

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
جامعة 8 ماي 1945 قالمة  
Université 8 Mai 1945 Guelma  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Sciences de la terre et de l'Univers



## Mémoire En Vue de l'Obtention du Diplôme de Master

Domaine : Science de la Nature et de la Vie  
Filière : Sciences Biologiques  
Spécialité/Option : Immunologie appliquée  
Département : Biologie

---

### Thème

### Immunité et vieillissement

---

Présenté par :

- AOUADI Sihem
- BOUGUETTAYA Randa
- KADI Ghada

Devant le jury composé de :

Mme BENDJEDDOU. D	Président (Pr)	Université de Guelma
Mr YOUNSSI. M	Examineur (MCB)	Université de Guelma
Mr BOUDEN.I	Encadreur (MCB)	Université de Guelma

Septembre 2020



## Remerciement

*Louange à Allah, seigneur de l'Univers, le tout puissant et miséricordieux, qui m'a inspirée et comblée de ses bienfaits. Je lui en rends grâce.*

*Que mes remerciements et ma profonde gratitude aillent à :*

- *Madame **BENDJEDOU D**, Professeur à l'université de Guelma, pour avoir bien voulu accepter la présidence de mon jury. Qu'elle trouve ici l'expression de mon profond respect.*
- *Monsieur **YOUNSSI. M**, enseignant au département de biologie, université de Guelma, pour avoir accepté de participer à mon jury.*
- *Monsieur **BOUDEN Ismail**, mon promoteur, pour l'intérêt scientifique qu'il a porté à ce travail. Il m'a guidée et fait bénéficier de ses précieux conseils tout au long de l'élaboration de ce mémoire. Qu'il soit assuré de ma reconnaissance et mon respect indéfectibles.*
- *Je voudrais également exprimer ma reconnaissance et ma gratitude à mon oncle **BOUGUETTAYA Med Tahar** pour l'aide qu'il m'a apportée dans la préparation du présent mémoire.*

*Je tiens à remercier tout particulièrement ma famille qui m'a accordé la liberté d'action et la patience nécessaire pour réaliser ce travail, de m'avoir encouragée et soutenue. Sans eux, je n'en serais pas là.*

*Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à tous les professeurs qui nous ont enseigné et qui par leurs confiances, conseils, orientations, leurs aides et surtout par leur compétence nous ont soutenu dans la poursuite de nos études.*

*Nos grands remerciements s'adressent à tout le personnel administratif et l'équipe pédagogique de l'université de 08 mai 1945 pour tous les efforts fournis afin d'obtenir une bonne formation.*

*Notre chaleur remerciement est adressé à :*

*Les biologistes de promotion 2015/2020 Spécialement « tous les étudiants de master 2 immunologie appliquée »*

*Finalement on tient à remercier toutes les personnes ayant contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce mémoire.*

**Bouguettaya Randa**

**Kadi Gahad**

**Aouadi Sihem**



## Dédicace

Je dédie ce mémoire à :

*Aux deux êtres les plus chers, Mes parents*

*A Ma mère **ZAARA**, 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 **ABDELKADER**, 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*

*A Mes sœurs : **WIDED ET CHAIMA**. Je souhaite simplement que dieu nous accorde une longue vie et une bonne santé pour que nous puissions cheminer ensemble sur la route du destin avec amour, honnêteté, sincérité, respect mutuel, solidarité, dignité comme nous enseigné nos parents*

*Mes frères : **NABIL, KAMEL, ISSAM**.*

*Et leurs femmes : **ZOUHAIRA ET SARA***

*Mes princes : **FIRAS, FADI, TAIM ALLAH, MOHAMED***

*Et ma princesse : **LAYAN TOLINE***

*Que dieu vous garde mes anges et vous donne une longue vie*

*A toute la famille : **AOUADI et ATSAMNIA***

*A mes chères amies et mes collègues d'étude : **Ghada et Randa**, dans les pires moments de ma vie, j'ai toujours pu compter sur vous, je voulais que vous sachez à quel point vos soutien a été d'une grande aide pour moi. Je vous aime mes jolies*

*A mes chères sœurs : **AJA, HADDA, CHAHINEZ**, Vous avez été pour moi durant ces années passées ensemble plus que des amis, des sœurs. Je vous aime beaucoup.*

*A toutes la promotion d'immunologie appliquée 2020*

*A tous ceux qui sont proches de mon cœur et dont je n'ai pas cité les noms au risque d'oublier quelqu'un.*

*Je dédie ce travail.*

**SIHEM**



## Dédicace

*Je dédie ce modeste travail*

*Aux êtres qui me sont le plus chers dans ma vie.*

*À la bougie, source de la lumière de ma vie, qui se fond toujours pour éclairer ma route, mon très cher père, je dédie ce modeste travail. Je te souhaite, PAPA, une longue et belle vie.*

*À la fleur qui rehausse, aromatise et égaye mes jours, et qui veillait des nuits durant, pendant toute mon enfance jusqu'à m'endormir, je dédie ce modeste travail. MAMAN, je te souhaite une vie longue et pleine de bonheur.*

*À mon frère: **OUSSAMA**.*

*À mes sœurs: **SELMA** et **MENNA**.*

*À mon petit cœur: mon neveu, le petit ange **YAAKOUB**.*

*À toute ma famille.*

*À mon très cher fiancé **RAMY**, et à toute sa famille.*

*À mon promoteur: **Mr BOUDEN Ismaïl**, pour l'encadrement judiciaire dont il m'a honorée pour la préparation du présent mémoire.*

*À tous mes enseignants. Qu'ils trouvent ici l'expression de ma profonde gratitude.*

*À vous, mes très chères sœurs, mes compléments dans le trinôme, **AOUADI SIHEM** et **KADI GHADA**, à toutes vos familles. Ensemble nous avons pu réaliser et achever ce travail; votre présence m'a été un grand support. Puisse Allah le Tout Puissant préserver notre amitié.*

*À mes chère amis **AJA**, **CHAIMA**, **RAYENE**, **HADDA** et **CHAHINEZ**. En souvenir de nos éclats de rire et des bons moments, en souvenir de tout ce qu'on a vécu ensemble, j'espère de tout mon cœur que notre amitié durera éternellement*

*À la promotion d'immunologie appliquée 2020 sans exception.*

*À tous ceux qui me sont chers.*

**RANDA**



## Dédicace

*Je m'incline devant Dieu tout puissant qui M'a ouvert la porte du savoir et M'a aidé à franchir.*

*Avec un cœur plein d'amour et de fierté je dédie ce travail:*

*À l'étoile de mon ciel qui a su mettre la lumière dans mon univers, qui m'a toujours entourée d'amour, pour me soutenir et m'encouragée durant toute ma vie et donné l'espoir de poursuivre ce chemin jusqu'au bout «ma chère mère ». Que dieu la protège.*

*À l'homme le plus généreux du monde, à celui qui a été toujours présent, qui m'a appris les valeurs de la vie, qui m'a soutenu en toutes circonstances et à celui qui m'a tout donné sans cesse, « mon cher père ». Que dieu le garde.*

*À mon époux **FARES**, qui m'a soutenu et m'a encouragé et, m'a donné les efforts je dédie ce travail et je lui souhaite une longue belle vie.*

*À mon petit frère **ASSIL**, que Dieu le protège.*

*A ma belle-mère, mon beau-père et mes sœurs **SAFA** et **MARWA**, que Dieu les protège.*

*A mes chères amies et mes collègues d'étude : **SIHEM** et **RANDA**. Dans les pires moments de ma vie, j'ai toujours pu compter sur vous, je voulais que vous sachez à quel point vos soutien a été d'une grande aide pour moi. Je vous aime mes jolies.*

*A mes chères sœurs : **AJA** et **ROMAÏSSA**. Vous avez été pour moi durant ces années passées ensemble plus que des amis, des sœurs. Je vous aime beaucoup.*

*À tous ceux qui ont participé à la réalisation de ce travail de près ou de loin.*

*À toute ma famille de près ou de loin.*

*À toutes mes amies.*

*À tous ceux qui me connaissent.*

*Et à toute la promotion Immunologie appliquée 2020/2021.*

**GHADA**

**Remerciements**

**Résumé**

**Abstract**

**الملخص**

**Liste d'abréviations**

**Liste des Figures**

**Liste des tableaux**

**Introduction.....1**

**Chapitre 01 :**

**Structure et organisation générale du système immunitaire**

**1. Cellules et autres acteurs du système immunitaire.....3**

**1.1. Acteurs de l'ante-immunité.....5**

**1.2. Acteurs de l'immunité innée.....6**

**1.2.1. Granulocytes.....6**

**1.2.2. Monocytes/macrophages.....7**

**1.2.3. Cellules dendritiques.....7**

**1.2.4. Cellules NK.....8**

**1.2.5. Cellules lymphoïdes non conventionnelles.....8**

**1.3. Acteurs de l'immunité adaptative.....8**

**2. Organes du système immunitaire.....9**

**2.1. Organes lymphoïdes primaires.....10**

2.2. Organes lymphoïdes secondaires.....	11
3. Système immunitaire en action.....	13

**Chapitre 02 :**

**Immunité innée et réaction inflammatoire**

1. Acteurs de la réponse immunitaire innée.....	15
1.1. Cellules de l'immunité innée.....	15
1.1.1. Polynucléaires.....	15
1.1.2. Phagocytes mononucléés.....	17
1.1.3. Mastocytes.....	17
1.1.4. Cellules lymphoïdes.....	18
1.2. Médiateurs solubles de l'immunité innée.....	20
1.2.1. Système du complément.....	20
1.2.2. Cytokines.....	21
1.2.3. Enzymes et peptides antimicrobiens.....	21
1.2.4. Autres médiateurs solubles.....	22
2. Mécanismes d'action de l'immunité innée.....	22
2.1. Initiation de la réaction inflammatoire.....	22
2.2. Recrutement et migration des phagocytes.....	23
2.3. Reconnaissance des signaux de danger.....	24
2.4. Mécanismes effecteurs de l'immunité innée.....	25
2.4.1. Opsonisation.....	25

2.4.2. Phagocytose.....	26
2.4.3. Dégranulation.....	26
2.4.4. Explosion oxydative.....	26
2.4.5. Nétose.....	28
2.5. Lien avec l'immunité adaptative.....	28
2.6. Réparation tissulaire et régulation de la réponse inflammatoire.....	28

### Chapitre 03 :

#### L'immunité adaptative

1. L'immunité cellulaire.....	30
1.1. Activation et polarisation des lymphocytes T.....	30
1.1.1. Activation des lymphocytes T naïfs.....	30
1.1.1.1. Premier signal : engagement du TCR.....	31
1.1.1.2. Deuxième signal : co-stimulation.....	34
1.1.1.3. Troisième signal et différenciation fonctionnelle des lymphocytes T CD4+.....	35
1.1.2. Facteurs impliqués dans la différenciation des profils de lymphocytes T CD4+.....	37
1.2. Réponse T CD8+ cytotoxique.....	38
1.2.1. Différentes étapes de la réponse T CD8+.....	39
1.2.1.1. Mise en place de la réponse primaire T CD8+ dans les organes lymphoïdes secondaires.....	39
1.2.1.2. Fonctions effectrices des CTL dans les tissus.....	41
1.2.1.3. Mise en place de la mémoire T CD8 +.....	42
2. L'immunité humorale.....	42



<b>2.1. Rencontre avec l'antigène et activation thymo-dépendante des lymphocytes B.....</b>	<b>43</b>
<b>2.1.1. Rencontre avec l'antigène.....</b>	<b>43</b>
<b>2.1.2. Interactions lymphocyte T/lymphocyte B lors des réponses thymo-dépendantes.....</b>	<b>45</b>
<b>2.1.3. Particularités moléculaires de l'activation des lymphocytes B .....</b>	<b>46</b>
<b>2.1.3.1. Stimulation par le BCR.....</b>	<b>46</b>
<b>2.1.3.2. Molécules accessoires de l'activation lymphocytaire B.....</b>	<b>48</b>
<b>2.2. Réponse thymo-indépendante des lymphocytes B.....</b>	<b>50</b>
<b>2.2.1. Antigènes T-indépendants de « type 1 » .....</b>	<b>50</b>
<b>2.2.2. Antigènes T-indépendants de « type 2 » .....</b>	<b>50</b>

## **Chapitre 04 :**

### **L'immunité muqueuse**

<b>1. Organisation du tissu muqueux MALT (Mucosae Associated Lymphoid Tissue).....</b>	<b>51</b>
<b>1.1. Barrière épithéliale.....</b>	<b>53</b>
<b>1.2. Sites inducteurs.....</b>	<b>53</b>
<b>2. Cellules immunes innées intestinales.....</b>	<b>54</b>
<b>2.1. Phagocytes.....</b>	<b>54</b>
<b>2.2. Cellules lymphoïdes innées.....</b>	<b>55</b>
<b>2.3. Lymphocytes T intra-épithéliaux ou IEL (Intra-Epithelial Lymphocytes) .....</b>	<b>56</b>
<b>2.4. Cellules dendritiques.....</b>	<b>56</b>
<b>3. Immunité adaptative intestinale.....</b>	<b>56</b>
<b>3.1. Réponse cellulaire.....</b>	<b>56</b>

**3.2. Réponse humorale.....58**

**Chapitre 05 :**

**Développement du système immunitaire à la naissance**

**1. Caractéristiques du système immunitaire des phases précoces de la vie.....61**

**1.1. Réponses immunitaires innées.....61**

**1.2. Réponses immunitaires adaptatives.....63**

**2. Réponses adaptatives cellulaires T.....64**

**3. Réponses adaptatives humorales.....65**

**Chapitre 06 :**

**Viellissement du système immunitaire**

**1. Capacités de renouvellement des cellules immunocompétentes au cours du vieillissement.....69**

**1.1. Anomalies des capacités de production de la moelle osseuse et de maturation des cellules souches hématopoïétiques au cours du vieillissement.....69**

**1.2. Involution thymique.....69**

**2. Mécanismes en jeu dans l'immunosénescence.....70**

**2.1. Vieillissement des cellules immunitaires.....70**

**2.2. Micro-ARNs.....72**

**2.3. Perturbations des voies de signalisation.....72**

**2.4. Environnement inflammatoire (inflammaging) et infectieux.....73**

<b>3. Immunité innée et vieillissement.....</b>	<b>73</b>
<b>3.1. Atteintes des barrières cutanéomuqueuses.....</b>	<b>73</b>
<b>3.2. Cellules de l'immunité innée.....</b>	<b>74</b>
<b>4. Immunité adaptative et vieillissement.....</b>	<b>77</b>
<b>4.1. Lymphocytes T et modifications de l'immunité cellulaire.....</b>	<b>77</b>
<b>4.2. Lymphocytes B et modifications de l'immunité humorale.....</b>	<b>79</b>
<b>5. Aspects clinique du vieillissement immunitaire.....</b>	<b>80</b>
<b>5.1. Immunosénescence et transplantation.....</b>	<b>80</b>
<b>5.2. Immunosénescence et vaccinations.....</b>	<b>81</b>
<b>5.3. Immunosénescence et infection.....</b>	<b>82</b>
<b>5.4. Immunosénescence et immunopathologie ou impact des maladies chroniques du sujet âgé sue l'immunité.....</b>	<b>83</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>85</b>

**Référence bibliographie**

### Résumé

Tout au long de notre vie, le système immunitaire est en constante évolution. Le nouveau-né arrive avec un système immunitaire inné et adaptatif immature qui mûrit ; il acquiert de la mémoire tout au long de la vie. Le système immunitaire décline cependant avec la vieillesse ; ainsi, la plus grande sensibilité aux infections, aux tumeurs, aux maladies auto-immunes et la moins bonne réponse vaccinale sont les caractéristiques de la réponse immunitaire des sujets âgés. Cette tranche de population présente une plus grande fréquence de comorbidités qui sont autant de facteurs aggravants de la déficience de la réponse immunitaire identifiée sous le vocable d'immunosénescence. L'immunosénescence est une altération progressive du système immunitaire liée à l'âge. Elle s'associe à des anomalies phénotypiques et fonctionnelles des cellules immunitaires touchant plus les cellules de l'immunité adaptative que les cellules de l'immunité innée. Les faits les plus marquants du vieillissement immunitaire sont des modifications des populations lymphocytaires avec accumulation de lymphocytes mémoire. Les mécanismes de cette immunosénescence sont complexes, mais dominés par l'involution thymique qui a pour conséquence une diminution du nombre et de la diversité des lymphocytes T naïfs compensée par une prolifération homéostatique des lymphocytes T périphériques naïfs et surtout mémoires.

**Mots-clés :** infection, immunité adaptative, immunité innée, Immunosénescence, réponse vaccinale.

## **Abstract**

Throughout our life, the immune system is constantly changing. The newborn arrives with an immature innate and adaptive immune system that matures; it acquires memory throughout life. The immune system, however, declines with old age; thus, the greater sensitivity to infections, tumors, autoimmune diseases and the poorer vaccine response are characteristics of the immune response in elderly subjects. This segment of the population has a greater frequency of comorbidities, which are all aggravating factors of the deficiency of the immune response identified under the term immunosénescence. Immunosenescence is a progressive deterioration of the immune system that occurs with age. It is associated with phenotypic and functional abnormalities in immune cells affecting cells of adaptive immunity more than cells of innate immunity. The most striking facts of immune aging are changes in lymphocyte populations with accumulation of memory lymphocytes. The mechanisms of this immunosenescence are complex, but dominated by thymic involution which results in a decrease in the number and diversity of naive T lymphocytes compensated by a homeostatic proliferation of naive peripheral T lymphocytes and especially memories.

**Keywords:** infection, adaptive immunity, innate immunity, Immunosenescence, vaccine response.

## ملخص

يتغير نظام المناعة لدينا مع تقدمنا في السن حيث يولد الطفل مزودا بجهاز مناعة فطري و تكيفي ينضج و يكتسب ذاكرة طوال الحياة. مع ذلك ، فإن الجهاز المناعي يفقد فعاليته مع مرور الزمن؛ وبالتالي فالحساسية الأكبر للعدوى والأورام وأمراض المناعة الذاتية واستجابة اللقاح الأقل فعالية هي من خصائص الاستجابة المناعية لدى الأشخاص المسنين. هذا القسم من الناس لديه تواتر مرتفع من الأمراض المصاحبة التي جميعها عوامل مشددة لنقص الاستجابة المناعية المحددة تحت مصطلح شيخوخة المناعة. شيخوخة المناعة هي التدهور التدريجي لجهاز المناعة الذي يحدث مع التقدم في السن. ترتبط شيخوخة المناعة بالتشوهات المظهرية والوظيفية في الخلايا المناعية التي تؤثر على خلايا المناعة التكوينية أكثر منها على خلايا المناعة الفطرية. إن أكثر الحقائق المذهلة في شيخوخة المناعة هي التغيرات في مجموعات الخلايا الليمفاوية مع تراكم الخلايا الليمفاوية ذات ذاكرة. آليات هذه الشيخوخة المناعية معقدة ، ولكن يهيمن عليها ضمور الغدة الصعترية مما يؤدي إلى انخفاض في عدد وتنوع الخلايا الليمفاوية التائية الساذجة التي يتم تعويضها بالتكاثر المتماثل للخلايا اللمفية الطرفية الساذجة وخاصة خلايا الذاكرة.

**الكلمات المفتاحية :** عدوى ، مناعة تكيفية ، مناعة فطرية ، شيخوخة مناعية ، استجابة لقاح.

<b>AC</b>	<b>AntiCorp</b>	<b>G-CSF</b>	<b>Granulocyte Colony Stimulating Factor</b>
<b>ADCC</b>	<b>Antibody Dependant Cell Cytotoxicity</b>	<b>GM-CSF</b>	<b>Granulocyte Macrophage Facteur de Stimulation des Colonies</b>
<b>ADN</b>	<b>Acide DésoxyriboNucléique</b>	<b>HEV</b>	<b>High Endothelial Venules</b>
<b>AICD</b>	<b>Activation Induced Cell Death</b>	<b>HSV2</b>	<b>Virus Herpès 2</b>
<b>APRIL</b>	<b>A PRoliferation-Inducing Ligand</b>	<b>ICAM</b>	<b>Inter Cellular Adhesion Molecules</b>
<b>ARN</b>	<b>Acide RiboNucléique</b>	<b>ICOS</b>	<b>Inducible CO Stimulator</b>
<b>BCR</b>	<b>Récepteur des Cellules B</b>	<b>IEL</b>	<b>Intra Epithelial Lymphocyte</b>
<b>BMZ</b>	<b>lymphocytes B de la Zone Marginale</b>	<b>IFN</b>	<b>Interféron</b>
<b>BPCO</b>	<b>Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive</b>	<b>Ig</b>	<b>ImmunoGlobuline</b>
<b>C3a</b>	<b>Fragment soluble 3 du Complément</b>	<b>IL</b>	<b>InterLeukine</b>
<b>C5a</b>	<b>Fragment soluble 5 du Complément</b>	<b>ILC</b>	<b>Innate Lymphoid Cell</b>
<b>CCR7</b>	<b>C-C Chemiokine Receptor type 7</b>	<b>ILF</b>	<b>Isolated Lymphoid Follicle</b>
<b>CD4</b>	<b>Cluster de Différenciation 4</b>	<b>Inkt</b>	<b>Natural Killer T cell Invariants</b>
<b>CD8</b>	<b>Cluster de Différenciation 8</b>	<b>ITAM</b>	<b>Immunoreceptor Tyrosine Activating Motif</b>
<b>CMH</b>	<b>Complexe Majeur Histocompatibilité</b>	<b>iTreg</b>	<b>T Régulateurs induits</b>
<b>CMV</b>	<b>Cyto Mégalo Virus</b>	<b>KIR</b>	<b>Killer Inhibitory Receptors</b>
<b>CPA</b>	<b>Cellule Présentatrice d'Antigènes</b>	<b>LPS</b>	<b>Lipo Poly Saccharides</b>
<b>CR2</b>	<b>Complement Receptor 2</b>	<b>LTB4</b>	<b>LeucoTriène B4</b>
<b>CRP</b>	<b>Protéine C Réactive</b>	<b>LTC</b>	<b>Lymphocytes T Cytotoxique</b>
<b>CSH</b>	<b>Cellule Souche Hématopoïétique</b>	<b>LTh</b>	<b>Lymphocytes T Helper</b>
<b>CTL</b>	<b>Cytotoxic T Lymphocytes</b>	<b>MAITs</b>	<b>Mucosal Associated Invariant T Cells</b>
<b>CTLA</b>	<b>Cytotoxic T Lymphocyte Antigen</b>	<b>MALT</b>	<b>Mucosae Associated Lymphoid Tissue</b>
<b>DAMP</b>	<b>Danger Associated Molecular Pattern</b>	<b>mDC</b>	<b>Cellule Dendritique Myéloïde</b>
<b>DC</b>	<b>Cellule Dendritique</b>	<b>MPO</b>	<b>Myéloperoxydase</b>
<b>Fab</b>	<b>Fragment AntiBody</b>	<b>mTOR</b>	<b>Mammalian Target Of Rapamycin</b>
<b>FAS</b>	<b>Fatty Acid Synthèse</b>	<b>NADPH</b>	<b>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Hydrogen</b>
<b>FC</b>	<b>Fragment Cristallisable</b>	<b>NCR</b>	<b>Natural Cytotoxicity Receptors</b>
<b>FcRn</b>	<b>Neonatal FC Receptor</b>		
<b>Foxp3</b>	<b>Forkhead box P3</b>		
<b>FRO</b>	<b>Forme Réactive de l'Oxygène</b>		
<b>GALT</b>	<b>Gut Associated Lymphoid Tissue</b>		

<b>NET</b>	<b>N</b> eutrophil <b>E</b> xtracellular <b>T</b> raps	<b>ROR<math>\gamma</math>t</b>	<b>RAR-Related Orphan Receptor gamma t</b>
<b>NK</b>	<b>N</b> atural <b>K</b> iller		
<b>NKT</b>	<b>N</b> atural <b>K</b> iller <b>T</b> cell	<b>RSV</b>	<b>R</b> espiratory <b>S</b> yncytial <b>V</b> irus
<b>NLR</b>	<b>N</b> od <b>L</b> ike <b>R</b> eceptor	<b>RTE</b>	<b>R</b> ecent <b>T</b> hymic <b>E</b> migrant
<b>NOD-like</b>	<b>N</b> ucleotide <b>O</b> ligomerization <b>D</b> omain- <b>L</b> ike	<b>SLAM</b>	<b>S</b> ignaling <b>L</b> ymphocyte <b>A</b> ctivation <b>M</b> olecule
<b>ORL</b>	<b>O</b> to- <b>R</b> hino- <b>L</b> aryngologie	<b>STAT</b>	<b>S</b> ignaling <b>T</b> ransducer and <b>A</b> ctivator of <b>T</b> ranscription
<b>PAF</b>	<b>P</b> latelet <b>A</b> ctivating <b>F</b> actor		
<b>PALS</b>	<b>P</b> eri <b>A</b> rteriolar <b>L</b> ymphoid <b>S</b> heath	<b>TCR</b>	<b>R</b> écepteur des <b>C</b> ellules <b>T</b> (T Cell Receptor).
<b>PAMP</b>	<b>P</b> athogen <b>A</b> ssociated <b>M</b> olecular <b>P</b> attern	<b>Tfh</b>	<b>L</b> ymphocyte <b>T</b> <b>CD</b> 4 <sup>+</sup> <b>F</b> olliculaires
<b>pDC</b>	<b>C</b> ellule <b>D</b> endritique <b>P</b> lasmacytoïde	<b>TGF</b>	<b>T</b> umor <b>G</b> rowth <b>F</b> actor
<b>PECAM</b>	<b>P</b> latelet <b>E</b> ndothelial <b>C</b> ell <b>A</b> dhesion <b>M</b> olecule	<b>TH</b>	<b>T</b> <b>H</b> elper
<b>pIgR</b>	<b>R</b> écepteur des <b>I</b> mmunoglobuline <b>P</b> olymérique	<b>TLR</b>	<b>T</b> oll <b>L</b> ike <b>R</b> eceptor
<b>PNn</b>	<b>P</b> olynucléaires <b>N</b> eutrophiles	<b>TNF</b>	<b>T</b> umor <b>N</b> ecrosis <b>F</b> actor
<b>PRR</b>	<b>P</b> athogen <b>R</b> ecognition <b>R</b> eceptor	<b>Treg</b>	<b>C</b> ellules <b>T</b> <b>R</b> égulatrices
<b>RLR</b>	<b>R</b> etinoic acid inducible gene 1 protein <b>L</b> ike <b>R</b> eceptor	<b>VIH</b>	<b>H</b> uman <b>I</b> mmunodeficiency <b>v</b> iruses
		<b>VRS</b>	<b>V</b> irus <b>R</b> espiratoire <b>S</b> yncytial



<b><u>Figures</u></b>	<b><u>titre</u></b>	<b><u>page</u></b>
Figure 01	Organisation générale du système immunitaire	4
Figure 02	Leucopoïèse	4
Figure 03	Localisation des organes lymphoïdes primaires et secondaires	10
Figure 04	Le système immunitaire en action	14
Figure 05	Reconnaissance de cible par cellule NK	19
Figure 06	Mécanismes cytolytiques des cellules NK	20
Figure 07	Propriétés fonctionnelles des polynucléaires neutrophiles	24
Figure 08	Principaux Toll-Like Receptors (TLR) chez l'homme, membranaires ou intracellulaires	25
Figure 09	Représentation schématique des mécanismes effecteurs utilisés par les polynucléaires neutrophiles	27
Figure 10	Représentation schématique de l'interaction entre la cellule dendritique présentatrice d'antigène et le lymphocyte T naïf lors d'une activation spécifique d'antigène	32
Figure 11	Schéma de la signalisation intra-cellulaire après reconnaissance de l'antigène par le TCR	33
Figure 12	Polarisation et fonctions des lymphocytes T CD4 +	36
Figure 13	Différenciation des LT CD8 + naïfs en LT CD8 + cytotoxiques	40

Figure 14	Le CTL est un Serial Killer	41
Figure 15	Sous-populations de cellules B	43
Figure 16	Interaction entre le lymphocyte T et le lymphocyte B dans les ganglions lymphatiques	45
Figure 17	Présentation de l'antigène par les lymphocytes B aux lymphocytes T folliculaires auxiliaires	46
Figure 18	Mécanismes de la régulation négative de la production des anticorps	48
Figure 19	Coopération entre les lymphocytes B et T	49
Figure 20	Différents tissus immunitaires associés aux muqueuses constituant le MALT (Mucosae Associated Lymphoid Tissue)	52
Figure 21	Organisation du GALT	54
Figure 22	Réponse cellulaire dans la muqueuse intestinale	57
Figure 23	Réponse humorale dans la muqueuse intestinale illustrée par le Cycle des cellules à IgA	59

<b><u>tableau</u></b>	<b><u>titre</u></b>	<b><u>page</u></b>
Tableau 01	Les principales modifications du système immunitaire avec l'âge	86



# **INTRODUCTION**



L'immunité fait référence aux mécanismes de défense d'un organisme vivant contre des agents étrangers, notamment infectieux, ou contre des agressions internes, notamment transformation tumorale, susceptibles de menacer son bon fonctionnement ou sa survie.

L'ensemble des organes et tissus, cellules et molécules qui concourent à opposer une résistance aux infections est appelé système immunitaire.

Les organes et tissus lymphoïdes sont disséminés dans l'organisme, les cellules circulent dans ces organes et entre ces organes via le sang et la lymphe.

Les cellules communiquent entre elles soit par contact direct (notion de récepteur-ligand) soit à distance par le biais de molécules sécrétées (notion de récepteur-médiateur).

L'organisme dispose de deux systèmes de défense : l'immunité innée et l'immunité adaptative.

L'immunité innée, encore appelée naturelle, correspond à une réponse constitutive d'action immédiate, non adaptative. Elle repose sur une distinction globale du soi et du non-soi. L'immunité adaptative ou acquise est apparue il y a environ 500 millions d'années chez les premiers vertébrés. Cette réponse est spécifique de l'antigène du fait que les cellules de l'immunité adaptative.

Au cours de la réponse immunitaire, il existe bien sûr une interaction étroite entre l'immunité innée et l'immunité adaptative. Les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) qui participent à la réponse innée vont également, après activation et maturation, présenter les antigènes, après dégradation en peptides, aux lymphocytes T. Par ailleurs, de nombreuses coopérations cellulaires ont lieu entre les lymphocytes B et T pour aboutir à une réponse humorale efficace et entre les lymphocytes T CD4 et CD8 pour aboutir à une réponse cellulaire efficace.

À la naissance, le système immunitaire n'est pas complètement développé et avec des capacités fonctionnelles relativement diminuées par rapport à l'adulte. Cependant, pour l'immunité acquise, les nouveau-nés possèdent certains anticorps de la mère qui ont traversé le placenta pendant la grossesse. Ces anticorps les protègent contre les infections jusqu'à ce que leur propre système immunitaire se développe complètement. Les nouveau-nés allaités reçoivent également des anticorps de leur mère par le lait maternel.

Au fur et à mesure que l'on vieillit, le système immunitaire perd de son efficacité, des façons suivantes :

- ❖ Il perd en partie sa capacité à faire la distinction entre les substances endogènes et les substances exogènes (c'est-à-dire à identifier les antigènes étrangers). Les maladies auto-immunes deviennent donc plus fréquentes.
- ❖ L'immunité innée est peu impactée par le vieillissement. L'immunité adaptative est altérée aussi bien par la diminution des cellules présentatrices d'antigène que par la diminution de la réponse. Bien que ces évolutions puissent modifier la réponse vaccinale, c'est avant tout les capacités de défense face aux infections qui sont impactées, ce qui doit inciter à la rigueur dans le suivi des vaccinations à tous les âges.
- ❖ Les cellules de système immunitaire 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.

L'objectif du présent travail est d'essayer d'expliquer, sur la base de travaux décrits dans la littérature, les phénomènes immunitaires chez l'homme au cours de sa vie, dans l'espoir d'en déceler les causes de son affaiblissement au cours du vieillissement et proposer des solutions. Comprendre ce phénomène pourrait nous permettre de cibler des voies fondamentales liées à l'âge et ainsi ouvrir de nouvelles perspectives pour prolonger la durée de vie de l'homme et aussi améliorer sa santé.



**CHAPITRE 01 :**  
**Structure et organisation générale du système immunitaire**



Le système immunitaire est constitué d'un ensemble complexe d'organes individualisés et de tissus entre lesquels circulent en permanence des cellules de l'immunité innée et de l'immunité adaptative. Cette organisation en réseau de communication confère au système immunitaire trois propriétés essentielles :

- Une importante capacité d'échange d'informations, par contacts membranaires intercellulaires ou par libération de médiateurs solubles. Ces échanges ont lieu entre des acteurs du système immunitaire (par exemple des interactions entre les cellules de l'immunité innée et celles de l'immunité adaptative), mais également avec d'autres systèmes (par exemple des échanges neuro-immuno-endocriniens).
- Un bras effecteur performant capable de protéger l'intégrité de l'organisme.
- Une forte régulation qui est cruciale pour préserver, à tout moment et à tout endroit, l'équilibre du système immunitaire ou homéostasie et garantir une réponse immunitaire adaptée.

La perturbation de l'un de ces systèmes est à l'origine de dérèglements pathologiques comme les déficits immunitaires, les maladies auto-immunes ou les états d'hypersensibilité (**Ni Choileain et Redmond, 2006**).

## **1. Cellules et autres acteurs du système immunitaire**

Certaines cellules immunocompétentes ont été reconnues comme telles depuis longtemps: les lymphocytes, les granulocytes, les monocytes/macrophages et les cellules dendritiques. Ces cellules sont issues d'un précurseur commun, la cellule souche hématopoïétique pluripotente, située dans la moelle osseuse, capable d'auto-renouvellement et de différenciation en cellules souches à plus haut niveau de différenciation puis en progéniteurs. Classiquement, les progéniteurs sont classés en deux familles (**Fig. 2**):

- Ceux qui proviennent d'une cellule souche myéloïde et donnent naissance aux granulocytes, aux monocytes/ macrophages, aux cellules dendritiques.
- Ceux qui proviennent d'une cellule souche lymphoïde et donnent naissance aux lymphocytes T, B et NK (Natural Killers), aux ILCs (Innate Lymphoid Cells), aux NKTs (Natural Killer T Cells) et aux MAITs (Mucosal Associated Invariant T Cells).

Plus récemment, un rôle dans l'immunité a été reconnu à des cellules telles que les cellules épithéliales, les cellules endothéliales ou même les plaquettes (**Schutz et Sarnow, 2006**).



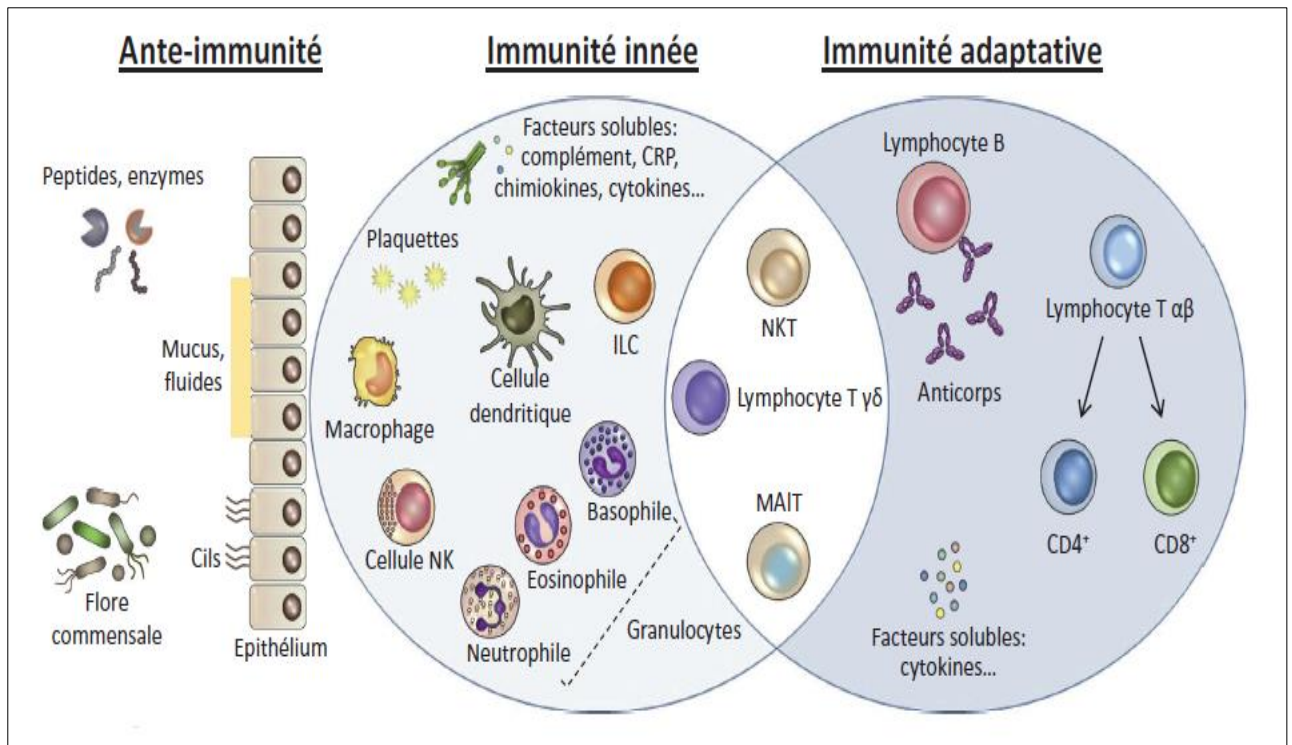


Figure 01 : Organisation générale du système immunitaire (Little *et al.*, 2005).

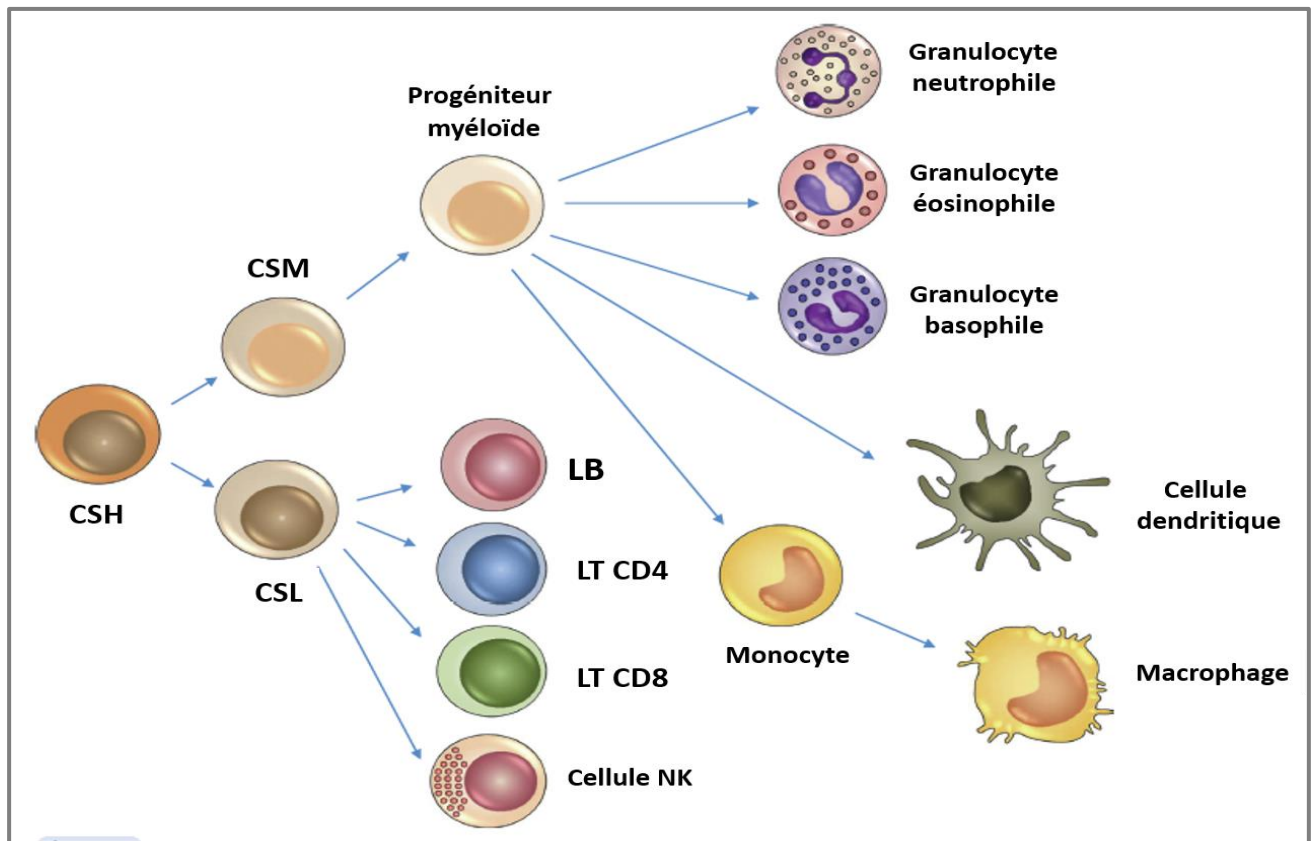


Figure 02 : Leucopoïèse (Charo et Ransohoff, 2006).

