

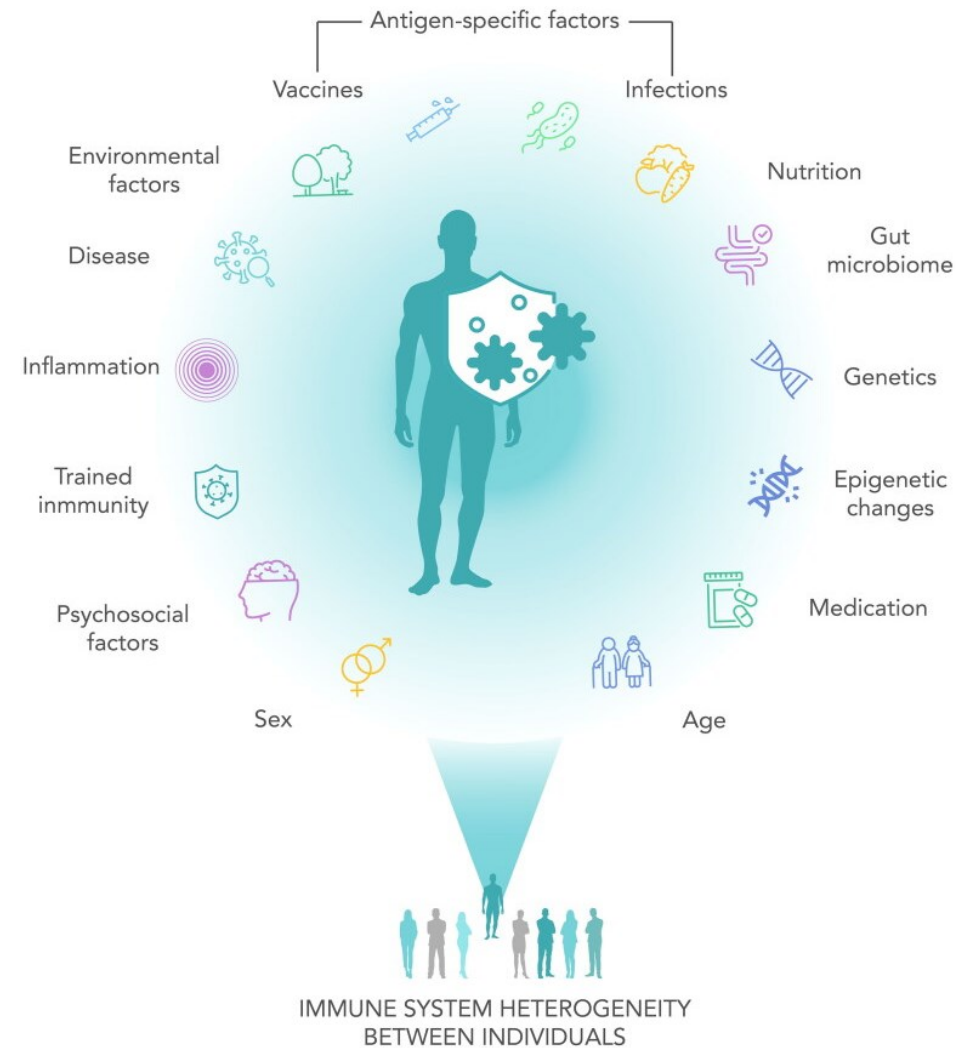


**Symposium Intercantonal
des EMS 15 mai 2025**

**Vieillissement du
système immunitaire
– de quoi faut-il tenir
compte ?**

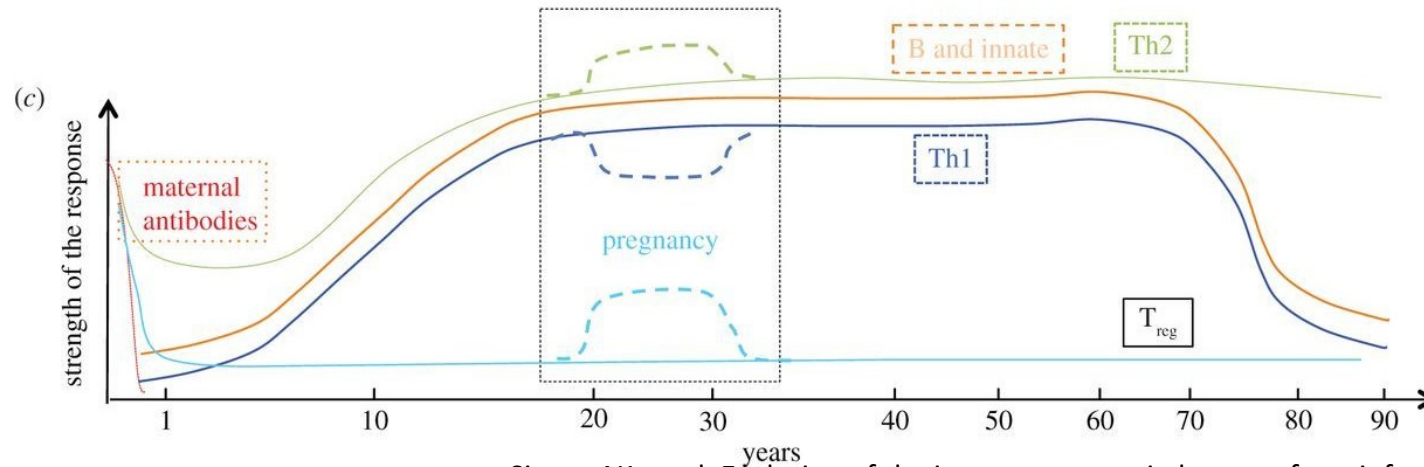
