutrophiles:

Il ne semble pas y avoir de variation en nombre des PNN, mais plutôt une modification de l'homéostasie entre différentes sous-populations, avec peut-être une expansion de PNN résistants à l'apoptose .Alors que l'adhérence des PNN, première étape du recrutement de ces cellules au foyer infectieux, est préservée, il semble exister un défaut intrinsèque de chimiotactisme portant non pas sur les médiateurs (chimiokines), mais sur leur récepteur, notamment le CXCR2, et la signalisation en aval. La phagocytose et la lyse intra-cellulaire dépendante des radicaux libres d'oxygène sont diminuées chez le sujet âgé. L'environnement joue probablement un rôle important dans l'activité des PNN. Ainsi, des sécrétions de cortisol déclenchées par des situations de stress et non compensées par la sécrétion de déhydro épiandrostérone (DHEA) qui diminue avec l'âge, pourraient contribuer à favoriser la dysfonction des PNN. La diminution de la mort par suicide des polynucléaires neutrophiles ou NETose (de Neutrophile Extra cellular Traps), de la chimiotaxie,

l'expression moindre du TLR1 et la diminution de la signalisation, concourent à la persistance de l'inflammation chronique du sujet âgé. (**Abuaf et al ., 2018**).

3.2.2. Les cellules dendritiques:

On observe chez le sujet âgé des modifications fonctionnelles des deux grands types de ces cellules présentatrices d'antigène, les cellules dendritiques (DC) myéloïdes (mDC) et les DC plasmocytoïdes (pDC).

Les mDC ont une endocytose, une chimiotaxie et une production d'IL-12 diminuées. Les pDC, caractérisées par leur production d'Interféron de type I (IFN-I), voient celle-ci diminuée après stimulation des TLR7 et TLR9 par des produits viraux. Ces modifications pourraient expliquer la plus grande susceptibilité des sujets âgés à l'infection par *Haemophilus influenza* et le caractère prédictif de la réponse à la stimulation via TLR en cytokines inflammatoires lors de la vaccination.(**Abuaf et al., 2018**)

3.2.3. Les monocytes / macrophages:

Le nombre des macrophages n'est pas modifié au cours du vieillissement, cependant leur capacité de phagocytose et de chimiotactisme est diminuée. La persistance des cellules apoptotiques résultant de la baisse de la capacité des macrophages à les éliminer est un puissant stimulus inflammatoire. La capacité des macrophages à produire certaines cytokines proinflammatoires comme l'IL-1 β , l'IL-6, l'IL-8 et le TNF- α augmente avec l'âge et persiste en particulier chez le sujet âgé qui présente des réponses inflammatoires prolongées. Cette surexpression des cytokines proinflammatoires pourrait refléter un phénomène compensateur de la baisse de l'immunité cellulaire. Le taux plasmatique d'IL-6, faible chez les sujets jeunes, augmente progressivement à partir de 50 à 60 ans. Bien que des niveaux élevés aient été retrouvés chez des centenaires en bonne santé, l'augmentation du taux d'IL-6 est le marqueur prédictif le plus puissant de morbidité et de

mortalité chez le sujet âgé. À noter cependant qu'il est difficile de dire si l'augmentation des médiateurs de l'inflammation chez les sujets âgés est responsable d'un priming des phagocytes ou bien s'il est dû à une augmentation de leur capacité à produire des cytokines inflammatoires. Le statut « proinflammatoire » état prédictif de morbidité et de mortalité chez le sujet âgé, représente une des caractéristiques fondamentales de l'immunosénescence. L'équilibre entre cytokines pro- et anti-inflammatoires pourrait être utilisé comme un biomarqueur pour indiquer la fragilité et le risque de mortalité des sujets âgés. (Abuaf *et al.*, 2018)

3.2.4. Les cellules Natural killers (NK):

Avec l'âge, le nombre total des cellules NK augmente, augmentation qui se fait au profit des cellules CD56dim CD57+, dont l'expression du CD57 augmente, avec en regard une baisse des cellules CD56 high.

La cytotoxicité globale NK dépendante n'est pas altérée chez le sujet âgé, bien qu'individuellement les capacités cytotoxiques des cellules NK soient diminuées, l'augmentation du nombre de cellules CD56dim CD57+ étant le mécanisme compensatoire permettant ce maintien. L'expression du CD16 (récepteur FC γ RIII-A), responsable de la dégranulation des granules cytotoxiques via l'activation de la voie PI3K, n'est pas modifiée. Il en va de même pour le récepteur NKG2D. En revanche, l'expression des NCRs est diminuée : chez le sujet jeune NKp30 et NKp46 sont exprimés fortement, alors que chez le sujet âgé on retrouve des cellules NK soit doublement négatives pour ces deux marqueurs, soit n'en exprimant qu'un. Ceci expliquerait la diminution individuelle des capacités cytotoxiques. De

Plus, NKp30 jouant un rôle dans le dialogue avec les cellules dendritiques, sa diminution entraînerait une incapacité des cellules NK à participer correctement à l'initiation de la réponse immunitaire adaptative contre les virus ou les cellules tumorales. Les résultats concernant l'expression des KIR sont discordants (Abuaf *et al.*, 2018).

CHAPITRE II :

Les déficits immunitaires chez les sujets âgés

1. Immunodéficience chez les personnes âgées

Au fur et à mesure que l'on vieillit, le système immunitaire perd de son efficacité de plusieurs manières. Par exemple, en vieillissant, l'organisme produit moins de lymphocytes T. Les lymphocytes T aident l'organisme à reconnaître et à combattre les cellules anormales ou étrangères.[5]

2. Effets du vieillissement sur le système immunitaire :

Ces immunodéficiences comprennent une involution progressive du cortex thymique avec une baisse de la cellularité et une réduction de la taille du thymus, une diminution de la fonction des cellules suppressives et par conséquent une augmentation de l'auto-réactivité et, enfin, une diminution des fonctions des cellules T CD4+. A l'inverse, les fonctions des cellules B peuvent être légèrement accrues. [6]

2.1. L'involution thymique :

Le thymus est un organe lymphoïde central chez l'homme. Il est consacré à la différenciation et à la maturation des thymocytes, et est donc la principale source de lymphocytes T circulants. Anatomiquement, le thymus est situé dans la partie antérieure supérieure du thorax, juste derrière le sternum et devant les grands vaisseaux. Son poids en proportion du poids corporel est le plus élevé peu de temps avant la naissance. Bien que sa taille continue d'augmenter jusqu'à ce qu'il atteigne son poids absolu maximal pendant la puberté, ses compartiments fonctionnels (la moelle et le cortex) et l'activité de sortie des lymphocytes T diminuent après les premières années de vie. Par la suite, le thymus subit un processus connu sous le nom d'involution, qui est défini comme une diminution de la taille, du poids et de l'activité de la glande avec l'âge. On pense que l'involution thymique résulte de niveaux élevés d'hormones sexuelles circulantes, en particulier pendant la puberté, d'une population plus faible de cellules précurseurs de la moelle osseuse et de

changements dans le microenvironnement thymique. Bien qu'il continue de servir de site de différenciation et de maturation des lymphocytes T tout au long de l'âge adulte (**Douek et al.,1998**), le thymus dégénère en grande partie en tissu adipeux chez les adultes âgés(**Gruver et al.,2007**) Étant donné que l'atrophie de cet organe et la réduction de son activité sont des processus naturels qui commencent relativement tôt dans la vie, son importance au-delà de la production initiale de lymphocytes T est restée un sujet de débat et son rôle à l'âge adulte a même été ignoré.

2.2. Les lymphocytes T :

Les altérations de l'immunité associées au vieillissement se produisent dans chaque composant du système immunitaire. Des altérations de l'immunité des lymphocytes T surviennent avec le vieillissement, affectant la fonction et les proportions des sous-ensembles de lymphocytes T, tandis que les modifications des pourcentages de lymphocytes T naïfs et mémoire CD4 + et CD8 + semblent être les altérations les plus importantes de l'immunité des lymphocytes T au cours de l'immunosénescence. En effet, la fréquence des lymphocytes T CD4+ et CD8+ naïfs diminue avec l'âge, alors que la fréquence des lymphocytes T CD4+ et CD8+ mémoire augmente. De plus, des changements dans la prolifération des cellules T, la production de cytokines, la réponse de la mémoire et la cytotoxicité ainsi que dans le nombre et la fonction des cellules T régulatrices ont été signalés avec le vieillissement (**Massoud et Rezaei , 2013**).

La diminution des cellules T naïves circulantes liée à l'âge est due à différents changements dans le système immunitaire. L'un des principaux changements survenant au cours du vieillissement est un processus appelé "involution thymique". Le thymus s'atrophie naturellement, ce qui constitue l'une des caractéristiques importantes du vieillissement. Le volume du tissu thymique chez un Adulte de 60 ans est inférieur à 5 % de celui d'un nouveau-né (**High et al.,2012**). Il semble qu'il y ait une dégradation progressive du thymus au fil du temps, ce qui entraîne une diminution du nombre et du type de cellules T produites. L'involution thymique semble associée à la production

Chapitre II : Les déficits immunitaires

d'hormones sexuelles et renforcée par la diminution des hormones de croissance (**Chidgey et Boyd, 2006 ; Goldberg *et al.*, 2007**)

Chez les personnes âgées, les lymphocytes T passent du phénotype naïf au phénotype mémoire. (Diminution du nombre de cellules T naïves (**Hobbs *et al.*, 1991 ; Kapasi *et al.*, 2002**).