On classe habituellement les cellules immunitaires en cellules de l'immunité innée et en cellules de l'immunité adaptative (**cf. Fig. 1**). Les cellules de l'immunité innée sont capables de s'activer rapidement, mais ne mettent pas en place de réponse mémoire. Au contraire, les cellules de l'immunité adaptative s'activent avec un délai plus long, suite à la reconnaissance de leurs antigènes spécifiques, mais sont capables de mettre en place une réponse mémoire.

En plus des acteurs de type cellulaire, le système immunitaire comprend de nombreuses molécules solubles présentes dans la circulation, dans les espaces extra-cellulaires ou associées aux membranes. Parmi elles, les protéines de la phase aiguë de l'inflammation et le système du complément jouent un rôle primordial dans la défense contre les microbes. En parallèle, les cytokines constituent un extraordinaire système de communication entre les cellules, qu'elles soient immunitaires ou non. Enfin les chimiokines, qui sont des cytokines particulières, orchestrent la migration et le recrutement des cellules dans des sites spécifiques de l'organisme (**Bacchetta et al., 2005**).

### **1.1. Acteurs de l'ante-immunité**

Les cellules-barrière en contact direct avec l'environnement extérieur où les circulations sanguine et lymphatique sont, contrairement à ce que l'on pourrait penser, très actives du point de vue immunitaire. Par exemple, les cellules épithéliales, en plus de leur rôle de protection mécanique, participent à la réponse immunitaire innée car elles sont capables de sécréter des peptides antimicrobiens. Ce sont également des cellules sentinelles susceptibles de produire des cytokines et des chimiokines en présence de signaux de danger afin d'initier une réponse inflammatoire. Elles sont de plus impliquées dans la sécrétion des immunoglobulines (IgA sécrétoires notamment) ou dans leur absorption (IgG via les FcRn) (**Groothuis et Neefjes, 2005**). Ces cellules adhésives interviennent en plus activement dans la diapédèse, l'une des premières phases de l'inflammation correspondant à la migration des cellules immunitaires de la circulation sanguine vers les tissus. Dans les HEV (veinules à haut endothélium), elles ont une morphologie distincte sous forme de cellules cuboïdes assurant le passage des cellules lymphoïdes dans les organes lymphoïdes secondaires (**Litman et al., 2005**).

Enfin les plaquettes, éléments anucléés dérivant des mégacaryocytes de la moelle osseuse, présentent des similitudes avec les cellules endothéliales car elles contiennent des granules de stockage de cytokines, chimiokines et autres médiateurs solubles. Elles peuvent ainsi avoir une action pro-inflammatoire et jouer un autre rôle qu'hémostatique. Au-delà des cellules, un grand nombre de

facteurs mécaniques sont importants pour la protection de l'organisme, tels que la sécrétion de mucus ou de divers fluides qui peuvent être mis en mouvement par des épithéliums ciliés. La flore commensale joue également un rôle important afin de limiter la prolifération des agents pathogènes (Sigal, 2005).

## **1.2. Acteurs de l'immunité innée**

Parmi les cellules de l'immunité innée, les granulocytes neutrophiles, les monocytes/macrophages et les cellules dendritiques phagocytent et détruisent des éléments étrangers sur lesquels elles reconnaissent des molécules représentatives des grandes familles d'agents microbiens, les PAMPs (Pathogen Associated Recognition Pattern), mais aussi des molécules associées au stress cellulaire, les DAMPs (Danger Associated Molecular Pattern), grâce à leurs immunorécepteurs appelés PRRs (Pattern Recognition Receptors). Les lymphocytes NK font également partie de l'immunité innée et détruisent les cellules infectées par des virus ou les cellules tumorales (Guidos, 2006).

### **1.2.1. Granulocytes**

Les granulocytes se divisent en trois lignées distinctes : neutrophiles, éosinophiles et basophiles.

Les granulocytes neutrophiles sont les plus nombreux dans la circulation sanguine et sont reconnaissables par leur noyau polylobé. Ils jouent un rôle majeur dans la défense antimicrobienne et dans l'inflammation aiguë par leur fonction de cellules phagocytaires et le contenu de leurs granules cytoplasmiques (plus de 100 enzymes différentes). Sous l'effet de facteurs chimiotactiques, les granulocytes neutrophiles sont les premières cellules de l'immunité innée à être recrutées dans les tissus en cas d'infection bactérienne, où elles auront une durée de vie très brève (Lee et Sinha, 2005).

Les granulocytes éosinophiles ont un noyau bilobé et des granulations colorées spécifiquement en rouge orangé par les techniques habituellement utilisées. Ceci est dû au caractère basique des composants cytotoxiques et pro-inflammatoires qu'elles contiennent. Ces cellules sont retrouvées principalement dans les tissus et possèdent un rôle capital dans les défenses antiparasitaires et certaines réactions d'hypersensibilité (Woodland, 2005).

Les granulocytes basophiles ont un noyau bilobé peu visible du fait de l'abondance de leurs granulations métachromatiques contenant de l'histamine ainsi que des éléments très acides, cytotoxiques et pro-inflammatoires. Leur équivalent tissulaire est le mastocyte, présent en abondance dans les muqueuses, et ils ont un rôle anti-infectieux. Les basophiles et les mastocytes ont aussi un rôle important dans les hypersensibilités immédiates (**Lee et Sinha, 2005**).

### **1.2.2. Monocytes/macrophages**

Les monocytes ont également un cytoplasme granuleux contenant de nombreuses enzymes. Moins nombreux que les granulocytes, ils circulent dans le sang et adhèrent aux parois vasculaires avant de migrer dans les tissus en réponse à certains facteurs chimiotactiques, où ils s'y différencieront en macrophages. Historiquement, les macrophages tissulaires ont été désignés sous de nombreux noms en fonction des organes où ils étaient observés : cellules de Küpffer dans le foie, microglie dans le cerveau, cellules mésangiales dans le rein, ostéoclastes dans l'os. Ce sont des cellules essentiellement phagocytaires, capables de capter des éléments de tailles diverses (antigènes particuliers, macromolécules, agents microbiens, cellules ou débris cellulaires) avant de les détruire puis de les présenter aux cellules de l'immunité adaptative. Ils produisent également de nombreuses cytokines importantes à toutes les étapes de la réponse immunitaire, y compris dans la phase de réparation tissulaire (**Choudhuri et al., 2005**).

### **1.2.3. Cellules dendritiques**

Les cellules dendritiques sont localisées dans de nombreux tissus et organes dans un état immature ayant une importante capacité de capture d'antigènes. À l'inverse, lorsqu'elles quittent les tissus et migrent vers les tissus lymphoïdes, elles subissent un processus de maturation qui leur fait perdre cette capacité au profit de l'acquisition d'une propriété de présentation des antigènes aux lymphocytes T. Ce sont les Cellules présentatrices d'antigènes (CPA) les plus importantes car elles sont capables d'activer des lymphocytes T naïfs, et jouent ainsi un rôle majeur dans l'initiation de la réponse immunitaire adaptative. Il existe plusieurs types de cellules dendritiques qui possèdent des propriétés différentes (**Bisikirska et al., 2005**).

#### **1.2.4. Cellules NK**

Les lymphocytes NK ou cellules Natural Killer sont des cellules cytotoxiques localisées dans le sang et les organes lymphoïdes périphériques. Ils reconnaissent et détruisent les cellules infectées, endommagées ou ciblées par des anticorps de type IgG. Ils ont également une grande capacité de sécrétion de cytokines comme l'IFN- $\gamma$  (Lohr *et al.*, 2005).

#### **1.2.5. Cellules lymphoïdes non conventionnelles**

Ces cellules appartiennent à l'immunité innée ou sont à l'interface entre immunité innée et adaptative. Les lymphocytes T  $\gamma/\delta$  sont très proches des cellules NK, mais possèdent la particularité d'exprimer un TCR reconnaissant des ligands variés différents du CMH. Les cellules NK-T présentes dans les épithéliums et les tissus lymphoïdes reconnaissent des lipides microbiens associés à la molécule CD1 via leur TCR semi-invariant. Les MAIT (Mucosal- Associated Invariant T Cells) sont une sous-population de lymphocytes T à TCR semi-invariant localisés dans les muqueuses et possédant des propriétés antimicrobiennes. Les cellules lymphoïdes innées (ILC) sont des effecteurs tissulaires jouant un rôle important dans la défense contre les micro-organismes ainsi que dans l'homéostasie tissulaire et les phénomènes inflammatoires (Almeida *et al.*, 2005).

### **1.3. Acteurs de l'immunité adaptative**

Il s'agit principalement des lymphocytes B et T, les lymphocytes B étant responsables de la réponse immunitaire humorale (production d'anticorps) et les lymphocytes T des réponses cellulaires (auxiliaire, cytotoxique ou régulatrice).

Les lymphocytes B et les lymphocytes T ont une morphologie similaire, avec un rapport nucléo-cytoplasmique élevé sans granulation. Ils sont capables de reconnaître spécifiquement des antigènes via leurs immunorécepteurs de type BCR ou TCR. Le BCR se lie à l'antigène natif alors que le TCR se lie à des antigènes apprêtés et présentés sous forme de peptide associé aux molécules du CMH. Il existe des sous-populations fonctionnelles de lymphocytes T et B définies par leur phénotype, c'est-à-dire un ensemble de caractéristiques moléculaires membranaires, et des propriétés fonctionnelles différentes (Martin et Chan, 2006).

Par exemple, parmi les lymphocytes T, on distingue deux sous-populations majeures : les lymphocytes T auxiliaires ou helpers (Th) et les lymphocytes T cytotoxiques. Les lymphocytes T auxiliaires sécrètent des cytokines et sont responsables de l'organisation des réponses immunitaires innées et adaptatives. Les lymphocytes T cytotoxiques provoquent la mort des cellules présentant des antigènes étrangers (dans le cas d'une infection virale ou d'autres pathogènes intra-cellulaires) ou des antigènes du soi anormal en termes qualitatif et/ou quantitatif (dans le cas d'une cellule tumorale). Il existe également des lymphocytes T régulateurs exerçant des fonctions de régulation et d'inhibition des réponses immunitaires (**Edwards et Cambridge, 2006**).

Au-delà de leur rôle de précurseur des plasmocytes, cellules principalement présentes dans la moelle osseuse ayant pour fonction la production des anticorps en grande quantité et pendant une longue durée, les lymphocytes B ont également un rôle de CPA aux lymphocytes T. Cette propriété est à la base de la coopération cellulaire entre les lymphocytes T et B afin de réguler l'activation de ces derniers et ainsi la production des anticorps. Au décours des réponses immunitaires, les lymphocytes B comme les lymphocytes T donnent naissance à des cellules mémoires à durée de vie longue dont le rôle est de répondre plus efficacement à une nouvelle exposition à un antigène donné (réponse secondaire) (**Martinez-Gamboa et al., 2006**).

## **2. 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. 3**).

Le foie fœtal 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**).

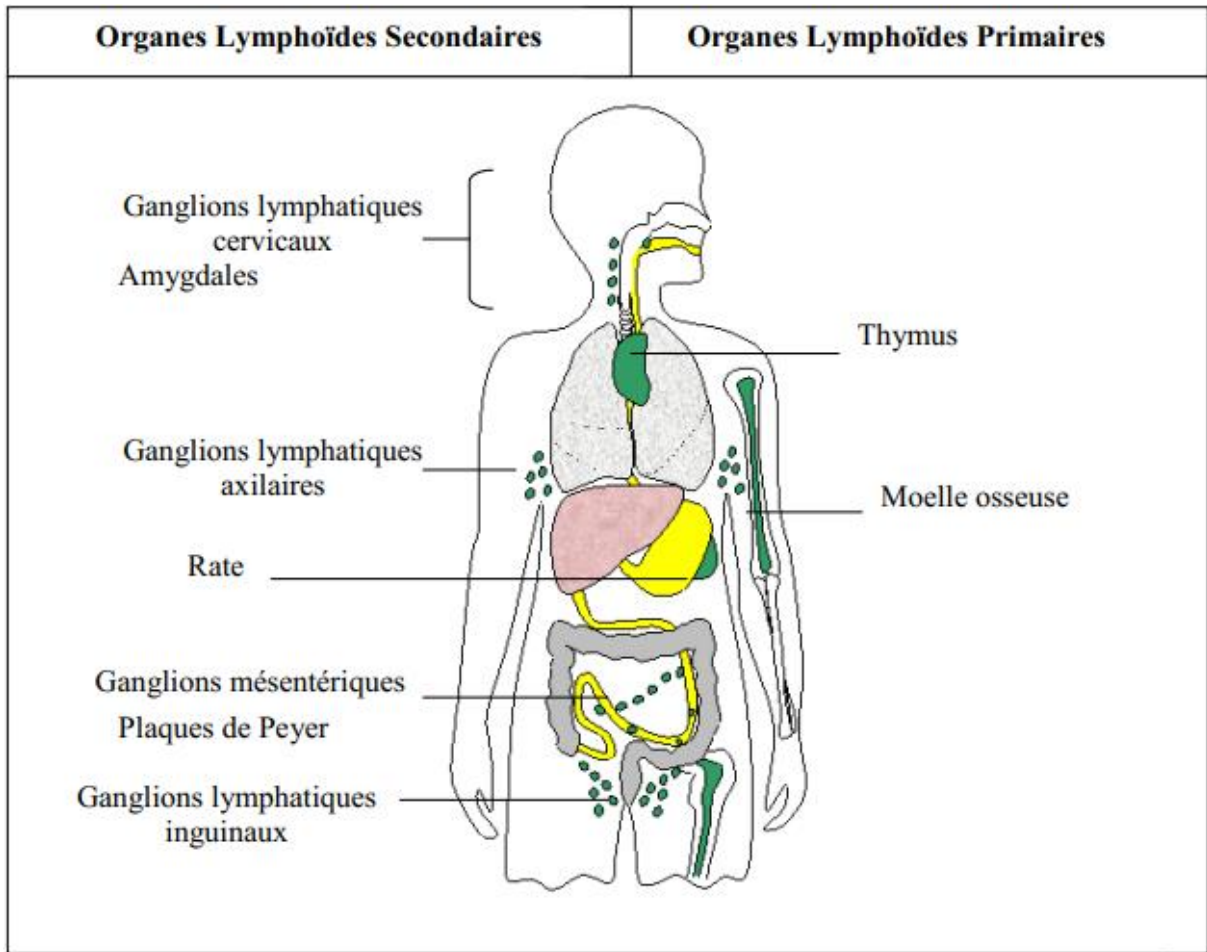


Figure 03 : Localisation des organes lymphoïdes primaires et secondaires (Bergereau, 2010).

## 2.1. 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 al.*, 2006).

Le thymus est le site de maturation et d'éducation (processus de sélection) des lymphocytes T. C'est un organe médian, bilobé, situé dans le médiastin antérieur. Sur le plan

histologique, chaque lobe thymique est organisé en unités fonctionnelles, les lobules séparés entre eux par des invaginations de la capsule appelées trabécules. Au sein de ces lobules se distinguent une zone externe, la corticale, et une zone plus centrale, la médullaire. Les précurseurs lymphoïdes provenant de la moelle osseuse pénètrent dans le thymus par des veinules post-capillaires situées au niveau de la jonction cortico-médullaire. Ils migrent ensuite vers le cortex pour se diriger vers la médullaire. Ces différentes régions ont des compositions cellulaires variées, permettant différents processus de maturation dont le but est de conserver les thymocytes ayant un TCR fonctionnel avec une capacité de reconnaissance du soi limitée. En plus des thymocytes à différents stades de développement, le thymus se compose des cellules épithéliales et des fibroblastes dans le cortex et dans la médullaire, cette dernière contenant également des macrophages et des cellules dendritiques.

Après leur étape de maturation initiale, les lymphocytes B et T quittent les organes lymphoïdes primaires sous forme de lymphocytes B naïfs ou T naïfs. Ils circulent alors en continu dans les circulations sanguine et lymphatique, à travers les organes lymphoïdes secondaires de tout l'organisme. C'est à cet endroit qu'ils pourront rencontrer leur antigène, s'activer et se différencier en cellules effectrices (**Tangye et al., 2006**).

## **2.2. Organes lymphoïdes secondaires**

Ils sont schématiquement classés en organes systémiques et organes muqueux, présentant des caractéristiques communes :

- Leur développement dépend des cellules provenant des organes lymphoïdes primaires.
- Leur développement prend lieu essentiellement après la naissance au contact des antigènes de l'environnement.
- Ils contiennent des zones où se localiseront de manière privilégiée les lymphocytes T (zone paracorticale des ganglions lymphatiques, par exemple), et les lymphocytes B (centres germinatifs appelés aussi follicules lymphoïdes).
- Dans ces structures, les HEV permettent l'entrée contrôlée des lymphocytes.

Ces organes sont le lieu de drainage et de concentration d'antigènes présents dans les tissus, la lymphe (ganglions lymphatiques), le sang (rate), ou les muqueuses (tissu lymphoïde associé aux muqueuses, MALT). En parallèle, la vascularisation des organes lymphoïdes secondaires y permet une circulation permanente des lymphocytes naïfs. Ils constituent ainsi le lieu de rencontre privilégié entre les antigènes et les différentes cellules participant à réponse immunitaire adaptative. Enfin, c'est à partir des organes lymphoïdes secondaires que les effecteurs de l'immunité adaptative, une fois



activés, sont distribués vers les tissus périphériques, via le canal lymphatique efférent, le canal thoracique puis le sang (**Edwards et al., 2006**).

Deux types d'organes lymphoïdes secondaires systémiques sont individualisés : la pulpe blanche de la rate et les ganglions lymphatiques.

La rate est l'organe lymphoïde secondaire le plus volumineux (environ 150 à 200 grammes), elle est de forme ovale et située dans l'hypocondre gauche. Elle est uniquement en relation avec la circulation sanguine, qu'elle filtre grâce à une forte vascularisation qui lui permet également d'assurer l'immunosurveillance des antigènes présents dans le sang. Au cours de la vie embryonnaire, la rate est d'abord hématopoïétique, comme le foie fœtal. Après la naissance, elle comprend une pulpe rouge (99 % de son volume) riche en macrophages servant surtout à la dégradation des hématies, et une pulpe blanche (1 % de la masse splénique) localisée autour des artéριοles et correspondant au lieu de mise en place des réponses immunitaires. La pulpe blanche est constituée de gaines lymphatiques ou PALS (pour Periarteriolar Lymphoid Sheaths) composées essentiellement de lymphocytes avec une zone centrale riche en lymphocytes T (zone T) et une zone périphérique riche en lymphocytes B (zone B). La zone B est constituée d'une part de follicules lymphoïdes primaires ou secondaires et d'autre part de la zone marginale (**Villasenor et al., 2005**).

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 hémolymphatique 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 paracorticale (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 hémolymphatique facilite les échanges entre tous les partenaires cellulaires impliqués dans la réponse immunitaire (**Schwartz, 2005**).

Les organes lymphoïdes muqueux regroupent, sous le nom de tissu lymphoïde associé aux muqueuses ou MALT (Mucosae Associated Lymphoid 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 m<sup>2</sup> (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 Yarilin, 2005**).

### **3. Système immunitaire en action**

Au cours de cette partie, nous prendrons l'exemple d'une réponse immunitaire à une infection bactérienne extra-cellulaire avec une porte d'entrée cutanée. À l'état basal, l'épiderme joue une barrière physique naturelle empêchant la pénétration de la bactérie pathogène. Cette protection est renforcée par une compétition pour les nutriments avec la flore commensale cutanée ainsi que la présence de peptides et enzymes antibactériens. Une rupture de cette barrière (coupure, piqûre...) est donc nécessaire afin que la bactérie pénètre dans l'organisme. À ce moment-là, les cellules immunitaires innées résidentes du tissu sous-cutané, macrophages et cellules dendritiques immatures, vont pouvoir reconnaître comme anormale (PAMPs et signal « danger ») la présence de ces bactéries via leurs immunorécepteurs (PRRs), les internaliser par phagocytose puis initier une réponse inflammatoire (**Fig. 4**) (**Choudhuri et al., 2005**).

La principale conséquence est une modification de la perméabilité vasculaire permettant aux cellules et aux protéines sanguines de traverser l'endothélium, en particulier les granulocytes neutrophiles jouant un rôle crucial dans l'élimination des bactéries, les immunoglobulines et le complément. En parallèle, les cellules dendritiques immatures, suite aux signaux dangers reçus, entament un processus de maturation et migrent vers les organes lymphoïdes secondaires. C'est ici qu'elles interagissent avec les cellules du système immunitaire adaptatif, les lymphocytes B et les lymphocytes T CD4+, capables de reconnaître les antigènes bactériens via leur immunorécepteur de surface. Cette interaction tripartite est indispensable afin d'engendrer une activation efficace du lymphocyte B et du lymphocyte T qui vont alors proliférer de manière clonale et donner naissance à

des lymphocytes mémoires qui joueront un rôle crucial dans le cas d'une deuxième infection. Les lymphocytes B activés générés poursuivent également leur maturation afin de devenir des plasmocytes, cellules productrices d'anticorps dirigés contre les protéines bactériennes qui diffuseront dans l'ensemble de l'organisme via la circulation sanguine. Au niveau du site de l'infection, ces anticorps auront la capacité de détruire directement les bactéries par activation du complément ou bien de favoriser leur phagocytose par les macrophages. Une fois l'ensemble des bactéries éliminé, un certain nombre de processus permettent la réparation tissulaire, étape importante afin que l'intégrité de l'épithélium soit retrouvée et sa protection restaurée (Posnett et Yarinin., 2005).

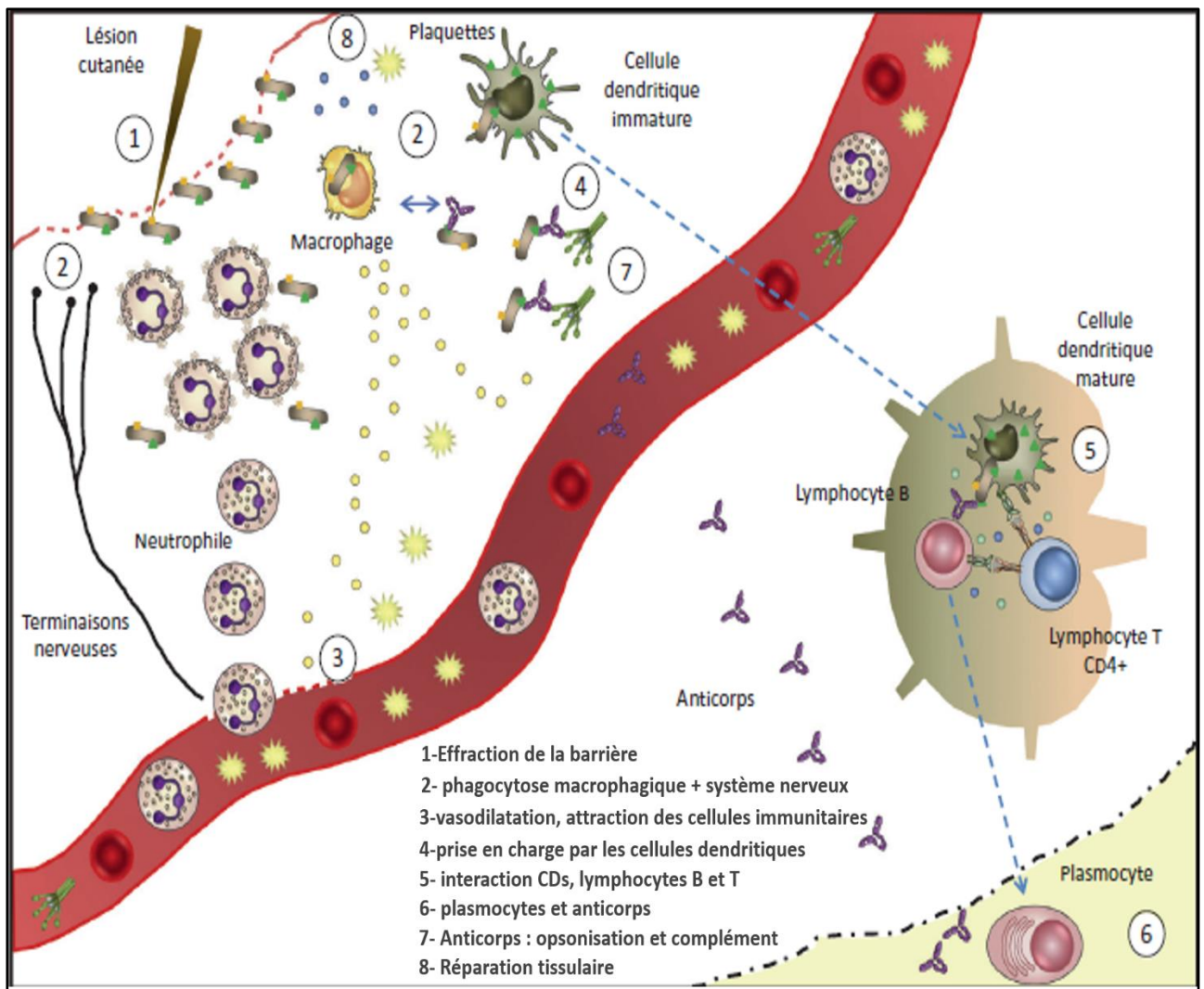


Figure 04 : Le système immunitaire en action (Martin et al., 2005)



**CHAPITRE 02 :**  
**Immunité innée et réaction inflammatoire**



La réponse immunitaire innée est la première réponse mise en place par l'organisme suite à une agression (invasion microbienne, lésion tissulaire, brûlure physique ou chimique...). Elle permet une réponse rapide et efficace sur un grand nombre de pathogènes. De plus, elle joue un rôle majeur dans la mise en place des réponses immunitaires adaptatives et les processus de réparation tissulaire (cicatrisation). Cette réponse innée prend place immédiatement au lieu de l'agression aussi bien dans les tissus que dans le sang pour une efficacité optimale. Contrairement à l'immunité adaptative, la réponse innée n'est pas spécifique d'un antigène précis, et n'est pas douée de mémoire (**Codogno, 2004**).

La majorité des cellules de l'immunité innée sont d'origine myéloïde. Il s'agit des polynucléaires ou granulocytes et des phagocytes mononucléés (monocytes, macrophages, et cellules dendritiques). Il existe également des cellules d'origine lymphoïde comme les cellules Natural Killer (NK), les Innate Lymphoid Cells (ILC) ou les cellules dendritiques plasmacytoïdes (**Gomes et Dikic, 2014**).

Dans le présent chapitre, après une brève présentation des acteurs cellulaires et moléculaires qui vont intervenir, nous décrirons en détail les étapes et les mécanismes de la réponse immunitaire innée, de la détection d'une menace à la résolution de l'inflammation.

## **1. Acteurs de la réponse immunitaire innée**

### **1.1. Cellules de l'immunité innée**

#### **1.1.1. Polynucléaires**

Les polynucléaires neutrophiles sont les premières cellules recrutées lors de l'introduction d'un agent pathogène dans l'organisme. Ils sont un des pivots de l'immunité innée en constituant un puissant système de défense contre les agents pathogènes, principalement les bactéries et les champignons, mais aussi contre des cellules ou des molécules endogènes altérées. Les activités microbicides et cytotoxiques des polynucléaires neutrophiles dépendent de mécanismes très intriqués comprenant la libération d'enzymes protéolytiques, la production rapide de formes réactives de l'oxygène, la phagocytose et la nétose. En plus de leurs fonctions antimicrobiennes, ils participent à la régulation des réponses immunitaires innées et adaptatives ainsi qu'à l'homéostasie tissulaire. Les polynucléaires neutrophiles activés par un agent pathogène sont le plus souvent bénéfiques à l'organisme en participant à son élimination. Cependant, leur activation excessive, prolongée ou se déroulant dans un site inapproprié, peut conduire à des lésions tissulaires sévères, impliquées dans la

physiopathologie de nombreuses maladies inflammatoires aiguës ou chroniques (**Deretic et al., 2013**).

Les polynucléaires neutrophiles sont produits dans la moelle osseuse sous l'influence de l'environnement stromal et de facteurs de croissance comme le GM-CSF (Granulocyte Monocyte-Colony Stimulating Factor) et du G-CSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor). Les polynucléaires aux différents stades de maturation présents dans la moelle osseuse constituent une réserve rapidement mobilisable en cas d'infection. Après leur maturation médullaire, les polynucléaires quittent la moelle osseuse et passent dans la circulation sanguine. Chez l'adulte sain, les polynucléaires neutrophiles représentent la majorité des globules blancs circulants. Une diminution du nombre de polynucléaires neutrophiles circulants (neutropénie) expose à un risque infectieux. Leur demi-vie dans le sang est généralement brève (quelques heures à quelques jours). Une migration rapide et massive des polynucléaires neutrophiles du sang circulant vers un tissu peut survenir en cas d'apparition d'un foyer inflammatoire où ces cellules exercent leur rôle puis meurent. De plus, en l'absence de stimulus inflammatoire, ils meurent spontanément par apoptose en moins de 3 jours et peuvent être phagocytés par les macrophages, évitant ainsi la libération de leur contenu toxique (**Mintern et al., 2015**).

Les polynucléaires éosinophiles sont beaucoup moins nombreux dans le sang; ils représentent avec les polynucléaires basophiles respectivement 2 % et 1 % des globules blancs. Ils peuvent également migrer du sang vers les tissus pour y exercer leurs fonctions. Les polynucléaires éosinophiles sont essentiellement des cellules pro-inflammatoires qui peuvent libérer leurs granulations spécifiques cytotoxiques à bas bruit ou en réponse à un stimulant. Ils sont recrutés sur les lieux de l'inflammation en particulier par l'éotaxine-1 (CCL11) et l'IL-5. Ils jouent un rôle important dans la réponse antiparasitaire, mais contribuent également à des pathologies allergiques chroniques comme l'asthme ou l'œsophagite à éosinophiles (**Akira et al., 2006**).

Les polynucléaires basophiles ont un noyau bilobé et un cytoplasme riche en granulations. Ils deviennent matures dans la moelle osseuse puis migrent dans le sang. Ils migrent vers les tissus dans certaines conditions pathologiques comme les allergies et les parasitoses où, malgré leur très faible nombre, ils jouent un rôle central en conjonction avec les mastocytes tissulaires (**Akira et al., 2006**).

### **1.1.2. Phagocytes mononucléés**

Les monocytes/macrophages comme les polynucléaires neutrophiles, les monocytes sont des cellules sanguines circulantes qui seront recrutées au site d'infection où ils pourront reconnaître et phagocyter les agents pathogènes.

Dans les tissus, les monocytes recrutés se différencient en macrophages avec une durée de vie beaucoup plus longue que les polynucléaires neutrophiles. Ces macrophages peuvent également se différencier en cellules spécialisées résidant dans le tissu conjonctif de nombreux organes (cellules de Kupffer pour le foie, microglie pour le SNC, macrophages alvéolaires pour les poumons). Les macrophages font partie des « cellules sentinelles » tissulaires et expriment des centaines de molécules leur permettant de scruter leur environnement, l'état des tissus adjacents (normal, apoptotique, altéré, nécrotique...), les métabolites (oxygène, glucose, pH...), les lipoprotéines (LDL, HDL...), les immunoglobulines, les molécules du complément, les cytokines (récepteur IFN- $\gamma$ ) et les microorganismes infectieux (**Joubert *et al.*, 2011**).

La principale fonction des monocytes et macrophages est la phagocytose et la sécrétion de cytokines qui peuvent activer ou diminuer l'inflammation selon le sous-type et l'état d'activation de la cellule. Ils participent également, par leur fonction de « nettoyage » des débris et des cellules mortes, aux mécanismes de résolution de l'inflammation et à l'homéostasie tissulaire. En conditions inflammatoires les monocytes peuvent également se différencier en cellules dendritiques (**Feng *et al.*, 2014**).

Les cellules dendritiques sont un autre type de « cellules sentinelles » des tissus qui constituent un pont essentiel entre l'immunité innée et l'immunité adaptative. En effet, ce sont les principales CPA aux lymphocytes T. Elles produisent de très nombreuses cytokines de la réponse inflammatoire (**Feng *et al.*, 2014**).

### **1.1.3. Mastocytes**

Les mastocytes sont des cellules exclusivement tissulaires très riches en granulations. Elles sont issues de la moelle osseuse et terminent leur maturation dans les tissus où elles peuvent se multiplier et séjourner plusieurs mois. Elles sont particulièrement nombreuses dans la peau et les muqueuses. Elles ont la particularité de pouvoir libérer par dégranulation très rapidement de grandes quantités de médiateurs inflammatoires (en particulier l'histamine) en réponse à de nombreux stimulants. Elles ont un rôle crucial dans le déclenchement, l'entretien et la régulation des réponses

immunitaires innées, mais participent également à la réponse immunitaire adaptative. Elles sont au centre des mécanismes de l'hypersensibilité immédiate et des réponses antiparasitaires (**Glasser et al., 2009**).

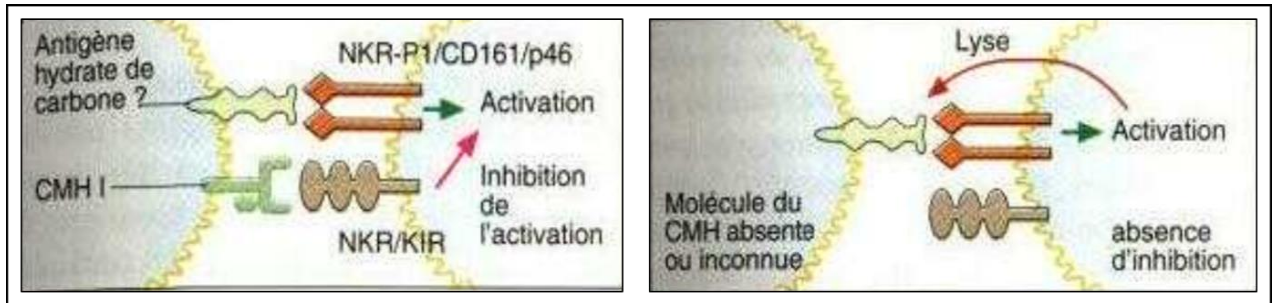
#### **1.1.4. Cellules lymphoïdes**

Les lymphocytes Natural Killer (NK) représentent environ 15 p. 100 des lymphocytes du sang. Ils sont capables de tuer des cellules étrangères, cancéreuses ou infectées par un virus, sans activation ni immunisation préalable (**Smyth et al., 2002**).

Bien que déjà détectables dans le foie fœtal, les cellules NK sont majoritairement produites dans le thymus et la moelle osseuse. Elles sont dérivées de précurseurs communs des cellules NK et des cellules T qui expriment les marqueurs « associés aux cellules souches » CD34 et CD33, ainsi que les marqueurs de cellules T CD7 et en partie aussi CD2 et CD5. Les cellules NK matures expriment le récepteur de faible affinité de l'IgG (CD 16) ainsi que la molécule d'adhésion CD56; l'activité de ces cellules est contrôlée par des interférons ainsi que l'IL-12. Les cellules NK portent des récepteurs activateurs et des récepteurs inhibiteurs (**Fig. 5**) (**Burmester et Pezzutto, 2000**).

- Les récepteurs activateurs ne sont que partiellement caractérisés. Certains appartiennent à la superfamille des lectines de type C, par exemple la protéine NKR-P1 de la souris ou les protéines humaines CD161 et P46. Ils permettent le contact avec les cellules cibles mais leur ligand reste inconnu.
- Les récepteurs inhibiteurs (killer Inhibitory Receptors, KIR) appartiennent à la superfamille des immunoglobulines et reconnaissent les molécules du CMH de classe I. Tandis que les récepteurs responsables de l'interaction, mentionnés plus haut, déclenchent l'activité cytotoxique de la cellule NK, les KIR inhibent la lyse de la cellule cible. Les cellules normales se protègent donc de l'action des cellules NK par l'expression de molécules du CMH (« express yourself or die! »). Cette inhibition est levée quand les cellules expriment des molécules du CMH I étrangères ou perdent leur expression, ce qui est observé dans un grand nombre de tumeurs. Certaines infections virales peuvent également diminuer l'expression des molécules du CMH. De plus, des peptides viraux peuvent empêcher l'interaction des molécules du CMH avec les KIR (**Burmester et Pezzutto, 2000**).





**Figure 05:** Reconnaissance de cible par cellule NK (Burmester et Pezzutto, 2000).

Les cellules NK utilisent divers mécanismes cytolytiques (**Fig. 06**):

- Si les cellules cibles expriment des récepteurs de l'apoptose tels que CD95 (Fas/APO-1), une lyse sans sécrétion de facteurs cytolytiques peut avoir lieu. L'interaction de CD95 avec ces ligands sur les cellules NK induit une forme de « suicide » cellulaire, également appelé mort cellulaire programmée ou apoptose. Par ailleurs, les CTL activées expriment le ligand de Fas/APO-1 à plus forte densité (Screpanti *et al.*, 2001).
- Le mécanisme dominant de cytolysse par les cellules NK implique le relargage de granules lytiques: ces dernières contiennent la perforine, une protéine formant des pores dans les membranes de la cellule cible, ainsi que le granzyme, un groupe de diverses protéases. Ces protéases pénètrent dans le cytoplasme de la cellule par endocytose. En présence de perforine. Le granzyme B atteint le noyau où il peut activer des caspases (des protéines favorisant l'apoptose) (Topham *et al.*, 2009).
- Les cellules NK peuvent aussi tuer des cellules chargées d'anticorps. Dans ce cas, l'interaction des anticorps avec le récepteur Fc des cellules NK (CD 16) déclenche le programme cytolytique (antibody-dépendent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) (Mace *et al.*, 2014).

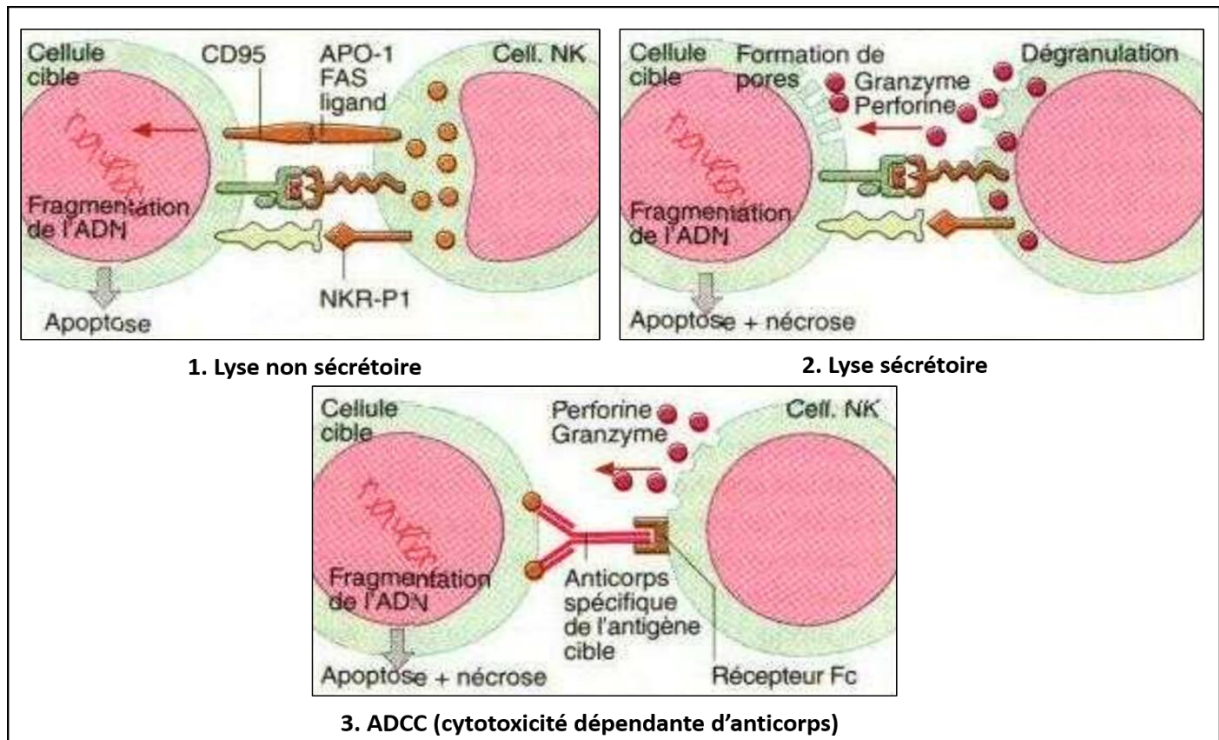


Figure 06: Mécanismes cytolytiques des cellules NK (Burmester et Pezzutto, 2000).