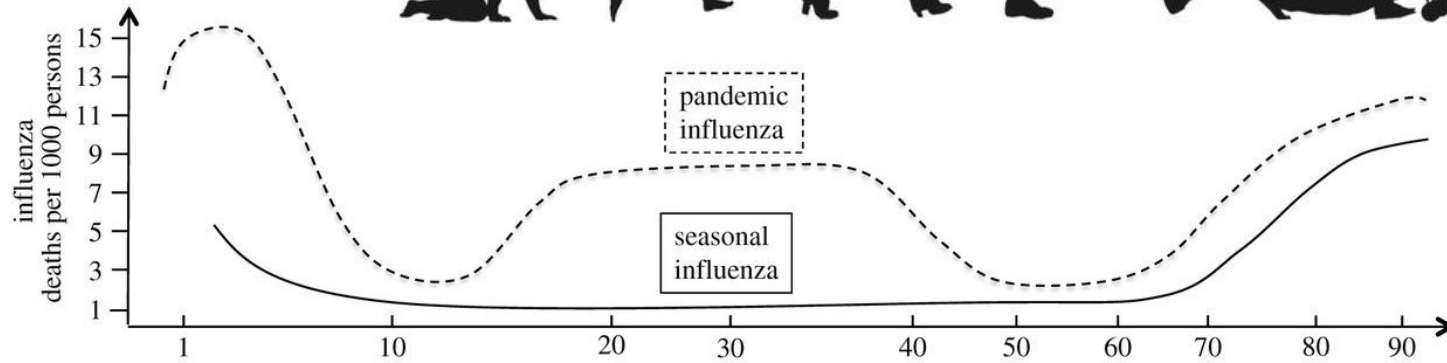
Dr Camillo Ribi
Médecin chef, professeur associé
Immunologie & Allergie
Département de Medicine
CHUV Lausanne

Le paysage immunitaire de chaque individu est façonné par les gènes et l'environnement