Néanmoins, de nombreuses études ont démontré une déficience dans la capacité des cellules T naïves et mémoires âgées à répondre aux antigènes en ce qui concerne la prolifération cellulaire, la production de cytokines et la génération de cellules T CD8+ cytotoxiques (**Engwerda *et al.*, 1996 ; McLeod, 2000**). Chez les nouveau-nés, le rapport entre les lymphocytes T naïfs et les lymphocytes T à mémoire est assez élevé. Chez l'adultes, le rapport est inversé car la plupart des cellules T naïves ont été exposées à l'antigène et donc convertis en cellules à mémoire. Par conséquent, les réserves de cellules T naïves s'épuisent, et le système immunitaire âgé ne peut pas répondre aussi bien qu'une personne jeune à de nouveaux antigènes.

Les cellules CD4+ naïves développent également des défauts intrinsèques liés à l'âge. La plupart des études sur les défauts des cellules T CD4 + naïves primaires ont été réalisées chez la souris. Certaines des études les plus définitives ont utilisé des cellules T CD4+ naïves rigoureusement purifiées à partir de souris transgéniques pour le récepteur des cellules T (TCR). Qui ont ensuite été étudiées *in vitro* ou transférées à de jeunes hôtes afin d'étudier les défauts intrinsèques des cellules naïves vieillies (**Haynes et Swain, 2006**).

Des défauts sont remarquables dans la fonction des cellules CD4 + T lorsque des cellules T CD4+ naïves âgées qui se sont différenciées en cellules mémoire rencontrent à nouveau un antigène. Ces cellules mémoire générées à partir de cellules T CD4+ naïves âgées sécrètent un modèle restreint de cytokines et se développent peu après stimulation. Chez la souris, des études *in vitro* ont montré que ces cellules mémoire produisent peu d'interleukine (IL)-2, de très faibles niveaux de cytokines T helper (Th)2 (IL-4, IL-5, et IL-13) mais des niveaux normaux d'interféron

Chapitre II : Les déficits immunitaires

gamma (IFN- γ) et du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) (Haynes *et al.*, 2003 ;Eaton *et al.*,2008).

L'analyse des populations mémoires spécifiques d'antigènes, différenciées à partir de cellules T naïves, a également révélé que la réponse auxiliaire des cellules mémoires générées à partir de cellules naïves âgées est considérablement réduite même lorsque les populations effectrices primaires générées à partir de cellules naïves jeunes et âgées CD4 + sont équivalentes en raison de l'ajout de cytokines exogènes. Par exemple, l'expansion Des lymphocytes B spécifiques de l'antigène, ainsi que les titres d'immunoglobuline (IGG), était significativement plus faible lorsque les cellules mémoires générées à partir de cellulesNaïves âgées, par rapport aux cellules mémoires générées à partir de cellules T CD4 + naïves jeunes (Haynes *et al.*, 2003 ;Eaton *et al.*,2008).

Il est intéressant de noter que les cellules mémoire générées à partir de jeunes cellules CD4 + T naïves ont eu une fonction tout à fait satisfaisante pendant au moins un an après la stimulation primaire (Eaton *et al.*,2008), ce qui laisse penser que l'âge de la cellule au moment de la stimulation initiale détermine la qualité des cellules mémoires résultantes. Ce sitefaible réponse de mémoire, en particulier la perte de la fonction d'aide cognitive parmi les cellules T CD4 +, est probablement une des principales causes de la faible efficacité des vaccins administrés aux personnes âgées. Dans les études humaines, après la vaccination, les cellules T à mémoire CD4 + et CD8 +, chez les personnes âgées étaient moins réactives que celles des jeunes (Zhou et McElhaney, 2011).

En outre, le défaut d'activation des cellules T se produit chez les personnes âgées à différents niveaux. Par exemple, des changements importants se produisent à la surface cellulaire de différente sous-population de cellules T. Les cellules T âgées ne présentent pas l'antigène CD28, une molécule essentielle à la transduction du signal et à l'activation des cellules T, sur la surface cellulaire. La transduction des signaux et l'activation des cellules T (Chou et Effros ,2013). Sans cette protéine, les cellules T restent quiescentes et ne répondent pas correctement aux agents pathogènes étrangers.

Chapitre II : Les déficits immunitaires

De nombreuses molécules sont impliquées dans la transduction du signal. Il semble que la présence de l'antigène CD69 à la surface des cellules est diminuée au cours du vieillissement (**Noble et al.,1999**). Les cellules T sont incitées à présenter l'antigène CD69 seulement après que l'antigène se lie au récepteur des cellules T. Si le signal n'est pas transmis à la cellule T le CD69 n'apparaîtra pas à la surface de la cellule, et on s'attend donc à une moindre transduction du signal chez les personnes âgées.

Un autre défaut d'activation des cellules T chez les personnes âgées est caractérisé par une diminution du calcium (**Lustyik et O'Leary, 1989**). Le calcium est un élément vital absolument essentiel dans de nombreuses réactions biochimiques, y compris la transduction du signal. La diminution du taux de calcium dans les cellules T interrompt effectivement la transduction du signal en ne stimulant les enzymes, y compris les protéines kinases, telles que la protéine kinase C (PKC) et la protéine kinase activée par les mitogènes (MAPK), qui nécessitent calcium pour fonctionner correctement (**Tamura et al.,2000 ;Douziech et al., 2002**).

L'un des principaux défauts des cellules T CD4+ âgées ; sont qu'elles produisent beaucoup moins d'IL-2 lors de la stimulation du TCR, par rapport aux cellules jeunes. Il en résulte que les cellules âgées subissent moins de cycles de division cellulaire, présentent une moindre expansion clonale et expriment un phénotype moins différencié.

Une cytokine qui a été largement étudiée dans les cellules T âgées est l'IL-2. Une cytokine produite et sécrétée par les cellules T qui induit la prolifération cellulaire et favorise la croissance à long terme des cellules T. Lorsque les cellules T vieillissent, elles perdent leur capacité à produire et à répondre à l'IL-2. Les effecteurs CD4 + âgés présentent également des défauts dans la production de cytokines après stimulation, avec une production d'IL-2 significativement réduite par rapport aux cellules jeunes (**Haynes et al.,1999**).

Lorsqu'ils sont exposés à un antigène, les lymphocytes T à mémoire vont se diviser et proliférer rapidement pour fabriquer plus de clones de cellules T pour combattre l'antigène, mais ne prolifèrent que lorsqu'ils sont stimulés par l'IL-2. Si l'IL-2 n'est pas produite en quantité suffisante, ou si les cellules T ne peuvent pas se diviser, les cellules T ne peuvent pas répondre efficacement à l'IL-2, la fonction des cellules T est fortement altérée. D'autres cytokines telles que l'IL-4, le TNF- α et l'IFN- γ ont également été enregistrées, mais on ne sait pas encore dans quelle mesure. Ces changements influencent le système immunitaire en cours de vieillissement (**Lee *et al.*, 2012**).

La réduction des fonctions et de la durée de vie des cellules T chez les personnes âgées affectent également les fonctions des cellules B car les cellules T agissent avec les cellules B pour réguler la production d'anticorps. Les cellules T auxiliaires âgées ne peuvent pas interagir efficacement avec les cellules B et, par conséquent, chez les personnes âgées, le répertoire potentiel d'anticorps est plus limité que le répertoire d'anticorps des personnes plus jeunes. Pendant une infection, l'IgM est la première classe d'anticorps à réagir. Chez les personnes âgées, l'incapacité à se défendre contre les infections pourrait être liée à cette diminution de la réponse IgM (**Strasser *et al.*, 1997**).

2.3. Les lymphocytes B :

Alors que le nombre global de lymphocytes B ne varie pas chez le sujet âgé, les proportions respectives des différentes sous-populations sont modifiées. Tout se passe comme si le système immunitaire était victime de ses succès : suite aux différentes stimulations antigéniques survenant au cours du temps, progressivement le nombre de lymphocytes B « naïfs » diminue au profit de celui des lymphocytes B « mémoire » qui augmente (**Hagen et Derudder, 2020**). L'analyse du répertoire des immunoglobulines du sujet âgé retrouve une moins grande diversité en comparaison

Chapitre II : Les déficits immunitaires

au sujet jeune (**Weksler et al., 2002**), dont la plus grande fréquence des gammopathies monoclonales au-delà de 50 ans n'est que la conséquence ultime.