Les cellules lymphoïdes innées (ILC) sont de découverte relativement récente. Elles ont des propriétés de sécrétion cytokinique proches des lymphocytes T, mais n'expriment pas de récepteur de type TCR. Elles sont réparties en trois groupes selon les cytokines produites, les ILC1, ILC2 et ILC3. Leur rôle est probablement précoce et important lors des réponses tissulaires (Carroll et Holers, 2005).

## 1.2. Médiateurs solubles de l'immunité innée

De très nombreux médiateurs circulants issus des cellules immunitaires et des cellules tissulaires environnantes participent à l'initiation, la pérennisation puis la régulation de la réponse inflammatoire et de l'immunité innée. Les principaux sont les suivants (Gaignier, 2014).

### 1.2.1. Système du complément

C'est un ensemble de protéines majoritairement circulantes. Elles représentent environ 5 % de l'ensemble des protéines plasmatiques. Le système du complément peut être activé par trois voies

d'activation complémentaires convergeant vers la formation d'un complexe d'attaque membranaire responsable de la lyse des micro-organismes infectieux. De plus, de nombreux produits de clivage des protéines du complément sont actifs dans l'immunité innée (l'opsonine C3b, les anaphylatoxines C3a et C5a) (Falgarone *et al.*, 2005).

### 1.2.2. Cytokines

Les cytokines sont des médiateurs solubles ou membranaires assurant la communication entre les cellules. Au cours de la réponse innée, toutes les cellules immunitaires ainsi que les cellules épithéliales et endothéliales peuvent produire des cytokines. On distingue principalement:

- Les cytokines pro-inflammatoires comme le TNF, l'IL-1, l'IL-6, l'IL-12, les IFN $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ , l'IL-15.
- Les cytokines chimio-attractantes (chimiokines) comme CXCL8 (IL-8).
- Les cytokines régulatrices de l'inflammation comme l'IL-10 ou le TGF $\beta$ .

Il est important de noter que même si la production de cytokines par les polynucléaires neutrophiles est inférieure à celle des monocytes ou des macrophages, ce sont les premières cellules infiltrant massivement le foyer inflammatoire, et leur production locale de cytokines peut être déterminante à ce stade précoce de la réponse immunitaire innée.

Les cibles de ces cytokines de l'immunité innée sont les cellules de l'immunité innée elles-mêmes (auto-entretien et régulation de l'inflammation), mais aussi des organes comme le foie (synthèse des protéines de la phase aiguë comme la CRP), l'hypothalamus (induction de la fièvre) ou les cellules endothéliales (activation de la coagulation) (Naugler et Karin, 2008).

### 1.2.3. Enzymes et peptides antimicrobiens

Les polynucléaires et les mastocytes peuvent libérer rapidement par exocytose granulaire des protéines aux propriétés antimicrobiennes et inflammatoires. Ces protéines peuvent être directement antimicrobiennes (protéases, myéloperoxidase...), agir indirectement en séquestrant des nutriments essentiels aux microbes (lactoferrine) et participer à la réponse inflammatoire en dégradant la matrice extra-cellulaire (élastase, métallo protéases) (Catherinot *et al.*, 2005).

#### **1.2.4. Autres médiateurs solubles**

Les médiateurs lipidiques de l'inflammation sont produits de novo à partir des phospholipides des membranes cellulaires par les cellules de l'immunité innée en réponse à leur activation. Ils comprennent en particulier des leucotriènes, des prostaglandines, et le Platelet Activating Factor (PAF). Leurs effets sont très divers et s'exercent sur un grand nombre de types cellulaires. Ils contribuent entre autres à l'activation de l'endothélium, au recrutement des cellules (chimiotactisme) et à la nociception (**Galli *et al.*, 2009**).

L'histamine est libérée lors de la dégranulation des mastocytes et des polynucléaires basophiles. Elle provoque entre autres une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité capillaire facilitant le recrutement de cellules circulantes (**Garlanda *et al.*, 2012**).

La substance P est un neuropeptide produit entre autres par les mastocytes et un des médiateurs responsables du signal de douleur (**Garlanda *et al.*, 2012**).

## **2. Mécanismes d'action de l'immunité innée**

### **2.1. Initiation de la réaction inflammatoire**

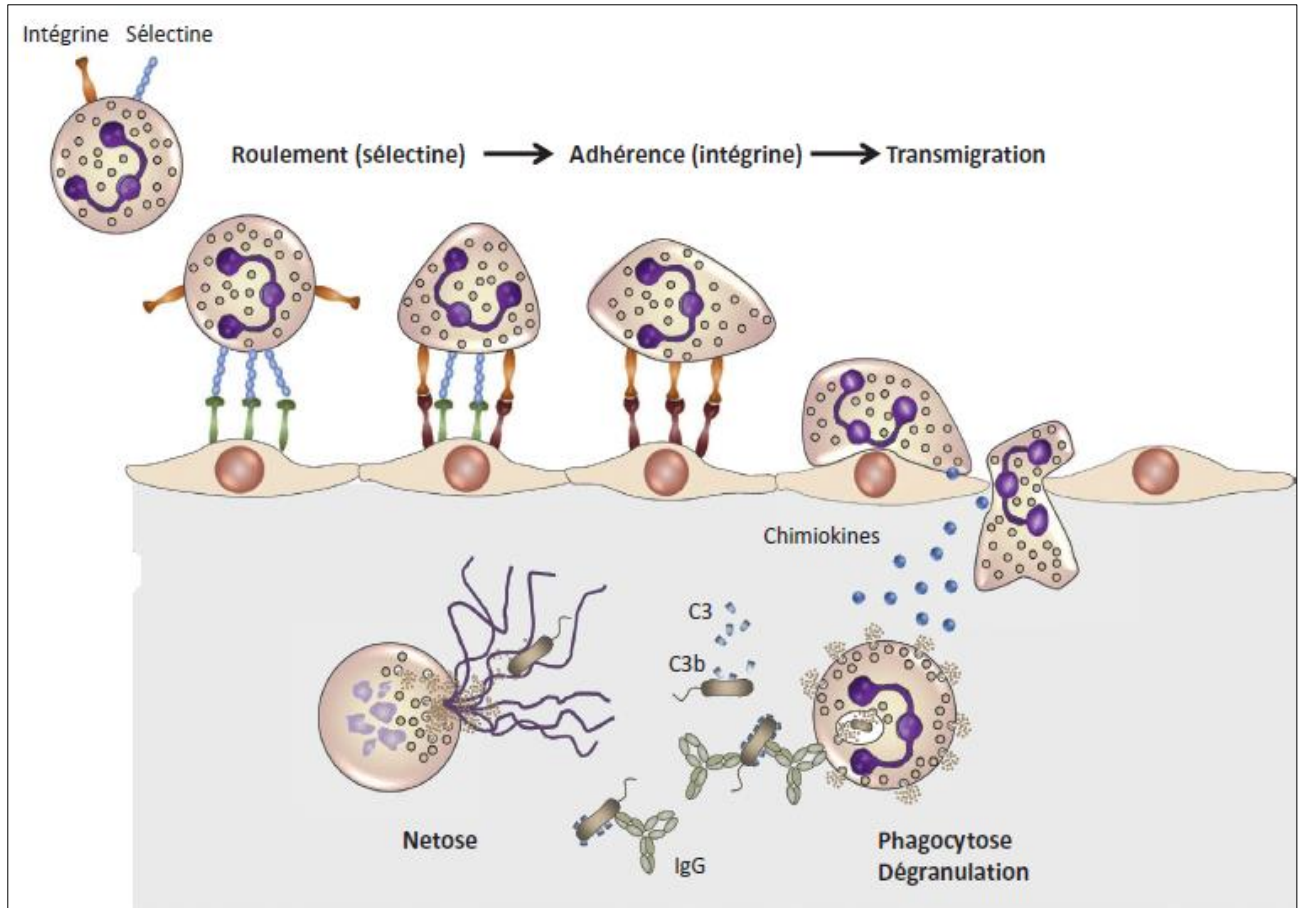
Les épithéliums continus de la peau et des tractus digestif, respiratoire et urogénital constituent des barrières physiques et chimiques (pH, enzymes, protéines antimicrobiennes) contre les infections. Quand ces barrières sont compromises, les tissus lésés et/ou les micro-organismes vont activer la réponse inflammatoire via des signaux de danger. Les signaux de danger (microorganismes, produits de dégradation tissulaire, cytokines pro-inflammatoires...) vont activer les cellules résidentes des tissus, notamment les mastocytes et les macrophages. Ceux-ci vont sécréter des substances (histamine, TNF $\alpha$ ...) qui vont activer les cellules endothéliales (expression de molécules d'adhérence), augmenter la perméabilité vasculaire et provoquer une vasodilatation. Ce processus permet de faciliter le recrutement des cellules immunitaires circulantes depuis le sang vers les tissus (diapédèse). Cliniquement, cette activation va se traduire par les 4 signes cardinaux de l'inflammation : rougeur, chaleur, douleur, tuméfaction (œdème) (**Falgarone *et al.*, 2015**).

## **2.2. Recrutement et migration des phagocytes**

Les polynucléaires neutrophiles et les monocytes/macrophages sont des cellules mobiles capables de migrer très rapidement de façon orientée vers un site infectieux ou inflammatoire (**Fig. 7**). Cette migration se fait sous l'influence d'un gradient de concentration de molécules chimio-attractantes émises par l'agent pathogène ou induites par celui-ci. Des récepteurs pour ces molécules, présents à la surface des polynucléaires neutrophiles ou des monocytes/macrophages, induisent une migration orientée dans le sens du gradient (chimiotactisme). Les principaux facteurs chimio-attractants sont des dérivés des protéines bactériennes (comme les N-formyl peptides), des facteurs lipidiques (comme le PAF ou le leucotriène B4 [LTB4]), les anaphylatoxines issues du complément et, enfin, des chimiokines (comme CXCL8) (**Lopes *et al.*, 2015**).

Sous l'influence de ces différents stimuli provenant de foyers inflammatoires, les cellules circulantes peuvent adhérer aux cellules endothéliales des vaisseaux, se glisser entre celles-ci par diapédèse et se diriger de façon orientée vers leur cible tissulaire. Cette migration dépend de molécules d'adhérence exprimées d'une part par les cellules circulantes, et d'autre part par les cellules endothéliales. Les premières cellules à migrer vers les foyers infectieux sont les polynucléaires neutrophiles. La première étape de cette migration fait intervenir une adhérence réversible aux cellules endothéliales par l'intermédiaire de molécules de la famille des sélectines, principalement les E- et P-sélectines (CD62E et CD62P) à la surface des cellules endothéliales activées et la L-sélectine à la surface des polynucléaires neutrophiles. Ceci induit un ralentissement du flux des polynucléaires neutrophiles et initie la phase dite de roulement à la surface de l'endothélium activé. Les liaisons avec les protéines d'adhérence ainsi que le contact avec les chimiokines fixées à l'endothélium vont permettre l'activation des intégrines de surface du polynucléaire, en particulier la  $\beta$ 2-intégrine CD11b/CD18. Les  $\beta$ 2-intégrines se lient aux molécules d'adhérence ICAM (Inter-Cellular Adhesion Molecules) exprimées à la surface des cellules endothéliales. Cette liaison est irréversible et provoque l'arrêt des cellules et leur immobilisation sur l'endothélium inflammatoire. Les cellules immobilisées peuvent ensuite traverser la paroi vasculaire vers le foyer inflammatoire (diapédèse). Cette diapédèse est active et fait intervenir en particulier la contraction réversible des cellules endothéliales et un grand nombre de molécules d'adhérence, comme les PECAMs (Platelet-Endothelial Cell Adhesion Molecules).

Les monocytes gagnent les tissus quelques heures après les polynucléaires neutrophiles par des mécanismes très similaires (**Alirezaei *et al.*, 2009**).

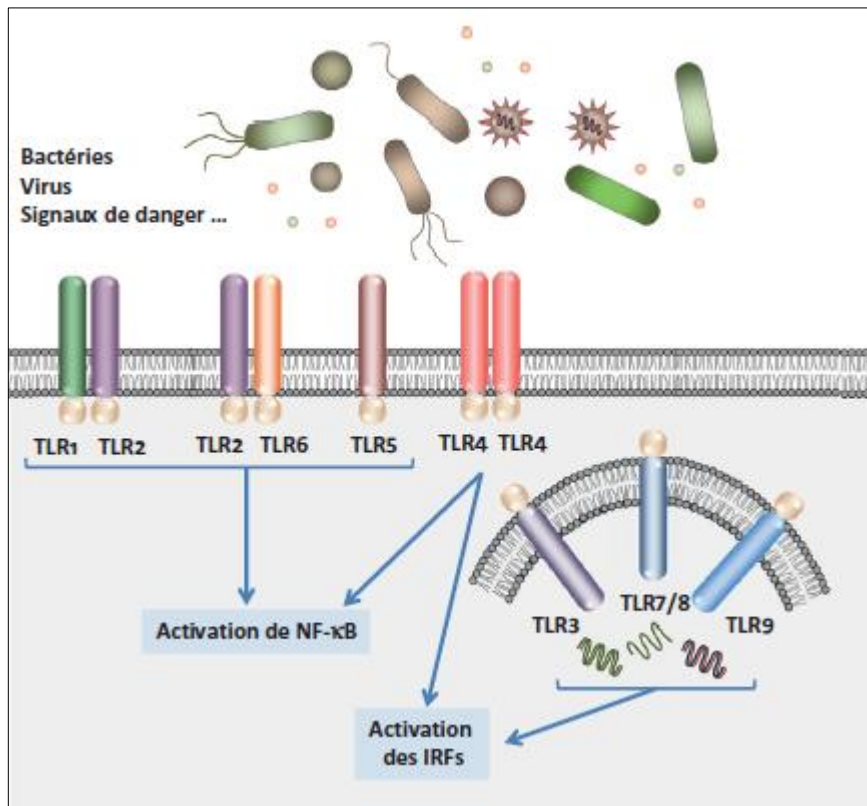


**Figure 07** : Propriétés fonctionnelles des polynucléaires neutrophiles (Hoebe *et al.*, 2004).

### 2.3. Reconnaissance des signaux de danger

Arrivés au contact de l'agent pathogène, les polynucléaires neutrophiles et les monocytes reconnaissent leur cible grâce à des récepteurs de reconnaissance de motifs, les PRRs, qui se lient à des motifs moléculaires conservés au cours de l'évolution des micro-organismes, les PAMPs. Les PRRs peuvent aussi reconnaître des molécules libérées par les cellules endommagées ou nécrotiques en dehors de toute infection, les DAMPs. Il existe plusieurs familles de PRRs : certains sont membranaires (membranes plasmique et endosomale) comme les TLRs (Toll-like Receptors), d'autres cytoplasmiques comme les NLRs (NOD-Like Receptors). Les PRRs reconnaissent des motifs différents selon leur type (Takeda et Akira, 2005). Par exemple, TLR4 reconnaît les LipoPolySaccharides (LPS) des bactéries Gram négatives, TLR2 reconnaît les peptidoglycanes des bactéries Gram positives et TLR7 reconnaît les ARN viraux (Fig. 08). Leur engagement active de

multiples mécanismes aboutissant à l'amplification de la réponse inflammatoire, à la stimulation de la bactéricidie, à la régulation de la migration et à l'apoptose (Huet *et al.*, 2004).



**Figure 08 :** Principaux Toll-Like Receptors (TLR) chez l'homme, membranaires ou intracellulaires (Yang *et al.*, 2005).

## 2.4. Mécanismes effecteurs de l'immunité innée

### 2.4.1. Opsonisation

La fixation des polynucléaires neutrophiles et des monocytes/macrophages à leur cible est facilitée si cette dernière est opsonisée (litt. « Rendue appétissante ») par des immunoglobulines (particulièrement IgG1 et IgG3) ou des protéines du complément (principalement C3b) (**Fig. 9**). Les molécules douées de cette propriété sont appelées opsonines.

Les immunoglobulines se fixent de façon spécifique sur les épitopes de l'agent pathogène par leurs fragments Fab et sur les récepteurs cellulaires aux immunoglobulines par leur fragment Fc. Les polynucléaires neutrophiles expriment constitutivement deux récepteurs Fc $\gamma$  de faible affinité, CD32a

(FcγRIIa) et CD16b (FcγRIIIb), tandis que les monocytes expriment CD64 (FcγRI, forte affinité), CD32a et CD16a (FcγRIIIa, faible affinité).

Les protéines provenant de l'activation du complément, notamment C3b et C3bi, se déposent à la surface de l'agent pathogène et se lient aux récepteurs CR1 (CD35), CR2 (CD21), CR3 (CD11b/CD18) et CR4 (CD11c/CD18) des cellules immunitaires (**Ishii *et al.*, 2006**).

#### **2.4.2. Phagocytose**

La reconnaissance et l'adhérence à la cible sont le plus souvent suivies par l'ingestion de la particule lorsque sa taille le permet (phagocytose). L'ingestion du pathogène se fait grâce à la formation du phagosome, vacuole contenant la particule ingérée. Un phagolysosome est ensuite constitué lorsque les diverses granulations contenues dans le phagocyte ont fusionné avec le phagosome. Tous ces événements permettent une destruction optimale de l'agent pathogène dans l'espace protégé du phagolysosome. Les débris du micro-organisme digéré sont ensuite éjectés à l'extérieur (**Fig. 9**) (**Hubbard *et al.*, 2010**).

#### **2.4.3. Dégranulation**

Le mécanisme de dégranulation est effectué principalement par les polynucléaires et permet le déversement rapide (quelques secondes) de substances bactéricides à l'extérieur de la cellule, mais également dans le phagosome. On peut noter que la centaine d'enzymes différentes présentes dans les polynucléaires permettent la destruction de pratiquement toutes les structures biologiques. Les mieux connues sont la myéloperoxidase qui fabrique des composés bactéricides et les protéases comme l'élastase qui dégrade les structures bactériennes. En plus des enzymes, les granulations contiennent des molécules bactéricides, des médiateurs de l'inflammation et des cytokines (**Ireland et Unanue, 2011**).

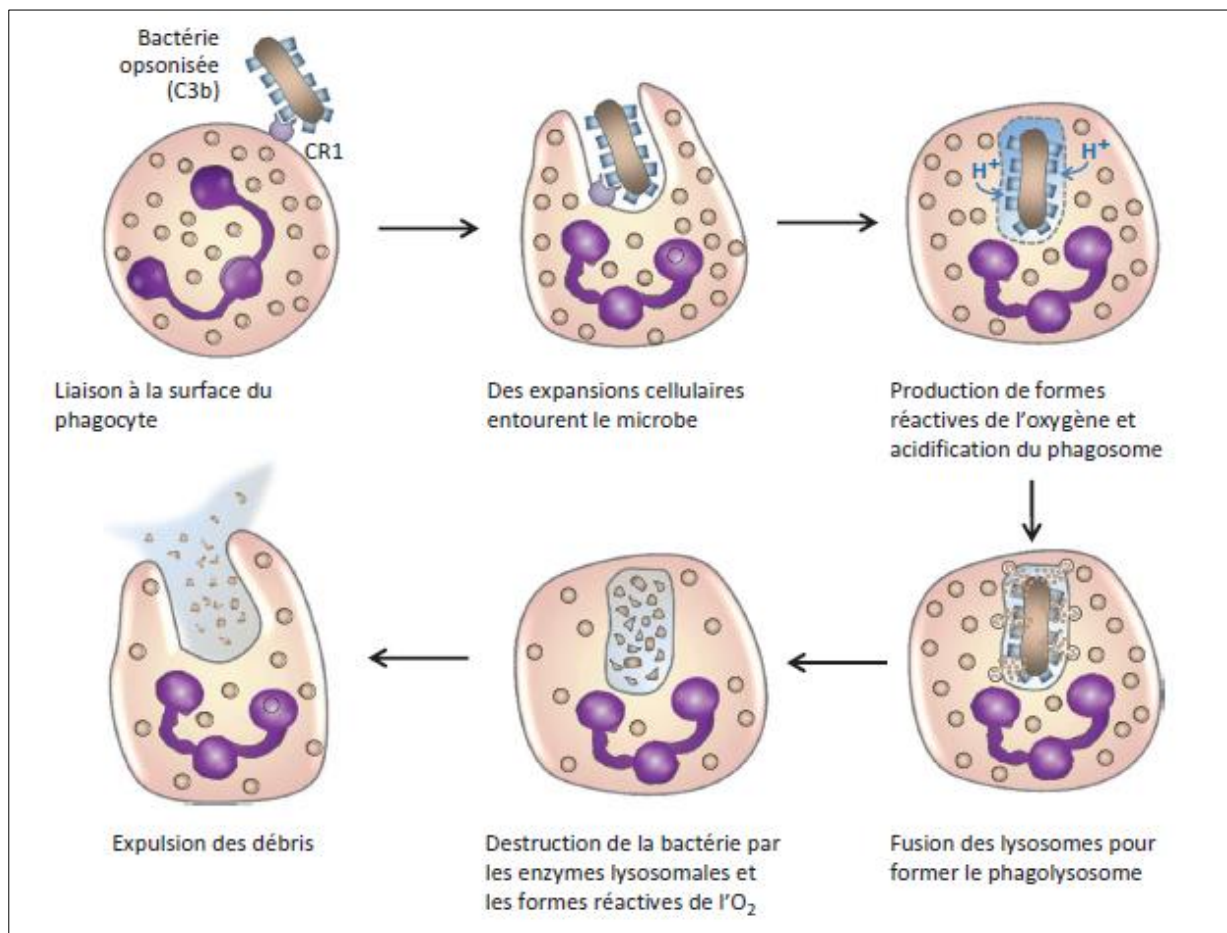
#### **2.4.4. Explosion oxydative**

L'explosion oxydative, correspondant à la production de formes réactives de l'oxygène (FRO) par activation du système enzymatique de la NADPH oxydase de type 2 ou NOX-2. Les principaux producteurs de FRO sont les polynucléaires neutrophiles et les monocytes. Ces FRO altèrent la



structure des protéines, des lipides et des acides nucléiques, participant ainsi à la destruction des microorganismes infectieux. La NOX-2 est une enzyme complexe formée de composants cytosoliques et membranaires qui vont se regrouper au moment de l'activation cellulaire afin de permettre le transfert d'un électron sur l'oxygène et former l'anion superoxyde ( $O_2^{\cdot-}$ ). Ce composé instable va ensuite permettre la production de plusieurs FRO microbicides comme le peroxyde d'hydrogène (eau oxygénée) ou l'acide hypochloreux (principe actif de l'eau de Javel) grâce à la MPO. Un déficit héréditaire nommé granulomatose septique familiale (ou chronique) correspond à un déficit en l'un des composants de la NOX-2 et se manifeste par des infections sévères à répétition, attestant l'extrême importance de cette enzyme dans la réponse anti-infectieuse (Andrews *et al.*, 2003).

De plus, la NO-synthase inductible (autre enzyme des cellules de l'immunité innée) permet la production de monoxyde d'azote qui, combiné avec les FRO, forme du peroxynitrite microbicide (Koppenol *et al.*, 1992; Cazevielle *et al.*, 1993).



**Figure 09** : Représentation schématique des mécanismes effecteurs utilisés par les polynucléaires neutrophiles (Adotevi *et al.*, 2018).

#### **2.4.5. Nétose**

La production de Neutrophil Extracellular Traps (NETs) est un mécanisme appelé nétose, correspondant à la libération de filaments d'ADN issus du noyau ou des mitochondries, recouverts de nombreux composants microbicides provenant des granulations ou du cytoplasme. Ces NETs constituent des pièges physiques pour capter, en particulier, les micro-organismes de grande taille comme les champignons. Ce mécanisme semble principalement le fait des polynucléaires neutrophiles, mais il a pu être observé dans d'autres cellules myéloïdes.

Il est important de noter que, produits de façon excessive ou inappropriée dans le milieu extracellulaire, tous les composants microbicides décrits ci-dessus peuvent participer à la survenue de lésions tissulaires au site inflammatoire. C'est la raison pour laquelle il est nécessaire qu'une phase de régulation de l'inflammation et de réparation tissulaire se mette rapidement en place (**Edelmann et al., 2004**).

#### **2.5. Lien avec l'immunité adaptative**

En plus de son action microbicide, la réponse innée a un rôle dans le déclenchement des réponses adaptatives. Ce rôle est rempli principalement par les cellules dendritiques (DC). À l'état basal, les DC sont des cellules sentinelles qui patrouillent les tissus en échantillonnant leur environnement en permanence. Lors du déclenchement d'une réponse inflammatoire, les DC qui ont reconnu un pathogène vont s'activer et se transformer en CPA. Elles vont alors exprimer le récepteur de chimiokine CCR7 qui leur permet d'entrer dans les vaisseaux lymphatiques et de migrer jusqu'à la zone T-dépendante des organes lymphoïdes secondaires où elles pourront présenter leurs antigènes aux lymphocytes T (**Akira et al., 2006**).

#### **2.6. Réparation tissulaire et régulation de la réponse inflammatoire**

Après élimination de l'agent pathogène, la réponse inflammatoire s'autolimité afin de réduire les dommages tissulaires. Ceci implique la suppression des gradients de molécules chimioattractantes et la production de médiateurs anti-inflammatoires afin d'arrêter l'accumulation des cellules dans le site inflammatoire et de diminuer leur activation.

Cette résolution est déclenchée par les médiateurs pro-inflammatoires eux-mêmes (cytokines, médiateurs lipidiques...) par un mécanisme de rétrocontrôle négatif.

Lors de la résolution de l'inflammation, les macrophages jouent un rôle majeur dans l'élimination des cellules mortes et des débris cellulaires, favorisant ainsi le retour à l'homéostasie. En effet, une fois leur action microbicide effectuée, les polynucléaires neutrophiles rentrent en apoptose. La phagocytose des neutrophiles apoptotiques par les macrophages est appelée l'efférocytose (littéralement « emmener les cellules à la tombe »). L'efférocytose va entraîner un changement de polarisation des macrophages qui vont passer d'un phénotype pro-inflammatoire (M1) à un phénotype anti-inflammatoire (M2). Les macrophages M2 vont produire de l'IL-10 et du TFG- $\beta$  qui ont de nombreux effets anti-inflammatoires notamment sur les cellules immunitaires et participent au déclenchement des mécanismes de réparation tissulaires. Les polynucléaires neutrophiles peuvent également participer activement à la résolution de l'inflammation, notamment en commutant leur production de médiateurs lipidiques pro-inflammatoires vers des médiateurs anti-inflammatoires (lipoxines et résolvines).

Les cellules de l'immunité innée ne sont donc pas uniquement des cellules tueuses, elles jouent également un rôle crucial dans la régulation des réponses immunitaires, ainsi que dans le remodelage tissulaire (**Galli *et al.*, 2005**).



**CHAPITRE 03 :**  
**L'immunité adaptative**



On distingue deux types d'immunité adaptative : immunité humorale et immunité cellulaire. Ils font intervenir différentes cellules et molécules, et sont destinés respectivement à opposer une défense aux microbes extracellulaires et aux microbes intracellulaires.

L'immunité humorale s'exerce par l'intermédiaire de protéines (les anticorps) produites par des cellules appelées lymphocytes B. Ces anticorps ne peuvent pas atteindre les microbes qui vivent et se divisent à l'intérieur des cellules infectées. La défense mise en œuvre contre les microbes intracellulaires porte le nom d'immunité cellulaire; elle s'exerce par l'intermédiaire de cellules appelées lymphocytes T. Certains lymphocytes T activent les phagocytes qui peuvent alors détruire les microbes qu'ils ont captés dans leurs vacuoles de phagocytose. D'autres lymphocytes T lysent tout type cellulaire qui héberge des agents infectieux dans son cytoplasme (**Abbas *et al.*, 2013**).

### 1. L'immunité cellulaire

#### 1.1 Activation et polarisation des lymphocytes T

Après avoir été soumis à la sélection positive puis négative dans le thymus, les lymphocytes T entrant dans la circulation sont qualifiés de naïfs tant qu'ils n'ont pas rencontré l'antigène spécifique à leur récepteur (TCR). La proportion de lymphocytes T naïfs spécifiques d'un antigène donné est très faible (de l'ordre de 1 pour 100 000 à 1000 000). Afin d'être activés et d'augmenter leur nombre, ils doivent rencontrer des cellules présentatrices d'antigène (CPA) professionnelles, les cellules dendritiques qui présentent l'antigène spécifique sur ses molécules du Complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) (**Kindt *et al.*, 2008**).

##### 1.1.1. Activation des lymphocytes T naïfs

Les CPA professionnelles sont appelées ainsi car elles sont les seules cellules capables d'activer les lymphocytes T naïfs. L'interaction entre les lymphocytes T naïfs et les CPA professionnelles a lieu dans les organes lymphoïdes secondaires. Les lymphocytes T naïfs circulent continuellement vers les organes lymphoïdes secondaires où ils arrivent par la circulation sanguine. Ils y pénètrent en traversant la paroi de vaisseaux sanguins spécialisés, les veinules à endothélium haut (High Endothelial Venules, HEV) par un processus actif faisant intervenir les molécules d'adhésion L-sélectine (CD62L) et LFA-1 (CD11a/CD18) ainsi que le récepteur de chimiokines

CCR7. L'expression de ce récepteur par les lymphocytes T naïfs et par les cellules dendritiques permet à ces cellules d'utiliser le gradient de concentration positif de la chimiokine CCL21 et CCL19 pour gagner la zone lymphocytaire T de l'organe lymphoïde secondaire, où elles interagissent (**Chatenoud et Bach, 2012**).

Les cellules dendritiques sont chargées de peptides apprêtés à partir d'antigènes capturés dans les tissus périphériques de la zone anatomique drainée par l'organe lymphoïde. Ces peptides sont exposés dans la poche à des molécules du CMH et présentés aux lymphocytes T. Les lymphocytes T naïfs balayent la surface des cellules dendritiques présentes. Ils peuvent établir des liaisons de faible affinité via les molécules d'adhésion ICAM-3 et CD2 avec la cellule dendritique. Si aucune liaison de haute affinité n'est établie entre le TCR et l'un quelconque des complexes peptide-CMH présent, le lymphocyte T naïf quitte le ganglion par le vaisseau lymphatique efférent. Ce processus dure 12 à 18 heures (**Revillard, 2001**).

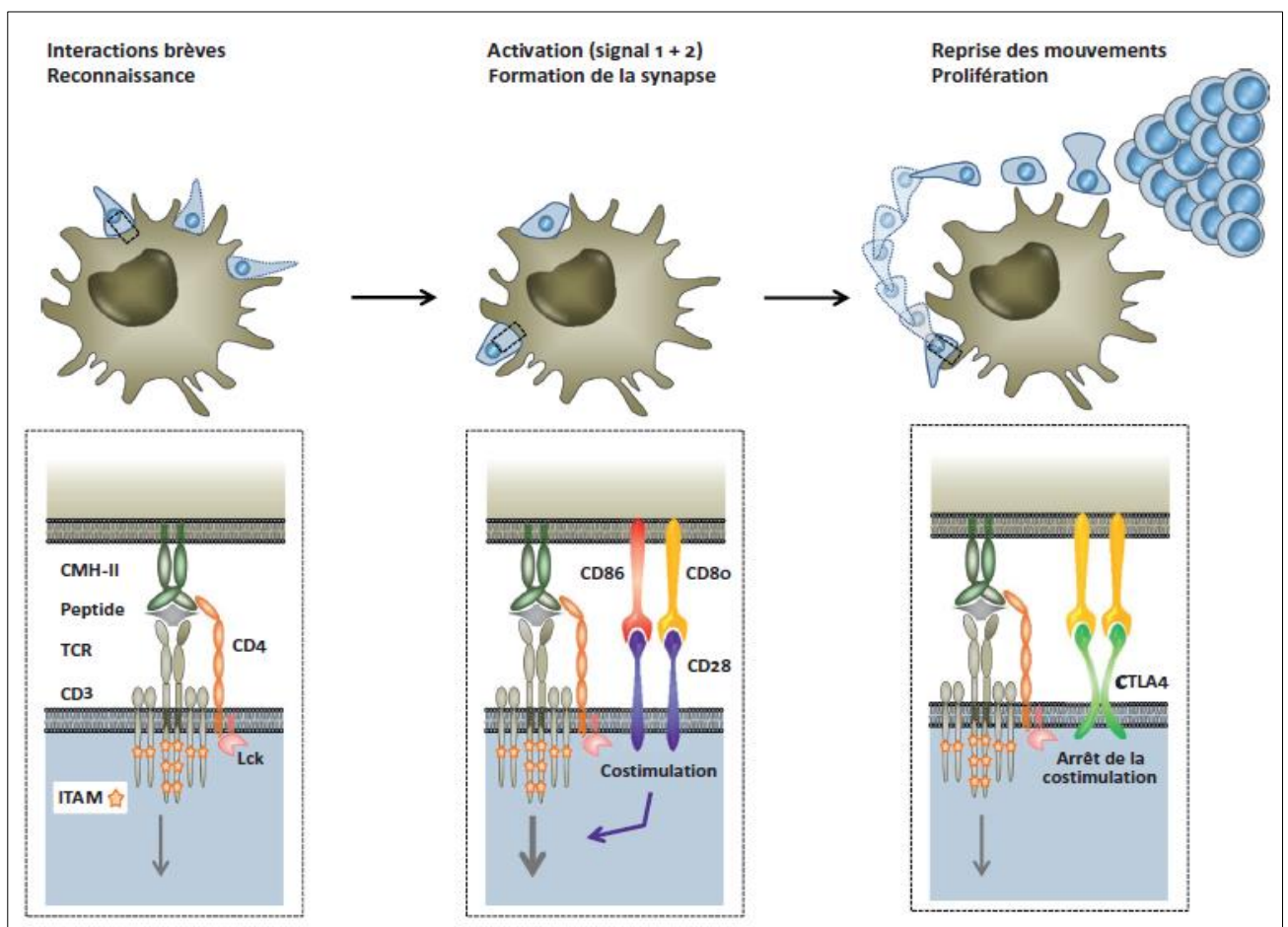
À l'opposé, si le TCR reconnaît spécifiquement l'un des complexes peptide-CMH, avec une affinité suffisante, le lymphocyte T peut s'activer et le processus de sélection clonale (ou expansion clonale) peut débuter (**Rothenberg, 2014**).

#### **1.1.1.1. Premier signal : engagement du TCR**

Cette interaction entre le TCR et le complexe peptide-CMH du soi, ou premier signal de l'activation du lymphocyte T, en assure la spécificité. On parle alors d'une restriction au CMH du soi. Un premier contrôle physiologique d'une prolifération incontrôlée des lymphocytes est ainsi établi. Cependant, d'autres mécanismes de contrôle existent, et le premier signal d'activation n'est pas suffisant pour déclencher la prolifération et la différenciation du lymphocyte T (**Clark et al., 2014**). Il faut noter que l'interaction TCR/complexe peptide-CMH doit être prolongée et de forte intensité pour être efficace dans l'activation du lymphocyte T naïf. L'affinité entre le paratope du TCR et l'épitope présent dans le sillon de la molécule du CMH joue un rôle majeur dans la stabilité de cette liaison, renforcée par la liaison des co-récepteurs CD4 et CD8 aux molécules du CMH de classe II ou de classe I respectivement. D'autres molécules telles que les molécules d'adhésion CD2 et LFA-1 vont également favoriser l'interaction CPA/lymphocyte T naïf et prolonger la durée du premier signal. Une réorganisation du cytosquelette permet alors la formation d'une zone élargie de contact étroit entre le lymphocyte T et la CPA, la synapse immunologique (**Fig. 10**) (**Minguet et al., 2008**).

Les lymphocytes T circulent dans la zone T des organes lymphoïdes secondaires en scrutant les complexes peptide-CMH exposés à la surface des cellules dendritiques. Si leur TCR est

complémentaire d'un de ces complexes, la reconnaissance spécifique qui en résulte déclenche un premier signal d'activation qui va arrêter le déplacement du lymphocyte T et engager la formation d'une structure de contact privilégié avec la cellule dendritique appelée synapse immunologique. Le TCR et la molécule de co-stimulation CD28 sont positionnés au centre de la synapse. La présence d'un signal 2 apporté par la liaison de CD28 aux molécules CD80 et CD86 exprimées par les cellules dendritiques activées est en effet indispensable à l'activation complète du lymphocyte T naïf. Après 2 à 3 jours d'interaction étroite avec la cellule dendritique permettant l'échange de nombreux signaux, l'expression de la molécule CTLA-4 (qui se lie également aux molécules CD80 et CD86) par le lymphocyte T activé arrête la signalisation activatrice, permettant ainsi au lymphocyte T de reprendre ses mouvements et de poursuivre sa prolifération et sa différenciation (Calcagni et Elenkov, 2006).

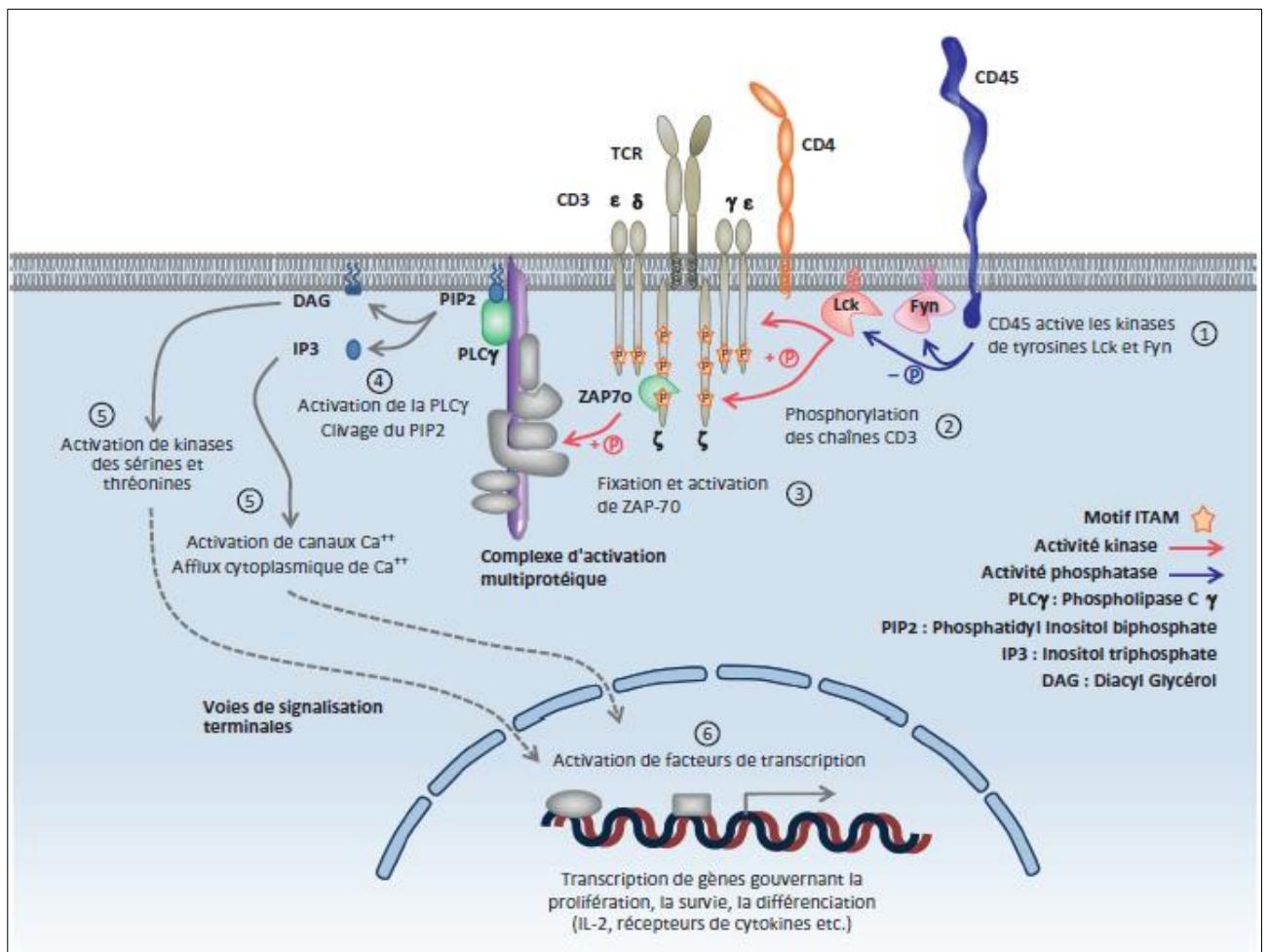


**Figure 10 :** Représentation schématique de l'interaction entre la cellule dendritique présentatrice d'antigène et le lymphocyte T naïf lors d'une activation spécifique d'antigène (Sternberg, 2006).