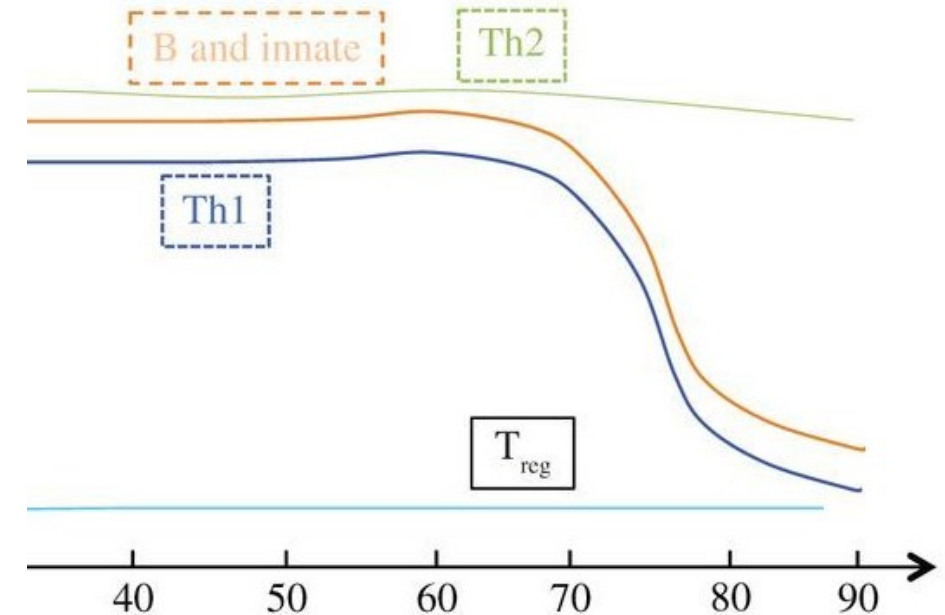


L'impact de la constitution génétique diminue avec l'âge

Les sept âges du système immunitaire

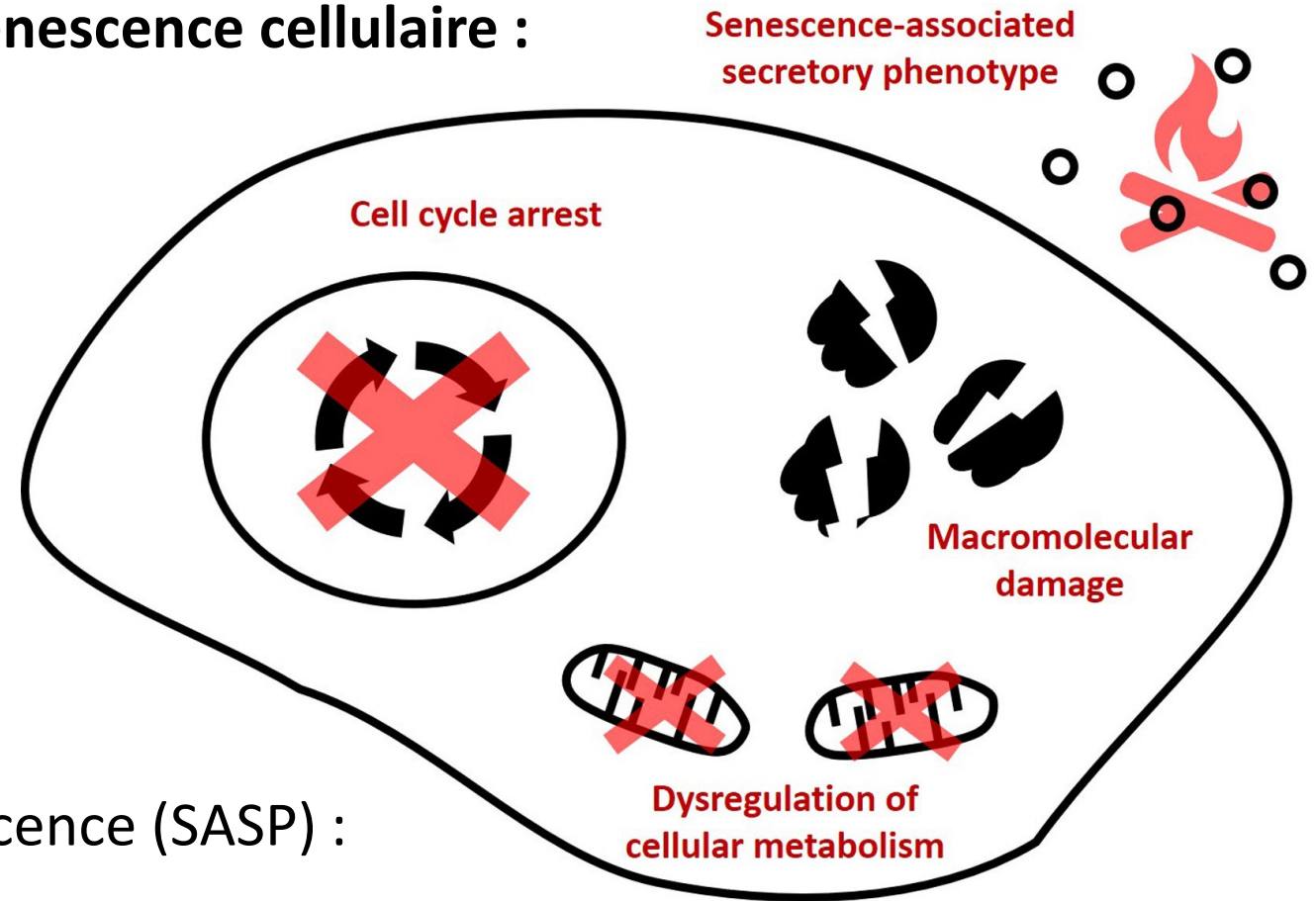


Immunosenescence



Définitions de l'*International Cell Senescence Association*

Les 4 caractéristiques majeures de la sénescence cellulaire :