La réponse vaccinale du sujet âgé est un excellent outil d'étude de la réponse humorale adaptative. Dans un modèle d'antigène T-dépendant tel que le vaccin antigrippal, les sujets âgés produisent moins d'anticorps bloquant des hémagglutinines virales que le sujet jeune, et avec une affinité moins élevée, expliquant la moins bonne neutralisation observée. De plus l'étude des réponses des sujets âgés montre que, après la vaccination, il existe, par réaction croisée, des anticorps contre des sérotypes anciens, témoignant de la difficulté chez le sujet âgé à monter des réponses primaires, et donc de la mobilisation des lymphocytes B « mémoire » pour compenser (**Hagen et Derudder, 2020**). Les mêmes observations ont été faites dans la réponse vis-à-vis d'un antigène T-indépendant, tel que les polysaccharides du pneumocoque. L'étude de la lymphopoïèse B, et de la sortie des lymphocytes B naïfs de la moelle, retrouve un biais de développement des CHS vers la lignée myéloïde qui peut s'expliquer par des modifications épigénétiques (méthylation, micro-ARN [miARN]), raccourcissement télomérique, (cf. infra 3) associées à des modifications des capacités de production par les cellules stromales des cytokines indispensables au développement des précurseurs B tels que l'IL-7 (**Hagen et Derudder, 2020**) Un défaut d'apoptose, par résistance secondaire à une élévation d'expression du gène *bcl-2* ou à un défaut d'expression des molécules membranaires Fas ou TNF (Tumor Necrosis Factor), pourrait être à l'origine de ces variations qualitatives de la réponse humorale spécifique. Elle touche plus particulièrement une sous-population particulière de lymphocytes B, les lymphocytes B1 CD5+. Les dysrégulations de l'immunité humorale spécifique liées au vieillissement sont associées à des modifications du répertoire B : passage d'une réponse IgG de haute affinité dirigée contre le « non-soi » et produite par les lymphocytes B2 à une réponse IgM de faible affinité dirigée contre le « soi » et produite par les lymphocytes B1. Il est difficile de dire si ces modifications sont la conséquence d'un défaut intrinsèque B ou d'un défaut de collaboration T (**Weksler et al., 2002**). Quoiqu'il en

soit, la vieillesse peut s'y lire comme un retour au phénotype du nouveau-né, comme si « le lymphocyte retombait en enfance ». Les anomalies de la lymphopoïèse B médullaire observées au cours du vieillissement sont multiples : diminution des lymphocytes pré-B de 60 à 90 %, difficulté à réarranger les gènes des immunoglobulines par défaut d'accès des recombinaisons ou anomalies fonctionnelles de ces dernières, défaut de production de pseudo chaîne légère $\lambda 5$, plus grande sensibilité à l'apoptose ou un défaut de production de certaines cytokines par les cellules stromales (IL-7, IL-16) (Weksler *et al.*, 2002). En périphérie les compartiments cellulaires sont stables, malgré la diminution de production médullaire des lymphocytes B2, ce qui s'explique par la prépondérance relative des lymphocytes B1, ne nécessitant pas l'aide des lymphocytes T et caractérisés par une augmentation de la durée de vie et un renouvellement périphérique. Dans le centre clair germinatif, haut lieu de la différenciation B terminale, on observe une diminution des mutations somatiques, support de la maturation d'affinité des anticorps, et un retour à un profil Th2 (prédominance de l'IL-4).

Ces modifications font suspecter une diminution de l'aide du lymphocyte T qui pourrait s'expliquer par un défaut de CD40L nécessaire au contact cellulaire cognitif entre lymphocyte T et lymphocyte B (Weksler *et al.*, 2002).

3. L'effet de la dénutrition chez les personnes âgées sur le système immunitaire :

La malnutrition, fréquente chez les personnes âgées, affaiblit le système immunitaire. Le terme malnutrition fait généralement référence à une carence en calories, mais il peut aussi s'agir d'une carence en un ou plusieurs nutriments essentiels. Les personnes âgées peuvent présenter une carence en trois nutriments, particulièrement importants pour le système l'immunitaire, le calcium et le zinc, la vitamine E. La carence en calcium est plus fréquente chez les personnes âgées, en partie parce qu'en vieillissant, l'intestin absorbe moins bien le calcium. En outre, les personnes âgées n'ont parfois pas suffisamment de calcium dans leur alimentation. La carence en zinc se

rencontre très souvent chez les personnes âgées vivant en établissement et chez les personnes confinées à domicile. [7]

3.1. Le zinc:

3.1.1. Rôle dans la phagocytose:

Le zinc possède des propriétés biphasiques sur l'activité des polynucléaires et des macrophages : L'adjonction de zinc *in vitro* inhibe la consommation d'oxygène, la phagocytose et la bactéricidie des polynucléaires de l'homme. A l'inverse, en présence de concentrations subnormales en zinc, ces fonctions seraient stimulées. **(Balmont, 2006).**

3.1.2. Rôle dans l'activité des cellules NK:

Les travaux de Ravaglia (2000) ont permis de mettre en évidence une forte corrélation entre le statut en zinc de personnes âgées et le nombre et l'activité des cellules NK. Différentes études sur les animaux et les humains montrent une diminution de l'activité cytolitique des cellules NK lors d'un statut déficitaire en zinc. **(Allen *et al.*, 1983)**

Le zinc est nécessaire aux cellules NK pour la reconnaissance du complexe majeur d'histocompatibilité de classe 1 par les récepteurs p58 des cellules NK pour inhiber l'activité cytotoxique **(Rajagopalan *et al.*, 1995).**

Cependant, seuls les signaux inhibiteurs sont zinc-dépendant.

3.1.3. Rôle dans l'infection bactérienne:

Rink (2003), note que le zinc augmente l'activité des lipopolysaccharides (LPS). Le zinc, même en concentrations subnormales, agit en synergie avec le LPS. Cette synergie est basée sur une altération spécifique de la structure du LPS. La présence de zinc transforme le LPS dans une forme plus active. **(Wellinghausen *et al.*, 1997)**

Contrairement à une relation synergique avec le LPS, le zinc a aussi la capacité d'inhiber les super antigènes bactériens (**Driessen *et al.*, 1995**). Le zinc inhibe la liaison du super antigène avec les molécules du CMH de classe II. De hautes doses de zinc pourraient saturer ces sites prévenant ainsi la formation du complexe. (**Sundström *et al.*, 1996**)

3.1.4. Rôle dans l'activité des fractions C3a et C5a du complément:

Le zinc est le centre actif de l'enzyme carboxypeptidase intervenant dans l'activation des fractions C3a et C5a du complément.

3.1.5. Zinc et immunité spécifique:

3.1.5.1. Altération de la fonction des cellules T:

Une déficience en Zinc entraîne une diminution de la production d'IFN γ , IL-2 et TNF α (produits par les cellules TH1) tandis que la production d'IL-4, IL-6 et IL-10 (produits par les cellules TH2) ne sont pas affectées. (**Prasad, 1998**) Ce déséquilibre se traduit par une diminution de la résistance aux maladies infectieuses (**Shankar et Prasad, 1998**) conséquence d'une diminution de l'immunité à médiation cellulaire lors d'une déficience en zinc. (**Prasad, 1998**)

La stimulation des lymphocytes est la conséquence d'une activation indirecte induite par la sécrétion de monokines sous l'influence du Zinc. (**Shi *et al.*, 1998**) rapportent qu'une déficience en zinc altère la réponse immune de l'hôte en limitant la capacité des cellules présentatrices d'antigènes à induire une réponse des cellules T. Les lymphocytes seraient stimulés par les monokines IL-1 et IL-6 sécrétées par les monocytes (**Wellinghausen *et al.*, 1997**)

3.1.5.2. Cellules B:

Il a été démontré que la prolifération des lymphocytes B est moins dépendante du Zinc que pour celle des lymphocytes T (**shankar, 1998**).

Chapitre II : Les déficits immunitaires

Les lymphocytes B représentent les principales cellules de l'humour immunité. Après stimulation, les lymphocytes B se différencient en plasmocytes producteurs d'anticorps. Les lymphocytes B se sont révélés moins dépendants sur le zinc pour la prolifération que les lymphocytes T (**Zazonico et al,1981 ;Flynn, 1984**); Par conséquent, l'influence de la carence en zinc sur le développement des lymphocytes B n'est pas comparable à la situation des lymphocytes T (**Fraker et al,1993 ;Fraker et Telford,1997**). Lymphocytes B et leurs précurseurs (en particulier les lymphocytes pré-B et B immatures) sont réduits en nombre absolu lors d'une carence en zinc, alors que les changements parmi les lymphocytes B matures ne sont que légers. Cette pourrait être due à l'induction de l'apoptose dans ces cellules (**Fraker et al., 2000**). Cependant, de faibles niveaux de zinc n'ont aucune influence sur le cycle cellulaire et le statut des lymphocytes B précurseurs et influence modeste sur le cycle pro-cellules B (**King et Fraker, 2000**). Ainsi, il y a moins de lymphocytes B naïfs pendant la carence en zinc qui peut réagir sur les néo antigènes. Prendre en compte que le nombre de lymphocytes T est également réduit lors d'une carence en zinc et que la plupart des antigènes dépendent des lymphocytes T, il est probable qu'avec une carence en zinc, le corps est incapable de répondre avec production d'anticorps en réponse à des néo-antigènes. Cette hypothèse est cohérente avec les résultats qui montrent que la production d'anticorps est perturbée lors de la déplétion en zinc (**King et Fraker,2000**). De plus, des études révèlent que la production d'anticorps comme une réponse aux antigènes dépendants des lymphocytes T est plus sensible à la carence en zinc que la production d'anticorps en réponse aux lymphocytes T-antigènes indépendants (**Moulder et Steward, 1989**). Les souris déficientes en zinc montrent une réduction des anticorps rappellent les réponses aux antigènes pour lesquels ils ont été immunisés Cet effet est observé dans les cellules T indépendantes et - systèmes dépendants. Ainsi, la mémoire immunologique est également influencée par le zinc (**Fraker et al.,1986 ;King et Fraker, 2000**), mais parce que les cellules B matures sont plus résistantes à la carence en zinc grâce à un taux

élevé de Bcl-2, cellule B la mémoire est moins affectée que la réponse primaire (**Fraker *et al.*, 2000**).

3.1.5.3. Thymus:

Une déficience en Zinc se caractérise par une atrophie thymique qui est responsable de l'augmentation du taux et de la durée d'une infection (**Fraker et King,2004**). Cela se traduit par une altération de la maturation des lymphocytes pré-T, de la cytotoxicité et de la production d'IL -2 (**Prasad,1998;Shankar et Prasad, 1998 ; Dardenne, 2002 ; Ibs et Rink ,2003**) Le thymus produit un nombre d'hormones polypeptides physiologiquement impliquées dans la différenciation des cellules T. L'une d'entre elles, le facteur thymique sérique (FTS) a été isolé du sérum, sa séquence d'acides aminés est connue. Différents laboratoires ont synthétisé le FTS et confirmé sa haute activité biologique. (**Beach *et al.*, 1980; Dardenne *et al.*, 1982; Dardenne, 2002**).