Dans la partie centrale de cette structure se localisent le TCR, le co-récepteur CD4 ou CD8, la molécule CD2 et la molécule de co-stimulation CD28, et dans la partie périphérique les molécules d'adhésion LFA-1 et ICAM-1 ainsi que les molécules CD45 et CD43. Ces dernières sont importantes

dans la régulation de la signalisation du complexe TCR-CD3. La synapse immunologique est donc une structure dynamique qui permet d'optimiser la signalisation initiale ainsi que l'inactivation tardive des complexes TCR-CMH-peptide (Lyte *et al.*, 2013).

Le TCR est associé au complexe CD3, qui transmet un signal à l'intérieur de la cellule via les motifs ITAM présents dans sa partie intra-cellulaire. Après formation de la synapse immunologique, les co-récepteurs CD4 ou CD8 et CD45 vont initier une cascade d'activations enzymatiques. Celles-ci vont aboutir à la phosphorylation des motifs ITAM, au recrutement d'autres protéines importantes pour la signalisation de l'activation, à l'augmentation du calcium intra-cellulaire et in fine, par l'intermédiaire de voies de signalisation terminales, induire la translocation nucléaire de facteurs de transcription. Ces derniers vont alors se lier à des promoteurs de gènes importants pour l'activation et la prolifération des lymphocytes T, notamment pour la production de la cytokine IL-2, facteur de croissance majeur pour ces cellules (Fig. 11) (Rogers *et al.*, 1999).



**Figure 11** : Schéma de la signalisation intra-cellulaire après reconnaissance de l'antigène par le TCR (Elenkov et Chrousos, 2002).



### **1.1.1.2. Deuxième signal : co-stimulation**

Un deuxième signal est nécessaire pour poursuivre cette activation spécifique de l'antigène. Ce signal de co-stimulation est indispensable pour protéger les cellules T d'une anergie ou d'une apoptose précoce qui intervient en son absence.

Les cellules dendritiques dans le ganglion expriment faiblement les molécules CD80 et CD86 à leur surface. Ces molécules se lient à la molécule CD28, exprimée à la surface des lymphocytes T. La signalisation intra-cellulaire issue de la liaison de CD28 amplifie/complète les signaux issus du TCR permettant une production optimale d'IL-2 nécessaire à la prolifération lymphocytaire T. En l'absence de la co-stimulation par CD28, le lymphocyte T devient « paralysé » fonctionnellement et résistant à une activation ultérieure (état d'anergie). Une signalisation impliquant le TCR et CD28 induit aussi l'expression de CD40-Ligand (CD154) à la surface du lymphocyte T. La liaison à CD40 exprimée sur les cellules dendritiques induit une augmentation de l'expression de CD80/CD86, qui à son tour renforce le signal induit par CD28. Une boucle positive d'activation s'établit et induit une forte prolifération des lymphocytes T spécifiques de l'antigène initialement reconnu. Cependant, un rétrocontrôle est nécessaire afin d'empêcher une prolifération incontrôlée. Pour ce faire, la signalisation TCR/CD28 induit également l'expression plus tardive de la molécule CTLA-4 (Cytotoxic T Lymphocyte Antigen, CD152) qui se lie à CD80/CD86 avec une plus forte affinité que CD28 et ne transmet pas de signal activateur (**Chatenoud et Bach, 2012**).

Plusieurs autres molécules interviennent après cette « première vague » de co-stimulation et jouent un rôle dans la différenciation fonctionnelle des lymphocytes T. Par exemple, ICOS (Inducible CO Stimulator) et OX40 sont exprimés par les lymphocytes T, et leurs ligands respectifs ICOSL et OX40L sont exprimés par les cellules présentatrices. Ces molécules sont importantes pour l'aide (help) des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> aux lymphocytes B qui expriment également ces ligands et pour la survie des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> mémoire.

Les signaux de co-stimulation d'activation lymphocytaire convergent vers mTOR (mammalian Target Of Rapamycin), un régulateur central du métabolisme et de la survie cellulaire en réponse aux facteurs environnementaux. L'action conjointe des signaux délivrés par le TCR et de la kinase mTOR permet la progression du cycle cellulaire de la phase G0 à la phase G1 et ensuite à la phase S, et aussi l'activation du métabolisme nécessaire à la prolifération cellulaire. Plusieurs gènes impliqués dans la progression du cycle cellulaire sont rapidement exprimés, ainsi que la cytokine IL-2 et son récepteur IL-2R, renforçant l'activation de mTOR et permettant ainsi la prolifération des lymphocytes T (**Revillard, 2001**).

### **1.1.1.3. Troisième signal et différenciation fonctionnelle des lymphocytes T CD4<sup>+</sup>**

Dans l'amorçage des lymphocytes T naïfs, un « troisième signal » intervient : il est donné par des cytokines présentes dans le micro-environnement des ganglions lymphatiques. Ces cytokines sont majoritairement produites par les cellules dendritiques mais aussi par les autres cellules immunitaires dans le voisinage. Ces cytokines vont participer à la différenciation fonctionnelle des lymphocytes T CD4 (pour plus de détails, voir plus loin : les facteurs impliqués dans la différenciation des profils de lymphocytes T CD4<sup>+</sup>) (**Gridley *et al.*, 2009**).

Ainsi, après reconnaissance de l'antigène et activation, les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> prolifèrent, et une partie des clones activés deviennent lymphocytes effecteurs ou auxiliaires (en anglais T helper, Th) ou bien, dans certaines conditions, des lymphocytes T à activité régulatrice (T régulateurs induits, iTreg)

Les lymphocytes T CD4 activés présentent ainsi une hétérogénéité fonctionnelle : ils sécrètent des répertoires de cytokines différents, recrutent et activent certaines cellules de l'immunité innée, peuvent favoriser l'activation des lymphocytes T CD8 cytotoxiques et des lymphocytes B spécifiques de l'antigène. Ces profils fonctionnels différents leur confèrent des rôles spécifiques dans l'élimination des différents types de micro-organismes infectieux. Le rôle de iTreg est différent de celui des Th, puisqu'ils freinent les réponses immunitaires inopportunes, telles que les réponses dirigées contre le soi, et régulent l'intensité et la durée des réponses immunitaires (**Fig. 12**) (**Gridley *et al.*, 2009**).

#### **• Lymphocytes Th1**

Les lymphocytes T CD4 sécrétant majoritairement de l'Interféron- gamma (IFN- $\gamma$ ), du Tumor Necrosis Factor- alpha (TNF- $\alpha$ ) et de l'interleukine-2 (IL-2) ont été appelés Th1. Ces lymphocytes induisent les réponses immunes cellulaires les plus efficaces contre les virus et les bactéries. Cependant, cette réponse anti-infectieuse Th1 peut aussi être à l'origine des lésions immuno-pathologiques tissulaires, notamment lors d'une infection chronique. Ces cellules sont aussi impliquées dans les maladies auto-immunes (**Rykova *et al.*, 2008**).

• Lymphocytes Th2

Un autre profil de production cytokinique, avec une sécrétion majoritaire d'IL-4, IL-5 et IL-13, a été nommé Th2. Les lymphocytes Th2 induisent la production d'IgE et stimulent l'action des éosinophiles, favorisant l'élimination des parasites extra-cellulaires comme les helminthes. Cependant, les Th2 favorisent aussi les maladies allergiques.

Il a été démontré que le développement des sous-populations Th1 et Th2 était mutuellement antagoniste : l'IFN- $\gamma$  (la « signature » des Th1) bloque le développement des Th2 via l'inhibition de la production d'IL-4 (« signature » des Th2) et réciproquement. Ainsi, une amplification positive s'établit pour une des deux sous-populations, avec comme conséquence une polarisation fonctionnelle de la réponse immune en fonction des cytokines présentes dans le micro-environnement cellulaire « troisième signal » (Rykova *et al.*, 2008).

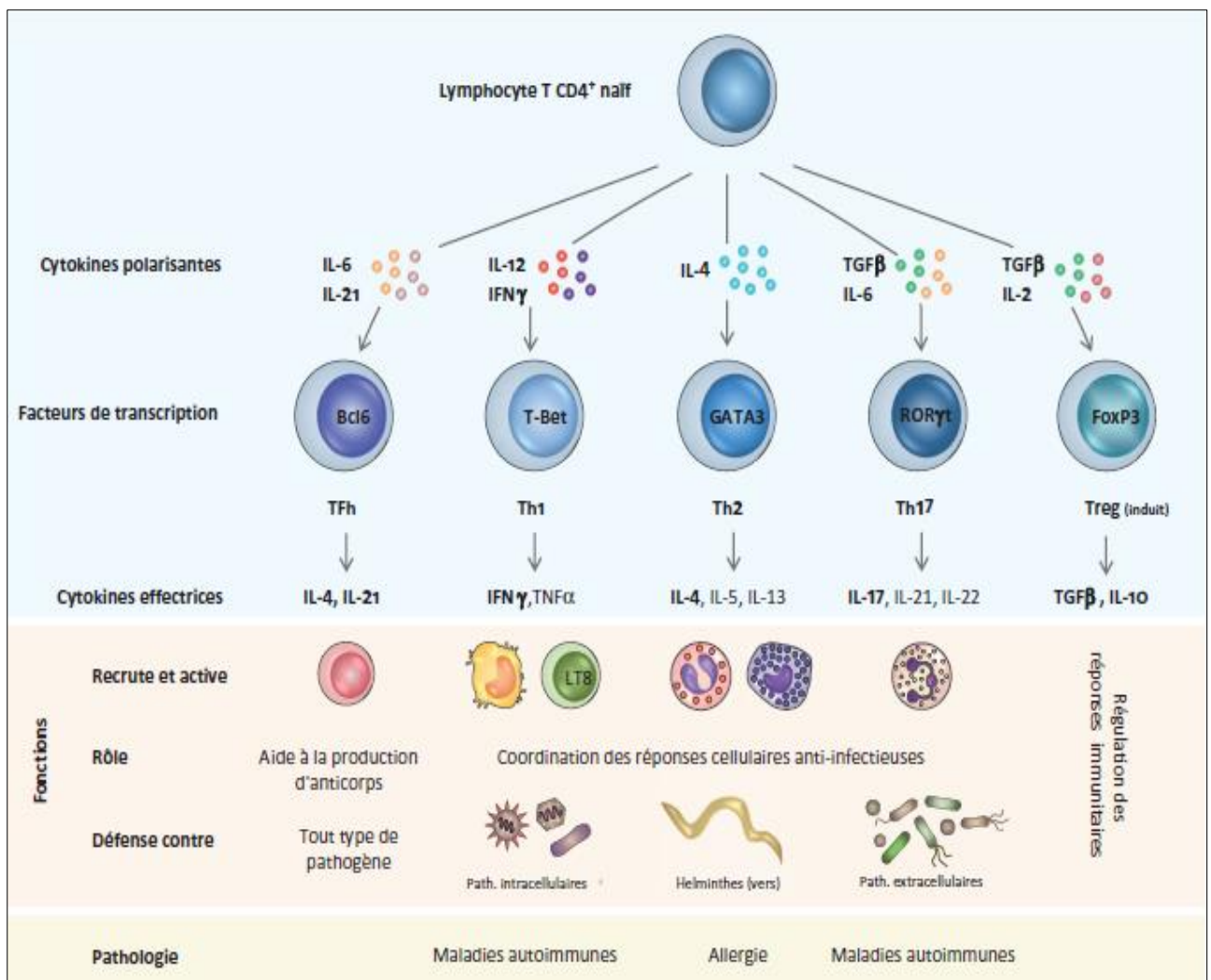


Figure 12 : Polarisation et fonctions des lymphocytes T CD4 + (Martin *et al.*, 2005).

- **Lymphocytes Th17**

Les cellules Th17 produisent de l'IL-17, de l'IL-22 (« signatures » des Th17) et de l'IL-21. Ces cellules sont importantes pour le contrôle des infections bactériennes extra-cellulaires et fongiques. En effet, elles facilitent le recrutement et l'activation des cellules phagocytaires, en particulier les polynucléaires neutrophiles. Les lymphocytes Th17 peuvent aussi être impliqués dans plusieurs maladies auto-immunes et inflammatoires (**Cogoli et Cogoli-Greuter, 1997**).

- **Autres profils**

En dehors des cellules T régulatrices (Treg) d'autres lymphocytes T CD4<sup>+</sup> avec des profils de sécrétion de cytokines particuliers sont actuellement proposés comme ayant une activité auxiliaire.

Les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> folliculaires (Tfh) expriment le récepteur de chimiokine CXCR5 qui leur permet de migrer vers les follicules B des organes lymphoïdes secondaires, où ils soutiennent la différenciation et la maturation des lymphocytes B via la sécrétion d'IL-4 et d'IL-21. Ils contribuent ainsi à la formation des centres germinatifs et à la production d'anticorps de haute affinité. Il n'est pas encore établi si ces cellules sont un sous-type cellulaire à part entière ou le produit d'une différenciation phénotypique de cellules Th1, Th2 ou Th17. Cette ambivalence est due à l'absence d'une « signature cytokinique » spécifique, puisque ces cellules peuvent produire de l'IL-4 ou de l'IFN- $\gamma$  en fonction des micro-environnements présents pendant leur génération (**Rouers et al., 2017**).

Les cellules T CD4 Th9, Th3 et Tr1 ne sont pas encore entièrement établies comme des profils distincts. Les lymphocytes Th9 produisent de l'IL-9 et peuvent être induits à partir de cellules Th2 sous l'influence du TGF- $\beta$ . Leur rôle physiologique est encore imparfaitement caractérisé (**Vegran et al., 2016**).

Les lymphocytes Th3 et Tr1 sont des cellules suppressives associées à la tolérance muqueuse via la sécrétion de TGF- $\beta$  et d'IL-10, respectivement (**Sakaguchi et al., 2010**).

### **1.1.2. Acteurs impliqués dans différenciation des profils de lymphocytes T CD4<sup>+</sup>**

Les mécanismes impliqués dans la génération des différents profils de lymphocytes T CD4<sup>+</sup> ne sont pas encore complètement élucidés. Comme cité ci-dessus, un troisième signal (ou signal de différenciation) reçu par des lymphocytes T CD4 naïfs pendant leur activation est nécessaire. Ce

signal dépend de la nature et de la quantité d'antigènes reconnus par les CPA. Par exemple, comme décrit précédemment, l'interaction entre les MAMPs (Microbe Associated Molecular Patterns) et les PRRs (Pathogen Recognition Receptors) induit l'activation des CPA et la sécrétion de cytokines inductrices d'une réponse Th1 (IL-12, IFN- $\gamma$ ) ou Th17 (IL-6, IL-23) (Nash *et al.*, 2012).

Le troisième signal est majoritairement délivré par les cytokines présentes dans le micro-environnement où a lieu l'interaction physique entre les CPA et les lymphocytes T. Une ou plusieurs cytokines permet (tent) la différenciation de chaque type de lymphocytes T, notamment IL-12 et IFN- $\gamma$  pour les Th1, IL-4 pour les Th2, TGF- $\beta$  et diverses cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-6 pour les Th17 et TGF- $\beta$  et IL-2 pour les iTregs.

La liaison des cytokines à leurs récepteurs induit l'activation des protéines de la famille STAT (Signaling Transducer and Activator of Transcription). Ces protéines induisent une augmentation de l'expression des facteurs de transcription de différents gènes, y compris ceux des cytokines elles-mêmes, ayant comme conséquence la production des « signatures » cytokiniques. Chaque type fonctionnel de lymphocyte T possède ainsi un facteur de transcription majeur et spécifique qui, dans une action conjointe et complexe avec des protéines STAT spécifiques, inhibe le développement des autres profils et polarise la cellule (cf. Fig. 12) (Sugiyama *et al.*, 2006).

## **1.2. Réponse T CD8+ cytotoxique**

Les lymphocytes T (LT) CD8+ sont caractérisés par la co-expression du complexe CD3/TCR et de l'hétérodimère CD8 $\alpha/\beta$ . Ces cellules présentent habituellement des fonctions cytotoxiques (lymphocytes T CD8+ cytotoxiques, CTL) qui leur permettent de détruire les cellules qui hébergent un hôte intra-cellulaire (virus, bactérie intra-cellulaire, protozoaire) ou qui sont modifiées par un processus tumoral (cellules dites cibles de la lyse cytotoxique des CTL) (Walzer *et al.*, 2001). Ces cellules cibles synthétisent et expriment des complexes « peptides (viraux ou tumoraux) /CMH I » qui seront reconnus par les TCR des T CD8+ activés en CTL. Il s'ensuivra la mise en place de mécanismes effecteurs conduisant à la mort de la cellule cible (Berger, 2015).

### **1.2.1. Différentes étapes de la réponse T CD8+**

#### **1.2.1.1. Mise en place de la réponse primaire T CD8+ dans les organes lymphoïdes secondaires**

Les LT CD8+ naïfs doivent être activés pour se différencier en LT CD8+ cytotoxiques (CTL) qui posséderont les molécules nécessaires à la mort par apoptose des cellules cibles (**Fig. 13**). Cette activation dépend de signaux reçus en provenance de deux partenaires cellulaires : les cellules dendritiques (DC) et les LT CD4+ Th1. Ces derniers auront été générés suite à l'activation de LT CD4+ naïfs ayant reconnu par leur TCR des complexes CMH II/peptide (viraux ou tumoraux) à la surface des cellules dendritiques (**Kindt et al., 2008**).

L'activation des LT CD8+ naïfs est déclenchée par la reconnaissance spécifique, via leur TCR, de peptides antigéniques associés aux molécules du CMH de classe I et présentés par les DC au niveau des organes lymphoïdes secondaires (premier signal) (**Van Laethem et al., 2014**). Un second signal d'activation est déclenché par engagement entre les deux partenaires des molécules de co-stimulation B7 (CD80 ou CD86) et CD28. En l'absence de ce second signal, les LT CD8+ naïfs ayant engagé leur TCR entrent en anergie ou en apoptose.

L'activation des LT CD8+ naïfs nécessite également un troisième signal médié par les cytokines sécrétées par les LT CD4+ auxiliaires de type Th1, en particulier l'IL-2 et l'IFN- $\gamma$ . En effet, la reconnaissance par les LT CD4+ spécifiques de leurs antigènes sur les DC et l'engagement des molécules de co-stimulation CD40 et CD40L induit la synthèse de ces cytokines qui vont participer à la prolifération et à la différenciation des LT CD8+ naïfs en LT CD8+ effecteurs cytotoxiques (CTL) (**Galaine et al., 2016**).

Cette coopération LT/LT induit tout d'abord, grâce à l'IL-2, une prolifération des LT CD8+ (expansion clonale) permettant d'obtenir une grande quantité de LT CD8+ spécifiques de l'antigène. À noter que les lymphocytes TCD8+ activés sont également capables de sécréter de l'IL-2 en quantité beaucoup plus faible mais participant tout de même à leur propre expansion. La phase d'expansion clonale d'un LT CD8+ naïf donne naissance en 4–5 jours à un nombre important de lymphocytes T CD8+ effecteurs, de l'ordre de  $10^3$  à  $10^5$  cellules filles. Cette étape est cruciale pour que la réponse immune T CD8+ spécifique soit mise en place plus rapidement que la dissémination du virus ou de la tumeur. En effet, le répertoire des LT CD8+ naïfs étant très étendu, la fréquence d'un LT CD8+ spécifique d'un complexe CMH/peptide antigénique parmi l'ensemble des LT CD8+ naïfs est très faible ( $1/10^4$  à  $1/10^5$ ) (**Martin et al., 2005**).

L'IFN- $\gamma$  permet quant à lui la différenciation optimale des LT CD8+ en CTL, c'est-à-dire favorise la production intracellulaire de différentes protéines capables d'induire après leur relargage par le LT CD8+ l'apoptose des cellules cibles dans les tissus en périphérie. On peut noter qu'en situation d'infection virale, l'aide cytokinique apportée par les LT CD4+ peut être remplacée par la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL12 et l'IFN- $\alpha\beta$  par les cellules de l'immunité innée (DC, macrophages, granulocytes).

Au cours de leur différenciation, les CTL acquièrent également des capacités de migration spécifiques vers le tissu où se situent les cibles, notamment grâce à l'acquisition de molécules d'adhésion et de récepteurs de chimiokines particuliers qui leur permettront de quitter les organes lymphoïdes secondaires pour migrer vers les foyers d'infection ou le site tumoral (Abbas et Lichtman, 2009).

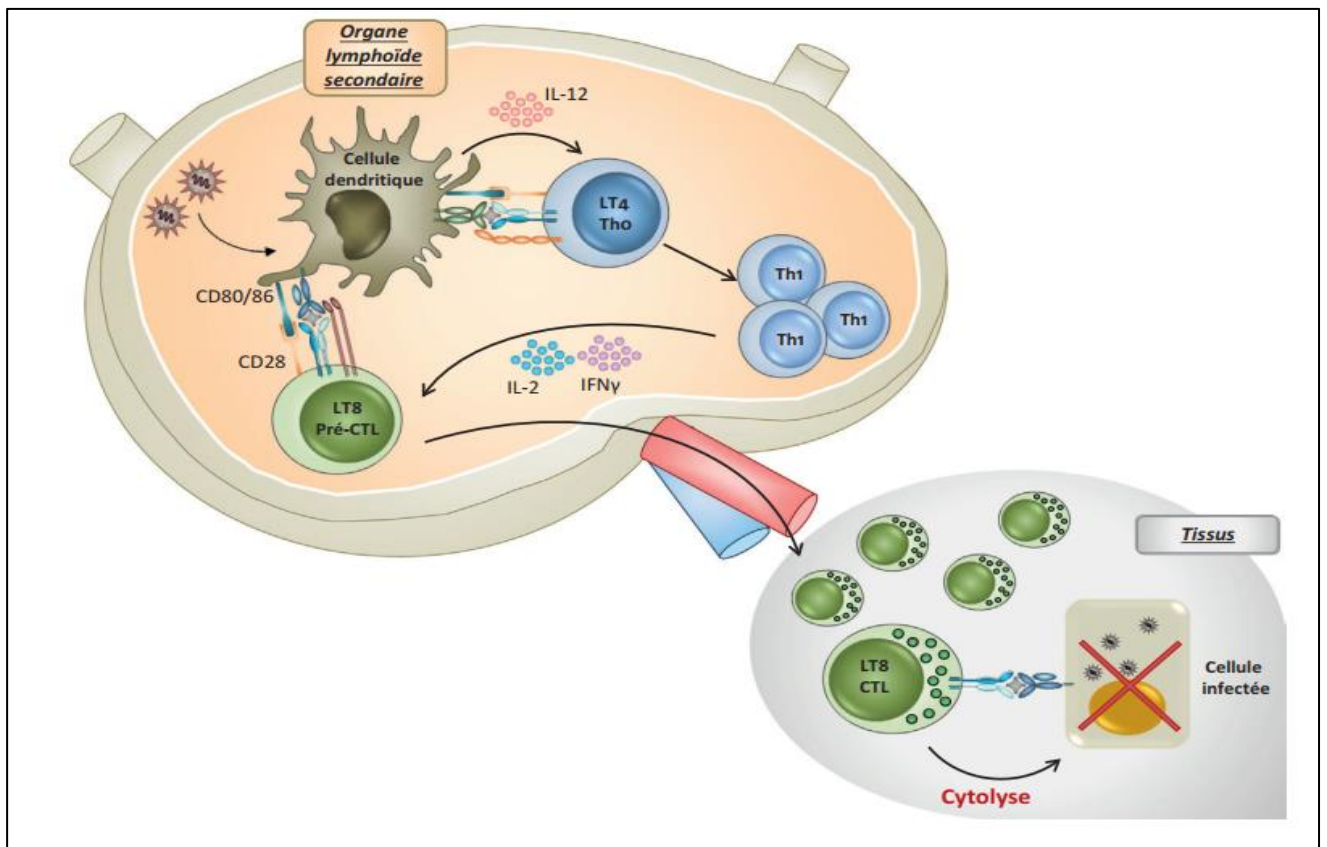


Figure 13 : Différenciation des LT CD8 + naïfs en LT CD8 + cytotoxiques (Martin et al., 2005).

1.2.1.2. Fonctions effectrices des CTL dans les tissus

Les CTL exercent leur action cytotoxique par plusieurs mécanismes (**Fig.14**). La première est l'exocytose de molécules toxiques pour la cible, contenues dans des granules cytoplasmiques du CTL. On parle de dégranulation du CTL. Parmi les molécules libérées, la perforine forme un pore dans la membrane de la cible (**Baran et al., 2009; Voskoboinik et al., 2015**). Cette lyse membranaire permet la pénétration dans le cytoplasme des Granzymes A et B qui déclenchent l'apoptose de la cible de façon dépendante ou indépendante des caspases. À noter que les CTL sont protégées de la perforine et des granzymes contenues dans leurs granules par une enzyme cellulaire dégradant la perforine (**Voskoboinik et al., 2015**). Le deuxième mécanisme de cytotoxicité passe par l'engagement de récepteurs à domaines de mort tels que FAS (expression de Fas L, encore appelé CD95, par les CTL) ou le TNF-R (synthèse de TNF $\alpha$  par les CTL), ce qui entraîne la mort des cellules cibles par déclenchement de l'apoptose intra-cellulaire via la voie des caspases (**Santamaria, 2001**).

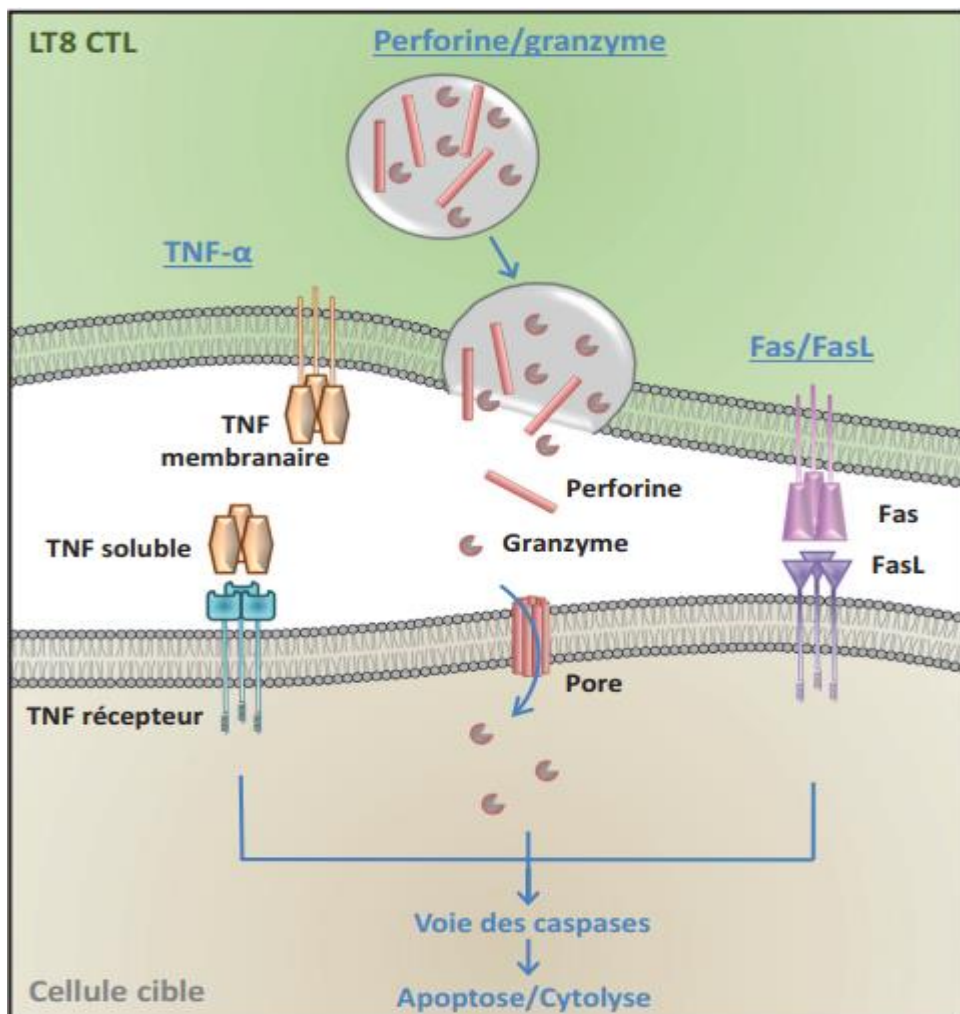


Figure 14 : Le CTL est un Serial Killer (**Calvez et al., 2018**).



Les CTL participent également à la lutte contre les virus en produisant des chimiokines et cytokines, notamment l'IFN- $\gamma$  (cf. **Fig. 14**). L'IFN- $\gamma$  possède des effets antiviraux directs, c'est-à-dire diminue la permissivité des cellules cibles au virus, et indirects, via le recrutement et l'activation des macrophages et des cellules NK pouvant aussi détruire et éliminer les cellules infectées, ou encore en augmentant la transcription et l'expression membranaire des molécules du CMH. En conclusion, la polyfonctionnalité du CTL participe au caractère optimal de sa capacité protectrice (**Hamon et al., 2017**).

### **1.2.1.3. Mise en place de la mémoire T CD8 +**

La réponse immunitaire donne également lieu à la mise en place d'un compartiment de LT CD8 mémoires. Celles-ci vont persister dans l'organisme au long cours et seront capables de proliférer puis se différencier plus rapidement à des fréquences importantes en CTL effectrices lors de la réintroduction de l'antigène cible (réponse dite secondaire). Le nombre de cellules mémoires est la plupart du temps proportionnel à l'expansion initiale donc à la quantité d'antigène à laquelle l'organisme a été exposé initialement. On estime que les cellules mémoires représentent environ 10 % du clone amplifié. Le phénotype mémoire est associé à des modifications épigénétiques, transmises au cours de leur prolifération, modulant les protéines qu'elles expriment et leur rapidité à les produire. La capacité de répondre plus rapidement contre un pathogène est liée à l'expression d'un large spectre de molécules d'adhésion leur permettant d'être adressées dans les tissus, c'est-à-dire au niveau de la porte d'entrée des pathogènes. De plus, ces cellules sont capables de transcrire plus rapidement les gènes de cytokines et des molécules de cytotoxicité (**Walzer et al., 2001**).

## **2. L'immunité humorale**

Les réponses humorales dirigées contre différents antigènes sont classées en T-dépendantes ou T-indépendantes selon qu'elles nécessitent ou non la collaboration des lymphocytes T (**Fig. 15**). Les lymphocytes B reconnaissent et sont activés par une grande variété d'antigènes chimiquement distincts : des protéines, des polysaccharides, des lipides, des acides nucléiques et de petites molécules chimiques. Les antigènes protéiques sont apprêtés dans les cellules présentatrices d'antigènes et sont reconnus par les lymphocytes T auxiliaires. Ceux-ci jouent un rôle important dans l'activation des lymphocytes B et sont de puissants inducteurs de commutation isotypique et de maturation d'affinité. On les a qualifiés d'auxiliaires (helper) lorsqu'on a découvert leur contribution à la production

d'anticorps par les lymphocytes B. Sans l'aide des lymphocytes T, les antigènes protéiques déclenchent peu ou pas de réponses humorales. Par conséquent, les antigènes protéiques, ainsi que les anticorps qu'ils induisent, sont dits « T-dépendants » (**Bacchetta *et al.*, 2005**). Les polysaccharides, les lipides et les autres antigènes non protéiques stimulent la production d'anticorps sans la participation des lymphocytes T auxiliaires. Par conséquent, ces antigènes non protéiques, et les anticorps dirigés contre eux, sont qualifiés de « T-indépendants ». Les anticorps produits en réponse à des antigènes T-indépendants subissent relativement peu de commutation isotypique et de maturation d'affinité. Ainsi, les réponses humorales les plus sophistiquées et efficaces sont induites sous l'influence de cellules T auxiliaires, tandis que les réponses T-indépendantes sont relativement simples (**Litman *et al.*, 2007**).

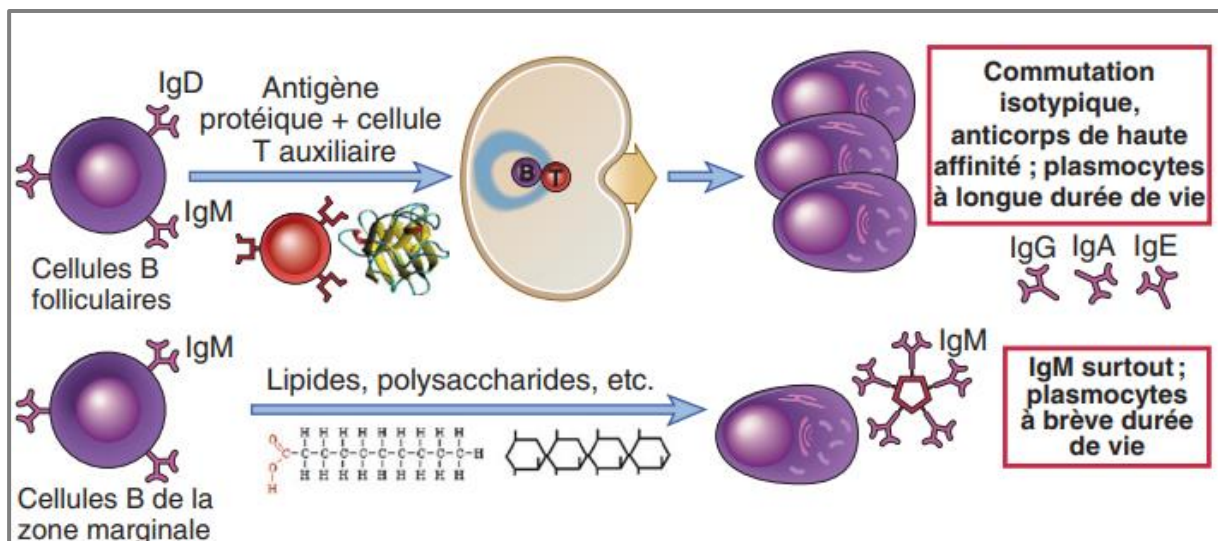


Figure 15: Sous-populations de cellules B (**Litman *et al.*, 2007**).

## 2.1. Rencontre avec l'antigène et activation thymo-dépendante des lymphocytes B

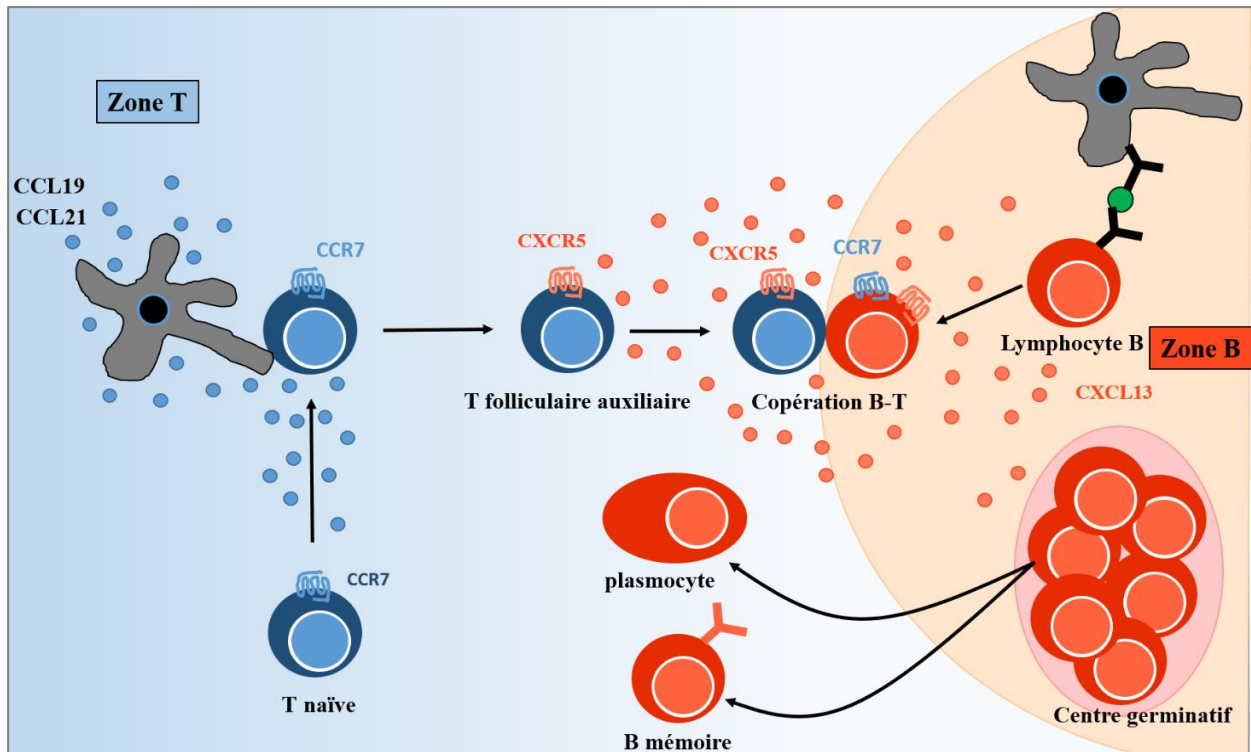
### 2.1.1. Rencontre avec l'antigène

Dans le ganglion lymphatique, les cellules B naïves entrent par le sang à travers les parois des veinules post capillaires. Les lymphocytes B gagnent ensuite la zone corticale dite zone B du ganglion et y restent environ une journée à moins qu'ils ne rencontrent leur antigène spécifique et s'activent, sinon ils repartent dans la circulation laissant la place libre à d'autres lymphocytes B de spécificité différente ce qui augmente d'autant la probabilité de rencontre entre l'antigène et un lymphocyte B spécifique, et ce malgré la taille limitée des ganglions (**Rudensky *et al.*, 1991**).

Les principaux organisateurs du tissu lymphoïde dans ces organes sont des chimiokines qui agissent via des récepteurs spécifiques pour favoriser la migration sélective des lymphocytes. Ainsi, les lymphocytes B qui expriment CXCR5 seront attirés dans la zone B du ganglion dont les cellules stromales produisent CXCL13, un ligand de CXCR5, alors que les lymphocytes T qui expriment le récepteur CCR7 seront eux attirés dans la zone paracorticale ou zone T du ganglion, adjacente à la zone B, et dont les cellules stromales sécrètent CCL19 et CCL21, qui sont des ligands pour CCR7 (**Fig. 16**).

Lorsqu'un antigène pénètre dans l'organisme par voie cutanée, il gagne le ganglion par la circulation lymphatique où il est capté par le lymphocyte B qui reconnaît l'antigène natif soit sous forme soluble, soit sous forme d'immuns complexes libres, soit lié à la membrane des cellules présentatrices de l'antigène : cellules folliculaires dendritiques ou macrophages du sinus marginal du ganglion lymphatique (**Villasenor et al., 2005**).