Phénotype sécrétoire associé à la sénescence (SASP) :

production de facteurs pro-inflammatoires (cytokines, chimiokines, facteurs de croissance, facteurs pro-angiogéniques, matrix metalloprotéinases...)

L'immunosénescence – une imprévue dans l'évolution de l'espèce ?

La longévité accrue de l'humain est un phénomène très récent

Absence de pression sélective majeure au-delà de l'âge de procréer

Vieillessement massif = produit de la civilisation, et non de l'évolution

Immunité + mémoire immunologique = évolués pour survivre aux infections

L'individu constitue banque de mémoire pour nombreux agents pathogènes

Avec l'âge, perte en importance des cellules lymphoïdes naïves

Modifications du système immunitaire vieillissant pourraient-ils servir un but ?

- économie de ressources ?
- biais myéloïde / SASP: amélioration de la phagocytose de cellules sénescents?

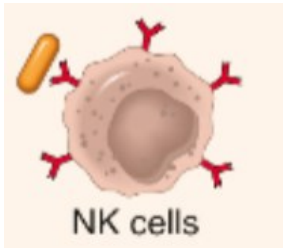


Altérations du système immunitaire inné liées à l'âge



Neutrophiles

- inchangés en nombre
- fonction altérée
- abondance organes lymphoïdes



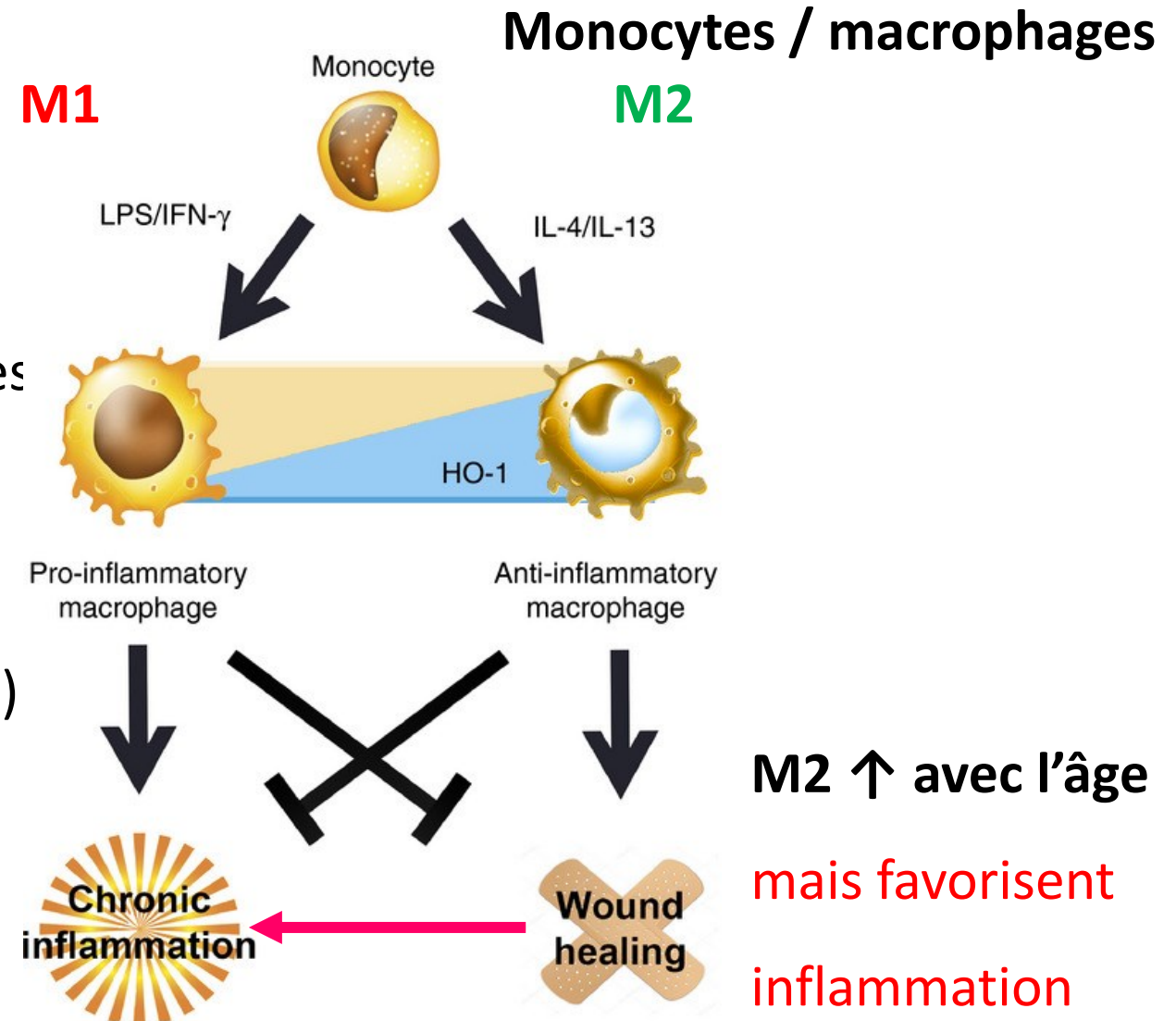
Cellules NK

- réduction nombre et activité
(p.ex. après vaccin anti-grippal)



Cellules dendritiques (APC)

- moins efficaces à activer lymphocytes T naïfs

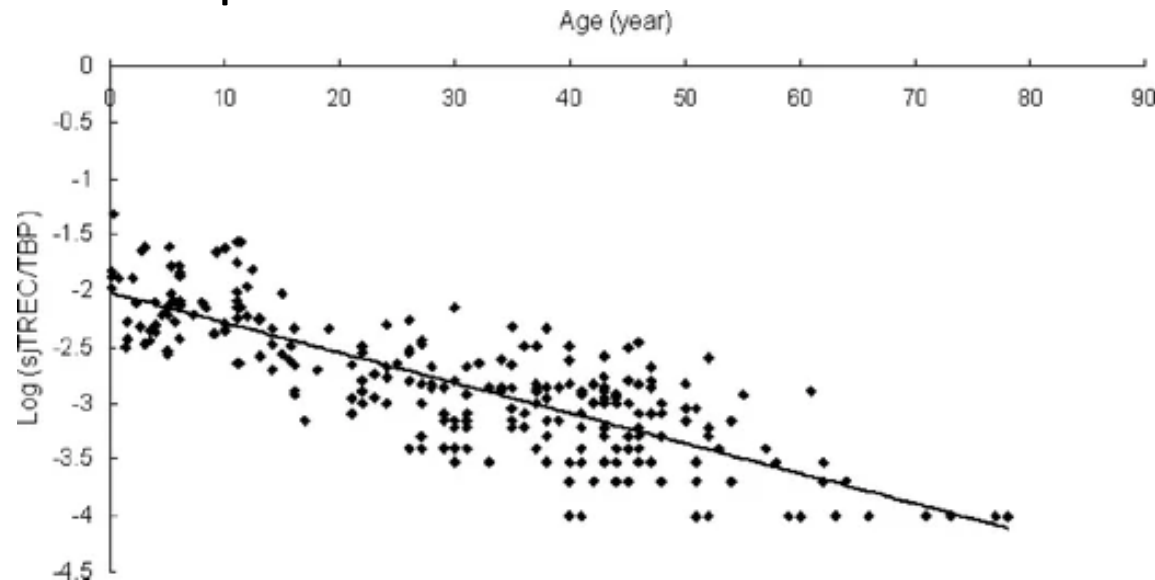


Involution thymique (diminution de lymphocytes T naïfs)