3.2. Calcium:

Le calcium est le minéral le plus abondant du corps humain et a un rôle très important dans la formation et solidité des os et des dents ainsi que dans diverses fonctions indispensables de l'organisme (contraction musculaire par exemple). Le calcium est donc essentiel dans l'alimentation de la personne âgée. Les apports nutritionnels conseillés chez le senior de plus de 75 ans sont de 1200 mg/jour. (**del'Anses, 2016**)

Les signes de la déficience en calcium ne sont apparents que lorsque surviennent, à moyen et long terme, des modifications au niveau osseux : troubles liés à des défauts de minéralisation du tissu ostéoïde (rachitisme chez l'enfant et ostéomalacie chez l'adulte) ou perte excessive de substance osseuse (ostéoporose chez le sujet âgé). [8]

3.3. Vitamine E:

Il est admis que la vitamine E joue un rôle important dans le fonctionnement normal du système immunitaire (**Meydani et al., 2004**). Il semblerait que la vitamine E soit en effet capable de moduler les fonctions immunes de l'hôte (**López et al., 2002**). Une carence en vitamine E est associée à une augmentation des maladies Infectieuses et à une diminution de la réponse immunitaire (**Moriguchi et Muraga, 2000**) Étant donné que la vitamine E est particulièrement enrichie dans la membrane des cellules immunitaires, il n'est pas surprenant que la carence en vitamine E nuise aux fonctions immunitaires à médiation humorale et cellulaire (**Gebremichael et al., 1984 ;Kowdley et al.,1992**). La vitamine E est nécessaire pour le bon fonctionnement du système immunitaire et elle renforce la réponse immunitaire humorale et à médiation cellulaire, dont la production d'anticorps, les réponses phagocytaires et lymphocytaires et la résistance aux maladies virales et infectieuses (**Odeleye et Watson, 1991**). Inversement, la supplémentation en vitamine E a un effet bénéfique sur le système immunitaire, en particulier chez les personnes âgées qui ont une fonction immunitaire affaiblie. Il a été démontré que la supplémentation en vitamine E augmentait la prolifération des lymphocytes (**Meydani et al.,1986 ; Sakai et Moriguchi, 1997**), certaines recherches suggèrent qu'un manque de vitamine E peut inhiber les cellules immunitaires. Les personnes âgées peuvent être particulièrement à risque.

✓ Effet de la vitamine E sur l'immunité à médiation cellulaire :

Plusieurs mécanismes d'action de la vitamine E sur l'augmentation de la prolifération des lymphocytes T au niveau thymique sont proposés :

- ❖ Il semblerait que la Vitamine E agisse sur le fonctionnement des cellules T en Modifiant les récepteurs membranaires des cellules T impliqués dans la réponse Immunitaire (**Pallast et al., 1999**). La vitamine E augmenterait l'expression de la Molécule d'adhésion ICAM-1, ce qui augmenterait la capacité de liaison des Lymphocytes T immatures aux cellules épithéliales du

thymus favorisant ainsi leur Maturation. (Moriguchi,1998)

❖ La vitamine E augmente la synthèse de l'IL-2 qui est une cytokine responsable de l'expansion clonale des lymphocytes T activés. Il a été démontré qu'IL-2 favorise la maturation des lymphocytes T naïfs en lymphocytes T activés (Adolfsson *et al.*, 2001).

❖ La vitamine E agirait sur la production de l'IL-4, une cytokine responsable de la Différenciation des lymphocytes T en TH2 et de l'inflammation allergique par Augmentation de la production des IgE. Li-Weber (2002) montre que la vitamine E Inhibe la production d'IL-4 par les lymphocytes T. Le mécanisme serait dû à l'implication de la vitamine E dans l'inhibition de la liaison du facteur de transcription NFkB à l'ADN,empêchant ainsi l'expression du gène IL-4 (Li-Weber *et al.*, 2002)

La fonction anti oxydante de la vitamine E diminuerait la production d'agents immunosuppresseurs comme PGE2 et H2O2 (Pallast *et al.*, 1999). (Beharka *et al.*, 1997) démontre en effet que l'augmentation de la synthèse des PGE2 par les macrophages contribue au déclin de la fonction des lymphocytes T chez les personnes âgées.

Chapitre III :
Facteur des déficits immunitaires

1. Autres facteurs induisant le déficit immunitaire:

1. L'effet de certaines pathologies prolongées (chroniques) et/ou graves sur le système immunitaire :

Un déficit immunitaire peut résulter de presque toute maladie grave prolongée. Le diabète peut, par exemple, entraîner un déficit immunitaire, par dysfonctionnement des globules blancs consécutif aux taux élevés de sucre dans le sang. Une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) induit un syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), qui est le déficit immunitaire acquis grave le plus fréquent. [9]

La déficience des fonctions immunitaires avec l'avance en âge a depuis longtemps été incriminée dans l'incidence accrue des cancers avec le vieillissement. (**Gatti et Good, 1970**).

Cependant ; il faut d'emblée souligner que de nombreux arguments viennent infirmer ou du moins nuancer le rôle d'une déficience immunitaire sur la prévalence du cancer avec l'âge.[10]

2. L'effet de certains médicaments :

Les corticostéroïdes, un type d'immunosuppresseurs, sont administrés en vue d'éliminer l'inflammation due à divers troubles, tels que la polyarthrite rhumatoïde. Les immunosuppresseurs altèrent toutefois également la capacité de l'organisme à combattre les infections et peut-être à détruire les cellules cancéreuses. [9]

Ces sujets sont souvent porteurs d'un déficit immunitaire induit par le néoplasie elle-même que par la thérapeutique suivie (chimiothérapies, immunosuppresseurs, radiothérapie. (**Laurent et al., 2011**)

2. Effets du vieillissement et de l'infection à VIH sur le système immunitaire :

2.1. Effets sur la fonction des lymphocytes T :

Au fur et à mesure qu'une personne vieillit (45 ans et plus), l'involution du thymus se produit, ce qui entraîne une augmentation du volume rythmique (**Kalayjian et al., 2003**). L'organe du myocarde qui participe au développement du système immunitaire humain et participe à la maturation des lymphocytes T. Outre la contraction du volume thymique, la production de lymphocytes T naïve diminue avec l'âge (**Naylor et al., 2005**). Il existe également une association entre l'augmentation de la fonctionnalité des lymphocytes T à âge réduit, la diminution de la population de lymphocytes T mémoire et la réduction du nombre de cellules cytotoxiques fonctionnelles (**Effros ,2004**). Le VIH peut aussi affecter directement le système immunitaire. L'infection par le VIH peut inhiber la fonction du thymus et la production de cellules naïve T (**Douek et al., 2001**). Par conséquent, le VIH aggrave l'effet du vieillissement sur le système immunitaire. Cela explique pourquoi la progression du VIH chez les patients âgés est généralement plus prononcée. Dans une étude cas-témoins, il a été constaté que les personnes âgées infectées par le VIH et non infectées avaient des proportions significativement plus faibles de lymphocytes T cytotoxiques fonctionnels par rapport aux patients plus jeunes; les proportions les plus faibles étant chez les patients âgés infectés par le VIH (**Kalayjian et al., 2003**). Étant donné que les lymphocytes T cytotoxiques sont impliqués dans l'inhibition de la réplication du VIH, la réduction du nombre et de la fonctionnalité de ces cellules, associée à la perte de cellules CD4, entraîne une progression accélérée du VIH chez les patients âgés. Plusieurs études ont montré que l'âge est un prédicteur de la progression du VIH (**Egger et al., 2002**).

2.2. Effets sur les lymphocytes B et la fonction des anticorps :

L'infection par le VIH et le vieillissement affectent non seulement la fonction des lymphocytes T, mais aussi les fonctions des lymphocytes B (**Titanji et al., 2005**). Il existe des preuves d'altération du fonctionnement des lymphocytes B chez les personnes infectées par le VIH et les personnes âgées. Avec la vieillesse ou l'infection par le VIH, les preuves montrent qu'il y a une diminution de la réserve de cellules B naïve. Il existe également des preuves d'épuisement des lymphocytes B mémoire du sang périphérique chez les personnes infectées par le VIH (**DeMilito et al., 2001**). Chez les patients infectés par le VIH, des études ont montré qu'il existe une activation anormale des lymphocytes B et une immuno régulation (**Lane et al., 1983 ;Titanji et al., 2005**). L'effet de l'âge sur l'activation des lymphocytes B reste incertain (**Linton et Dorshkind, 2004**). Chez les patients infectés par le VIH et les personnes âgées, la capacité des antigènes à activer les cellules B et à générer une réponse efficace des anticorps est altérée.

3. Dépistage et diagnostic du VIH chez la personne âgée :

Le fait de ne pas envisager un diagnostic de VIH a probablement contribué à l'initiation ultérieure du TAR chez les personnes âgées vivant avec le VIH. (**Althoff et al., 2010**) Les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) estiment qu'en 2016, 36 % des adultes âgés de ≥ 55 ans répondaient à la définition de cas du sida au moment du diagnostic du VIH. Les estimations comparables du CDC sont de 16 % pour les adultes âgés de 25 à 34 ans et de 27 % pour les adultes âgés de 35 à 44 ans. (**Lyons et al., 2021**) Dans une cohorte d'observation, les personnes âgées (définies comme celles âgées de ≥ 35 ans) semblaient avoir un nombre de lymphocytes T CD4 (CD4) inférieur au moment de la séroconversion et un nombre de CD4 plus prononcé au fil du temps, (**Lodi et al., 2011**) et avaient tendance à se présenter aux soins avec un nombre de CD4

significativement inférieur compte. **(Sabin et al., 2008)** Lorsque des personnes âgées de plus de 50 ans présentent une maladie grave, les infections opportunistes (IO) liées au VIH et au SIDA doivent être prises en compte dans le diagnostic différentiel de la maladie.