Lorsqu'un lymphocyte B reconnaît l'antigène pour lequel il est spécifique, la liaison s'effectue via le récepteur pour l'antigène des lymphocytes B (BCR). L'activation du lymphocyte B qui suit ce contact induit l'expression de CCR7 qui va favoriser sa migration à l'interface des zones B et T. La présentation de l'antigène par les cellules dendritiques interdigitées au niveau de la zone T/paracorticale du ganglion va également permettre l'activation concomitante des lymphocytes T auxiliaires spécifiques de ce même antigène. La présence de TGF- $\beta$ , d'IL-12, d'IL-23 et d'ICOS favorise la différenciation des lymphocytes T auxiliaires en lymphocytes T folliculaires qui expriment BCL6 et produisent de l'IL-21, perdent l'expression de CCR7 au profit de CXCR5 ce qui leur permet de migrer vers la zone B pour y rencontrer le lymphocyte B qui vient lui aussi d'être activé. La rencontre a lieu à la jonction entre les zones B et les zones T du ganglion. À ce niveau se produit une activation réciproque des lymphocytes B et des lymphocytes T tous les deux spécifiques du même antigène, appelée « présentation croisée » et impliquant la présentation de l'antigène par le lymphocyte B au lymphocyte T folliculaire. Ce phénomène est indispensable à l'activation du lymphocyte B spécifique d'un antigène TD (**Bentebibel et al., 2013**).

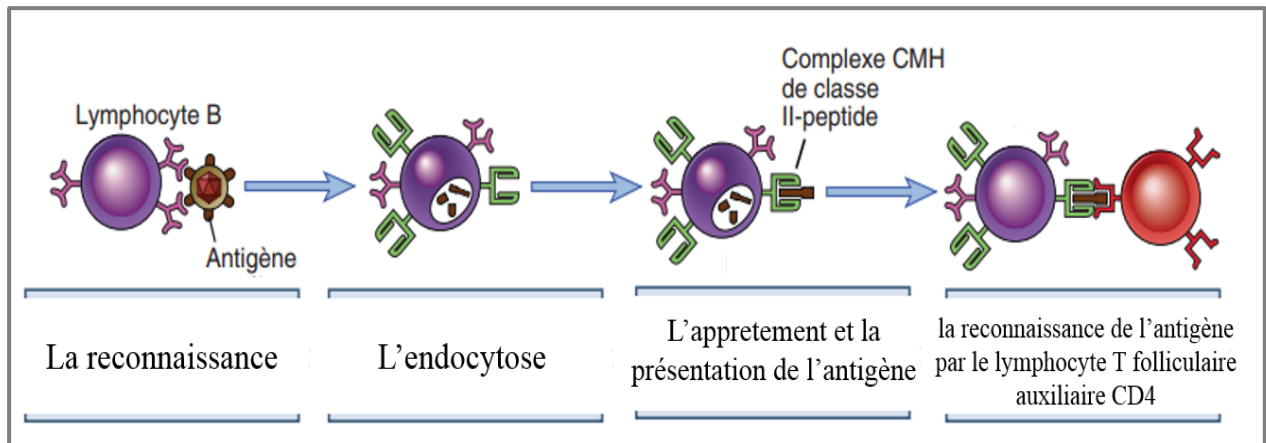


**Figure 16 :** Interaction entre le lymphocyte T et le lymphocyte B dans les ganglions lymphatiques (Bentebibel *et al.*, 2013).

### 2.1.2. Interactions lymphocyte T/lymphocyte B lors des réponses thymo-dépendantes

La seule interaction entre l'antigène et le BCR n'est pas suffisante pour activer le lymphocyte B et déclencher la synthèse d'anticorps. Les lymphocytes B ont besoin d'un second signal apporté par les lymphocytes T folliculaires auxiliaires dans le cadre d'une coopération T-B où le lymphocyte B se comporte en cellule présentatrice de l'antigène vis-à-vis du lymphocyte T qui a été préalablement activé par le même antigène (Liu *et al.*, 1992).

La réaction commence par la liaison spécifique du BCR et de l'antigène sous forme native présentée par la cellule dendritique folliculaire ou le macrophage sous capsulaire. Cette étape de fixation de l'antigène est suivie de l'internalisation du complexe BCR-antigène et formation de vésicules d'endocytose où l'antigène sera dégradé générant ainsi des peptides susceptibles de s'associer aux molécules du Complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de type II exprimée par le lymphocyte B. Les peptides seront alors ainsi exposés sur la membrane du lymphocyte B et présentés au lymphocyte T folliculaire auxiliaire CD4 préalablement activé (Fig. 17) (Bacchetta *et al.*, 2005).



**Figure 17:** Présentation de l'antigène par les lymphocytes B aux lymphocytes T folliculaires auxiliaires (Choudhuri *et al.*, 2005).

Les cellules B et T vont s'activer mutuellement et vont chacune commencer leur cycle de division cellulaire. Une activation efficace des lymphocytes B nécessite la combinaison des deux signaux, le premier reçu par le BCR (premier signal), spécifique d'antigène, et le second dépendant d'interactions récepteurs/ligands membranaires ou solubles (cytokines) non spécifiques de l'antigène (second signal) (Martin *et al.*, 2005)

### 2.1.3. Particularités moléculaires de l'activation des lymphocytes B

Certains signaux adressés aux lymphocytes B par leur environnement moléculaire et cellulaire seront pour certains directement dépendants du BCR (liaison paratope- épitope) et pour d'autres indépendants du BCR (molécules de co-stimulation, récepteurs aux cytokines, récepteurs aux fractions du complément, etc.) (Woodland et Schmidt, 2005).

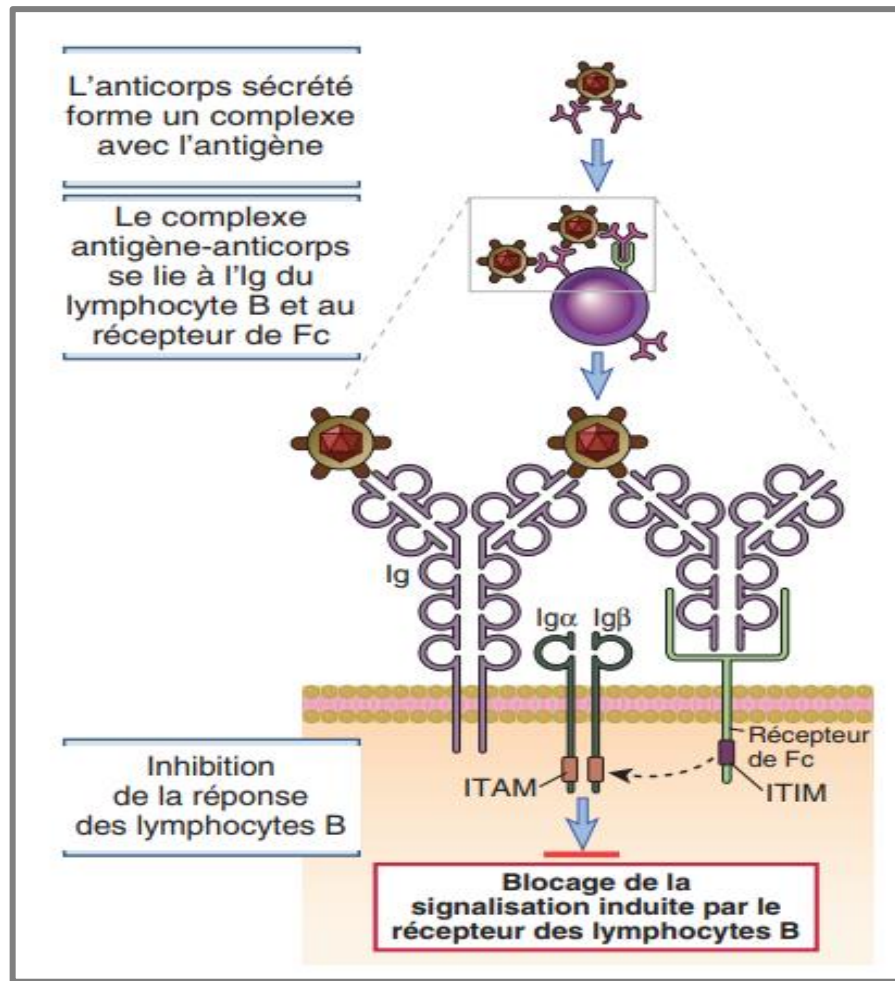
#### 2.1.3.1. Stimulation par le BCR

À la suite du pontage d'au moins deux molécules du BCR facilité par la présence d'épitopes répétés sur l'antigène, les molécules associées au BCR et qui transmettent les signaux du BCR, CD79 $\alpha$  et CD79 $\beta$ , sont activées. Cette activation implique une phosphorylation qui s'effectue sur les résidus tyrosine présents sur les motifs d'activation (Immunoreceptor Tyrosine Based Activation Motif ou ITAMs) de la portion intracytoplasmique des molécules CD79 par des kinases associées au BCR

(Blk, Fyn, Lyn...). Des phosphatases sont également présentes (SHP-1, SHIP...) et sont chargées de limiter cette signalisation. La phosphorylation des motifs ITAMs permet l'ancrage de protéines adaptatrices et favorise le recrutement en cascade de molécules de signalisation. Celles-ci activent ensuite des facteurs de transcription qui traversent la membrane nucléaire (translocation), et entraînent l'expression des gènes contrôlant le programme fonctionnel des lymphocytes B (**Batista, 2009**).

En lien avec le BCR, d'autres signaux membranaires en relation avec l'environnement cellulaire du lymphocyte B (cytokines, complément, molécules d'adhérence...) permettent de contrôler positivement ou négativement la signalisation du BCR vers la survie, l'anergie, l'apoptose, l'activation, la prolifération ou la différenciation du lymphocyte B. Ces signaux jouent également un rôle déterminant dans les coopérations cellulaires et traduisent généralement le caractère « dangereux » de l'antigène contre lequel il faut lutter.

Par exemple, au cours d'une infection, le fragment C3d produit au cours de l'activation de la cascade du complément enrobe le micro-organisme. La molécule CD21 (appelée également CR2 pour complement receptor 2), présente à la surface du lymphocyte B mature, est capable de reconnaître le fragment C3d, quels que soient la structure qui le porte et ce qui complète la reconnaissance du micro-organisme par le BCR. Cette double reconnaissance enclenche à la fois l'activation de CD21 par sa molécule signal CD19 et l'activation du BCR par ses molécules signal CD79. Dans ce cas, la coopération est positive et aboutit à l'activation et à la prolifération du lymphocyte B. Dans d'autres cas, un effet négatif sur l'activation du lymphocyte B peut être observé (**Fig. 18**). Par exemple lorsqu'une immunoglobuline, par l'intermédiaire de sa partie constante FC, lie le FcγR-IIb (CD32B), présent sur les lymphocytes B, ceci délivre un signal de frein à l'activation concomitante du lymphocyte B par l'intermédiaire de la liaison de l'antigène sur le BCR. Ce mécanisme permet par exemple d'ajuster le seuil d'activation des lymphocytes B par les complexes immuns circulants (**Little et al., 2005**).



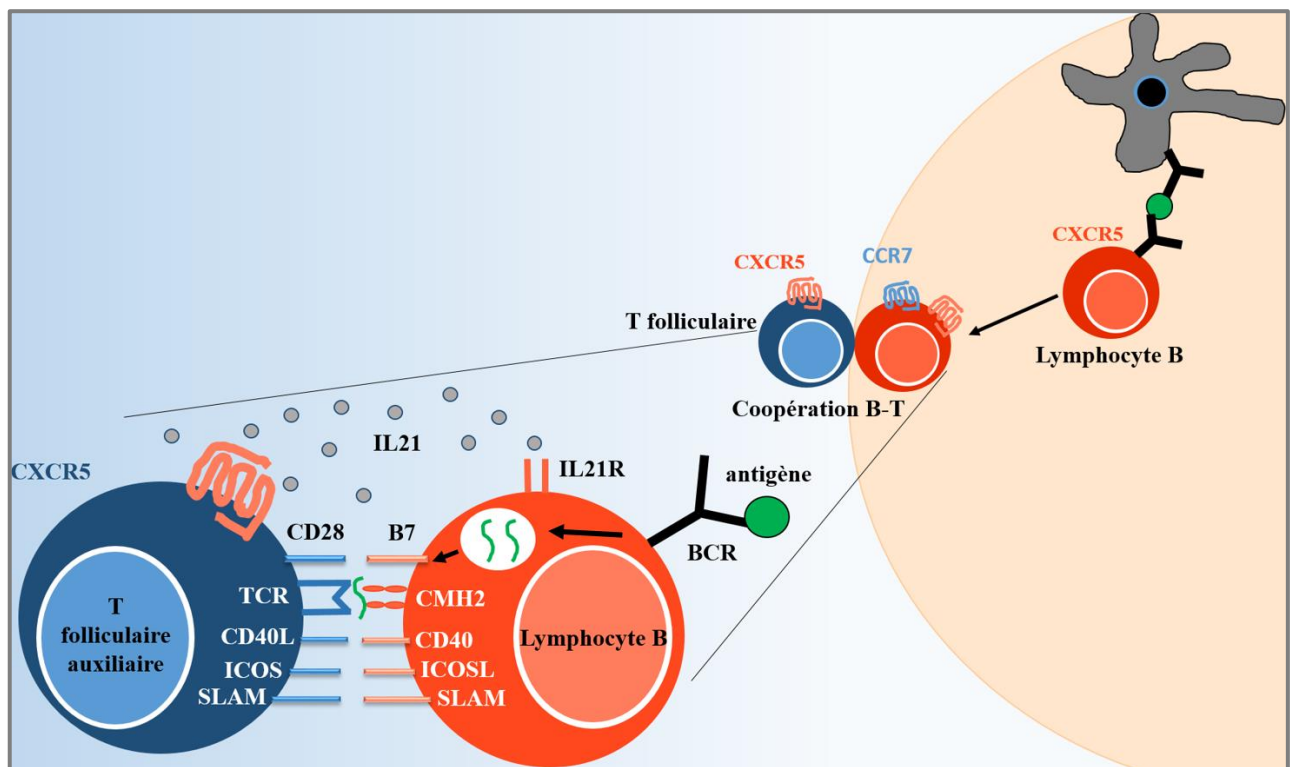
**Figure 18:** Mécanismes de la régulation négative de la production des anticorps (Choudhuri *et al.*, 2005).

### 2.1.3.2. Molécules accessoires de l'activation lymphocytaire B

Au décours de leur activation, les lymphocytes B vont également exprimer de nouvelles molécules (CD80/CD86) appartenant à la famille des récepteurs B7. Ces dernières se lient au CD28 présent sur le lymphocyte T induisant un signal de co-stimulation qui va activer ce lymphocyte T et induire l'expression du CD40 ligand qui se lie au CD40 présent sur le lymphocyte B, et lui délivre à son tour un signal de co-stimulation. L'interaction CD40/CD40 ligand est indispensable à la prolifération des lymphocytes B, à la formation des centres germinatifs et à la commutation isotypique. D'autres interactions membranaires sont aussi impliquées dans la coopération B-T en particulier l'interaction ICOS/ICOS ligand qui joue un rôle majeur dans la différenciation, la migration des lymphocytes T folliculaires et leur production de cytokines. Les protéines de la famille SLAM (Signaling Lymphocyte Activation Molecule), exprimées à la fois sur les lymphocytes B et

T folliculaires, interagissent mutuellement et favorisent le développement des lymphocytes T folliculaires et la formation des centres germinatifs. Enfin, les molécules d'adhérence comme le couple ICAM1/LFA1 vont joindre solidement les lymphocytes B et T et augmenter le temps de contact indispensable à l'activation cellulaire (**Fig. 19**).

Au cours de cette étroite interaction, le lymphocyte B reçoit aussi de la part du lymphocyte T des signaux solubles nécessaires à sa prolifération et à sa survie comme l'IL-4 et BAFF et à sa maturation comme l'IL-21 qui joue un rôle dans la commutation de classe, la maturation de l'affinité et la différenciation des plasmocytes (**Allen et al., 2004**).



**Figure 19:** Coopération entre les lymphocytes B et T (**Allen et al., 2004**).

L'activation des lymphocytes B par les cellules T folliculaires conduit à la différenciation des lymphocytes B en plasmablastes de demi-vie courte qui vont produire des IgM spécifiques de l'antigène de faible affinité et seront responsables de la réponse anticorps « primaire ». Une petite proportion des lymphocytes B activés, dits fondateurs, vont, quant à eux, migrer dans un follicule primaire pour y former un centre germinatif qui caractérise le follicule lymphoïde secondaire site d'une division cellulaire active. Ces déterminations et migrations sont sous le contrôle de molécules exprimées par le lymphocyte B activé et trouvant leur ligand dans le stroma folliculaire, et de



gradients de chimiokines pour lesquelles les lymphocytes B ont les récepteurs correspondants (Alexander *et al.*, 2011).

## **2.2. Réponse thymo-indépendante des lymphocytes B**

La grande majorité des antigènes protéiques nécessite l'aide des cellules T auxiliaires afin de produire une réponse humorale efficace. Néanmoins, de nombreux antigènes bactériens sont capables d'induire une réponse anticorps en l'absence de lymphocytes T comme chez des souris athymiques (nudes) ou chez des patients présentant une athymie congénitale. Ces antigènes sont appelés thymo-indépendants (Berck *et al.*, 1991).

On distingue 2 catégories d'antigènes thymo-indépendants selon les particularités structurales de l'antigène ou les acteurs cellulaires mis en jeu dans le processus d'activation des lymphocytes B.

### **2.2.1. Antigènes T-indépendants de « type 1 »**

Ils sont capables d'activer directement la prolifération des lymphocytes B. À forte concentration, ils induisent une prolifération polyclonale, c'est-à-dire une activation non spécifique de nombreux clones de cellules B, alors qu'à faible concentration, ils sont capables d'activer uniquement les lymphocytes B dont le récepteur est spécifique à cet antigène. Cette activation ne passe pas par le BCR, mais par les récepteurs de signaux de danger tels que les TLR, elle est de ce fait indépendante de la molécule de signalisation Btk (Lanzavecchia et Sallusto, 2007).

### **2.2.2. Antigènes T-indépendants de « type 2 »**

Ils sont des molécules à motifs répétitifs et peuvent donc induire un pontage des BCR se traduisant par un signal persistant en faisant intervenir la protéine kinase Btk. Ceci permet une réponse efficace et rapide contre plusieurs pathogènes extracellulaires qui présentent des parois riches en polysaccharides qui les rendent résistants à la phagocytose. Ces antigènes activent essentiellement les cellules B1 qui expriment fortement des IgM de membrane et sont localisés essentiellement au niveau de la zone marginale de la rate. Les antigènes T indépendants de type 2 requièrent la contribution de cellules auxiliaires non T qui font partie de la lignée myéloïde. Cette fonction auxiliaire passe par les interactions CD40/CD40 ligand et la sécrétion de médiateurs solubles tels que BAFF, APRIL et l'IL-21 (Lanzavecchia et Sallusto, 2007).



**CHAPITRE 04 :**  
**L'immunité muqueuse**



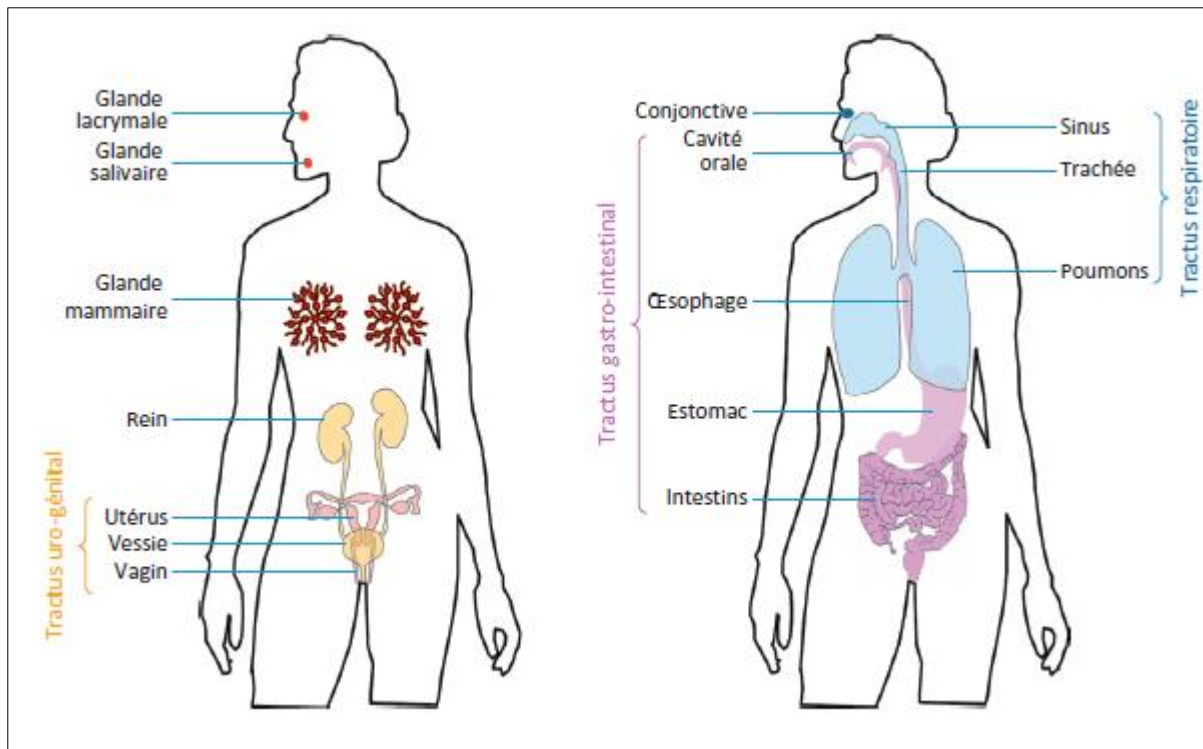
Situé aux interfaces épithéliales de l'organisme avec l'environnement, le système immunitaire muqueux est la première ligne de défense contre les agents infectieux et la flore commensale (**Fig. 20**). On estime qu'environ 90 % des antigènes pénètrent par voie muqueuse et que 10 % par effraction cutanée. Le revêtement cutané-muqueux assure une double fonction d'exclusion des antigènes et d'information du système immunitaire (**Mestecky *et al.*, 2005**).

L'ensemble des muqueuses couvre un très vaste territoire de plus de 600 m<sup>2</sup>, l'équivalent d'un terrain de football américain et représente le plus important organe lymphoïde secondaire en hébergeant notamment plus de 80 % des cellules de la réponse immunitaire. Un exemple remarquable est l'intestin avec ses 300 m<sup>2</sup> en contact avec des milliards de microbes, et bombardé quotidiennement par des antigènes alimentaires. L'intestin doit nécessairement faire l'objet d'une surveillance très étroite du système immunitaire. En effet, le microbiote intestinal, ou la flore intestinale, ne contient pas moins de 100 000 milliards de micro-organismes, soit deux fois plus que le nombre de cellules qui composent notre propre organisme. Ce microbiote intestinal facilite la digestion d'aliments non assimilables pour les cellules épithéliales telles que les fibres alimentaires, synthétise de nombreux métabolites comme des vitamines (vitamines B et K) ou dégrade des agents carcinogènes comme les nitrosamines. En occupant la lumière intestinale, les bactéries commensales jouent également un rôle protecteur vis-à-vis de l'invasion par des pathogènes (**Mowat, 2003**).

De multiples mécanismes de défense et de régulation sont mis en place pour assurer le confinement des bactéries dans la lumière intestinale, maintenir l'homéostasie intestinale et permettre la coexistence des deux partenaires (hôte et flore commensale). Par ailleurs, ce microbiote intestinal joue un rôle important dans le développement des réponses immunitaires du nourrisson puis dans la régulation des réponses muqueuses (**Kelsall et Leon, 2005**).

### 1. Organisation du tissu muqueux MALT (Mucosae Associated Lymphoid Tissue)

Le MALT inclut plusieurs structures anatomiques bien identifiables (**Fig. 20**). Il s'agit d'organes lymphoïdes secondaires. Ainsi, au niveau de la sphère ORL, le terme de « cercle ou anneau de Waldeyer » regroupe les amygdales palatines, les amygdales pharyngées, les amygdales linguales, les végétations adénoïdes et le tissu lymphoïde tapissant la trompe d'Eustache en deçà de l'oreille interne (**Stagg *et al.*, 2002**).



**Figure 20 :** Différents tissus immunitaires associés aux muqueuses constituant le MALT (Mucosae Associated Lymphoid Tissue) (Cepek *et al.*, 1994).

Bon nombre des principes anatomiques et immunologiques qui sont à la base du MALT s'appliquent à l'ensemble des muqueuses. Dans ce chapitre, l'intestin sont utilisé comme exemple. Ainsi, au niveau du tube digestif, les plaques de Peyer et l'appendice constituent des structures identifiables macroscopiquement. Apparentés aux plaques de Peyer, les follicules lymphoïdes isolés (ILF : Isolated Lymphoid Follicles) constituent des structures plus petites mais très nombreuses, réparties dans tout le tube digestif, avec une prédominance dans l'iléon. Le drainage des plaques de Peyer est assuré par des vaisseaux lymphatiques vers les nœuds lymphatiques mésentériques. Sites essentiels d'activation des réponses immunitaires adaptatives mais aussi de la tolérance, ils ont un rôle important en tant que carrefour de la circulation générale et de l'irrigation de la muqueuse.

Dans tous les autres territoires muqueux (digestif, respiratoire, génito-urinaire), on observe par ailleurs un tissu lymphoïde diffus, tapissant de façon plus ou moins dense la lamina propria sous-épithéliale (Annacker *et al.*, 2005).

### **1.1. Barrière épithéliale**

Les cellules épithéliales intestinales sont au cœur du dispositif de protection de l'hôte vis-à-vis des micro-organismes. Ces cellules forment une barrière physico-chimique très efficace, facilement réparée en cas d'agression grâce à son renouvellement rapide à partir des cellules souches présentes au fond des cryptes. De nombreux récepteurs pour des motifs microbiens, tels que les récepteurs Toll-like et NOD-like (Nucleotide Oligomerization Domain-like) sont exprimés par les cellules épithéliales intestinales. Ils stimulent la transcription de peptides antimicrobiens (considérés comme des antibiotiques naturels) mais aussi la production de chimiokines et de cytokines qui favorisent le recrutement et l'activation de phagocytes, de cellules dendritiques et de lymphocytes qui renforcent et complètent la barrière épithéliale (**Lazarus *et al.*, 2003**).

Dans l'iléon terminal, où la densité en bactéries augmente fortement, les cellules de Paneth présentes dans les cryptes contribuent, avec les entérocytes adjacents, à la production de peptides antimicrobiens qui coopèrent avec le mucus sécrété par les cellules spécialisées, pour réduire les contacts entre bactéries et épithélium (**Fig. 21**). Dans le côlon, où la densité des bactéries est maximale, le nombre de cellules à mucus augmente considérablement, permettant la formation d'un film muqueux épais, en deux couches : une couche externe fluide, où s'accumulent les bactéries qui y puisent les substrats nécessaires à leur croissance, et une couche interne très dense et quasiment stérile, limitant les contacts directs des bactéries avec la surface épithéliale. Chez l'homme, des altérations des cellules de Paneth et des cellules à mucus sont respectivement mises en cause dans la pathogénie de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique (**Annacker *et al.*, 2005**).

### **1.2. Sites inducteurs**

Les plaques de Peyer et les follicules lymphoïdes isolés constituent les sites inducteurs majeurs de la réponse immunitaire du GALT (**Fig. 21**). Leur épithélium particulier comporte des cellules épithéliales différenciées appelées cellules M ou Microfold, dépourvues de microvillosités et de mucus présentant de nombreuses microvésicules et une forme particulière leur permettant un contact étroit avec des cellules dendritiques, des macrophages et des lymphocytes au niveau de leur membrane basale. Ces cellules sont particulièrement adhésives et captent de façon sélective les microparticules, souvent antigéniques, qui parviennent à leur contact. Elles leur font traverser leur

cytoplasme sous forme de vésicules (d'où l'aspect vacuole de ces cellules) et les libèrent dans le micro environnement immunocompétent sur lequel elles reposent.

Par ailleurs, les cellules dendritiques sont capables d'émettre des dendrites à travers la barrière épithéliale pour capter des antigènes liminaux (**Hornquist et al., 1995**).

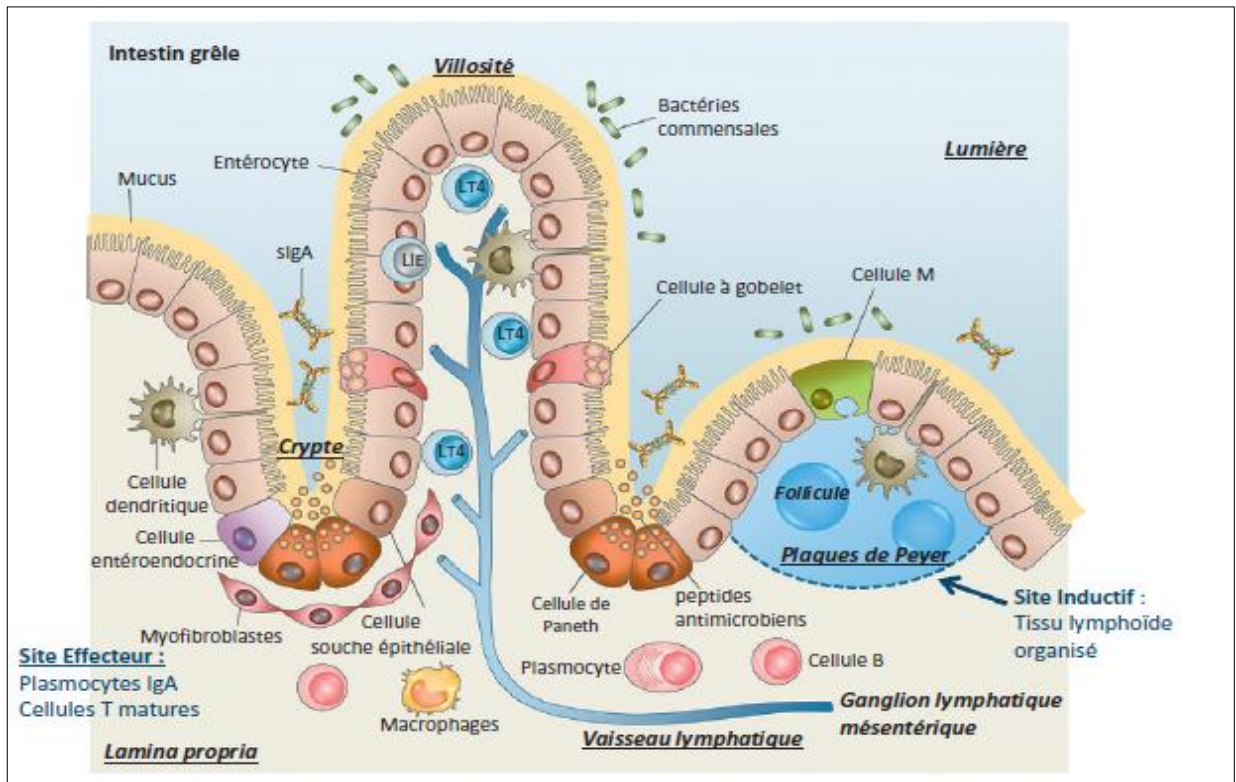


Figure 21 : Organisation du GALT (Goodrich et McGee, 1998).

## 2. Cellules immunes innées intestinales

### 2.1. Phagocytes

Parmi les phagocytes, les macrophages sont, en situation physiologique, les cellules les plus nombreuses dans le chorion. Renouvelés en permanence à partir des monocytes sanguins, ils se différencient dans l'intestin où ils acquièrent une activité très efficace de phagocytose tout en devenant producteurs d'IL-10. Cette cytokine anti-inflammatoire, clé dans le maintien de l'homéostasie intestinale, contribue à leur propre conditionnement et les rend tolérants aux signaux pro-inflammatoires induits par les motifs bactériens. Ces macrophages peuvent ainsi éliminer les bactéries qui franchissent l'épithélium sans provoquer de réponse inflammatoire délétère. Néanmoins, en cas

d'infection, des monocytes sanguins non conditionnés, capables de produire de grandes quantités de cytokines inflammatoires (TNF $\alpha$ , Tumor Necrosis Factor alpha, et IL-1 $\beta$ ) en réponse aux signaux microbiens, sont recrutés localement pour participer à l'élimination des bactéries potentiellement pathogènes (**Kunisawa et Kiyono, 2005**).

## **2.2. Cellules lymphoïdes innées**

Les cellules lymphoïdes innées (Innate Lymphoid Cells, ILC) représentent seulement 1 à 2 % des cellules hématopoïétiques dans l'intestin mais elles y jouent un rôle important lié à leur capacité à initier et orienter les réponses immunes intestinales. En contact intime avec les cellules épithéliales des muqueuses respiratoires et intestinales, elles sont en première ligne pour répondre rapidement à toute perturbation de l'environnement, qu'elle soit d'origine microbienne ou non, pathogène ou bénigne. Les ILC forment une famille d'effecteurs de la réponse innée dépourvus de récepteurs spécifiques aux antigènes, dont la diversité fonctionnelle est proche de celle des effecteurs T helper (Th) de la réponse adaptative. On distingue trois principaux groupes d'ILC :

- Les ILC de type 1, constituées des cellules NK (Natural Killer).
- Les ILC de type 2, productrices d'IL-13 (interleukine-13), d'IL-5 et d'IL-4, comme les cellules Th2, qui interviennent dans la réponse innée muqueuse aux parasites intestinaux, et participent à l'exacerbation de réactions inflammatoires et allergiques des voies respiratoires.
- Les ILC de type 3 se distinguent par l'expression du facteur de transcription ROR $\gamma$ t (RAR-related orphan receptor gamma t) et du récepteur de l'IL-23, qui leur confèrent la capacité de sécréter de l'IL-17 et de l'IL-22, comme les cellules Th17. Présentes dès le stade fœtal, elles sont indispensables à la formation des nœuds lymphatiques périphériques et des tissus lymphoïdes associés à l'intestin (**Franco et Greenberg, 1995**).

Après la naissance, elles contribuent à protéger la muqueuse contre les entérobactéries pathogènes, et à maintenir la flore commensale sous contrôle. Les ILC3 expriment des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II et peuvent présenter des antigènes aux lymphocytes T CD4<sup>+</sup> et les activer. Cette présentation s'effectue en l'absence des molécules de co-stimulation et contribue à limiter les réponses T pro-inflammatoires dirigées contre le microbiote (**Luci et al., 2006**).

### **2.3. Lymphocytes T intraépithéliaux ou IEL (Intra-Epithelial Lymphocytes)**

Les IEL sont des cellules T particulières des muqueuses, une proportion assez élevée exprime un TCR de type  $\gamma\delta$ , et sont essentiellement localisées dans l'intestin. Comme leur nom l'indique, elles sont au contact direct des cellules épithéliales, réparties le long des muqueuses à raison d'environ 1 IEL toutes les 10 cellules épithéliales (**cf. Fig. 21**). Douées de propriétés cytotoxiques, elles semblent jouer un rôle de surveillance lorsque les cellules épithéliales intestinales, en constant renouvellement, passent au-dessus de ces IEL dans leur mouvement vers le sommet des villosités intestinales. Les cellules infectées par un virus ou tumorales peuvent être éliminées par les IEL (**Simmons *et al.*, 2001**).

### **2.4. Cellules dendritiques**

Les cellules dendritiques intestinales sont indispensables à la génération des réponses immunes adaptatives et peuvent migrer via le réseau lymphatique vers les ganglions mésentériques, recruter des lymphocytes naïfs, les activer et induire des récepteurs de homing permettant leur domiciliation dans l'intestin. Des profils fonctionnels différents de ces cellules dendritiques conditionnent les réponses adaptatives effectrices et tolérogènes au niveau de différentes muqueuses (**Mestecky, 2005**).

## **3. Immunité adaptative intestinale**

### **3.1. Réponse cellulaire**

Les cellules dendritiques vont présenter les antigènes aux lymphocytes T naïfs et les activer au sein des plaques de Peyer, des follicules lymphoïdes isolés et des ganglions mésentériques. Au cours de cette phase d'activation, notamment sous l'effet de l'acide rétinoïque synthétisé par les cellules dendritiques, les lymphocytes acquièrent des récepteurs membranaires de homing, qui leur permettent, après un circuit à travers la lymphe et le sang, de finaliser leur maturation et de retourner dans la muqueuse intestinale qu'ils colonisent sur toute sa hauteur. Une particularité de la réponse T intestinale est l'induction de lymphocytes Th17 produisant de l'IL-17 et IL-22 (**Fig. 22**). Ces lymphocytes sont importants pour contenir les bactéries dans l'intestin. En effet, l'IL-17 et l'IL-22



stimulent la production de peptides antimicrobiens par l'épithélium et favorise le recrutement de polynucléaires neutrophiles. En outre, l'IL-17 induit l'expression du récepteur des Ig polymériques (pIgR) et favorise ainsi la transcytose efficace des IgA. De plus, l'IL-22 a un rôle essentiel dans le maintien de l'intégrité de la barrière épithéliale (**Hanninen et Harrison, 2000**).

D'autres sous-populations de lymphocytes T, pro-inflammatoires ou régulateurs, synthétisent aussi des cytokines, notamment de l'IFN $\gamma$  (les lymphocytes Th1) qui favorise l'activité phagocytaire des macrophages, ou de l'IL-10, IL-35 et TGF $\beta$  (Transforming Growth Factor) sécrétés par les lymphocytes T régulateurs qui jouent un rôle clé pour éviter l'emballement des réponses pro-inflammatoires. En effet, les réponses cellulaires qui prennent place dans les plaques de Peyer et les follicules lymphoïdes isolés sont très fortement régulées. Différentes populations de lymphocytes T régulateurs peuvent être présentes dans l'intestin :

- Les lymphocytes Tr1 caractérisés par la production importante d'IL-10.
- et les lymphocytes Treg caractérisés par l'expression du facteur de transcription FoxP3 (Forkhead box P3) + producteurs d'IL-10.
- Les lymphocytes Th3 caractérisés par une production importante de TGF- $\beta$  (**Smith et al., 2005**).

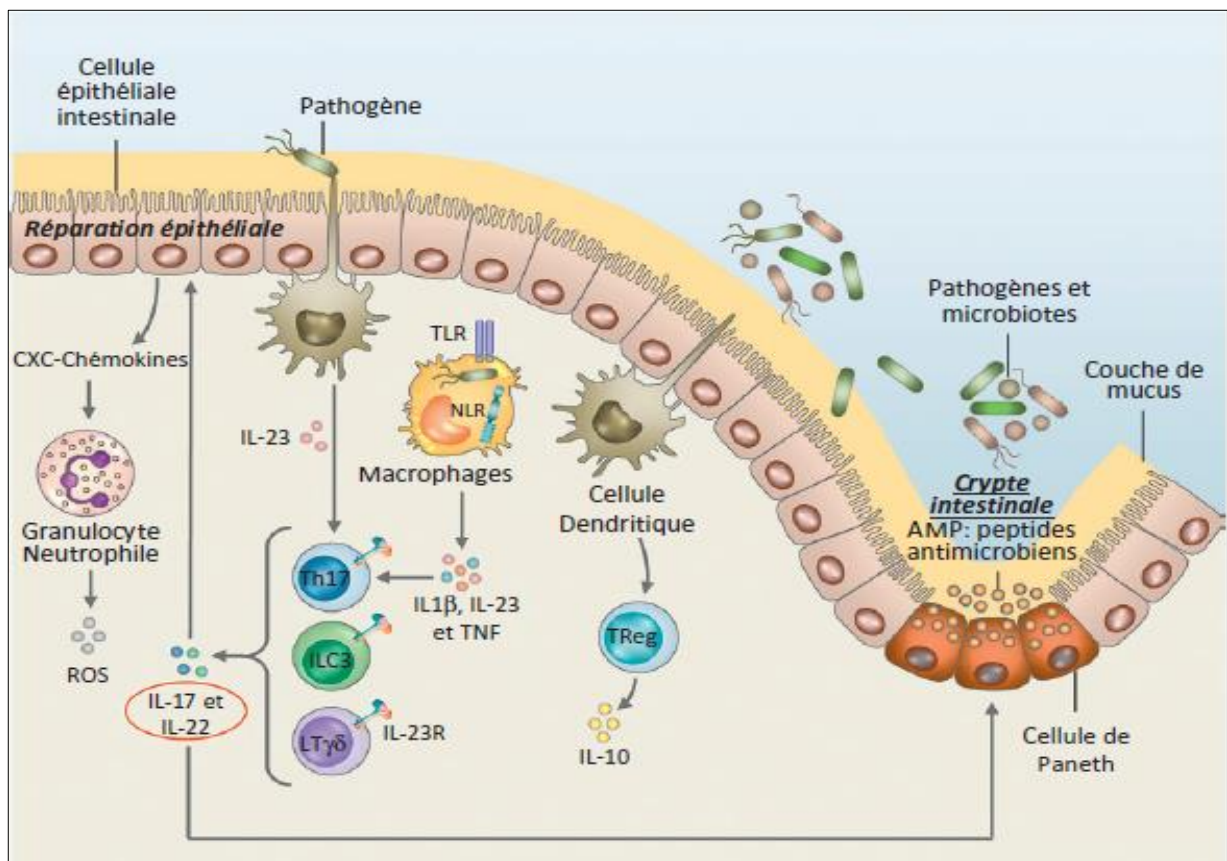


Figure 22 : Réponse cellulaire dans la muqueuse intestinale (**Smythies et al., 2005**).

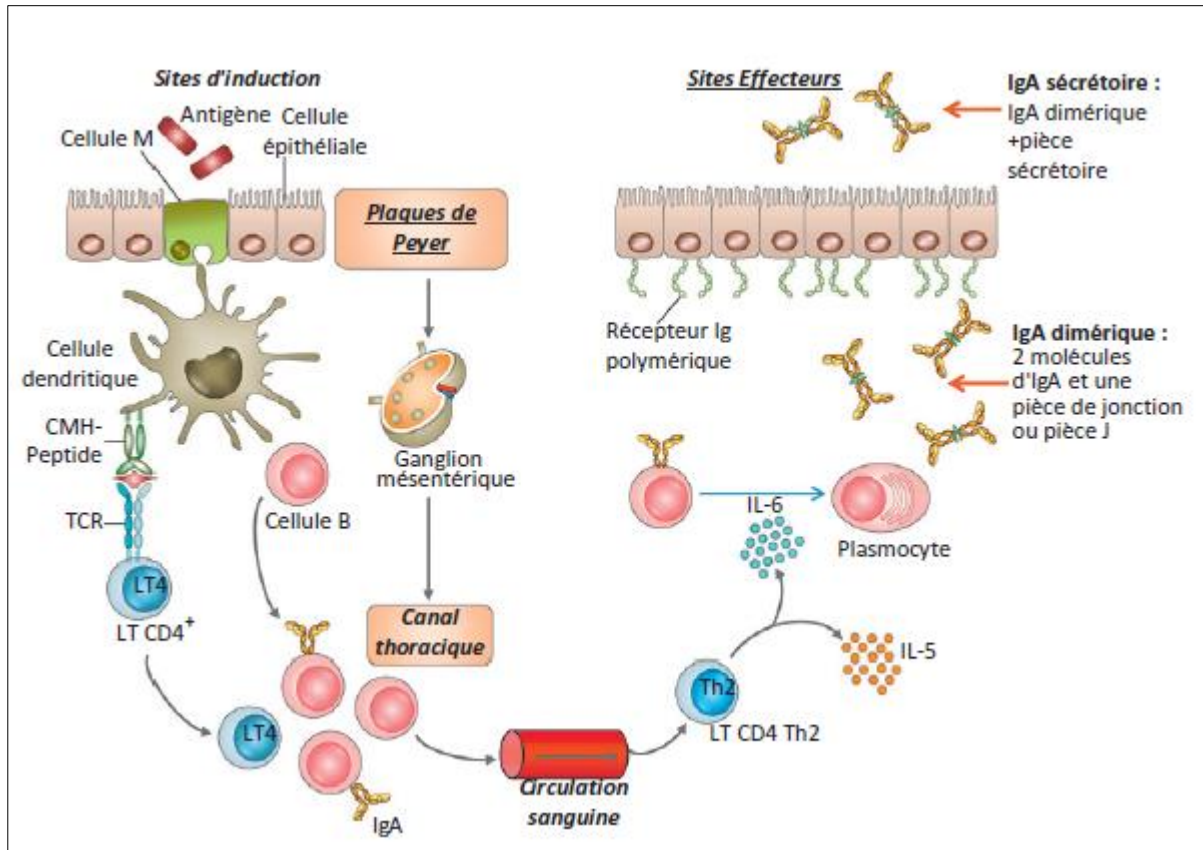
### **3.2. Réponse humorale**

Les lymphocytes B activés quelques heures auparavant au contact de l'antigène terminent à ce niveau leur différenciation en plasmocytes, et produisent des IgA spécifiques de cet antigène, effecteurs solubles du MALT. Les IgA induites en réponse aux bactéries sont produites dans le chorion par les plasmocytes, transportées à travers l'épithélium par le récepteur polymérique des immunoglobulines (pIgR) et libérées sous forme d'IgA sécrétoires (SIgA) dans la lumière intestinale où elles peuvent se fixer aux bactéries et favoriser leur liaison au mucus (**Fig. 23**). Ce phénomène est appelé transcytose des IgA. Les SIgM sont également capables de réaliser cette transcytose. Les SIgA complètent ainsi très efficacement les mécanismes immuns innés pour circonscrire les bactéries dans la lumière intestinale (**Holmgren *et al.*, 2005**).

Les IgA sécrétoires représentent le composant humoral majeur et caractéristique du MALT. Ce sont les plus polymorphes des immunoglobulines. Leur production est le résultat d'une commutation de classe préférentielle pour les IgA orientée au niveau des centres germinatifs des muqueuses par le TGF- $\beta$ . La production quotidienne d'IgA est de 3 à 4 grammes, et cette quantité double par la production de la glande mammaire chez une femme allaitante. Dans l'espèce humaine, il existe deux sous-classes IgA1 et IgA2. Les IgA1 sont majoritairement retrouvées dans le sang, le lait, les larmes et la salive. Les IgA2 se retrouvent plus spécifiques au niveau intestinal. Dans les autres mammifères, une seule sous-classe est retrouvée. Les IgA existent sous trois formes dans l'organisme, les IgA monomériques, dimériques et sécrétoires. On connaît très peu de choses sur la fonction des IgA monomériques qui se retrouvent presque exclusivement dans le sang (**Mestecky *et al.*, 2005**).

Les IgA sécrétoires présentent la particularité de résulter de la combinaison d'IgA dimériques (2 molécules d'IgA et une pièce de jonction ou pièce J) synthétisées par les plasmocytes de la lamina propria des muqueuses et de la pièce sécrétoire (issue par clivage du récepteur des Ig polymériques, poly-IgR) élaborée dans les cellules épithéliales. Leur association se fait lors du phénomène de transcytose décrit ci-dessus (**cf. Fig. 22**). En tapissant la surface des muqueuses, sous forme d'une « peinture antiseptique », elles peuvent capter les antigènes et empêcher leur entrée dans le tissu sous-jacent. Leur grande taille et leurs quatre fragments Fab leur permettent de constituer de volumineux complexes immuns qui complètent ce rôle d'élimination. La taille de ces complexes leur permet également d'être captés par les cellules M, augmentant le contact du système immunitaire avec l'antigène, c'est ce qu'on appelle la transcytose inverse. Les IgA, pendant leur passage dans la cellule épithéliale, sont capables de reconnaître des virus et de les éliminer lors de leur sortie apicale dans la

lumière de la muqueuse. Enfin, si elles ont reconnu dans la lamina propria un antigène ayant réussi à traverser la barrière épithéliale, elles peuvent effectuer leur transcytose sous forme d'un complexe immun, permettant là encore l'exclusion de l'antigène (Mestecky *et al.*, 2005).



**Figure 23 :** Réponse humorale dans la muqueuse intestinale illustrée par le Cycle des cellules à IgA (Gutzeit *et al.*, 2014).



## **CHAPITRE 05 :**

### **Développement du système immunitaire à la naissance**



La mortalité infantile reste un problème majeur de santé publique. La majorité des décès néonataux survient dans les 7 premiers jours de vie avec une grande proportion dans les 24 premières heures. Deux tiers des décès avant l'âge de 5 ans sont liés à des infections.

Mieux comprendre les modifications qui interviennent au niveau du système immunitaire après la naissance est donc un enjeu primordial afin de permettre le développement de nouvelles stratégies vaccinales et anti-infectieuses adaptées à cet âge de la vie (**Abbas *et al.*, 2005**).

Les systèmes immunitaires innés et adaptatifs se mettent en place très précocement au cours du développement fœtal. À la naissance, le système immunitaire inné est opérationnel. Les nouveau-nés ont un système immunitaire adaptatif qui leur est propre, avec des compétences réelles mais différentes de celles de l'adulte et probablement adaptées à la période post-natale précoce. Au moment de la naissance et pendant plusieurs mois, ce système immunitaire va continuer à évoluer pour arriver au final au système immunitaire de l'adulte mature. Il y a ainsi au moment de la naissance, la nécessité de passer d'un environnement in utero stérile avec très peu d'exposition à des pathogènes et tourné vers la tolérance d'allo-antigènes maternels à un environnement l'exposant brutalement à des quantités importantes de pathogènes externes et internes jamais rencontrés auparavant et auxquels il est très rapidement exposé. S'ensuit une période éducationnelle de l'immunité adaptative pendant laquelle il doit apprendre à différencier le soi du non-soi, puis à répondre aux nombreux pathogènes (avec en particulier inoculation du tube digestif) (**Morens et Fauci, 2007**). Dans ce contexte, des réponses immunitaires adaptatives lymphocytaires Th1 et/ou Th17 fortes contre toutes les nouvelles expositions antigéniques pourraient conduire à une réponse globale trop importante et délétère, induisant une hyper-inflammation et/ou des réactions auto-immunes (interférence avec les processus de tolérance vis-à-vis des antigènes environnementaux et des antigènes du soi à tolérer). De plus, une inflammation trop importante pourrait être défavorable pour certains organes en développement lors de cette période post-natale. En contrepartie, un système immunitaire trop régulé ferait courir le risque qu'une exposition à un pathogène puisse avoir des effets pathologiques plus importants que ce qui est observé chez l'adulte.

Le nouveau-né a donc la double nécessité d'un certain niveau de contrôle de ses réponses immunitaires tout en gardant la capacité de les mobiliser plus fortement si le danger à affronter est vital ou présente une morbidité importante. Le point important de cette période est donc sûrement de garder une certaine plasticité des réponses immunitaires (**Nussbaum *et al.*, 2013**).

## **1. Caractéristiques du système immunitaire des phases précoces de la vie**

Les principales caractéristiques du système immunitaire adaptatif du nouveau-né sont d'être immunologiquement naïf, immature et probablement dirigé vers la tolérance.

Ainsi, le nouveau-né pourra présenter des sepsis importants du fait de ses difficultés à développer des réponses innées optimales contre les bactéries ou à développer des réponses adaptatives rapides contre des pathogènes intracellulaires (virus, cytomégalovirus, CMV, RSV, Herpès SV, mycobactérie...). De plus, dans ce contexte les vaccinations faisant appel à une réponse polysaccharidique (vaccins conjugués) seront moins efficaces que chez l'adulte et nécessitent la réalisation de rappels. Mais le système du nouveau-né a quand même la capacité de se défendre contre des infections néonatales par la mise en place de réponses immunes antimicrobiennes et qu'il est efficacement protégé par de nombreuses vaccinations avec la mise en place de réponses mémoires spécifiques. Les réponses immunitaires dirigées contre les polysaccharides ne seront matures qu'à partir de 2 ans (**Filias *et al.*, 2011**).

### **1.1. Réponses immunitaires innées**

En raison de l'absence en particulier de réponses immunitaires adaptatives mémoires, limitées du fait des rares expositions antigéniques in utero, le nouveau-né est très dépendant de l'immunité innée pour se défendre face aux infections durant les premiers mois de sa vie. Il présentera une susceptibilité aux infections liées à des pathogènes extra-cellulaires, en particulier lors de passages à travers les barrières épithéliales cutanées et muqueuses. La défense contre les pathogènes dépend fortement, à ce stade de la vie, de la reconnaissance par les Toll-Like Receptors (TLRs), des protéines antimicrobiennes et des cellules de l'immunité innée comme en particulier les phagocytes et les cellules NK. Mais ces réponses sont modulées, avec des réponses inflammatoires plus faibles en réponse aux ligands de TLRs, une clairance bactérienne plus faible mais aussi des fonctions NK diminuées, le tout pouvant donner lieu dans certains cas à des infections néonatales sévères (**Forster-Waldl *et al.*, 2005**).

Les études portant sur l'immunité innée du nouveau-né rapportent une atténuation globale des réponses mettant en jeu les TLR avec une diminution des réponses pro-inflammatoires (voir ci-dessous pour les différentes cellules). Cependant, il est intéressant de noter que l'activation des TLR7 et/ou TLR8 dont les ligands sont des ARN simples brins provenant en particulier des virus induisent

une production d'IL-12 et TNF- $\alpha$  d'intensité similaire chez les nouveau-nés à terme et les adultes, et peu altérées chez les nouveau-nés prématurés. Ces résultats ouvrent des perspectives intéressantes d'utilisation d'agonistes des TLR7/8 dans ces tranches d'âge (**Yan et al., 2004**).

Les Polynucléaires neutrophiles (PNn) présentent des anomalies quantitatives et qualitatives. Le nombre de PNn est à la naissance supérieure à celui de l'adulte puis redevient dans la semaine suivant la naissance à des valeurs normales. Cependant, même si le nombre de PNn est augmenté, une déplétion rapide et durable est observée après mobilisation massive de ces cellules du fait d'un nombre faible de progéniteurs dans la moelle osseuse. Leur expression de TLR4 est diminuée et la réponse à ses ligands (LPS, liposaccharides) est également diminuée (baisse de la signalisation des voies MyD88 et Map kinase p38/NF-kB65). Globalement, les PNn présentent des capacités fonctionnelles diminuées (adhésion, chimiotactisme, phagocytose, microbicidie et production de radicaux libres de l'oxygène, déficit de formation des NETs). Ces fonctions deviennent similaires à celles de l'adulte après la fin du premier trimestre de vie (**Sadeghi et al., 2007**).

Les monocytes/macrophages présentent des modifications quantitatives. Après une augmentation de monocytes inflammatoires à la naissance, les taux de monocytes/macrophages rejoignent ceux des adultes après 15 jours de vie. Leurs capacités fonctionnelles sont quant à elles également diminuées avec une baisse du chimiotactisme, de la phagocytose et de la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires. En particulier, la réponse à une stimulation par le LPS est diminuée par rapport à l'adulte en lien avec une réduction sur ces cellules de l'expression de TLR4 et des anomalies de la voie de signalisation, comme décrit pour les PNn (**Al-Hertani et al., 2007**).

Les cellules dendritiques (DC) sont en nombre diminué seulement en ce qui concerne la population de cellules dendritiques myéloïdes (mDC). Les DC présentent un phénotype immature et une moins bonne capacité de maturation (diminution d'expression des molécules du CMH de classe II, des molécules de co-stimulation CD80/86 des T et d'adhésion ICAM-1) donc une diminution de leur capacité de cellules présentatrices de l'antigène aux lymphocytes T, jusqu'à 3 mois après la naissance pour les mDC et 6–9 mois pour les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC). Il a été suggéré que ceci pourrait conduire à une diminution des capacités d'activation des réponses adaptative Th1 mais les données disponibles restent actuellement trop faibles pour assurer ce point. Après stimulation des mDC par des ligands de TLR4 comme le LPS, les réponses cytokiniques pro-inflammatoires (IL-12, TNF- $\alpha$ , IL-18 et IL-1 $\beta$ ) sont déficitaires. Ce déficit pourrait être lié, au moins en partie, à une diminution d'expression de TLR4 et de son co-récepteur (CD14) ainsi que des molécules de signalisation intra-cellulaire. Les nouveau-nés à terme compensent partiellement ce déficit par une sécrétion d'IL-23 à des taux physiologiques. Les nouveau-nés prématurés sont par

contre incapables de produire la sous-unité commune p40 à l'IL-12 et à l'IL-23 et ne peuvent pas utiliser ces réponses. Après activation des TLR 3, 7 et 9, les pDC produiraient moins d'IFN de type I ( $\alpha$  et  $\beta$ ) même si leur expression de ces TLR est similaire à celle observée chez l'adulte. Ce déficit serait, pour certains auteurs cependant, sélectivement observé après stimulation du TLR9 par son ligand le CpG (ADN). Quoi qu'il en soit, ces réponses IFN de type I vont augmenter progressivement à partir de la naissance (**Blahnik *et al.*, 2001**).

Les cellules NK sont en nombre augmenté à la naissance pour revenir à des taux similaires à ceux de l'adulte vers l'âge de 5 ans. Elles présentent des capacités fonctionnelles diminuées d'environ 50 % par rapport à l'adulte (nombre de granules cytotoxiques, dégranulation, cytotoxicité 3 fois inférieure à l'adulte, sécrétion de cytokines IFN- $\gamma$  et TNF- $\alpha$ ). Ce déficit se corrige dans la première année de vie. Ceci pourrait être dû à l'augmentation de cellules NK immatures CD56- ou au défaut de production de cytokines nécessaires à leur maturation comme l'IL-12 ou l'IL-18 par les DC ou encore à un excès de TGF- $\beta$  dans l'environnement. La perte de la capacité cytotoxique pourrait être reliée à des déséquilibres de récepteurs activateurs/inhibiteurs avec l'observation de niveaux plus élevés d'expression de récepteurs inhibiteurs (en particulier CD94/NKG2A) et plus bas de récepteurs activateurs (dont NKG2C). Par contre, l'expression du CD16 (Fc $\gamma$  RIII) par les cellules NK du nouveau-né est normale, et donc leur capacité d'Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity (ADCC) est conservée (**De Wit *et al.*, 2003**).

### **1.2. Réponses immunitaires adaptatives**

Le nombre de lymphocytes T et B circulants est 3 à 4 fois supérieur chez le nouveau-né et le nourrisson par rapport à l'adulte. Ceci est lié à une expansion massive du compartiment des lymphocytes T et B pendant les premiers mois de la vie avec une production et une multiplication des cellules T et B naïves. Ce nombre diminue progressivement à partir de 1 à 2 ans pour atteindre des valeurs proches de celles observées chez le jeune adulte dès l'âge de 5 ans environ. La caractéristique majeure des lymphocytes T et B à la naissance est d'être des cellules principalement naïves (peu de réponses mémoires in utero, passage possible mais faible de lymphocytes mémoires de la mère) avec, il semblerait, une quantité importante de cellules récemment produites par le thymus (RTE, Recent Thymic Emigrant) et de lymphocytes B naïfs et transitionnels immatures et ont sûrement un rôle dans la susceptibilité aux infections des nouveau-nés. Les cellules naïves deviennent mémoire suite à leur exposition à l'environnement (antigène) après la naissance va entraîner une augmentation progressive



de la proportion de cellules mémoires pour atteindre progressivement l'équilibre observé chez l'adulte (**Schuller et al., 2013**).

En plus d'être quantitativement différentes, les réponses spécifiques sont qualitativement moins performantes que celles de l'adulte. En particulier, l'absence initiale de réponses mémoires rend moins rapide le contrôle des infections. Cependant, une capacité de développement de réponses spécifiques est observée dans de nombreuses circonstances et des réponses T moins conventionnelles participent également aux défenses de ce stade de la vie (**Lee et Lin, 2013**).

## **2. Réponses adaptatives cellulaires T**

Les lymphocytes T sont en nombre plus important que chez l'adulte (hyper lymphocytose physiologique) et composés de façon beaucoup plus abondante que chez l'adulte de lymphocytes T naïfs et de RTE hautement susceptibles à l'apoptose. Les lymphocytes T CD4 répondent correctement à des stimulations par CD3/CD28 en produisant de l'IL-2 et en proliférant. Par contre leur capacité à sécréter des cytokines, dont l'IFN- $\gamma$ , est faible. Cette diminution de la capacité des cellules T CD4 néonatales à se différencier en Th1 pourrait être attribuée en partie au déficit fonctionnel des cellules présentatrices (voir ci-dessus), et en partie à des facteurs intrinsèques des cellules T CD4 néonatales comme l'hyperméthylation du promoteur proximal du gène de l'IFN- $\gamma$  (modification épigénétiques des gènes de cytokines), la diminution de l'expression de la molécule CD40L, importante dans les coopérations cellulaires entre les lymphocytes T et B ou encore la forte proportion, jusqu'à 3% des cellules T CD4 régulatrices (production d'IL-10), amplifiées dans l'environnement riche en TGF- $\beta$  du nouveau-né et qui vont persister assez longtemps (**Ivarsson et al., 2013**).

Les lymphocytes T CD8 cytotoxiques semblent présenter globalement des capacités effectrices normales, incluant la production d'IFN- $\gamma$  et la capacité de dégranulation avec une capacité de contrôle efficient d'une primo-infection comme rapporté pour une infection virale à cytomégalovirus (CMV) ou parasitaire à *Trypanosoma cruzi*.

Des cellules T régulatrices sont détectables dès la 13<sup>e</sup> semaine de vie in utero et leur pourcentage augmente rapidement après la naissance. Ces cellules semblent se domicilier de façon importante dans la muqueuse digestive, probablement du fait de leur importance au regard du processus de tolérance vis-à-vis des protéines alimentaires et de la flore intestinale majeurs à cet âge de la vie qui se ferait de fait au prix d'une susceptibilité aux infections. Ces cellules T régulatrices présentent de bonnes capacités fonctionnelles (inhibition des réponses T prolifératives et T cytotoxiques) (**McGreal et al., 2012**).

À côté des cellules T conventionnelles, plusieurs populations de lymphocytes T non conventionnels vont participer aux défenses immunitaires du nouveau-né. Les lymphocytes T  $\gamma/\delta$  vont jouer un rôle important au niveau des barrières muqueuses chez le nouveau-né du fait de leur répertoire antigénique plus varié que celui de l'adulte, et de leur capacité à produire de fortes quantités d'IFN- $\gamma$  qui va compenser la diminution des réponses T classiques Th1 observées chez les nouveau-nés en cas d'infection néonatale. De même, les cellules Inkt (NKT invariants) sont fonctionnellement compétentes chez le nouveau-né et produisent rapidement de l'IFN- $\gamma$  après activation. Enfin, les MAIT (Mucosal-Associated Invariant T cells), qui sont produites par le thymus, migrent dans la muqueuse digestive et y mûrissent dès la vie fœtale avant même la colonisation microbienne du tube digestif, vont également participer aux défenses immunes avec une capacité de production rapide de diverses cytokines telles que le TNF- $\alpha$ , l'IFN- $\gamma$  et l'IL-17 et le granzyme B après activation par des métabolites bactériens (**Haddad et al., 2006**).

Au total, l'ensemble de ces modifications concourt à une déviation des réponses T néonatales en faveur d'un profil Th2 (cellules produisant de l'IL-4...) avec des réponses Th1 (cellules produisant de l'IFN- $\gamma$  et IL-12) relativement plus faible. Les réponses Th2 vont diminuer dès la naissance tandis que les réponses Th1 vont augmenter progressivement pour arriver à un croisement des intensités de ces réponses vers l'âge de 2 ans. Ceci va concourir chez le nouveau-né et les nourrissons à une susceptibilité plus importante aux infections, à des infections plus sévères et/ou plus rapidement évolutives comparativement aux adultes (pour exemple, les infections liées au virus de l'immunodéficience humaine (VIH), au CMV, au virus herpès 2 (HSV2), au virus respiratoire syncytial (VRS), ou encore à *Mycobacterium Tuberculosis*) (**Zlotoff et al., 2008**).

### **3. Réponses adaptatives humorales**

Les anticorps endogènes sont absents à la naissance. Le passage transplacentaire des anticorps maternels de type immunoglobulines d'isotypes G (IgG) au cours du troisième trimestre de la grossesse permet au nouveau-né d'avoir des taux sériques d'environ 50 % de ceux de l'adulte dès 32 semaines de grossesse. Ils protègent le nourrisson au cours des 6 premiers mois de vie. Cependant, il existe deux limitations à cette immunité passive :

- Elle est transitoire.
- Elle ne protège l'enfant que vis-à-vis de pathogènes contre lesquels la mère est elle-même immunisée (**Mackroth et al., 2011**).

L'allaitement maternel par le biais des immunoglobulines contenues dans le lait prolonge cette protection. Le lait maternel apporte essentiellement des IgA sécrétaires contribuant à assurer une protection muqueuse. Les anticorps maternels diminuent progressivement pour disparaître entre 6 et 10 mois de vie (nadir physiologique) tandis que la production de l'enfant va augmenter progressivement pendant la première année de vie. Les réponses vaccinales deviendront alors similaires à celles de l'adulte, sauf vis-à-vis des antigènes polysaccharidiques (anticorps dirigés contre les capsules des bactéries encapsulées comme *Streptococcus Pneumoniae*). Cette réponse anticorps ne sera mature qu'après l'âge de 2 ans. Par contre, la fonction et diversification du répertoire des IgG seront atteintes plus tard dans la vie. Les anticorps maternels pourraient avoir un impact sur les réponses vaccinales du jeune enfant du fait de leur capacité d'inhiber l'activation des lymphocytes B. Ceci peut être mis en évidence par le déclin précoce des anticorps maternels anti-rougeole dans le contexte de vaccination. Cependant, des études sont encore nécessaires pour déterminer précisément l'impact des anticorps maternels sur les propres réponses de l'enfant (**Holt, 2004**).

Le taux de lymphocytes B est élevé à la naissance puis il va diminuer progressivement à partir de 2 ans et ce jusqu'à atteindre des taux normaux à l'entrée dans l'âge adulte. Comme les lymphocytes T, ces cellules sont majoritairement naïves à 95 %.

Les réponses humorales peuvent être divisées en deux catégories, les réponses T-indépendantes n'impliquant que les lymphocytes B et les réponses T-dépendantes impliquant les lymphocytes B et les lymphocytes T CD4 (**Goriely et al., 2004**).

Les réponses T indépendantes dirigées contre les polysaccharides composant la paroi des bactéries encapsulées (dont *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* et *Haemophilus influenzae*) sont très faibles avant 18 mois et n'apparaissent qu'après l'âge de 2 ans. Ceci explique la grande susceptibilité des nouveau-nés à ces infections. Ces réponses, qui sont le fait des BMZ, se mettent en place lentement dans la zone marginale de la rate où les BMZ sont présentes en faible quantité chez les enfants. La mauvaise capacité de ces réponses peut également être expliquée par une expression diminuée des BMZ du récepteur au C3d du complément CD21 et une mauvaise réponse aux facteurs activateurs des lymphocytes B comme BAFF et APRIL. L'utilisation des vaccins dirigés contre ces pathogènes polysaccharidiques a réduit significativement la mortalité infantile par ces infections dans les pays industrialisés. Les vaccinations doivent néanmoins être réalisées avec des vaccins conjugués à un antigène protéique chez les jeunes enfants pour pallier la faible amplitude des réponses. Une meilleure connaissance des réponses anticorps aux antigènes polysaccharidiques a permis de développer des unités vaccinales plus efficaces. Ces vaccins utilisent aujourd'hui les antigènes polysaccharidiques « conjugués » couplés à une protéine porteuse appelée carrier. La

présence de la protéine carrier transforme la réponse T-indépendante en réponse T-dépendante plus efficace. L'addition d'adjuvants permet par ailleurs de réduire le nombre de doses à administrer en allongeant la durée de la réponse immunitaire. Ces adjuvants agissent par le biais d'une activation des TLR (**Hebel *et al.*, 2014**).

Les nouveau-nés ont des réponses T dépendantes aux antigènes protéiques, qui nécessitent la collaboration des lymphocytes T CD4, nettement diminuées comparativement aux adultes. Les classes d'immunoglobulines sont incomplètes, les anticorps présentent moins d'hypermutations somatiques ce qui limite leur affinité. Cette réponse humorale diminuée est probablement liée à des facteurs intrinsèques comme une moins bonne formation des réponses dans les centres germinatifs ou une moins bonne capacité de différenciation en plasmocytes mais également extrinsèques avec une diminution forte du signal BCR des B naïfs du nouveau-né et une expression faible de molécules co-activatrices (CD80/86 et CD40L), donc une réponse humorale légèrement diminuée. Enfin, alors que les réponses mémoires sont correctes, la survie des plasmocytes à longue durée de vie est plus faible et les taux d'IgG diminuent plus vite que chez l'adulte. Ces caractères vont concourir à un risque infectieux, et les réponses vaccinales sont moins bonnes. Le risque infectieux est majeur chez les prématurés qui n'ont bénéficié que partiellement du passage transplacentaire des immunoglobulines maternelles au cours du 3e trimestre de la grossesse. Leurs réponses aux pathogènes (immunisations naturelles) et aux vaccins sont peu efficaces. Le déficit de production d'immunoglobulines endogènes par les nouveau-nés est lié à l'immaturation combinée des DC et des lymphocytes B. Malgré les progrès réalisés, la majorité des vaccins n'induit un taux d'anticorps protecteur qu'après l'âge de 2 mois. Les vaccins contre la rougeole, la rubéole et les oreillons ne sont protecteurs qu'après l'âge de 15 mois. Cet intervalle laisse ainsi une large place à la mortalité liée à la rougeole dans les pays de forte endémie (**Leeansyah *et al.*, 2014**).



## **CHAPITRE 06 :**

### **Vieillessement du système immunitaire**



Dans les pays industrialisés, les populations âgées et très âgées représentent une part croissante de la population (**Lloyd-Sherlock, 2000**). Les pathologies dans cette tranche d'âge sont non seulement plus fréquentes, mais aussi plus graves. Le vieillissement du système immunitaire doit être envisagé dans le contexte du vieillissement global de l'organisme d'une part, et d'autre part en fonction de facteurs intriqués d'ordre génétique, épigénétique et environnementaux (**Castle, 2000**).

Différents facteurs prédisposent les sujets âgés aux infections, parmi lesquels la fréquence de comorbidités telles que le diabète, les rhumatismes inflammatoires, la broncho pneumopathie chronique obstructive (BPCO) et les accidents vasculaires cérébraux (**Gavazzi et Krause, 2002; Leibovici et al., 1993**).

L'impact du vieillissement du système immunitaire est probablement non négligeable dans la gravité et la fréquence des infections du sujet âgé. Grâce aux progrès médicaux, sanitaires et nutritionnels, le doublement de l'espérance de vie durant les 150 dernières années impose au système immunitaire d'être efficace une quarantaine d'années supplémentaires. Or avec l'âge, le système immunitaire subit un remodelage complexe et continu, concomitant de la diminution de volume de tous les organes lymphoïdes. Au cours de ce remodelage correspondant au vieillissement physiologique et appelé « immunosénescence », certaines fonctions immunitaires sont réduites alors que d'autres sont conservées, voire augmentées. Ainsi, plus qu'à une détérioration immunitaire inévitable et progressive, l'immunosénescence correspond à un état de dysrégulation affectant de multiples niveaux de la réponse immunitaire. Ceci contribue non seulement à une augmentation de la susceptibilité des sujets âgés aux maladies infectieuses et à la diminution de leurs réponses vaccinales mais aussi, probablement, aux phénomènes d'auto-immunité, inflammatoires chroniques et à la pathologie cancéreuse (**Petersen et al., 2014**).

L'amélioration de la connaissance de la réponse immunitaire multiplie les paramètres potentiellement observables tant au niveau de la réponse innée que de la réponse adaptative. Les altérations moléculaires observées au cours du vieillissement immunitaire interviennent tant au niveau génétique qu'au niveau épigénétique, et dépendent de facteurs héréditaires, environnementaux et stochastiques.

Pour simplifier la compréhension des phénomènes complexes impliqués dans l'immunosénescence, les altérations des CSH et des cellules des immunités innée et adaptative sont abordées successivement ici, tout en gardant à l'esprit que ces différents niveaux de réponse immunitaire sont intimement liés (**Fairey et al., 2002**).

## **1. Capacités de renouvellement des cellules immunocompétentes au cours du vieillissement**

Le vieillissement affecte aussi bien les cellules hématopoïétiques que le micro-environnement médullaire. La moelle osseuse hématopoïétique et le thymus sont les deux organes lymphoïdes primaires dans lesquels les progéniteurs lymphoïdes acquièrent leurs immunorécepteurs (BCR et TCR respectivement), la moelle étant le réservoir de ces progéniteurs comme pour toutes les CSH (Sonnenberg *et al.*, 2011).

### **1.1. Anomalies des capacités de production de la moelle osseuse et de maturation des cellules souches hématopoïétiques au cours du vieillissement**

Les CSH se définissent par deux propriétés: auto-renouvellement et totipotence (potentialité de se différencier pour donner tous les éléments figurés du sang). La capacité des CSH à s'auto-renouveler décline avec l'âge, ce qui diminue leur nombre (Chinn *et al.*, 2012). On observe aussi une altération de leur programme de différenciation hématopoïétique avec une réduction de leur capacité à s'orienter vers la lignée lymphoïde alors que le potentiel de différenciation myéloïde est augmenté. Deux mécanismes sont impliqués dans cette altération fonctionnelle des CSH: les altérations de l'ADN secondaires au stress oxydatif et le raccourcissement des télomères. Les anomalies de la lymphopoïèse B médullaire observées au cours du vieillissement sont multiples: 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, difficulté à réarranger les gènes des immunoglobulines par défaut d'accès des recombinaisons ou anomalies fonctionnelles de ces dernières, plus grande sensibilité à l'apoptose ou défaut de production de certaines cytokines par les cellules stromales (IL-7, IL-15) (Colonna-Romano *et al.*, 2008).

Cependant, le nombre de cellules B périphériques reste stable en raison de la prépondérance relative de lymphocytes B1, T-indépendants, exprimant CD5, et de l'accumulation compensatoire de cellules B mémoires (Wang *et al.*, 1995).

### **1.2. Involution thymique**

L'atrophie du thymus constitue la cause majeure de déclin des compétences immunitaires du sujet âgé. Après la puberté, on observe en périphérie une réduction progressive du nombre de

lymphocytes T naïfs, associée à l'involution thymique. Morphologiquement, celle-ci correspond à une réduction des cellules épithéliales thymiques et de la production de novo de thymocytes, associées à une augmentation des fibroblastes, une perturbation de l'espace périvasculaire et une infiltration d'adipocytes matures. Vers l'âge de 50 ans, plus de 80 % du thymus est composé de tissu adipeux non fonctionnel (**Tsuboi *et al.*, 2004**).

La thymopoïèse dépend de la migration dans le thymus de précurseurs médullaires exprimant des récepteurs de chimiokines (CCR7, CCR9 et PSGL1) capables de reconnaître des ligands sur les cellules stromales thymiques ; ce mécanisme ne semble pas altéré au cours du vieillissement (**Miller et Allman, 2003**).

Les progéniteurs thymiques précoces définis par leur phénotype CD44 + CD25–CD117 (c-kit) high sont diminués dans le thymus du sujet âgé, par diminution de leur capacité de prolifération et augmentation de l'apoptose.

En dépit de l'involution thymique liée au vieillissement, il n'existe pas pour autant de déficit sévère de l'immunité cellulaire chez le sujet âgé, ce qui a fait proposer l'existence de mécanismes homéostatiques thymo-indépendants pour le maintien du pool de lymphocytes T périphériques. Ceci ferait intervenir des lymphocytes T naïfs de durée de vie longue et la prolifération périphérique des lymphocytes T mémoires. Ainsi, on note une proportion de 40% de cellules T mémoires à 20 ans contre 60 % à 65 ans et 90 % à 80 ans (**Fortin *et al.*, 2008**).

## 2. Mécanismes en jeu dans l'immunosénescence

### 2.1. Vieillesse des cellules immunitaires

Les cellules immunocompétentes, comme toutes les autres cellules de l'organisme, ont une durée de vie limitée ; avec le temps la cellule reste viable, métaboliquement active, mais incapable de se diviser. La sénescence cellulaire est un état d'arrêt permanent de la prolifération cellulaire liée au raccourcissement des télomères (sénescence répliquative) ou non (sénescence accélérée). Les cellules sénescents présentent des modifications de leur capacité fonctionnelle; en particulier, elles sécrètent de nombreuses molécules pro-inflammatoires.

La sénescence accélérée est dépendante de stress environnementaux exogènes (tabac, pollution atmosphérique, radiations ionisantes, alimentation déséquilibrée...) dont le cumul au cours du temps contribue à l'état inflammatoire des sujets âgés (**Armanios, 2009**).



La sénescence répliquative n'est pas fonction du temps chronologique, mais du nombre de divisions que subit la cellule qui détermine le raccourcissement graduel des télomères, avec une perte de 50 à 100 paires de bases par division. Ceci a été démontré par Léonard Hayflick, en 1964. Les télomères coiffent l'extrémité des chromosomes et les protègent contre la dégradation enzymatique, les recombinaisons et les fusions inter chromosomiques. Un complexe enzymatique, la télomérase, lutte contre le raccourcissement des télomères. Les lymphocytes, selon leur état de différenciation, expriment plus ou moins la télomérase. La régulation de l'expression de la télomérase pourrait dépendre de la phosphorylation des immunorécepteurs, et donc de la stimulation antigénique. Dans un contexte infectieux d'hyperstimulation, l'activité télomérase est rétro-contrôlée positivement dans les lymphocytes. Il est intéressant de noter que, dans l'infection par le VIH, les lymphocytes T cytotoxiques sont incapables de différenciation complète, tout comme chez le sujet âgé, et présentent le même raccourcissement des télomères. La stimulation chronique, par le VIH persistant, du système immunitaire aboutit donc à un vieillissement prématuré de ce dernier. À l'inverse, les immunosuppresseurs, tels que la ciclosporine A, bloquent l'activité de l'enzyme télomérase (**Harley et al., 1990**).

Dans l'espace immunitaire fini, la taille des populations cellulaires est fixe, et seule leur composition peut varier. Chez le sujet âgé, la répétition des stimuli antigéniques, notamment infectieux, conduit à une expansion des cellules mémoires au détriment des lymphocytes naïfs. Ainsi, l'augmentation avec l'âge des cellules en différenciation terminale (sénescences) contribue à la perte de diversité du répertoire. De plus, on note aussi une altération de la susceptibilité à l'apoptose avec l'âge, augmentée pour les lymphocytes T CD4 et diminuée pour les CD8, ce qui pourrait contribuer à la modification des proportions relatives des différentes sous populations lymphocytaires dans les tissus lymphoïdes. Ainsi, l'étude de maladies auto-immunes de début tardif, telles que les dysthyroïdies ou le syndrome de Sjögren, a permis d'identifier comme facteur causal lié à l'âge, une résistance à l'apoptose induite par l'activation (AICD pour Activation Induced Cell Death) des cellules immunocompétentes. De même, un échappement à l'apoptose dépendante de p53, dont dépend la contraction de la réponse immunitaire adaptative, pourrait contribuer à l'augmentation de cellules en différenciation terminale observée dans certaines maladies chroniques inflammatoires telles que la polyarthrite rhumatoïde, le diabète de type II et la sclérose en plaques (**Roberts et al., 2010**).

## 2.2. Micro-ARNs

Les micro-ARNs sont des séquences de 19 à 24 nucléotides, non codantes, qui régulent l'expression post-transcriptionnelle des gènes. Ils se lient aux séquences non transcrites en 3' des mARN et empêchent la synthèse protéique par inhibition de la traduction et dégradation de l'ARN. Ils ont un rôle régulateur crucial dans la lymphopoïèse, les différenciations T et B, la prolifération des PNN et des monocytes, et la production de l'IFN- $\gamma$  et des cytokines et chimiokine pro-inflammatoires. L'état d'inflammaging se traduit par une surexpression de cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL-6, l'IL-1 $\beta$  et le TNF- $\alpha$ , secondaire, dans les macrophages, à une stimulation de la voie NF-kB sous le contrôle de deux micro-ARNs (miR-146a et miR-146b) aux effets opposés. Pour les PNN, les micro-ARNs régulent la sénescence en ciblant des gènes impliqués dans l'apoptose et d'autres impliqués dans la réponse inflammatoire. Dans le thymus du sujet âgé, ce sont les thymocytes précoces (CD44+CD25-CD3-CD4-CD8-) qui expriment le plus de micro-ARNs, ce qui pourrait expliquer le blocage de la thymopoïèse. À l'inverse, la diminution des micro-ARNs est corrélée avec la diminution du nombre de lymphocytes T CD8 + naïfs (**Weng *et al.*, 1996**).