Bien que de nombreuses personnes âgées adoptent des comportements à risque associés à l'acquisition du VIH, elles peuvent se considérer ou être perçues par les prestataires comme à faible risque d'infection et, par conséquent, elles sont moins susceptibles d'être testées pour l'infection à VIH que les personnes plus jeunes. **(Stone et al., 2009 ; Ward et al., 2011)** Malgré les directives des CDC recommandant le test du VIH au moins une fois pour les personnes âgées de 13 à 64 ans, et plus fréquemment pour les personnes à risque, **(Branson et al., 2006)** la prévalence du dépistage du VIH reste faible (<5 %) chez les adultes âgés de 50 à 64 ans, et diminue avec l'âge croissant. **(Ford et al., 2015)** Les cliniciens doivent être conscients de la possibilité d'infection par le VIH chez les personnes âgées, y compris celles âgées de ≥ 64 ans, en particulier chez celles qui peuvent adopter des comportements à haut risque. La prise d'antécédents sexuels et le dépistage d'autres facteurs de risque (p. ex., utilisation de drogues injectables) qui peuvent exposer les personnes âgées à un risque d'infection par le VIH sont donc une composante importante de la gestion générale de la santé des personnes âgées. Des conseils sur la réduction des risques et un dépistage du VIH et des infections sexuellement transmissibles doivent être effectués, le cas échéant. Les personnes âgées qui risquent de contracter le VIH devraient être conseillées sur les stratégies globales de prévention du VIH, y compris l'option de la prophylaxie pré-exposition au VIH (PrEP). L'âge seul ne doit pas empêcher les personnes âgées d'être évaluées et de se voir proposer la PrEP.

4. Impact de l'âge sur la progression de la maladie du VIH :

L'infection à VIH chez les personnes âgées présente des défis uniques et ces défis peuvent être aggravés par le TAR :

◆ L'infection chronique par le VIH est associée à des marqueurs cellulaires et solubles élevés d'activation immunitaire et d'inflammation. Bien que ces niveaux diminuent avec le TAR, ils restent supérieurs à la normale, même avec un TAR suppressif. Les niveaux de ces marqueurs augmentent également avec l'âge, et il a été démontré que le taux de ce changement lié à l'âge est plus rapide chez les personnes vivant avec le VIH et virémiques que chez celles dont la suppression virologique est sous TAR et chez les personnes sans VIH. (**Angelovich *et al.*, 2015**)

◆ L'infection par le VIH peut induire des changements immuno-phénotypiques apparentés à un vieillissement accéléré, avec des cellules T sénescents qui, chez les personnes âgées, ont été associées à des résultats négatifs, notamment la fragilité et les maladies cardiovasculaires. (**Deeks et Phillips, 2009 ; Martin et Volberding, 2010 ; Spyridopoulos *et al.*, 2016**) Certaines études ont montré que les personnes vivant avec le VIH peuvent présenter des caractéristiques chromosomiques et immunologiques similaires à celles induites par le vieillissement, telles que l'accumulation de lymphocytes T CD28⁻/CD57⁺ CD8⁺ hautement différenciés couramment utilisés comme marqueurs de l'immunosénescence. (**Papagno *et al.*, 2004 ; Zanet *et al.*, 2014**) Cependant, d'autres études montrent que les changements immunologiques du VIH sont distincts des changements liés à l'âge. (**Lee *et al.*, 2014**) L'infection à cytomégalo virus (CMV) est très répandue chez les personnes vivant avec le VIH et, à mesure qu'elles vieillissent, la réponse immunitaire au CMV plutôt qu'au VIH - peut jouer un rôle central dans l'immunosénescence observée même chez

les personnes présentant une suppression virologique. (**Freeman *et al.*, 2016**)

◆ Bien que les données sur l'augmentation de l'incidence et de la prévalence des comorbidités liées à l'âge chez les personnes vivant avec le VIH s'accumulent, (**Schouten *et al.*, 2014 ; Althoff *et al.*, 2015**) l'âge au moment du diagnostic de l'infarctus du myocarde, de l'accident vasculaire cérébral et des cancers non liés au sida chez les personnes séropositives et non séropositives est le même. (**Althoff *et al.*, 2015 ; Rasmussen *et al.*, 2015**).

◆ À mesure que l'espérance de vie des personnes vivant avec le VIH augmente grâce au TAR, davantage de femmes cisgenres vivant avec le VIH connaissent la ménopause. Bien que la ménopause puisse survenir plus tôt chez les femmes cisgenres vivant avec le VIH que chez les femmes cisgenres dans la population générale, (**Schoenbaum *et al.*, 2005**) la ménopause précoce peut également être une conséquence du tabagisme, de la dépression, de la consommation de substances et d'autres facteurs psychosociaux qui sont présents de manière disproportionnée chez les femmes cisgenres vivant avec le VIH. (**Imai *et al.*, 2013**)

◆ Les personnes âgées séropositives ont une plus grande incidence de complications de santé et de comorbidités que les adultes du même âge qui ne sont pas séropositifs et peuvent présenter un phénotype de fragilité (défini cliniquement comme une diminution de la masse musculaire, du poids, de la force physique, de l'énergie et des capacités physiques). activité) plus tôt et dans des proportions plus importantes que la population générale. (**Althoff *et al.*, 2014; Retornaz *et al.*, 2019**)

La fragilité chez les personnes vivant avec le VIH a été associée à des résultats indésirables, notamment des maladies cardiovasculaires incidentes, le diabète sucré, des chutes et des fractures récurrentes, des scores de qualité de vie inférieurs, des troubles cognitifs, des hospitalisations et la mortalité. (**Sharma *et al.*, 2019 ; Morgello *et al.*, 2019**) Les femmes cisgenres ont un risque accru

d'ostéopénie, d'ostéoporose et de fractures, en particulier après la ménopause, et ce risque est exacerbé par le VIH et le TAR.(Yinet *et al.*, 2005 ; Grant *et al.*,2013 ; Sharma *et al.*, 2019) Bien que le phénotype de fragilité soit encore incomplètement caractérisé chez les personnes vivant avec le VIH, sa reconnaissance précoce peut conduire à des interventions ciblées pour améliorer le bien-être de cette population.

Conclusion

Différents facteurs prédisposent les sujets âgés aux infections et la fréquence de comorbidités tels que diabète, rhumatismes inflammatoires, bronchopathie chronique, accidents vasculaires cérébraux, participe à ce risque plus élevé d'infections. Parmi ces facteurs, l'impact du vieillissement immunitaire est probablement non négligeable dans la gravité et de la fréquence des infections du sujet âgé. En effet, le système immunitaire subit un remodelage complexe et continu avec l'âge concomitant de la diminution de volume de tous les organes lymphoïdes. Ce déclin du système immunitaire avec l'âge, appelé immunosénescence, n'est pas une détérioration immunitaire inévitable et progressive mais plutôt un remodelage où certaines fonctions sont réduites alors que d'autres sont conservées, voire augmentées.

Ainsi une dénutrition fréquente chez les personnes âgées, altère les réponses immunitaires. Le calcium, le zinc, et la vitamine E sont particulièrement importants pour l'immunité. Le risque de carence en calcium est augmenté chez les personnes âgées, en partie lié au fait qu'avec le vieillissement, l'intestin absorbe moins le calcium.

Aussi certains troubles (diabète, maladie rénale chronique), qui sont plus fréquents chez les personnes âgées, et certaines thérapies (les immunosuppresseurs, les médicaments et les traitements immunomodulateurs), peuvent également nuire à l'immunité.

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., Masson, P. L., Pillai, S., & Scott, J. (2020). *Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique*. Elsevier Health Sciences.p 3
- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., Masson, P. L., Pillai, S., & Scott, J. (2013). *Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique*. Elsevier masson.(4e édition),P276
- Abuaf, N., Adotévi, O., Amé-Thomas, P., André, C., Arnulf, B., Aucouturier, P., ... & Weiss, L. (2018). *Immunologie fondamentale et immunopathologie: Enseignements thématique et intégré-Tissu lymphoïde et sanguin/Immunopathologie et immuno-intervention*. Elsevier Health Sciences.(2 e édition),France. p 247
- Akha, A. A. S., & Miller, R. A. (2005). Signal transduction in the aging immune system. *Current opinion in immunology*, 17(5), 486-491.
- Aw, D., Silva, A. B., & Palmer, D. B. (2007). Immunosenescence: emerging challenges for an ageing population. *Immunology*, 120(4), 435-446.
- Balmont, S. (2006). Intérêts des micro nutriments pour l'immunité des personnes âgées (Doctoral dissertation, Thèse de doctorat, Université Joseph fourier, Grenoble, France, 2016, 157p).
- Bergereau, E. (2010). *Rôle des LT-CD8+ dans l'auto-immunité du SNC: influence des autres effecteurs de l'immunité adaptative* (Doctoral dissertation, Toulouse 3).p 17
- Berrut, G., & de Decker, L. (2015). Immunosénescence: une revue. *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillissement*, 13(2), 7-14.
- Branchet, M. C., Boisnic, S., Frances, C., & Robert, A. M. (1990). Skin thickness changes in normal aging skin. *Gerontology*, 36(1), 28-35.
- Browning, J. L. (2006). B cells move to centre stage: novel opportunities for autoimmune disease treatment. *Nature reviews drug discovery*, 5(7), 564-576.
- Bürkle, A., Caselli, G., Franceschi, C., Mariani, E., Sansoni, P., Santoni, A., ...