## 2.3. Perturbations des voies de signalisation

L'altération des communications intra-cellulaires est une des caractéristiques du vieillissement cellulaire. Pour le système immunitaire, il existe des perturbations de la membrane plasmique impactant les signaux et les molécules de régulation avec des modifications impliquant les voies MAP kinases, Jak/STAT et PI3K-Akt (**Das et Boggaram, 2007**).

Toutes ces anomalies prennent place au sein des radeaux lipidiques, centres organisationnels de la membrane plasmique du lymphocyte qui concourent à la formation de la synapse immunologique. Le recrutement des kinases, phosphatases et protéines adaptatrices indispensables à la constitution du signalosome suite à la stimulation via le TCR est diminué chez le sujet âgé. La phosphatase SHP-1, puissant inhibiteur de l'activation du TCR, normalement exclue du radeau lipidique après l'engagement du TCR, ne l'est pas chez le sujet âgé (**Mathei *et al.*, 2011**).

## **2.4. Environnement inflammatoire (inflammaging) et infectieux**

La réponse inflammatoire est le mode opératoire ultime de la réponse immunitaire innée qui doit être finement régulée, par l'action coordonnée et limitée dans le temps des différents acteurs, pour aboutir à une restitution ad integrum des tissus lésés. Tout déséquilibre de la balance entre facteurs pro- et facteurs anti-inflammatoires va venir perturber cette homéostasie.

Il existe une augmentation des taux sériques de cytokines pro-inflammatoires (IL-6, TNF- $\alpha$ ) chez le sujet âgé, ce qui traduit une fuite du foyer inflammatoire dans la circulation sanguine et de potentielles actions inappropriées à distances. Leurs taux corréleront avec la présence de pathologies chroniques (athérosclérose, diabète, cancers, maladies neuro dégénératives, BPCO, arthrite rhumatoïde). Ainsi, les taux d'IL-6 et de TNF- $\alpha$  sont deux à quatre fois plus élevés chez le sujet âgé sain que chez le sujet jeune, ce qui régule négativement l'activation du lymphocyte T via le TCR et le CD28 (**Simanek *et al.*, 2011**).

Ceci est un argument pour l'hypothèse infectieuse comme catalyseur du vieillissement du système immunitaire. Dans cette hypothèse, ce ne sont pas les cytokines qui font vieillir le système immunitaire, ce sont les stimuli infectieux répétés, dont elles ne sont que le témoin. La nécessité de garder sous contrôle des infections latentes (CMV notamment) serait la cause de l'état pro-inflammatoire du sujet âgé. De plus, la résolution de l'inflammation nécessite l'élimination des PNN apoptotiques et de leurs NETs. Les macrophages dont c'est la mission grâce, entre autres, à des métallo protéinases capables de dégrader les signaux moléculaires de danger, sont moins performants chez le sujet âgé (**Roberts *et al.*, 2010**).

## **3. Immunité innée et vieillissement**

### **3.1. Atteintes des barrières cutanéomuqueuses**

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. Ceci est associé à des modifications des microbiotes pouvant favoriser les infections mais également interférer avec les autres rôles de la flore bactérienne commensale, entraînant par exemple une malabsorption digestive.

Il existe de plus une réduction des tissus lymphoïdes associés aux muqueuses avec une diminution des réponses anticorps de type IgA spécifiques d'antigènes (Fortin *et al.*, 2007).

### 3.2. Cellules de l'immunité innée

Les capacités fonctionnelles des cellules de l'immunité innée diminuent avec l'âge, en particulier leurs capacités phagocytaires et de chimiotactisme ainsi que de production de dérivés de l'oxygène. Ces altérations fonctionnelles sont plus liées à des modifications de l'environnement cytokinique qu'à un défaut intrinsèque des cellules (Fortin *et al.*, 2008; Lord *et al.*, 2001).

#### 3.2.1. Polynucléaires neutrophiles

Il ne semble pas y avoir de variation en nombre des polynucléaires neutrophiles (PNN) (Solana *et al.*, 2012), mais plutôt une modification de l'homéostasie entre différentes sous populations, avec peut-être une expansion de PNN résistant à l'apoptose (Fulop *et al.*, 2004).

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 (Tseng *et al.*, 2014).

La phagocytose et la lyse intracellulaire dépendante des radicaux libres d'oxygène sont diminuées chez le sujet âgé. (Montgomery et Shaw, 2015). Ce déclin de la phagocytose est pour partie la conséquence de modifications architecturales observées au niveau des microdomaines membranaires appelés radeaux lipidiques qui concentrent les récepteurs des opsonines. S'ensuit une perturbation de la signalisation sous-membranaire des voies MAP kinases, Jak/STAT et PI3K-Akt kinase. Des perturbations identiques affectent un deuxième groupe de récepteurs présents à la surface des PNN, appartenant aux PRR (pattern recognition receptors), permettant la distinction globale entre le « soi », le « soi modifié » et le « non-soi » infectieux, que sont les TLRs (Toll-like receptor), les RLRs (retinoic acid inducible gene 1 protein [RIG-1] -like helicase) et les NLRs (nucleotide binding domain and leucine-rich-repeatcontaining proteins) (Solana *et al.*, 2012).

La diminution de la mort par suicide des polynucléaires neutrophiles, NETose (de Neutrophil 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 (Tortorella *et al.*, 2007).

Enfin les interactions des PNN avec les autres cellules de la réponse immunitaire présentes au foyer infectieux, indispensables pour une réponse harmonieuse et coordonnée, peuvent être altérées chez le sujet âgé (**Tseng et al., 2014**). On a ainsi mis en évidence une diminution de l'alarmine cathélicidne (ou LL-37), produite par les PNN et induisant la maturation des cellules dendritiques. (**Alvarez-Rodriguez et al., 2012**).

### 3.2.2. 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 influenzae* et le caractère prédictif de la réponse à la stimulation via TLR en cytokines inflammatoires lors de la vaccination (**O'Mahony, 1998**).

### 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 (**Aw et al., 2007; Gomez et al., 2005**). 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 pro-inflammatoires comme l'IL-1 $\beta$ , l'IL-6, l'IL-8 et le TNF- $\alpha$  augmente avec l'âge et persiste en particulier chez le sujet âgé qui présente des réponses inflammatoires prolongées (**Panda et al., 2009**). Cette surexpression des cytokines pro-inflammatoires 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 « pro-inflammatoire », 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 bio marqueur pour indiquer la fragilité et le risque de mortalité des sujets âgés (**Herrero et al., 2001**).

Une surreprésentation de monocytes pro-inflammatoires exprimant le marqueur CD16 (ou FcγRIII : récepteur de faible affinité pour la partie constante des IgG) (**Belge et al., 2002**).

Des variations des voies de signalisation identiques à celles des PNN ont été rapportées. Les variations subtiles d'expression des TLR ou de leur fonctionnalité peuvent participer à la mauvaise réponse vaccinale observée chez le sujet âgé (**Poli et al., 2016**).

### 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 CD56high.

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 FCγRIII-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 (**Colonna-Romano et al., 2006**).

## **4. Immunité adaptative et vieillissement**

### **4.1. Lymphocytes T et modifications de l'immunité cellulaire**

Une plus grande proportion de lymphocytes T CD28<sup>+</sup> et CD57<sup>+</sup>, une faible réponse proliférative, un rapport CD4/CD8 bas (<1), et une séropositivité CMV sont des facteurs prédictifs de vieillissement du système immunitaire (**Poli *et al.*, 2016**).

#### **4.1.1. Expansions oligoclonales de lymphocytes T**

Entre 20 et 65 ans, la prolifération des lymphocytes T est stable et mesurée pour les cellules T CD4 autour de 0,2 % (cellules CD4<sup>+</sup> Ki67<sup>+</sup>). Cette prolifération augmenterait après 65 ans, probablement pour compenser la perte de production thymique qui se majore à cet âge.

L'infection chronique à CMV est fréquente, et 70 % des sujets sont immunisés après 65 ans. Le CMV est probablement l'antigène viral le plus immuno dominant avec la nécessité de maintenir un répertoire antiviral large tout au long de la vie pour le contrôle de l'infection, ce qui a un impact important sur le répertoire immunitaire.

Cette stimulation chronique conduit à des expansions oligoclonales de lymphocytes T CD8 et à la surreprésentation de certains clones T CD8. Cela conduit à l'accumulation de cellules T CD8 très différenciées mémoires effectrices terminales (CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup>) qui peuvent représenter jusqu'à 20 à 50 % des lymphocytes T CD8 du sujet âgé de plus de 85 ans. Les lymphocytes T CD4 ne semblent pas ou peu en cause dans ce mécanisme (**Ouyang *et al.*, 2003**).

Ces cellules ont des télomères raccourcis, des capacités fonctionnelles amoindries avec sécrétion surtout d'IFN $\gamma$  et de TNF $\alpha$ , ce qui participe au statut hyper-inflammatoire du sujet âgé. Enfin, leur résistance à la mort par apoptose contribue à une expansion de cellules T peu fonctionnelles occupant l'espace périphérique et empêchant la régénération de nouvelles cellules T naïves. Les sujets séropositifs pour le CMV ont un nombre abaissé de lymphocytes T CD8 naïfs, similaire à celui qui serait observé vingt ans plus tard chez un sujet séronégatif pour le CMV. Ainsi, la séropositivité pour le CMV est nettement associée à une mortalité élevée chez les sujets âgés, à une réponse à la vaccination contre la grippe diminuée et à un profil pro-inflammatoire (**Cao *et al.*, 2008**).

#### **4.1.2. Conséquences sur le répertoire T périphérique**

La diversité du répertoire T CD4 est maintenue jusqu'à 60 ans. Le vieillissement modifie l'homéostasie des différentes sous-populations de lymphocytes T. On observe une diminution des lymphocytes T naïfs associée à une augmentation des lymphocytes T mémoire ne sachant pas quelle est la modification initiale ni la nature de la compensation. Pour compenser la diminution de la production des lymphocytes T naïfs précoces, l'homéostasie s'appuie sur l'allongement de la durée de vie des lymphocytes T naïfs, en lien avec la diminution de production de molécules pro-apoptotiques telles que la protéine Bim.

Après 70 ans, les anomalies de l'homéostasie lymphocytaire T induisent une réduction de la diversité du répertoire T. Les conséquences cliniques de cette modification de répertoire sont difficiles à évaluer chez l'homme. Cependant, une réduction d'un facteur 2 à 10 de la diversité du répertoire T est suffisante théoriquement pour compromettre les réponses contre divers antigènes. La baisse des cellules naïves de la sous-population T CD8 pourrait par ailleurs expliquer la plus grande vulnérabilité des sujets âgés vis-à-vis des pathogènes intracellulaires et des tumeurs (**Huang *et al.*, 2008**).

#### **4.1.3. Capacités fonctionnelles des lymphocytes T**

Les capacités fonctionnelles des lymphocytes T diminuent également avec l'âge. Une des fonctions qui diminue le plus est la capacité de ces cellules à produire de l'IL-2. Une autre étape majeure des réponses T est la formation de la synapse immunologique et l'activation par le TCR/CD3 et les molécules de co-stimulation. Bien que l'expression du TCR soit maintenue avec l'âge, ce n'est pas le cas de toutes les molécules de costimulation, comme CD28, dont la diminution ou la disparition pourrait également compromettre le bon fonctionnement de ces cellules. La diminution du récepteur de costimulation CD28 pourrait contribuer à la diminution de la réponse vaccinale du sujet âgé (**Flescher *et al.*, 1994**).

L'avance en âge se traduit aussi par une modification des sécrétions des cytokines lymphocytaires. Il est rapporté depuis longtemps que la capacité de sécrétion d'IFN- $\gamma$  et d'IL2 diminue avec l'âge. À l'inverse, il a été rapporté que la sécrétion d'IL-6 augmentait avec l'âge et que celles d'IL-4 et d'IL-5 ne diminuaient pas. Ainsi, l'avance en âge se caractériserait par une commutation de lymphocytes auxiliaires TH1 (sécréteurs d'IL-2 et d'IFN- $\gamma$ ) en lymphocytes auxiliaires TH2 (sécréteurs d'IL-4 et d'IL-5). Une telle commutation aurait pour effet de diminuer les



réponses immunitaires d'immunité à médiation cellulaire et de préserver les réponses immunitaires humorales.

Les pressions antigéniques répétées au cours de la vie font-elles progressivement vieillir le système immunitaire (commutation naïf en mémoire, TH1 en TH2) et entraînent progressivement une dysrégulation immunitaire : diminution de l'immunité à médiation cellulaire et préservation relative de l'immunité humorale. Les sujets âgés seraient donc plus sensibles aux infections à germes intracellulaires, mais conserveraient des capacités de défense honorables vis-à-vis des germes pathogènes extracellulaires (bactéries) (**Lesourd et al., 2001**).

### 4.2. Lymphocytes B et modifications de l'immunité humorale

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 (**Kogut et al., 2012**). L'analyse du répertoire des immunoglobulines du sujet âgé retrouve une moins grande diversité en comparaison 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 baisse du nombre de lymphocytes B2 fait partie des facteurs prédictifs de vieillissement du système immunitaire. Les lymphocytes B de sujets âgés présentent une prolifération et une activation altérées. Les niveaux d'immunoglobulines augmentent avec l'âge particulièrement les taux sériques d'IgA et d'IgG. 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. L'atteinte humorale concerne surtout les réponses primaires pour lesquelles les lymphocytes B sont très dépendants de la coopération avec les lymphocytes T, alors que les réponses humorales secondaires sont mieux conservées. De plus, la notion de « péché originel antigénique » postule que la première réponse anticorps contre un sérotype viral donné domine la réponse anticorps spécifique toute la vie : après vaccination du sujet âgé, 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. Ce phénomène pourrait réduire l'efficacité des réponses immunitaires du sujet âgé comme en témoignent par exemple les formes de grippe graves dans cette population. Il

peut au contraire se révéler bénéfique si une mutation récente du virus conduit à la réexpression d'un épitope ancien (**Armanios, 2009**).

Les dysrégulations de l'immunité humorale spécifique liées au vieillissement sont associées à des modifications du répertoire B. On note une diminution de la diversité des réponses anticorps, et le 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. En effet, il existe une perte de précision dans la distinction soi/non-soi ou dans la reconnaissance des signaux de danger avec l'augmentation oligoclonale d'une sous population de lymphocytes B1 exprimant CD5, ayant la capacité de produire des anticorps de faible affinité, indépendamment des cellules T. On peut ainsi voir émerger certains clones CD19 + CD5 + à l'origine de leucémies lymphoïdes chroniques ainsi que la production d'immunoglobulines monoclonales. Il est difficile de dire si ces modifications sont la conséquence d'un défaut intrinsèque B ou d'un défaut de collaboration T. 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 principaux changements observés dans l'immunité humorale sont essentiellement dus aux perturbations de la collaboration T-B chez le sujet âgé. La diminution de l'expression de CD40L par les lymphocytes T a un rôle important dans le déclin de l'activation des lymphocytes B (**Gibson et al., 2009**).

## **5. Aspects clinique du vieillissement immunitaire**

### **5.1. Immunosénescence et transplantation**

L'âge de la transplantation augmente régulièrement, en particulier dans la transplantation rénale. Les infections des patients transplantés rénaux de plus de 50 ans sont la première cause de mortalité durant la première année, représentant 40% des décès (**Martins et al., 2005**) mais la transplantation rénale chez les sujets âgés offre une espérance de vie et une qualité de vie supérieure à la dialyse (**Jassal et al., 1997**). Les phénomènes d'immunosénescence sont à l'origine d'une diminution du risque de rejet aigu et tardif chez les patients transplantés âgés (**Martins et al., 2005; Jassal et al., 1997; Bradley, 2002**). Cependant, la réduction d'incidence des rejets aigus ne s'applique pas lorsque les greffons sont issus de donneurs âgés comme le montre un essai clinique récent retrouvant une augmentation de l'incidence des épisodes de rejet aigu dans la période précoce post-transplantation (**Kasiske, 2000**). L'âge du donneur et du receveur doivent également être pris en

compte dans le risque de rejet, les greffons de donneurs âgés étant considérés comme plus immunogéniques alors que les receveurs âgés ont une réponse immunitaire diminuée. Ces données nécessitent d'adapter dans le temps et dans la dose le traitement immunosuppresseur avec une surveillance rapprochée des patients âgés greffés (Crétel *et al.*, 2010).

### 5.2. Immunosénescence et vaccinations

Le vieillissement immunitaire est attesté par la diminution de la qualité des réponses immunes après vaccination. La réponse vaccinale primaire, qui nécessite une immunité à médiation cellulaire intacte pour permettre une réponse humorale, est clairement diminuée chez les sujets âgés avec une spécificité et une efficacité moindres des Ac produits par rapport aux sujets jeunes (Aw *et al.*, 2007; Pawelec, 1999; Castle, 2000; Chen, 2009; Burns et Goodwin, 1997; Fulop *et al.*, 2009). Cette diminution de la réponse aux nouveaux antigènes reflète à la fois une diminution de la population résiduelle de cellules spécifiques de l'antigène mais aussi une diminution de la capacité fonctionnelle des cellules T naïves (Ginaldi *et al.*, 2001). Les réponses vaccinales secondaires sont préservées avec cependant des durées de réponses Ac plus courtes que chez les sujets jeunes (Lesourd, 2004; Castle, 2000; Chen *et al.*, 2009). Le nombre de cellules T CD28<sup>-</sup> est un élément prédictif des réponses humorales défectueuses au vaccin antigrippal suggérant un impact négatif de ces cellules sur les réponses vaccinales (Fulop *et al.*, 2009; Ferguson *et al.*, 1995; Trzonkowski *et al.*, 2003). De plus, les réponses cellulaires T permettent de mieux corréliser la protection vaccinale contre le virus de la grippe chez les sujets âgés que les taux d'Ac (Chen *et al.*, 2009; Fulop *et al.*, 2009).

Néanmoins, bien que l'efficacité de la réponse Ac paraisse altérée, l'efficacité vaccinale clinique est attestée par de nombreuses études épidémiologiques et si la vaccination antigrippale n'offre que 30 à 50% de protection contre la maladie, elle diminue le risque de pneumonies de 50 à 60%, de mortalité et complications sévères de 70 à 80% et l'incidence des hospitalisations 50 à 60% (Fulop *et al.*, 1999; Fulop *et al.*, 2009; Gross *et al.*, 1995; Jackson *et al.*, 2006). Dans une étude sur trois ans ayant inclus plus de 75 000 personnes âgées, on notait une réduction de 46% de toutes les causes de mortalité chez les individus ayant reçu le vaccin antigrippal (Mullooly *et al.*, 1994). L'efficacité clinique du vaccin peut probablement être liée à l'efficacité de destruction des cellules infectées par les lymphocytes T cytotoxiques, la durée de cette activité s'avérant conservée chez des sujets âgés (Burns et Goodwin, 1997; Bernstein *et al.*, 1999). La vaccination anti-pneumococcique est également considérée comme une stratégie efficace pour diminuer la morbidité et la mortalité associée au pneumocoque (Fulop *et al.*, 2009; Gavazzi *et al.*, 2007; Delelis-Fanien *et al.*, 2009).

Cependant, le vaccin actuellement disponible ne paraît pas très efficace sur le plan immunologique dans la population la plus fragile et les études épidémiologiques adaptées à la question n'existent pas. Il existe quelques arguments cependant pour dire que ce vaccin, s'il n'est pas idéal, confère, au moins au niveau des populations, une protection et un rapport coût-bénéfice intéressant grâce à une réduction suffisante des pneumonies invasives et de la mortalité (**Fisman *et al.*, 2006; Vila-Córcoles, 2009**).

### 5.3. Immunosénescence et infection

Plusieurs études ont suggéré une association entre vieillissement immunitaire, morbidité et mortalité infectieuse chez le sujet âgé (**Pawelec, 1999; Pawelec et Larbi, 2008**).

Les infections des personnes âgées sont plus sévères, souvent létales, les présentations cliniques atypiques avec symptômes non spécifiques rendant le diagnostic difficile et souvent retardé (**Gavazzi et Krause, 2002; Ginaldi *et al.*, 2001; Gavazzi *et al.*, 2002; High, 2004**). Mais cette association concerne surtout les microorganismes à développement intracellulaire qui font appel à la protection par immunité cellulaire (**Aubert *et al.*, 2009**). Les modifications de l'immunité rendent plus difficiles la distinction entre tuberculose active (primo-infection ou réactivation) et séquelles. Les manifestations grippales peuvent être plus sévères de même que les infections respiratoires qui augmentent en fréquence (**Cogné, 2005; Gavazzi *et al.* 2002**). Plus de 90% des 10 000 à 40 000 décès attribués à la grippe aux États-Unis surviennent chez des patients de plus de 65 ans (**Castle, 2000**). Les infections bactériennes typiques comme les infections urinaires, septicémies, endocardites, infections des tissus mous et de la peau sont également un problème fréquent dans cette population. Avec le vieillissement, les réponses immunitaires contre les antigènes connus peuvent être conservées mais la capacité d'immunisation vis-à-vis de nouveaux antigènes décline significativement expliquant la plus grande sensibilité aux nouveaux pathogènes (**Lesourd, 2004; Fulop *et al.*, 2009; Fagnoni *et al.*, 1994**). Les centenaires en bonne santé semblent avoir des fonctions immunitaires relativement préservées, plus proches de celles du système immunitaire de sujets jeunes (**Franceschi *et al.*, 1995**). Il existe probablement un lien entre immunosénescence et infections mais il y'a manque d'études longitudinales prospectives établissant de façon formelle une corrélation entre immunosénescence et susceptibilité infectieuse, ceci d'autant qu'il existe d'autres facteurs de vieillissement immunitaire tels que les co-morbidités (**Wikby *et al.*, 2005**).

#### **5.4. Immunosénescence et immunopathologie ou impact des maladies chroniques du sujet âgé sur l'immunité**

L'impact de la polyopathie, fréquente chez le sujet âgé, est probablement plus important que celui de l'immunosénescence dans la fréquence et la gravité des épisodes infectieux du sujet âgé (**Cogné, 2005; High, 2004; Sehl et Yates, 2001**). La présence d'une ou deux maladies chroniques (emphysème, diabète, insuffisance rénale chronique) est associée à une augmentation de l'incidence des pneumonies à influenza virus de 40 à 150 fois (**Burns et Goodwin, 1997**). L'étude de la charge des maladies chroniques sur l'immunité cellulaire T permet de mettre en évidence une relation inverse entre immunité et polyopathie (**Castle et al., 2005**). La dénutrition et les carences vitaminiques fréquentes chez le sujet âgé sont impliquées de façon nette dans la survenue d'infections (**Lesourd, 2004; Cogné, 2005**). Les cytokines pro-inflammatoires produites par les macrophages au cours d'un épisode infectieux entraînent un hypercatabolisme à l'origine d'une dénutrition endogène par mobilisation des réserves nutritionnelles de l'organisme (protéolyse, lipolyse, ostéolyse). Celles-ci ne seront pas reconstituées en l'absence de régime hyperprotidique, hypercalorique chez un sujet déjà fragilisé (**Lesourd, 2004; Moulias, 2002; Cederholm et al., 1997**). Les carences en micronutriments ont également un rôle sur l'immunité.

- La vitamine A permet le maintien de l'intégrité de l'épithélium des tractus respiratoires et gastro-intestinaux.
- La vitamine E est un anti-oxydant ayant un rôle dans l'épuration des radicaux libres (**Lesourd, 2004; Traber et al., 2007**). La supplémentation en vitamine E *in vitro* et *in vivo* restaure les déclinés liés à l'âge de la fonction cellulaire T chez l'homme et la souris, en réduisant les déficits liés à l'âge de production d'IL-2, de prolifération cellulaire T et en améliorant la formation de la synapse immunologique (**Meydani et al., 1990; Marko et al., 2009**). La vitamine E jouerait aussi un rôle de régulation dans les propriétés des rafts lipidiques situés au niveau des membranes ; elle constitue en cela un régulateur de la fluidité membranaire (**Atkinson et al., 2008**). Elle agit également comme Régulateur de l'expression des gènes (**Barella et al., 2004**). Cette augmentation des fonctions immunes par la vitamine E est associée à une réduction du risque d'infection des voies respiratoires chez les sujets âgés (**Meydani et al., 2004; Meydani et al., 2005**).
- Les effets antimicrobiens de la vitamine D ont déjà été documentés et le statut de carence en vitamine D est connu pour être associé à une susceptibilité à l'infection à *Mycobacterium tuberculosis* (**Liu et al., 2006**). Une supplémentation en vitamine D permet de renforcer les défenses immunitaires contre la tuberculose (**Martineau et al., 2007**).

- Le zinc est un minéral essentiel à l'état de traces dans l'organisme, et indispensable dans l'activité de plus de 300 enzymes, dans la synthèse et la dégradation des protéines, la production d'ADN, la biosynthèse de l'hème et le transport du dioxyde de carbone. Le déficit en zinc réduit l'immunité non spécifique, incluant les fonctions de polynucléaires neutrophiles, des cellules NK et l'activité du complément. Il favorise la baisse du nombre de lymphocytes T et B et altère l'hypersensibilité retardée, l'activité cytotoxique et la production d'Ac (**Katona et Katona-Apte, 2008**).
- Enfin, la carence en fer est associée à une baisse de l'immunité à médiation cellulaire et une réduction des fonctions des polynucléaires neutrophiles avec baisse de l'activité antibactérienne (**Katona et Katona-Apte, 2008**).



# CONCLUSION



La réaction immunitaire maternelle est non seulement présente pendant la grossesse parce que les divers moyens de défense de l'immunité se mettent en place progressivement au cours de la vie intra-utérine, mais elle est nécessaire à son bon déroulement.

À la naissance, le nouveau-né a un système immunitaire opérationnel mais immature, et des compétences réelles mais différentes de celles de l'adulte. Son immunité adaptative est principalement naïve et est caractérisée par l'absence de cellules mémoire, mais cela est compensé par l'immunité innée et par les anticorps maternels; ils lui permettent de se défendre face aux infections durant les premiers mois de sa vie et le protègent jusqu'à ce que son propre système immunitaire soit complètement développé. Quant aux cellules immunitaires innées, elles se distinguent par des capacités fonctionnelles (phagocytose, chimiotactisme, microbicidie, dégranulation...) relativement diminuées par rapport à celles de l'adulte.

Le système immunitaire va continuer à évoluer pour arriver au final au système immunitaire mature de l'adulte caractérisé par des réponses innées et adaptatives optimales contre les infections.

Lorsqu'on vieillit, le système immunitaire perd de son efficacité (la vieillesse peut s'y lire comme un retour au phénotype du nouveau-né) (**Tableau 1**). Ceci contribue à une augmentation de la susceptibilité des sujets âgés aux maladies infectieuses, à la diminution de leurs réponses vaccinales et aux maladies d'auto-immunité et inflammatoires chroniques ainsi qu'à la pathologie cancéreuse.

Les effets négatifs du vieillissement peuvent cependant être minimisés par des précautions telles que : consommation d'une alimentation équilibrées (légumes, fruits, céréales...), bannissement des aliments nocifs (graisses, sucres...), apport -au besoin- de nutriments indispensables (vitamines C, D, E, zinc, fer, sélénium...). L'hygiène de vie saine (éviter le tabagisme, le manque de sommeil et d'activité physique, le stress, la pollution de l'environnement...) a également un rôle important. Ces précautions ne s'adressent pas uniquement aux personnes âgées, mais aussi aux adultes, pour traiter le vieillissement précoce ou retarder la détérioration du système immunitaire.



Types cellulaires	paramètre	variation
Cellules souches	lignées myéloïdes	augmentation
	lignées lymphoïdes	diminution
Polynucléaires et macrophages	Chimiotactisme	diminution
	Production de radicaux libre d'oxygène	diminution
	Phagocytose	diminution
	Capacité de lyse	diminution
	PNN : production de NET (neutrophile extracellulaire traps)	diminution
	Cytokines pro-inflammatoires	augmentation
Cellules NK	Nombre	augmentation
	CD56high CD57 -	diminution
	CD56dim CD57 +	augmentation
	Récepteurs NKp30, NKP46	diminution
Lymphocytes T	Tissu thymique	diminution
	Progéniteurs thymiques	diminution
	Lymphocytes T naïfs	diminution
	Lymphocytes T mémoire	augmentation
	Répertoire	Perte de la diversité
	Rapport CD4/CD8	diminution
	La production des molécules pro-apoptotique	diminution
Lymphocytes B	Lymphocytes pré-B	diminution
	Lymphocytes B naïfs	diminution
	Lymphocytes B mémoire	augmentation
	Lymphocytes B1 CD5+	augmentation
	Répertoire	Perte de la diversité
	Réponse vaccinale	diminution

**Tableau 1** : les principales modifications du système immunitaire avec l'âge (Poli *et al.*, 2016).

Pour les personnes âgées souffrant du vieillissement de l'immunité, nous pouvons suggérer aussi d'autres solutions tels que :

- Vaccin : il offre une protection contre les agents pathogènes et réduit la mortalité;
- transplantation de la moelle osseuse : des cellules souches saines sont transférées au sujet receveur pour remplacer sa moelle osseuse défectueuse et rétablir ainsi l'auto-renouvellement de ses cellules souches;
- transplantation de thymus : la greffe de thymus pourrait stimuler, chez les sujets âgés, la fonction immunitaire qui diminue par involution thymique.

Les portes de la recherche scientifique restent ouvertes dans ce domaine très important. L'idéal sera de trouver des solutions satisfaisantes au vieillissement du système immunitaire dans l'avenir, afin d'au moins le rapprocher de celui de l'adulte.

- Abbas, A.K., Lichtman, A.H.,** (2013). Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique. Elsevier Masson (4e édition), p 276.
- Abbas, A.R., Baldwin, D., Ma, Y., Ouyang, W., Gurney, A., Martin, F., Fong, S., Van Lookeren Campagne, M., Godowski, P., Williams, P.M., Chan, A.C., Clark; H.F.** (2005). Immune response in silico (IRIS): immune-specific genes identified from a compendium of microarray expression data. *Genes Immun*;6(4):319–331.
- Adotevi, O., Lemoine, F., M-C, Béné, Jean-Daniel, L., Carcelain, G.** (2018). Immunologie fondamentale et Immunopathologie. Elsevier Masson (2e édition), France, p 322.
- Akira, S., Uematsu, S., Takeuchi, O.** (2006). Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*;124(4):783-801.
- Alexander, C.-M., Tygrett, L.T., Boyden, A.W., Wolniak, K.L., Legge, K.L., Waldschmidt, T.J.** (2011). T regulatory cells participate in the control of germinal centre reactions. *Immunology*;133(4):452–468.
- Al-Hertani, W., Yan, S.R., Byers,D.M., Bortolussi,R.** (2007). Human newborn polymorphonuclear neutrophils exhibit decreased levels of MyD88 and attenuated p38 phosphorylation in response to lipopolysaccharide. *Clin Invest Med*;30(2):E44–E53.
- Alirezaei, M., Fox, H.S., Flynn, C.T., Moore, C.S., Hebb, A.L.O., Frausto, R.F., Bhan, V., Kiosses, W.B., Whitton, J.L., Robertson, G.S., Crocker, S.J.** (2009). Elevated ATG5 expression in autoimmune demyelination and multiple sclerosis. *Autophagy*;5(2):152-158.
- Allen, C.D.C., Ansel, K.M., Low, C., Lesley, R., Tamamura, H., Fujii, N., Cyster, J.G.** (2004). Germinal center dark and light zone organization is mediated by CXCR4 and CXCR5. *Nat Immunol*;5(9):943-952.
- Allen, R.C., Armitage, R.J., Conley, M.E., Rosenblatt, H., Jenkins, N.A., Copeland, N.G., Bedell, M.A., Edelhoff, S., Disteché, C.M., Simoneaux, D.K.** (1993). CD40 ligand gene defects responsible for X-linked hyper-IgM syndrome. *Science*;259(5097):990-993

- Almeida, A.R., Rocha, B., Freitas, A.A., Tanchot, C.** (2005). Homeostasis of T cell numbers: from thymus production to peripheral compartmentalization and the indexation of regulatory T cells. *Semin Immunol*;17(3):239-249.
- Alvarez-Rodriguez, L., Lopez-Hoyos, M., Garcia-Unzueta, M., Amado, J.A., Cacho, P.M., Martinez-Taboada, V.M.** (2012). Age and low levels of circulating vitamin D are associated with impaired innate immune function. *J Leukoc Biol*;91(5):829-838.
- Andrews, D.M., Scalzo, A.A., Yokoyama, W.M., Smyth, M.J., Degli-Esposti, M.A.** (2002). Functional interactions between dendritic cells and NK cells during viral infection. *Nat Immunol*;4(2):175-181.
- Annacker, O., Coombes, J.L., Malmstrom, V., Uhlig, H.H., Bourne, T., Johansson-Lindbom, B., Agace, W.W., Parker, C.M., Powrie, F.** (2005). Essential role for CD103 in the T cell-mediated regulation of experimental colitis. *J Exp Med*;202(8):1051-1061.
- Armanios, M.** (2009). Syndromes of telomere shortening. *Annu Rev Genomics Hum Genet*; 10:45-61.
- Atkinson, J., Epand, R.F., Epand, R.M.** (2008). Tocopherols and tocotrienols in membranes: a critical review. *Free Radic Biol Med*;44(5):739-764.
- Aubert, T., Rovey, C., Bourhaba, K., Singeorzan, S., Heim, M., Crétel, E.** (2009). Non necrotizing bacterial cellulitis and bacteriemia due to *Shewanella putrefaciens*. *Rev Med Interne*;30(9):800-802.
- Aw, D., Silva, A.B., Palmer, D.B.** (2007). Immunosenescence: emerging challenges for an ageing population. *Immunology*;120(4):435-446.
- Bacchetta, R., Gregori, S., Roncarolo, M.G.** (2005). CD4+ regulatory T cells: mechanisms of induction and effector function. *Autoimmun Rev*;4(8):491- 496.
- Ballesteros-Tato, A., León, B., Graf, B.A., Moquin, A., Adams, P.S., Lund, F.E., Randall, T.D.** (2012). Interleukin-2 inhibits germinal center formation by limiting T follicular helper differentiation. *Immunity*;36(5):847- 856.

- Baran, K., Dunstone, M., Chia, J., Ciccone, A., Browne, K.A., Clarke, C.J.P., Lukoyanova, N., Saibil, H., Whisstock, J.C. Voskoboinik, I., Trapani, J.A.** (2009). The molecular basis for perforin oligomerization and transmembrane pore assembly. *Immunity*;30(5): 684-695.
- Barella, L., Muller, P.Y., Schlachter, M., Hunziker, W., Stocklin, E., Spitzer, V., Meier, N., Pascual-teresa, S., Minihane, A.M., Rimboch, G.** (2004). Identification of hepatic molecular mechanisms of action of alpha tocopherol using global gene expression profile analysis in rats. *Biochim Biophys Acta*;1689(1):66-74.
- Basso, K., Dalla-Favera, R.** (2012). Roles of BCL6 in normal and transformed germinal center B cells. *Immunol Rev*;247(1):172 -183.
- Batista, F.D., Harwood, N.E.** (2009).The who, how and where of antigen presentation to B cells. *Nat Rev Immunol*;9(1):15–27.
- Belge, K.U., Dayyani, F., Horelt, A., Siedlar, M., Frankenberger, M., Frankenberger, B., Espevik, T., Ziegler-Heitbrock, L.** (2002). The proinflammatory CD14+CD16+DR++ monocytes are a major source of TNF. *J Immunol*;168(7):3536-3542.
- Bentebibel, S-E., Lopez, S., Obermoser, G., Schmitt, N., Mueller, C., Harrod, C., Flano, E., Mejias, A., Albrecht, R.A., Blankenship, D., Xu, H., Pascual. V., Banchereau, J., Adolfo Garcia-Sastre, A., Palucka, A.K., Ramilo, O., Ueno, H.** (2013). Induction of ICOS+CXCR3+CXCR5+ TH cells correlates with antibody responses to influenza vaccination. *Sci Transl Med*;5(176):176ra32.
- Berck, C., Berger, A., Apel, M.** (1991). Maturation of immune response in germinal centres. *Cell*;67(6):1121 -1129 .
- Berger. H.** (2015). Etude de la régulation transcriptionnelle des lymphocytes T CD4 dans un contexte de cancer: application en immunothérapie anticancéreuse. Thèse doctorats, Université de Bourgogne, p239.

- Bergereau, E.** (2010). Rôles des LT-CD8+ dans l'auto-immunité du SNC : influence des autres effecteurs de l'immunité adaptative, thèse doctorats. L'Université Paul Sabatier – Toulouse III, p 17-18.
- Bernstein, E., Kaye, D., Abrutyn, E., Gross, P., Dorfman, M., Murasko, D.M.** (1999). Immune response to influenza vaccination in a large elderly population. *Vaccine*; **17**(1):82-94.
- Bisikirska, B., Colgan, J., Luban, J., Bluestone, J.A., Herold, K.C.** (2005). TCR stimulation with modified anti-CD3 mAB expands CD8+ T cell population and induces CD8+CD25+ Tregs. *J Clin Invest*; **115**(10):2904-2913.
- Blahnik, M.J., Ramanathan, R., Riley, C.R., Minoo, P.** (2001). Lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor alpha and IL-10 production by lung macrophages from preterm and term neonates. *Pediatr Res*; **50**(6):726–731.
- Bradley, B.A.** (2002). Rejection and recipient age. *Transplant Immunol*; **10**(2-3):125-132.
- Browning, J.L.** (2006). B cells move to centre stage: novel opportunities for autoimmune disease treatment. *Nature Rev Drug Discov*; **5**(7):564-576.
- Burns, E.A., Goodwin, J.S.** (1997). Immunodeficiency of aging. *Drugs Aging*; **11**(5):374-397.
- Calcagni, E., Elenkov, I.** (2006). Stress system activity, innate and T helper cytokines, and susceptibility to immune-related diseases. *Ann N Y Acad Sci*; **1069**:62–76.
- Calvez, M.** (2016). Les lymphocytes T cytotoxiques : de véritables tueurs ?. *Pascal Combemorel*.
- Cao, W., Manicassamy, C., Tang, H., Kasturi, S.P., Pirani, A., Murthy, N., Pulendran, B.** (2008). Toll-like receptor-mediated induction of type I interferon in plasmacytoid dendritic cells requires the rapamycin-sensitive PI (3) KmTOR-p70S6K pathway. *Nat Immunol*; **9**(10):1157-1164.
- Carroll, M.C., Holers, V.M.** (2005). Innate autoimmunity. *Adv Immunol*; **86**:137-157.

**Castle, S.C.** (2000). Clinical relevance of age-related immune dysfunction. *Clin Infect Dis*;31(2):578-585.

**Castle, S.C.** (2000). Impact of age-related immune dysfunction on risk of infections. *Z Gerontol Geriatr*;33(5):341-349.

**Castle, S.C., Uyemura, K., Rafi, A., Akande, O., Makinodan, T.** (2005). Comorbidity is a better predictor of impaired immunity than chronological age in older adults. *J Am Geriatr Soc*;53(9):1565-1569.

**Catherinot, E., Fieschi, C., Feinberg, J., Casanova, J.L., Couderc, L.J.** (2005). Syndrome de susceptibilité mendélienne aux infections mycobactériennes: défauts de l'axe Interleukine-12 - Interféron. *Rev Mal Respir*;22(5):767-776.

**Cazevielle, C., Muller, A., Meynier, F., Bonne, C.** (1993). Superoxide and nitric oxide cooperation in hypoxia/reoxygenation induced neuron injury. *Free Radic Biol Med*;14(4):389-395.

**Cederholm, T., Wretling, B., Hellström, K., Andersson, B., Engström, L., Brismar, K., Scheynius, A., Forslid, J., Palmblad, J.** (1997). Enhanced generation of interleukins 1 beta and 6 may contribute to the cachexia of chronic disease. *Am J Clin Nutr*;65(3):876-882.

**Cepek, K.L., Shaw, S.K., Parker, C.M., Russell, G.J., Morrow, J.S, Rimm, D.L., Brenner, M.B.** (1994). Adhesion between epithelial cells and T lymphocytes mediated by E-cadherin and the  $\alpha^E \beta 7$  integrin. *Nature*;372(6502):190-193.

**Charo, I.F., Ransohoff, R.M.** (2006). The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N Eng J Med*;354(6):610-621.

**Chatenoud, L., Bach, J.F.** (2012). Immunologie. Médecine Sciences Publications / Lavoisier (6ème Edition), paris, p449.

**CHen, W.H., Kozlovsky, B.F., Effros, R.B., Grubeck-Loebenstien. B., Edelman, R., Szein, M.B.** (2009). Vaccination in the elderly: an immunological perspective. *Trends Immunol*;30(7):351-359.

- Chinn, I.K., Blackburn, C.C., Manley, N.R., Sempowski, G.D.** (2012). Changes in primary lymphoid organs with aging. *SeminImmunol*;24(5):309-320.
- Choudhuri, K., Kearney, A., Bakker, T.R., van der Merwe, P.A.** (2005). Immunology: how do T cells recognize antigen?. *Curr Biol*;15(10):R382-R385.
- Clark, M.R., Mandal, M., Ochiai, K., Singh, H.** (2014). Orchestrating B cell lymphopoiesis through interplay of IL-7 receptor and pre-B cell receptor signalling. *Nat Rev Immunol*; 14(2):69–80.
- Codogno, P.** (2004). Les gènes ATG et la macro-autophagie. *Med Sci*;20(8-9):734–736.
- Cogné, M.** (2005). Immunosénescence. In : Vieillessement : les données biologiques. *Elsevier*;55–70.
- Cogoli, A., Cogoli-Greuter, M.** (1997). Activation and proliferation of lymphocytes and other mammalian cells in microgravity. *Adv Space Biol Med*;6:33–79.
- Colonna-Romano, G., Aquino, A., Bulati, M., Lorenzo, G.D., Listi, F., Vitello, F., Lio, D., Candore, G., Clesi, G., Caruso, C.** (2006). Memory B cell subpopulations in the aged. *Rejuvenation Res*;9(1):149-152.
- Colonna-Romano, G., Bulati, M., Aquino, A., Vitello, S., Lio, D., Candore, C., Caruso, C.** (2008). B cell immunosenescence in the elderly and in centenarians. *Rejuvenation Res*; 11(12):433-439.
- Crétel, E., Veen, I., Pierres, A., Bongrand, P., Gavazzi, G.** (2010). Immunosénescence et infections, mythe ou réalité ?. *Médecine et Maladies Infectieuses*;40(6):307–318.
- Das, A., Boggaram, V.** (2007). Proteasome dysfunction inhibits surfactant protein gene expression in lung epithelial cells: mechanism of inhibition of SP-B gene expression. *Am J Physiol Lung Cell MolPhysiol*;292(1):L74-L84.



- De Wit, D., Tonon, S., Orlslagers, V., Goriely, S., Boutriaux, M., Goldman, M., Willems, F.** (2003). Impaired responses to toll-like receptor 4 and toll-like receptor 3 ligands in human cord blood. *J Autoimmun*;21(3):277–281.
- Delelis-Fanien, A.S., Séité, F., Priner, M., Paccalin, M.** (2009). Vaccine coverage against influenza and pneumococcal infections in patients aged 65 and over: a survey on 299 outpatients. *Rev Med Interne*;30(8):656-660.
- Deretic, V., Saitoh, T., Akira, S.** (2013). Autophagy in infection, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*;13(10):722–737.
- Edwards, J.C., Cambridge, G.** (2006). B-cell targeting in rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Nat Rev Immunol*;6(5):394-403.
- Elenkov, I.J., Chrousos, G.P.** (2002). Stress hormones, proinflammatory and anti-inflammatory cytokines, and autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci*;966:290–303.
- Fagnoni, F.F., Vascovini, R., Passeri, G., Bologna, G., Pedrazzoni, M., Lavagetto, G., Casti, A., Franceschi, C., Passeri, M., Sansoni, P.** (1994). Serum IL-6 level and the development of disability in older persons. *J Am Geriatr Soc*;47:639-646.
- Fairey, A.S., Courneya, K.S., Field, C.J., Mackey, J.R.** (2002). Physical exercise and immune system function in cancer survivors: a comprehensive review and future directions. *Cancer*;94(2):539-551.
- Falgarone, G., Jaen, O., Boissier, M.C.** (2005). Role for innate immunity in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*;72(1):17-25.
- Feng, Y., He, D., Yao, Z., Klionsky, D.J.** (2013). The machinery of macroautophagy. *Cell Res*;24(1):24-41.
- Ferguson, F.G., Wikby, A., Maxson, P., Olsson, J., Johansson, B.** (1995). Immune parameters in a longitudinal study of a very old population of Swedish people: a comparison between survivors and non survivors. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*;50(6):B378-B382.

- Filias, A., Theodorou, G.L., Mouzopoulou, S., Varvarigou, A.A., Mantagos, S., Karakantza, M.** (2011). Phagocytic ability of neutrophils and monocytes in neonates. *BMC Pediatr*;11(1):1-6.
- Fisman, D.N., Abrutyn, E., Spaude, K.A., Kim, A., Kirchner, C., Daley, J.** (2006) Prior pneumococcal vaccination is associated with reduced death, complications, and length of stay among hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*;42(8):1093-1101.
- Flescher, E., Ledbetter, J.A., Schieven, G.L., Vela-Roch. N., Fossum, D., Dang, H., Ogawa, N., Talal, N.** (1994). Longitudinal exposure of human T lymphocytes to weak oxidative stress suppresses transmembrane and nuclear signal transduction. *J Immunol*;153(11):4880-4889.
- Forster-Waldl, E., Sadeghi, K., Tamandl, D., Gerhold, B., Hallwirth, U., Rohrmeister, K., Hayde, M., Prusa, A.R., Herkner, K., Boltz-Nitulescu, G., Pollak, A., Spittler, A.,** (2005). Monocyte toll-like receptor 4 expression and LPS-induced cytokine production increase during gestational aging. *Pediatr Res*;58:121–124.
- Fortin, C.F., Larbi, A., Dupuis, G., Lesur, O., Fulop, J.r.T.** (2007). GM-CSF activates the Jak/STAT pathway to rescue polymorphonuclear neutrophils from spontaneous apoptosis in young but not elderly individuals. *Biogerontology*;8(2):173-187.
- Fortin, C.F., McDonald, P.P., Lesur, O., Fulop, T.J.R.** (2008). Aging and neutrophils: there is still much to do. *Rejuvenation Res*;11(5): 873-882.
- Franceschi, C., Monti, D., Sansoni, P., Cossarizza, A.** (1995). The immunology of exceptional individuals: the lesson of centenarians. *Immunol Today*;16(1):12-16.
- Franco, M.A., Greenberg, H.B.** (1995). Role of B cells and cytotoxic T lymphocytes in clearance of and immunity to rotavirus infection in mice. *J Virol*;69(12):7800-7806.
- Fulop, T., Larbi, A., Douziech, N., Fortin, C., Guérard, K-P., Lesur, O., Khalil, A., Dupuis, G.** (2004). Signal transduction and functional changes in neutrophils with aging. *Aging Cell*;3(4):217-226.
- Fulop, T., Pawelec, G., Castle, S., Loeb, M.** (2009). Immunosenescence and Vaccination in nursing home residents. *CID*;48(4):443-448.

- Fulop, T., Wagner, R., Abdelouhed, K., Weber, J., Trottier, L., Payette, E.** (1999). Relationship between the response to influenza vaccination and the nutritional status in institutionalized elderly subjects. *J Gerontol*;54(2):M59–M64.
- Gaignier, F.** (2014). Modulation de l'immunité adaptative murine par la micropesanteur simulée, l'hyper gravité ou les stress chroniques ultra légers. Thèse doctorats, Université de Lorraine, p 203.
- Galaine, J., Godet, Y., Adotévi, O.** (2016). Pour comprendre : l'activation lymphocytaire T. *Bulletin Du Cancer*;103(1): S127-S131.
- Galli, S.J., Nakae, S., Tsai, M.** (2005). Mast cells in the development of adaptive immune responses. *Nat Immunol*;6(2):135-142.
- Garlanda, C., Bottazzi, B., Bastone, A., Mantovani, A.** (2005). Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility. *Annu Rev Immuno*;23(1):337-366.
- Gavazzi, G., Krause, K.H.** (2002). Ageing and infection. *Lancet Infect Dis*;2(11):659–666.
- Gavazzi, G., Mallaret, MR., Couturier, P., Iffenecker, A., Franco, A.** (2002) Blood-stream infection: differences between young old, old, and old-old patients. *J Am Geriatr Soc*;50(10):1667-1673.
- Gavazzi, G., Wazieres, B., Lejeune, B., Rothan-Tondeur, M.** (2007). Influenza and pneumococcal vaccine coverages in geriatric health care settings in France. *Gerontology*;53(6):382-7.
- Gibson, K.L., Wu, Y.C., Barnett, Y., Duggan, O., Vaughan, R., Kondeatis, E., Bengt-Olof, N., Wikby, A., Kipling, D., Dunn-Walters, D.K.** (2009). B-cell diversity decreases in old age and is correlated with poor health status. *Aging Cell*;8(1):18-25.
- Ginaldi, L., Loreto, M.F., Corsi, M.P., Modesti, M., De Martinis.** (2001). Immunosenescence and infectious diseases. *Microbes Infect*;3(10):851-857.

**Glasser, A.L., Lapaquette, P., Darfeuille-Michaud, A.** (2009). Altération de l'autophagie chez les patients atteints de maladie de Crohn. *Med Sci*;25(4):349-351.

**Gomes, L.C., Dikic, I.** (2014). Autophagy in antimicrobial immunity. *Mol Cell*;54(2):224-233.

**Gomez, C.R., Boehmer, E.D., Kovacs, E.J.** (2005). The aging innate immune system. *Curr Opin Immunol*;17(5):457-462.

**Goodrich, M.E., McGee, D.W.** (1998). Regulation of mucosal B cell immunoglobulin secretion by intestinal epithelial cell-derived cytokines. *Cytokine*;10(12):948-955.

**Goriely, S., Van Lint, C., Dadkhah, R., Libin, M., De Wit, D., Demonte, D., Willems, F., Goldman, M.** (2004). A defect in nucleosome remodeling prevents IL-12(p35) gene transcription in neonatal dendritic cells. *J Exp Med*;199(7):1011-1016.

**Gridley, D.S., Slater, J.M., Luo-Owen, X., Rizvi, A., Chapes, S.K., Stodieck, L.S., Ferguson V.L., Pecaat, M.J.** (2009). Spaceflight effects on T lymphocyte distribution, function and gene expression. *Journal of Applied Physiology*;106(1):194-202.

**Groothuis, T.A., Neefjes, J.** (2005). The many roads to cross-presentation. *J Exp Med*;202(10):1313-1318.

**Gross, P.A., Hermogenes, A.W., Sacks, H.S., Lau, J., Lewandowski, R.A.** (1995). The efficacy of influenza vaccine in elderly persons, A meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med*;123:518-527.

**Guidos, C.** (2006). Thymus and T-lymphocyte development: what is new in the 21st century?. *Immunol Rev*;209(1):5-9.

**Gutzeit, C., Magri, G., Cerutti, A.** (2014). Intestinal IgA production and its role in host-microbe interaction. *Immunological Reviews*;260(1):76-85.

**Haddad, R., Guimiot, F., Six, E., Jourquin, F., Setterblad, N., Kahn, E., Yagello, M., Schiffer, C., Andre-Schmutz, I., Cavazzana-Calvo, M., Gluckman, J.C., Anne-Lise, D., Pflumio, F., Canque, B.** (2006). Dynamics of thymus-colonizing cells during human development. *Immunity*; **24**(2):217–230.

**Hamon, Y., Blouin, C. M., Lamaze, C., He, H.T.** (2017). Dynamiques moléculaire et membranaire du récepteur de l'interféron gamma : pour un sucre de trop ! *Médecine/sciences*; **33**(8-9):707-710.

**Hanninen, A., Harrison, L.C.** (2000). Gamma delta T cells as mediators of mucosal tolerance: the autoimmunediabetes model. *Immunol Rev*; **173**:109-119.

**Harley, C.B., Futcher, A.B., Greider, C.W.** (1990). Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. *Nature*; **345**(6247):458-460.

**Hebel, K., Weinert, S., Kuropka, B., Knolle, J., Kosak, B., Jorch, G., Arens, C., Krause, E., Braun-Dullaeus, R.C., Brunner-Weinzierl, M.C.** (2014). CD4 $\beta$  T cells from human neonates and infants are poised spontaneously to run a nonclassical IL-4 program. *J Immunol*; **192**(11):5160–5170.

**Herrero, C., Marques, L., Lloberas, J., Celada, A.** (2001). IFN-gamma-dependent transcription of MHC class II IA is impaired in macrophages from aged mice. *J Clin Invest*; **107**(4):485-493.

**High, K.P.** (2004). Infection as cause of age related morbidity and mortality. *Ageing Res Rev*; **3**(1):1-14.

**Hoebe, K., Janssen, E., Beutler, B.** (2004). The interface between innate and adaptive immunity. *Nat Immunol*; **5**(10):971-974.

**Holmgren, J., Adamsson, J., Anjuère, F., Clemens, J., Czerkinsky, C., Eriksson, K., Flach, C., George-Chandy, A., Harandi, A.M., Lebens, M., Lehner, T., Lindblad, M., Nygren, E., Raghavan, S., Sanchez, J., Stanford, M., Sun, J., Svennerholm, A., Tengvall, S.** (2005). Mucosal adjuvants and anti-infection and anti-immunopathology vaccines based on cholera toxin, cholera toxin B subunit and CpG DNA. *Immunol Lett*; **97**(2):181-188.

- Holt, P.G.** (2004). The role of genetic and environmental factors in the development of T-cell Mediated allergic disease in early life. *Paediatr Respir Rev*;5(1):S27–S30.
- Honda, K., Taniguchi, T.** (2006). IRFs: master regulators of signalling by Toll-like receptors and cytosolic pattern-recognition receptors. *Nat Rev Immunol*;6(9):644–658.
- Hornquist, C.E., Ekman, L., Grdic, K.D., Schon, K., Lycke, N.Y.** (1995). Paradoxical IgA immunity in CD4-deficient mice.Lack of cholera toxin-specific protective immunity despite normal gut mucosal IgA differentiation. *J Immunol*;155(6):2877-2887.
- Huang, M.C., Liao, J.J., Bonasera, S., Longo, D.L., Goetzl, E.J.** (2008). Nuclear factor-kappaB-dependent reversal of aging-induced alterations in T cellcytokines. *FASEB J*;22(7):2142-2150.
- Hubbard, V.M., Valdor, R., Patel, B., Singh, R., Cuervo, A.M., Macian, F.** (2010). Macroautophagy regulates energy metabolism during effector T cell activation. *J Immunol*;185(12):7349-7357.
- Huet, O., Choukroun, G., Mira, J.P.** (2004). Récepteurs de type Toll, réponse inflammatoire et sepsis. *Réanimation*;13(3) :167-175.
- Ireland, J.M., Unanue, E.R.** (2011). Autophagy in antigen-presenting cells results in presentation of citrullinated peptides to CD4 T cells. *J Exp Med*;208(13):2625-2632.
- Ishii, K.J., Coban, C., Kato, H., Takahashi, K., Torii, Y., Takeshita, F., Ludwig, H., Sutter, G., Suzuki, K., Hemmi, H., Sato, S., Yamamoto, M., Uematsu, S., Kawai, T., Takeuchi, O., Akira, S.** (2005). A Toll-like receptor-independent antiviral response induced by double-stranded B-form DNA. *Nat Immunol*;7(1):40-48.
- Ivarsson, M.A., Loh, L., Marquardt, N., Kekalainen, E., Berglin, L., Bjorkstrom, N.K., Westgren, M., Nixon, D.F., Michaelsson, J.** (2013). Differentiation and functional regulation of human fetal NK cells. *J Clin Investig*;123(9):3889–3901.
- Jackson, L.A., Jackson, M.L., Nelson, J.C., Neuzil, K.M., Weiss, N.S.**(2006). Evidence of bias in estimates of influenza vaccine effectiveness in seniors. *Int J Epidemiol*;35(2):337-344

- Jassal, S.V., Olpez, G., Cole, E.** (1997). Transplantation in the elderly: a review. *Geriatr Nephrol Urol*;7:157-65.
- Joubert, P.E., Grégoire, I.P., Meiffren, G., Rabourdin-Combe, C., Faure, M.** (2011). Autophagie et pathogènes. *Med Sci*;27(1):41-47.
- Kasiske, B.L., Chakkerla, H.A., Louis, T.A., Ma, J.Z.** (2000). A meta-analysis of immunosuppression withdrawal trial in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*;11(10):1910–1917.
- Katona, P., Katona-Apte, J.** (2008). The interaction between nutrition and infection. *Clin Infect Dis*;46(10):1582-1588.
- Kelsall, B.L., Leon, F.** (2005). Involvement of intestinal dendritic cells in oral tolerance, immunity to pathogens, and inflammatory bowel disease. *Immunology*;206:132-148.
- Kindt, T., Goldsby, R., Osborne, B., Fridman, C.** (2008). Immunologie: Le cours de Janis Kuby avec questions de révision. Dunod (6ème Edition), paris, p704.
- Kogut, I., Scholz, J.L., Cancro, M.P., Cambier, J.C.** (2012). B cell maintenance and function in aging. *Semin Immunol*;24(5):342-349.
- Koppenol, W.H., Moreno JJ, Pryor, W.A., Ischiropoulos, H., Beckman, J.S.** (1992). Peroxynitrite, a cloaked oxidant formed by nitric oxide and super oxide. *Chem Res Toxicol*;5(6):834-842.
- Kunisawa, J., Kiyono, H.A.** (2005). A marvel of mucosal T cells and secretory antibodies for the creation of first lines of defense. *Cellular and Molecular Life Science*;62(12):1308-1321.
- Lanzavecchia, A., Sallusto, F.** (2007). Toll-like receptors and innate immunity in B-cell activation and antibody responses. *Curr Opin Immunol*;19(3): 268- 274.
- Lazarus, N.H., Kunkel, E.J., Johnston, B., Wilson, E., Youngman, K.R., Butcher, E.C.** (2003). A common mucosal chemokine (mucosae-associated epithelial chemokine/CCL28) selectively attracts IgA plasmablasts. *J Immunol*;170(7):3799-3805.

- Lee, E., Sinha, A.A.** (2005). T cell targeted immunotherapy for autoimmune disease. *Autoimmunity*;38(8):577-596.
- Lee, Y.C., Lin, S.J.** (2013). Neonatal natural killer cell function: relevance to antiviral immune defense. *Clin Dev Immunol*;2013:1-6.
- Leeansyah, E., Loh, L., Nixon, D.F., Sandberg, J.K.** (2014). Acquisition of innate-like microbial reactivity in mucosal tissues during human fetal MAIT-cell development. *Nat Commun*;5(1):3143.
- Leibovici, L., Pitlik, S.D., Konisberger, H., Drucker, M.** (1993). Blood stream infections in patients older than eighty years. *Age Ageing*;22(6):431-442.
- Lesourd, B.** (2004). Modification de la réponse immune chez le sujet âgé. *Rev Rhum*;71:446-454.
- Lesourd, B., Martins-Conde, F.** (2001). Interaction, nutrition et immunité au cours du vieillissement. *Revue Française Des Laboratoires*;2001(334):41-46.
- Litman, G.W., Cannon, J.P., Rast, J.P.** (2007). New insights into alternative mechanisms of immune receptor diversification. *Adv Immunol*;87:209-236.
- Little, T.J., Hultmark, D., Read, A.F.** (2005). Invertebrate immunity and the limits of mechanistic immunology. *Nat Immunol*;6(7):651-654.
- Liu, P.T., Stenger, S., Li, H., Wenzel, L., Tan, B.H., Krutzik, S.R., Ochoa, M.T., Schaubert, J., Wu, K., Meinken, C., Kamen, D., Wagner, M., Bals, R., Steinmeyer, A., Zügel, U., Gallo, R.L., Eisenberg, D., Hewison, M., Hollis, B.W., Adams, J.S., Bloom, B.R., Modlin, R.L.** (2006). Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*;311(5768):1770-1773.
- Liu, Y.L., Johnson, G.D., Gordon, J., MacLennan, I.C.** (1992). Germinal centres in T-cell dependent antibody responses. *Immunol Today*;13(1): 17-21.
- Lloyd-Sherlock, P.** (2000). Population ageing in developed and developing regions: implications for health policy. *SocSci Med*;51(6):887-895.



- Lohr, J., Knoechel, B., Nagabhushanam, V., Abbas, A.K.** (2005). T-cell tolerance and autoimmunity to systemic and tissue- restricted self-antigens. *Immunol Rev*;204(1):116-127.
- Lopes, N., Ferrier, P., Irla, M.** (2015). Induction de la tolérance centrale dans le thymus par le facteur de transcription Aire. *Med Sci*;31(8-9):742-747.
- Lord, J.M., Butcher, S., Killampali, V., Lascelles, D., Salmon, M.** (2001). Neutrophil ageing and immunesenescence. *Mech Ageing Dev*;122(14):1521-1535.
- Luci, C., Hervouet, C., Rousseau, D., Holmgren, J., Czerkinsky, C., Anjuère, F.** (2006). Dendritic cell-mediated induction of cytotoxic responses following intravaginal immunization with the non-toxic B subunit of cholera toxin. *J Immunol*;176(5):2749-2757.
- Lyte, M., Nelson, S.G., Thompson, M.L.** (2013). Innate and adaptive immune responses in a social conflict paradigm. *Clin Immunol Immunopathol*;57(1):137–147.
- Mace, E.M., Dongre, P., Hsiang-Ting, H., Sinha, P., James, A.M., Mann, S. S., Forbes, L. R., Watkin, L.B., Orange, J. S.** (2014). Cell biological steps and checkpoints in accessing NK cell cytotoxicity. *Immunol Cell Biol*;92(3): p245-255.
- Mackroth, M.S., Malhotra, I., Mungai, P., Koech, D., Muchiri, E. King, C.L.** (2011). Human cord blood CD4<sup>+</sup>CD25<sup>hi</sup> regulatory T cells suppress prenatally acquired T cell responses to Plasmodium falciparum antigens. *J Immunol*;186:p2780–2791.
- Malin, S., McManus, S., Busslinger, M.** (2010). STAT5 in B cell development and leukemia. *Curr Opin Immunol*;22(2):168–176.
- Marko, M.G., Pang,H-J.E., Ren, Z., Azzi, A., Hubber, B.T., Bunnell, S.C., Meydan, S.N.** (2009). Vitamin reverses Impaired Linker for Activation of T cells Activation in T cells from aged C57BL/6 mice. *J Nutr*;139(2):1192-1197.
- Martin, F., Chan, A.C.** (2006). B cell immunobiology in disease: evolving concepts from the clinic. *Ann Rev Immunol*;24(1):467-496.

- Martineau, A.R., Wilkinson, R.J., Wilkinson, K.A., Newton, S.M., Kampmann, B., Hall, B.M., Nawroly, N., Packe, G.E., Davidson, R.N., Griffiths, C.J., Wilkinson, R.J.** (2007). A single dose of vitamin D enhances immunity to mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med*;176(2):208-213.
- Martinez-Gamboa, L., Brezinschek, H.P., Burmester, G.R., Dörner, T.** (2006). Immunopathologic role of B lymphocytes in rheumatoid arthritis: Rationale of B cell-directed therapy. *Autoimmun Rev*;5(7):437-442.
- Martins, P.N.A., Pratschke, J., Pascher, A., Fritsche, L., Frei, U., Neuhaus, P., Tullius, G.S.** (2005). Age and immune response in organ transplantation. *Transplantation*;79(2):127-132.
- Mathei, C., Vaes, B., Wallemacq, P., Degryse, J.** (2011). Associations between cytomegalovirus infection and functional impairment and frailty in the BELFRAIL Cohort. *J Am Geriatr Soc*;59(12):2201-2208.
- McGreal, E.P., Hearne, K., Spiller, O.B.** (2012). Off to a slow start: under-development of the complement system in term newborns is more substantial following premature birth. *Immunobiology*;217(2):176-186.
- Mestecky, J., Lamm, M.E., Strober, W., Ogra, P., Bienenstock, J., McGhee, J., Mayer, L.** (2005). Mucosal immunology. San Diego, (3rd edition), Academic Pres, p1868.
- Meydani, S.N., Barklund, M.P., Liu, S., Meydani, M., Miller, R.A., Cannon, J.G., Morrow, F.D., Rocklin, R., Blumberg, J.B.** (1990). Vitamin E supplementation enhances cell-mediated immunity in healthy elderly subjects. *Am J Clin Nutr*;52(3):557-563.
- Meydani, S.N., Han, S.N., Wu, D.** (2005). Vitamin E and immune response in the aged: molecular mechanisms and clinical implications. *Immunol Rev*;205(1):269-284.
- Meydani, S.N., Leka, L.S., Fine, B.C., Dallal, G.E., Keusch, G.T., Singh, M.F., Hamer, D.H.** (2004). Vitamine E and respiratory tract infections in elderly nursing home residents: a randomized controlled trial. *JAMA*;292(7):828-836.
- Miller, J.P., Allman, D.** (2003). The decline in B lymphopoiesis in aged mice reflects loss of very early B-lineage precursors. *J Immunol*;171(5):2326-2330.

- Minguet, S., Dopfer, E.P., Pollmer, C., Freudenberg, M.A., Galanos, C., Reth, M., Huber, M., Schamel, W.W.** (2008). Enhanced B-cell activation mediated by TLR4 and BCR crosstalk. *Eur J Immunol*;38(9):2475–2487.
- Mintern, J.D., Macri, C., Villadangos, J.A.** (2015). Modulation of antigen presentation by intracellular trafficking. *Curr Opin Immunol*;34:16-21.
- Montgomery, R.R., Shaw, A.C.** (2015). Paradoxical changes in innate immunity in aging: recent progress and new directions. *J Leukoc Biol*;98(6):937-943.
- Morens, D.M., Fauci, A.S.** (2007). The 1918 influenza pandemic: insights for the 21st century. *J Infect Dis*;195(7):1018–1028.
- Moulias, S.** (2002). Nutrition and immunity in the elderly. *Ann Med Interne (Paris)*;153:44-69.
- Mowat, A.M.** (2003). Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat Rev Immunol*;3(4):331-341.
- Mullooly, J.P., Bennett, M.D., Hornbrook, M.C, Barker, W.H., Williams, W.W., Patriarca, P.A., Rhodes, P.H.** (1994). Influenza vaccination programs for elderly persons: cost-effectiveness in a health maintenance organization. *Ann Intern Med*;121(12):947-952.
- Nash, P.V., Konstantinova, I.V., Fuchs, B.B., Rakhmievich, A.L., Lesnyak, A.T., Mastro, A.M.** (1992). Effect of spaceflight on lymphocyte proliferation and interleukin-2 production. *J Appl Physiol*;73(2):186S–190S.
- Naugler, W.E., Karin, M.** (2008). The wolf in sheep's clothing: the role of interleukin-6 in immunity, inflammation and cancer. *Trends Mol Med*;14(3):109-119.
- Ni Choileain, N., Redmond, H.P.** (2006). The immunological consequences of injury. *The Surgeon*;4(1):23-31.
- Nussbaum, C., Gloning, A., Pruenster, M., Frommhold, D., Bierschenk, S., Genzel-Boroviczeny, O., von Andrian, U.H., Quackebush, E., Sperandio, M.** (2013). Neutrophil and endothelial adhesive function during human fetal ontogeny. *J Leukoc Biol*;93(2):175–184.

- O'Mahony, L., Holland, J., Jackson, J., Feighery, C., Hennessy, T.P., Mealy, K.** (1998). Quantitative intracellular cytokine measurement: age-related changes in proinflammatory cytokine production. *Clin Exp Immunol*;113(2):213-219.
- Ouyang, Q., Wagner, W.M., Voehringer, D., Wikby, A., Klatt, T., Walter, S., Müller, C.A., Pircher, H., Pawelec, G.** (2003). Age-associated accumulation of CMV-specific CD8+ T cells expressing the inhibitory killer cell lectin-like receptor G1 (KLRG1). *ExpGerontol*;38(8):911-920.
- Panda, A., Arjona, A., Sapey, E., Bai, F., Fikrig, E., Montgomery, R.R., Lord, M.J., Shaw, A.C.** (2009). Human innate immunosenescence: causes and consequences for immunity in old age. *Trends Immunol*;30(7):325-333.
- Pawelec, G.** (1999). Immunosenescence: impact in the young as well as the old?. *Mech Ageing Dev*;108(1):1-7.
- Petersen, L.E., Grassi-Oliveira, R., Siara, T., Ribeiro Dos Santos, S.G., Ilha, M., de Nardi, T., Keisermann, M., Bauer, M.E.** (2014). Premature immunosenescence is associated with memory dysfunction in rheumatoid arthritis. *Neuroimmunomodulation*;22:130-137.
- Poli, C., Beauvillain, C., Jeannin, P., Renier, G., Chevaller, A.** (2016). Immunosénescence : vieillissement « et » ou « du » système immunitaire. *Revue Francophone Des Laboratoires*;(485):55–63.
- Posnett, D.N., Yarilin, D.** (2005). Amplification of autoimmune disease by infection. *Arthritis Res Ther*;7(2):74-84.
- Revillard, J.P.** (2001). Immunologie. De Boeck Supérieur (4ème édition), Bruxelles, p595.
- Roberts, E.T., Haan, M.N., Dowd, J.B., Aiello, A.E.** (2010). Cytomegalovirus antibody levels, inflammation, and mortality among elderly Latinos over 9 years of follow-up. *Am J Epidemiol*;172(4):363-371.

**Rogers, C.J., Brissette-Storkus, C.S., Chambers, W.H., Cameron, J.L.** (1999). Acute stress impairs NK cell adhesion and cytotoxicity through CD2, but not LFA-1. *J Neuroimmunol*;99(2):230–241.

**Rothenberg, E.V.** (2014). Transcriptional control of early T and B cell developmental choices. *Annu Rev Immunol*;32:283–321.

**Rouers, A., Jeger-Madiot, R., Moris, A., Graff-Dubois, S.** (2017). Lymphocytes T folliculaires helper et VIH. *Médecine/sciences*;33(10):878–886.

**Rudensky, A.Y., Preston-Hurlburt, P., Hong, S.C., Barlow, C.A., Janeway, C.A. Jr.** (1991). Sequence analysis of peptides bound to MHC class II molecules. *Nature*;353(6345): 622-627.

**Rykova, M.P., Antropova, E.N., Larina, I.M., Morukov, B.V.** (2008). Humoral and cellular immunity in cosmonauts after the ISS missions. *Acta Astronautica*;63(7-10):697–705.

**Sadeghi, K., Berger, A., Langgartner, M., Prusa, A.R., Hayde, M., Herkner, K., Pollak, A., Spittler, A., Förster-Waldl, E.** (2007). Immaturity of infection control in preterm and term newborns is associated with impaired toll-like receptor signaling. *J Infect Dis*;195(5): 296–302.

**Sakaguchi, S., Miyara, M., Costantin, C.M., Hafler, D.A.** (2010). FOXP3<sup>+</sup> regulatory T cells in the human immunesystem. *Nat Rev Immunol*;10(7):490-500.

**Santamaria, P.** (2001). Effector lymphocytes in autoimmunity. *Current Opinion in Immunology*;13(6): 663-669.

**Schuller, S.S., Sadeghi, K., Wisgrill, L., Dangl, A., Diesner, S.C., Prusa, A.R., Klebermasz-Schrehof, K., Greber-Platzer, S., Neumüller, J., Helmer, H., Husslein, P., Pollak, A., Spittler, A., Förster-Waldl, E.** (2013). Preterm neonates display altered plasmacytoid dendritic cell function and morphology. *J Leukoc Biol*;93(5):781–788.

**Schutz, S., Sarnow, P.** (2006). Interaction of viruses with the mammalian RNA interference pathway. *Virology*;344(1):151-157.

**Schwartz, R.H.** (2005). Natural regulatory T cells and self-tolerance. *Nat Immunol*;6(4):327-330.

**Screpanti, V., Robert, P. A., Hans-Gustaf, W. L., Grandien, A.** (2001). A central role for death receptor-mediated apoptosis in the rejection of tumors by NK cells. *J Immunol*;167(4):p2068-2073.

**Sehl, M.E., Yates, F.E.** (2001). Kinetics of human aging : I. Rates of senescence between ages 30 and 70 years in healthy people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*;56(5):B198-B208.

**Sigal, L.H.** (2005). Basic science for the clinician 30: The immunologic synapse. *J Clin Rheumatol*;11(4):234-239.

**Simanek, A.M., Dowd, J.B., Pawelec, G., Melzer, D., Dutta, A., Aiello, A.E.** (2011). Seropositivity to cytomegalo virus, inflammation, all-cause and cardiovascular disease-related mortality in the United States. *PLoS One*;6(2):e16103.

**Simmons, C.P., Hussell, T., Sparer, T., Walzl, G., Openshaw, P., Dougan, G.** (2001). Mucosal delivery of a respiratory syncytial virus CTL peptide with enterotoxin-based adjuvants elicits protective, immunopathogenic, and immunoregulatory antiviral CD8+ T cell responses. *J Immunol*;166(2):1106-1113.

**Smith, P.D., Ochsenbauer-Jambor, C., Smythies, L.E.** (2005). Intestinal macrophages: unique effector cells of the innate immune system. *Immunol Rev*;206:149-159.

**Smyth, M.J., Hayakawa, Y., Takeda, K., Yagita, H.** (2002). New aspects of natural killer-cell surveillance and therapy of cancer. *Nat Rev Cancer*;2(11):850-861.

**Smythies, L.E., Sellers, M., Clements, R.H., Mosteller-Barnum, M., Meng, G., Benjamin, W.H., Orenstein, J.M., Smith, P.D.** (2005). Human intestinal macrophages display profound inflammatory anergy despite avid phagocytic and bacteriocidal activity. *J Clin Invest*;115(1):66-75.

**Solana, R., Campos, C., Pera, A., Lopez-Fernandez, I., Alonso, C., Tarazona, R.** (2014). Shaping of NK cell subsets by aging. *Curr Opin Immunol*;29:56-61.

**Solana, R., Tarazona, R., Gayoso, I., Lesur, O., Dupuis, G., Fulop, T.** (2012). Innate immunosenescence: effect of aging on cells and receptors of the innate immune system in humans. *Semin Immunol*;24(5):331-341.

- Sonnenberg, G.F., Fouser, L.A., Artis, D.** (2011). Border patrol: regulation of immunity, inflammation and tissue homeostasis at barrier surfaces by IL-22. *Nat Immunol*;12(5):383-390.
- Stagg, A.J., Kamm, M.A., Knight, S.C.** (2002). Intestinal dendritic cells increase T cell expression of alpha4beta7 integrin. *Eur J Immunol*;32(5):1445-1454.
- Sternberg, E.M.** (2006). Neural regulation of innate immunity: a coordinated nonspecific host response to pathogens. *Nat Rev Immunol*;6(4):318–328.
- Sugiyama, T., Kohara, H., Noda, M., Nagasawa, T.** (2006). Maintenance of the hematopoietic stem cell pool by CXCL12-CXCR4 chemokine signaling in bone marrow stromal cell niches. *Immunity*;25(6):977–988.
- Takeda, K., Akira, S.** (2005). Toll-like receptors in innate immunity. *Int Immunol*;17(1):1-14.
- Tangye, S.G., Bryant, V.L., Cuss, A.K., Good, K.L.** (2006). BAFF, APRIL and human B cell disorders. *Semin Immunol*;18(5):305-317.
- Topham, N. J., Hewitt, E.W.** (2009). Natural killer cell cytotoxicity: how do they pull the trigger? *Immunology*;128(1): p7-15.
- Tortorella, C., Simone, O., Piazzolla, G., Stella, I., Antonaci, S.** (2007). Age-related impairment of GM-CSF-induced signalling in neutrophils: role of SHP-1 and SOCS proteins. *Ageing Res Rev*;6(2):81-93.
- Traber, M.G., Atkinson, J., Vitamin, E.** (2007). antioxidant and nothing more. *Free Radic Biol Med*;43(1):4-15.
- Trzonkowski, P., Mysliwska, J., Szmit, E., Wieckiewicz, J., Lukaszuk, K., Brydak, L.B., Machala, M., Myśliwski, A.** (2003). Association between cytomegalovirus infection, enhanced proinflammatory response and low level of anti-hemagglutinins during the anti-influenza vaccination—an impact of immunosenescence. *Vaccine*;21(25-23):3826-3836.

**Tseng, C.W., Liu, G.Y.** (2014). Expanding roles of neutrophils in aging hosts. *Curr Opin Immunol*;29:43-48.

**Tsuboi, I., Morimoto, K., Hirabayashi, Y., Li, G.X., Aizawa, S., Mori, K.J., Kanno, J., Inoue, T.** (2004). Senescent B lymphopoiesis is balanced in suppressive homeostasis: decrease in interleukin-7 and transforming growth factor-beta levels in stromal cells of senescence-accelerated mice. *Exp Biol Med (Maywood)*;229(6):494-502.

**Van Laethem, F., Saba, I., Tikhonova, A. N., Singer, A.** (2014). Rôle crucial des corécepteurs CD4 et CD8 dans la reconnaissance antigénique des lymphocytes T $\alpha\beta$ . *Médecine/sciences*;30(5):511-513.

**Vegran, F., Martin, F., Apetoh, L., Ghiringhelli, F.** (2016). Les lymphocytes Th9. *Médecine/sciences*;32(4):387-393.

**Vila-Córcoles, A.** (2009). Vaccinate your child and save its grand parents from a heart attack? Current perspectives in anti-pneumococcal vaccination. *J Intern Med*;266(5):432-444.

**wosenor, J., Benoist, C., Mathis, D.** (2005). AIRE and APECED:molecular insights into an autoimmune disease. *Immunol Rev*;204(1):156-164.

**Voskoboinik, I., Whisstock, J.C., Trapani, J.A.** (2015). Perforin and granzymes: function, dysfunction and human pathology. *Nat Rev Immunol*;15(6): 388-400.

**Walzer, T., Arpin, C., Belceil, L., Marvel, J., Inserm, U.** (2001). Phénotype et fonctions des lymphocytes T CD8+ mémoire. *Med Sci (Paris)*;17:1105-1111.

**Wang, C.Q., Udupa, K.B., Xiao, H., Lipschitz, D.A.** (1995). Effect of age on marrow macrophage number and function. *Aging (Milano)*;7(5):379-384.

**Weksler, M.E., Goodhardt, M., Szabo, P.** (2002). The effect of age on B cell development and humoral immunity. *Springer Semin Immunopathol*;24(1): 35-52.

**Weng, N.P., Levine, B.L., June, C.H., Hodes, R.J.** (1996). Regulated expression of telomerase activity in human T lymphocyte development and activation. *J Exp Med*;183(6):2471-2479.



**Wikby, A., Ferguson, F., Forsey, R., Thompson, J., Strindhall, J., Löfgren, S., Nilsson, B., Ernerudh, J., Pawelec, G., Johansson, B.** (2005). An immune risk phenotype, cognitive impairment, and survival in very late life: impact of allostatic load in Swedish octogenarian and nonagenarian humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*;60(5):556-565.

**Woodland, R.T., Schmidt, M.R.** (2005). Homeostatic proliferation of B cells. *Semin Immunol*;17(3):209-217.

**Yan, S.R., Qing, G., Byers, D.M., Stadnyk, A.W., Al-Hertani, W., Bortolussi, R.** (2004). Role of MyD88 in diminished tumor necrosis factor alpha production by newborn mononuclear cells in response to lipopolysaccharide. *Infect Immun*;72(3):1223–1229.

**Yang, R., Murillo, F.M., Delannoy, M.J., Blosser, R.L., Yutzy, W.H., Uematsu, S., Takeda, K., Akira, S., Viscidi, P.R., Roden, S.B.R.** (2005). B lymphocyte activation by human papillomavirus-like particles directly induces Ig class switch recombination via TLR4-MyD88. *J Immunol*;174(12):7912-7919.

**Zlotoff, D.A., Schwarz, B.A., Bhandoola, A.** (2008). The long road to the thymus: The generation mobilization and circulation of T-cell progenitors in mouse and man. *Semin Immunopathol*;30(4):371–382.