Références bibliographique

- &Caruso, C. (2007). Pathophysiology of ageing, longevity and age related diseases. *Immunity & Ageing*, 4(1), 1-8.
- Butreau-Lemaire, M., &Botto, H. (1997). Nosocomial urinary infections. *Progres en Urologie: Journal de L'association Francaise D'urologie et de la SocieteFrancaise D'urologie*, 7(4), 674-682.
- Cawthon, R. M., Smith, K. R., O'Brien, E., Sivatchenko, A., &Kerber, R. A. (2003). Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older. *The Lancet*, 361(9355), 393-395.
- Chen, W. H., Kozlovsky, B. F., Effros, R. B., Grubeck-Loebenstein, B., Edelman, R., &Sztejn, M. B. (2009). Vaccination in the elderly: an immunological perspective. *Trends in immunology*, 30(7), 351-359.
- Chidgey, A. P., & Boyd, R. L. (2006). Stemming the tide of thymic aging. *Nature immunology*, 7(10), 1013-1016.
- Coralie, A. C., Andrea, S. P., Aitor, C., Thomas, B., Angele, C., Fernandez-Marcos, P. J., ... & Jose, V. (2018). Overexpression of G6PD as a model of robustness. *Free Radical Biology and Medicine*, 120, S81.
- Cretel Durand, E. (2010). *Interaction initiale des lymphocytes T avec des surfaces contrôlées: application à l'étude du déclin immunitaire chez le sujet âgé* (Doctoral dissertation, Aix-Marseille 2).
- Douek, D. C., McFarland, R. D., Keiser, P. H., Gage, E. A., Massey, J. M., Haynes, B. F., ... &Koup, R. A. (1998). Changes in thymic function with age and during the treatment of HIV infection. *Nature*, 396(6712), 690-695.
- Douziech, N., Seres, I., Larbi, A., Szikszay, E., Roy, P. M., Arcand, M., ... &Fulop Jr, T. (2002). Modulation of human lymphocyte proliferative response with aging. *Experimental gerontology*, 37(2-3), 369-387.

Références bibliographique

- Eaton, S. M., Maue, A. C., Swain, S. L., & Haynes, L. (2008). Bone marrow precursor cells from aged mice generate CD4 T cells that function well in primary and memory responses. *The Journal of Immunology*, *181*(7), 4825-4831.
- Edwards, J. C., & Cambridge, G. (2006). B-cell targeting in rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Nature Reviews Immunology*, *6*(5), 394-403.
- Effros, R. B. (2004). Replicative senescence of CD8 T cells: effect on human ageing. *Experimental gerontology*, *39*(4), 517-524.
- Effros, R. B. (2004). T cell replicative senescence pleiotropic effects on human aging. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1019*(1), 123-126.
- Egger, M., May, M., Chêne, G., Phillips, A. N., Ledergerber, B., Dabis, F., ... & ART Cohort Collaboration. (2002). Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *The Lancet*, *360*(9327), 119-129.
- Engwerda, C. R., Fox, B. S., & Handwerker, B. S. (1996). Cytokine production by T lymphocytes from young and aged mice. *The Journal of Immunology*, *156*(10), 3621-3630.
- Flynn, A. (1984) Control of in vitro lymphocyte proliferation by copper, magnesium and zinc deficiency. *J. Nutr.* *114*: 2034–2042.
- Ford, C. L., Godette, D. C., Mulatu, M. S., & Gaines, T. L. (2015). Recent HIV testing prevalence, determinants, and disparities among US older adult respondents to the behavioral risk factor surveillance system. *Sexually transmitted diseases*, *42*(8), 405.
- Fraker, P. J., & King, L. E. (2004). Reprogramming of the immune system during zinc deficiency. *Annu. Rev. Nutr.*, *24*, 277-298.
- Fraker, P. J., & Telford, W. G. (1997). A reappraisal of the role of zinc in life and death decisions of cells. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and*

Medicine, 215(3), 229-236.

- Fraker, P. J., Gershwin, M. E., Good, R. A., & Prasad, A. (1986, April). Interrelationships between zinc and immune function. In *Federation proceedings* (Vol. 45, No. 5, pp. 1474-1479).
- Fraker, P. J., King, L. E., Garvy, B. A. & Medina, C. A. (1993) The immunopathology of zinc deficiency in humans and rodents: a possible role for programmed cell death. In: *Human Nutrition: A Comprehensive Treatise* (USA)
- Fraker, P. J., King, L. E., Laakko, T., & Vollmer, T. L. (2000). The dynamic link between the integrity of the immune system and zinc status. *The Journal of nutrition*, 130(5), 1399S-1406S.
- Franceschi, C., Valensin, S., Fagnoni, F., Barbi, C., & Bonafè, M. (1999). Biomarkers of immunosenescence within an evolutionary perspective: the challenge of heterogeneity and the role of antigenic load. *Experimental gerontology*, 34(8), 911-921.
- Freeman, M. L., Mudd, J. C., Shive, C. L., Younes, S. A., Panigrahi, S., Sieg, S. F., ... & Lederman, M. M. (2016). CD8 T-cell expansion and inflammation linked to CMV coinfection in ART-treated HIV infection. *Clinical Infectious Diseases*, 62(3), 392-396.
- Garcia, G. G., & Miller, R. A. (2001). Single-cell analyses reveal two defects in peptide-specific activation of naive T cells from aged mice. *The Journal of Immunology*, 166(5), 3151-3157.
- Gatti, R. A., & Good, R. A. (1970). Aging, immunity, and malignancy. *Geriatrics*, 25(9), 158-168.
- Gebremichael, A., Levy, E. M., & Corwin, L. M. (1984). Adherent cell requirement for the effect of vitamin E on in vitro antibody synthesis. *The Journal of nutrition*, 114(7), 1297-1305.
- Ginaldi, L., Loreto, M. F., Corsi, M. P., Modesti, M., & De Martinis, M. (2001).

Immunosenescence and infectious diseases. *Microbes and Infection*, 3(10), 851-857.

➤ Ginaldi, L., Martinis, M. D., D'ostilio, A., Marini, L., Loreto, M. F., & Quaglino, D. (1999). The immune system in the elderly. *Immunologic research*, 20(3), 117-126.

➤ Goldberg, G. L., Alpdogan, Ö., Muriglan, S. J., Hammett, M. V., Milton, M. K., Eng, J. M., ... & Boyd, R. L. (2007). Enhanced immune reconstitution by sex steroid ablation following allogeneic hemopoietic stem cell transplantation. *The Journal of Immunology*, 178(11), 7473-7484.

➤ Goronzy, J. J., & Weyand, C. M. (2005). T cell development and receptor diversity during aging. *Current opinion in immunology*, 17(5), 468-475.

➤ Grant, P. M., Kitch, D., McComsey, G. A., Dube, M. P., Haubrich, R., Huang, J., ... & Brown, T. T. (2013). Low baseline CD4+ count is associated with greater bone mineral density loss after antiretroviral therapy initiation. *Clinical infectious diseases*, 57(10), 1483-1488.

➤ Gruver, A. L., Hudson, L. L., & Sempowski, G. (2007). Immunosenescence of ageing. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 211(2), 144-156.

➤ Hagen, M., & Derudder, E. (2020). Inflammation and the alteration of B-cell physiology in aging. *Gerontology*, 66(2), 105-113. <https://doi.org/10.1159/000501963>

➤ Haynes, L. (2005). The effect of aging on cognate function and development of immune memory. *Current opinion in immunology*, 17(5), 476-479.

➤ Haynes, L., & Swain, S. L. (2006). Why aging T cells fail: implications for vaccination. *Immunity*, 24(6), 663-666.

➤ Haynes, L., Eaton, S. M., Burns, E. M., Randall, T. D., & Swain, S. L. (2003). CD4 T cell memory derived from young naive cells functions well into old age, but memory generated from aged naive cells functions poorly. *Proceedings of the National Academy*

of Sciences, 100(25), 15053-15058.

- Haynes, L., Linton, P. J., Eaton, S. M., Tonkonogy, S. L., & Swain, S. L. (1999). Interleukin 2, but not other common γ chain-binding cytokines, can reverse the defect in generation of CD4 effector T cells from naive T cells of aged mice. *The Journal of experimental medicine*, 190(7), 1013-1024.
- High, K. P., Akbar, A. N., & Nikolich-Zugich, J. (2012, October). Translational research in immune senescence: assessing the relevance of current models. In *Seminars in immunology* (Vol. 24, No. 5, pp. 373-382). Academic Press.
- Hjelmberg, J., Nzietchueng, R., Kimura, M., Gardner, J. P., Bladbjerg, E. M., Christensen, K., ... & Benetos, A. (2010). Leukocyte telomere length is inversely correlated with plasma Von Willebrand factor. *Thrombosis research*, 125(6), e339-e342.
- Hobbs, M. V., Ernst, D. N., Torbett, B. E., Glasebrook, A. L., Rehse, M. A., McQuitty, D. N., ... & Weigle, W. O. (1991). Cell proliferation and cytokine production by CD4+ cells from old mice. *Journal of cellular biochemistry*, 46(4), 312-320.
- Ibs, K. H., & Rink, L. (2003). Zinc-altered immune function. *The Journal of nutrition*, 133(5), 1452S-1456S.
- Kalayjian, R. C., Landay, A., Pollard, R. B., Taub, D. D., Gross, B. H., Francis, I. R., ... & Adult AIDS Clinical Trials Group 5015 and 5113 Protocol Teams. (2003). Age-related immune dysfunction in health and in human immunodeficiency virus (HIV) disease: association of age and HIV infection with naive CD8+ cell depletion, reduced expression of CD28 on CD8+ cells, and reduced thymic volumes. *The Journal of infectious diseases*, 187(12), 1924-1933.
- Kapasi, Z. F., Murali-Krishna, K., McRae, M. L., & Ahmed, R. (2002). Defective generation but normal maintenance of memory T cells in old mice. *European journal of immunology*, 32(6), 1567-1573.

- Kaufmann, S. H. (2013). *Basiswissen Immunologie*. Springer-Verlag.p13
- King, L. E. &Fraker, P. J. (2000) Variations in the cell cycle status of lymphopoietic and myelopoietic cells created by zinc deficiency. *J. Infect. Dis.* 182(suppl. 1): S16–S22.
- King, L. E., &Fraker, P. J. (2000). Variations in the cell cycle status of lymphopoietic and myelopoietic cells created by zinc deficiency. *The Journal of infectious diseases*, 182(Supplement_1), S16-S22.
- Kirk, J. B., & Goetz, M. B. (2009). Human immunodeficiency virus in an aging population, a complication of success. *Journal of the American Geriatrics Society*, 57(11), 2129-2138.
- Kowdley, K. V., Mason, J. B., Meydani, S. N., Cornwall, S., & Grand, R. J. (1992). Vitamin E deficiency and impaired cellular immunity related to intestinal fat malabsorption. *Gastroenterology*, 102(6), 2139-2142.
- Kudlacek, S., Willvonseder, R., Stohlawetz, P., Hahn, P., &Pietschmann, P. (2000). Immunology and aging. *The Aging Male*, 3(3), 137-142.
- Lane, H. C., Masur, H., Edgar, L. C., Whalen, G., Rook, A. H., &Fauci, A. S. (1983). Abnormalities of B-cell activation and immunoregulation in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *New England Journal of Medicine*, 309(8), 453-458.
- Laurent, M., Gogly, B., Tahmasebi, F., &Paillaud, E. (2011). Les candidoses oropharyngées des personnes âgées. *Geriatr. Psychol. Neuropsychiatr. Vieil*, 9, 21-28.
- Lee, N., Shin, M. S., & Kang, I. (2012). T-cell biology in aging, with a focus on lung disease. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*, 67(3), 254-263.
- Lee, S. A., Sinclair, E., Hatano, H., Hsue, P. Y., Epling, L., Hecht, F. M., ... & Hunt, P. W. (2014). Impact of HIV on CD8+ T cell CD57 expression is distinct from that of CMV and aging. *PloS one*, 9(2), e89444.

- Leigh, B. C., Temple, M. T., & Trocki, K. F. (1993). The sexual behavior of US adults: results from a national survey. *American Journal of Public Health*, 83(10), 1400-1408.
- Lesourd, B. (2004). Modification de la réponse immune chez le sujet âgé. *Revue du rhumatisme*, 6(71), 446-454.
- Linsk, N. L. (2000). HIV among older adults: age-specific issues in prevention and treatment. *The AIDS reader*, 10(7), 430-440.
- Linton, P. J., & Dorshkind, K. (2004). Age-related changes in lymphocyte development and function. *Nature immunology*, 5(2), 133-139.
- Li-Weber, M., Giaisi, M., Treiber, M. K., & Krammer, P. H. (2002). Vitamin E inhibits IL-4 gene expression in peripheral blood T cells. *European journal of immunology*, 32(9), 2401-2408.
- Lodi, S., Phillips, A., Touloumi, G., Geskus, R., Meyer, L., Thiébaud, R., ... & Porter, K. (2011). Time from human immunodeficiency virus seroconversion to reaching CD4+ cell count thresholds < 200, < 350, and < 500 cells/mm³: assessment of need following changes in treatment guidelines. *Clinical infectious diseases*, 53(8), 817-825.
- López-Varela, S., González-Gross, M., & Marcos, A. (2002). Functional foods and the immune system: a review. *European Journal of Clinical Nutrition*, 56(3), S29-S33.
- Lustyik, G., & O'leary, J. J. (1989). Aging and the mobilization of intracellular calcium by phytohemagglutinin in human T cells. *Journal of Gerontology*, 44(2), B30-B36.
- Lydyard, P., Whelan, A., & Fanger, M. (2011). *BIOS Instant notes in immunology*. Taylor & Francis.
- Lydyard, P., Whelan, A., & Fanger, M. (2011). *BIOS Instant notes in immunology*. Taylor & Francis.
- Lyons, S. J., Gant, Z., Johnson, A. S., Hu, X., Yu, C., Jin, C., ... & Peruski, A.

- (2021). Monitoring selected national HIV prevention and care objectives by using HIV surveillance data: United States and 6 dependent areas, 2018.
- Maddur, M. S., Miossec, P., Kaveri, S. V., & Bayry, J. (2012). Th17 cells: biology, pathogenesis of autoimmune and inflammatory diseases, and therapeutic strategies. *The American journal of pathology*, *181*(1), 8-18.
 - Marko, M. G., Ahmed, T., Bunnell, S. C., Wu, D., Chung, H., Huber, B. T., & Meydani, S. N. (2007). Age-associated decline in effective immune synapse formation of CD4+ T cells is reversed by vitamin E supplementation. *The Journal of Immunology*, *178*(3), 1443-1449.
 - Martin, J., & Volberding, P. (2010). HIV and premature aging: a field still in its infancy. *Annals of internal medicine*, *153*(7), 477-479.
 - Massoud, A., & Rezaei, N. (Eds.). (2013). *Immunology of aging*. Springer Science & Business Media, p177-178-179-180-1881
 - McLeod, J. D. (2001). Apoptotic capability in ageing T cells. *Mechanisms of ageing and development*, *121*(1-3), 151-159.
 - Meydani, S. N., Han, S. N., & Hamer, D. H. (2004). Vitamin E and respiratory infection in the elderly. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1031*(1), 214-222.
 - Meydani, S. N., Meydani, M., Verdon, C. P., Shapiro, A. A., Blumberg, J. B., & Hayes, K. C. (1986). Vitamin E supplementation suppresses prostaglandin E2 synthesis and enhances the immune response of aged mice. *Mechanisms of ageing and development*, *34*(2), 191-201.
 - Morgello, S., Gensler, G., Sherman, S., Ellis, R. J., Gelman, B. B., Kolson, D. L., ... & Valdes-Sueiras, M. (2019). Frailty in medically complex individuals with chronic HIV. *Aids*, *33*(10), 1603-1611.

- Moriguchi, S. (1998). The role of vitamin E in T-cell differentiation and the decrease of cellular immunity with aging. *Biofactors*, 7(1-2), 77-86.
- Moriguchi, S., & , M. (2000). Vitamin E and immunity.
- Moulder, K., & Steward, M. W. (1989). Experimental zinc deficiency: effects on cellular responses and the affinity of humoral antibody. *Clinical and experimental immunology*, 77(2), 269.
- Naylor, K., Li, G., Vallejo, A. N., Lee, W. W., Koetz, K., Bryl, E., ... & Goronzy, J. J. (2005). The influence of age on T cell generation and TCR diversity. *The Journal of Immunology*, 174(11), 7446-7452.
- Noble, J. M., Ford, G. A., & Thomas, T. H. (1999). Effect of aging on CD11b and CD69 surface expression by vesicular insertion in human polymorphonuclear leucocytes. *Clinical Science*, 97(3), 323-329.
- Odeleye, O. E., & Watson, R. R. (1991). The potential role of vitamin E in the treatment of immunologic abnormalities during acquired immune deficiency syndrome. *Progress in food & nutrition science*, 15(1-2), 1-19.
- Önen, N. F., Overton, E. T., Seyfried, W., Stumm, E. R., Snell, M., Mondy, K., & Tebas, P. (2010). Aging and HIV infection: a comparison between older HIV-infected persons and the general population. *HIV clinical trials*, 11(2), 100-109.
- P Chou, J., & B Effros, R. (2013). T cell replicative senescence in human aging. *Current pharmaceutical design*, 19(9), 1680-1698.
- Pallast, E. G., Schouten, E. G., De Waart, F. G., Fonk, H. C., Doekes, G., von Blomberg, B. M., & Kok, F. J. (1999). Effect of 50-and 100-mg vitamin E supplements on cellular immune function in noninstitutionalized elderly persons. *The American journal of clinical nutrition*, 69(6), 1273-1281.
- Pallast, E. G., Schouten, E. G., De Waart, F. G., Fonk, H. C., Doekes, G., von

- Blomberg, B. M., & Kok, F. J. (1999). Effect of 50-and 100-mg vitamin E supplements on cellular immune function in noninstitutionalized elderly persons. *The American journal of clinical nutrition*, 69(6), 1273-1281.
- Papagno, L., Spina, C. A., Marchant, A., Salio, M., Rufer, N., Little, S., ... & Marrack, P. (2004). Immune activation and CD8+ T-cell differentiation towards senescence in HIV-1 infection. *PLoS biology*, 2(2), e20.
 - Paul, W. E. (1995). Can the immune response control HIV infection?. *Cell*, 82(2), 177-182.
 - Pawelec, G., & Larbi, A. (2008). Immunity and ageing in man: Annual Review 2006/2007. *Experimental gerontology*, 43(1), 34-38.
 - Posnett, D. N., & Yarilin, D. (2005). Amplification of autoimmune disease by infection. *Arthritis research & therapy*, 7(2), 1-11.
 - Prasad, A. S. (1998). Zinc and immunity. *Molecular and Cellular Effects of Nutrition on Disease Processes*, 63-69.
 - Prasad, A. S. (1998). Zinc and immunity. *Molecular and Cellular Effects of Nutrition on Disease Processes*, 63-69.
 - Pratt, G., Gascoyne, K., Cunningham, K., & Tunbridge, A. (2010). Human immunodeficiency virus (HIV) in older people. *Age and ageing*, 39(3), 289-294.
 - Rajagopalan, S., Winter, C. C., Wagtman, N., & Long, E. O. (1995). The Ig-related killer cell inhibitory receptor binds zinc and requires zinc for recognition of HLA-C on target cells. *The Journal of Immunology*, 155(9), 4143-4146.
 - Rasmussen, L. D., May, M. T., Kronborg, G., Larsen, C. S., Pedersen, C., Gerstoft, J., & Obel, N. (2015). Time trends for risk of severe age-related diseases in individuals with and without HIV infection in Denmark: a nationwide population-based cohort study. *The lancet HIV*, 2(7), e288-e298.

Références bibliographique

- Retornaz, F., Petit, N., Darque, A., de Decker, L., Farcet, A., Chiche, L., ... & Enel, P. (2019). Le phénotype de fragilité chez les personnes vieillissantes avec le VIH: concepts, prévention et enjeux de prise en charge. *GériatriePsycholNeuropsychiatr Vieil [Internet]*, 1.
- Sakai, S., & Moriguchi, S. (1997). Long-term feeding of high vitamin E diet improves the decreased mitogen response of rat splenic lymphocytes with aging. *Journal of nutritional science and vitaminology*, 43(1), 113-122.
- Schiffrin, E. J., Morley, J. E., Donnet-Hughes, A., & Guigoz, Y. (2010). The inflammatory status of the elderly: the intestinal contribution. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 690(1-2), 50-56.
- Schoenbaum, E. E., Hartel, D., Lo, Y., Howard, A. A., Floris-Moore, M., Arnsten, J. H., & Santoro, N. (2005). HIV infection, drug use, and onset of natural menopause. *Clinical Infectious Diseases*, 41(10), 1517-1524.
- Schouten, J., Wit, F. W., Stolte, I. G., Kootstra, N. A., van der Valk, M., Geerlings, S. E., ... & Reiss, P. (2014). Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: the AGEHIV cohort study. *Clinical Infectious Diseases*, 59(12), 1787-1797.
- Schwartz, R. H. (2005). Natural regulatory T cells and self-tolerance. *Nature immunology*, 6(4), 327-330.
- SHANKAR (1998) Zinc and immune fonction : the biological basis of altered resistance to infection *Am J Clin Nutr.* Aug ; 68(2 Suppl):447S-463S.
- Shankar, A. H., & Prasad, A. S. (1998). Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. *The American journal of clinical nutrition*, 68(2), 447S-463S .

- Shankar, A. H., & Prasad, A. S. (1998). Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. *The American journal of clinical nutrition*, 68(2), 447S-463S.
- Sharma, A., Shi, Q., Hoover, D. R., Tien, P. C., Plankey, M. W., Cohen, M. H., ... & Yin, M. T. (2019). Frailty Predicts Fractures among Women with and At-risk for HIV: Results from the Women's Interagency HIV Study. *AIDS (London, England)*, 33(3), 455.
- Simone, M. J., & Appelbaum, J. (2008). HIV in older adults. *Geriatrics (Basel, Switzerland)*, 63(12), 6-12.
- Sonnenberg, G. F., Fouser, L. A., & Artis, D. (2011). Border patrol: regulation of immunity, inflammation and tissue homeostasis at barrier surfaces by IL-22. *Nature immunology*, 12(5), 383-390.
- Sordet C, Cantagrel A, Schaefferbeke T, Sibilia J, Les complications ostéoarticulaires des déficits immunitaires primitifs. Bone and joint disease associated with primary immune deficiencies .Revue du Rhumatisme. 2005; 72:1282-1270
- Spyridopoulos, I., Martin-Ruiz, C., Hilkens, C., Yadegarfar, M. E., Isaacs, J., Jagger, C., ... & von Zglinicki, T. (2016). CMV seropositivity and T-cell senescence predict increased cardiovascular mortality in octogenarians: results from the Newcastle 85+ study. *Aging Cell*, 15(2), 389-392.
- Stone, V. E., Bounds, B. C., Muse, V. V., & Ferry, J. A. (2009). Case 29-2009: An 81-year-old man with weight loss, odynophagia, and failure to thrive. *New England Journal of Medicine*, 361(12), 1189-1198.
- Strasser, A., Sonnek, U., & Niedermüller, H. (1997). Age-related changes in plasma IgM level after SRBC-stimulation in the rat. *Archives of gerontology and*

geriatrics, 25(3), 277-284.

- Sunderkötter, C., Kalden, H., & Luger, T. A. (1997). Aging and the skin immune system. *Archives of dermatology*, 133(10), 1256-1262.
- T. Pinjon (2020). *Exercice physique et système immunitaire : bénéfices et risques*. Newsletter SSPP94 Janvier 2020
- Tamir, A., Eisenbraun, M. D., Garcia, G. G., & Miller, R. A. (2000). Age-dependent alterations in the assembly of signal transduction complexes at the site of T cell/APC interaction. *The Journal of Immunology*, 165(3), 1243-1251.
- Tamura, T., Kunimatsu, T., Yee, S. T., Igarashi, O., Utsuyama, M., Tanaka, S., ... & Nariuchi, H. (2000). Molecular mechanism of the impairment in activation signal transduction in CD4+ T cells from old mice. *International Immunology*, 12(8), 1205-1215.
- Titanji, K., Chiodi, F., Bellocco, R., Schepis, D., Osorio, L., Tassandin, C., ... & De Milito, A. (2005). Primary HIV-1 infection sets the stage for important B lymphocyte dysfunctions. *Aids*, 19(17), 1947-1955.
- Vareille, M., Kieninger, E., Edwards, M. R., & Regamey, N. (2011). The airway epithelium: soldier in the fight against respiratory viruses. *Clinical microbiology reviews*, 24(1), 210-229.
- Ward, E. G., Disch, W. B., Schensul, J. J., & Levy, J. A. (2011). Understanding low-income, minority older adult self-perceptions of HIV risk. *Journal of the Association of Nurses in AIDS Care*, 22(1), 26-37.
- Weksler, M. E., Goodhardt, M., & Szabo, P. (2002, March). The effect of age on B cell development and humoral immunity. In *Seminars in Immunopathology* (Vol. 24, No. 1, p. 35). Springer Nature BV.
- Wellinghausen, N., Martin, M., & Rink, L. (1997). Zinc inhibits

interleukin-1-dependent T cell stimulation. *European journal of immunology*, 27(10), 2529-2535.

- Weng, N. P., Akbar, A. N., & Goronzy, J. (2009). CD28⁻ T cells: their role in the age-associated decline of immune function. *Trends in immunology*, 30(7), 306-312.
- Yin, M., Dobkin, J., Brudney, K., Becker, C., Zadel, J. L., Manandhar, M., ... & Shane, E. (2005). Bone mass and mineral metabolism in HIV⁺ postmenopausal women. *Osteoporosis International*, 16(11), 1345-1352.
- Zanet, D. L., Thorne, A., Singer, J., Maan, E. J., Sattha, B., Le Campion, A., ... & CIHR Emerging Team Grant on HIV Therapy and Aging: CARMA. (2014). Association between short leukocyte telomere length and HIV infection in a cohort study: no evidence of a relationship with antiretroviral therapy. *Clinical Infectious Diseases*, 58(9), 1322-1332.
- Zazonico, R., Fernandes, G. & Good, R. A. (1981) The differential sensitivity of T cell and B cell mitogenesis to in vitro Zn deficiency. *Cell. Immunol.* 60: 203–211.
- Zhou, X., & McElhaney, J. E. (2011). Age-related changes in memory and effector T cells responding to influenza A/H3N2 and pandemic A/H1N1 strains in humans. *Vaccine*, 29(11), 2169-2177.

- [1] <https://associationiris.org/dip/cest-quoi-un-dip/>
- [2] <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-sante-du-quotidien/2648763-deficit-immunitaire-primitif-secondaire-cause-bilan-traitement/>
- [3] http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunit-e-et-vaccination/thematiques/cellules-immunes-et-organes-lymphoïdes/fiches-organes-et-tissus-lymphoïdes/la-moelle-osseuse_
(Par Katia Mayol — Dernière modification 01/03/2021 15:56)
- [4] [https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-immunodepression-19834/\(consulté le 06/06/2002\)](https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-immunodepression-19834/(consulté%20le%2006/06/2002))
- [5] <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-immunitaires/d%C3%A9ficits-immunitaires/pr%C3%A9sentation-des-d%C3%A9ficits-immunitaires>
- [6] <https://www.microbiologybook.org/French-immuno/immchapter19.htm>
- [7] <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-immunitaires/d%C3%A9ficits-immunitaires/pr%C3%A9sentation-des-d%C3%A9ficits-immunitaires> (Par James Fernandez, MD, PhD, Cleveland Clinic Lerner College of Medicine at Case Western Reserve University. Dernière modification du contenu avr. 2021)
- [8] <https://www.anses.fr/fr/content/lecalcium>.
- [9] <https://cipo-apiq.ca/immunodeficiency/immunodeficiency-secondary/>(consulté le 09/06/2022)
- [10] <http://www.db-gersite.com/GERONTO/agink/agink.html> (consulté le 09/06/2022)