Réduction progressive de la masse tissulaire du thymus

Diminution des lymphocytes T naïfs quittant le thymus

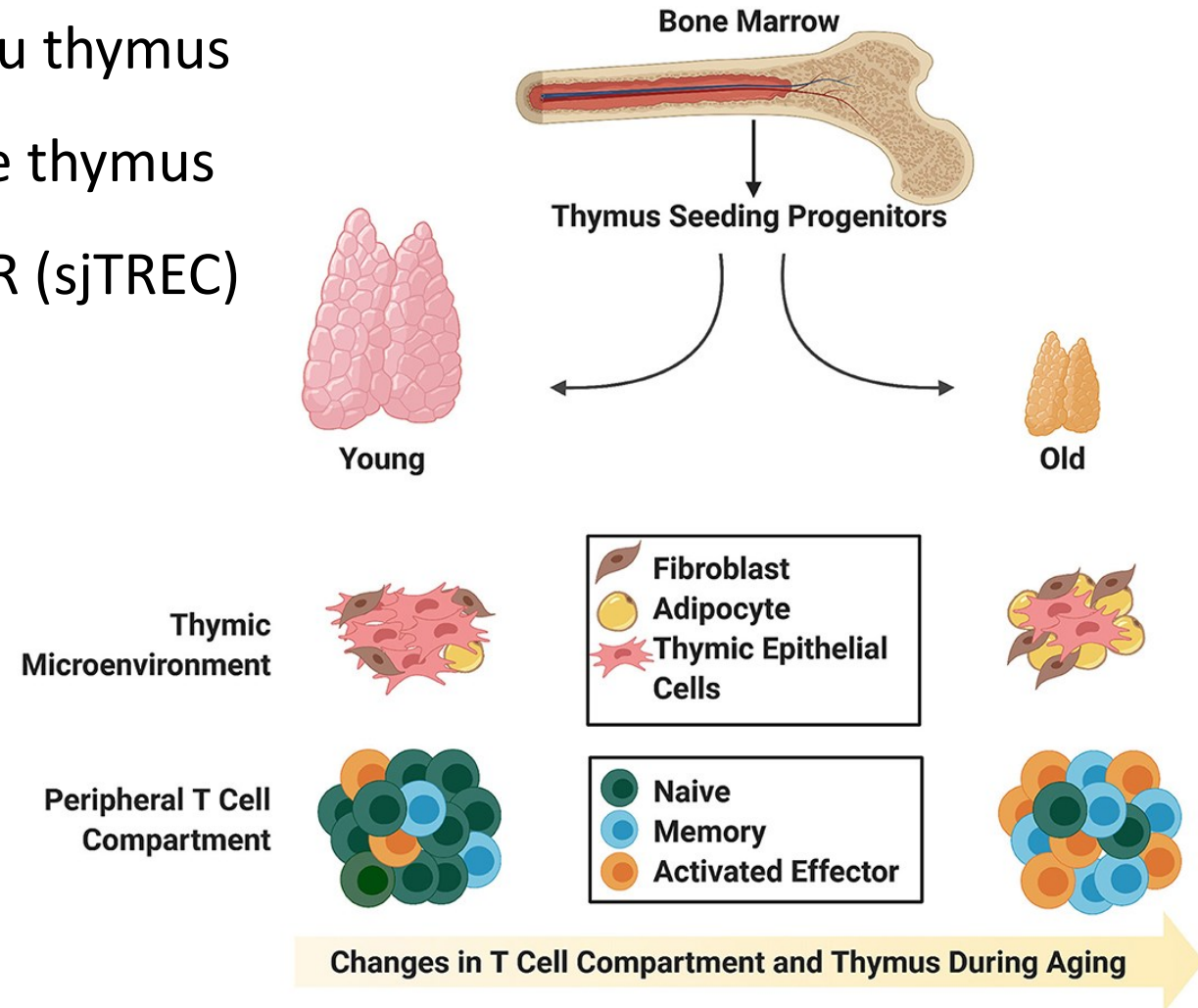
Reflété par déclin des cercles d'excision du TCR (sjTREC)



D'un autre côté:

Augmentation de la population de lymphocytes T mémoires (et de cellules T effectrices)

Ou X, et al. Detection and quantification of the age-related sjTREC decline in human peripheral blood. Int J Legal Med 2011;125



Changements liés à l'âge dans la réponse immunitaire adaptative

Sous-types de lymphocytes T (Th1, Th2, Th17, Treg) peuvent être modifiés avec l'âge

Augmentation du rapport lymphocytes Th1 / Th2

Augmentation des Th2 (CD3+ CCR4+) avec l'âge (65 à 82 ans) par rapport aux Th1 (CCR5+)

Conséquences possibles d'une réduction des cellules effectrices Th1 :

- diminution de la réponse d'hypersensibilité de type retardé
- corrélé avec déclin réponse vaccinale et défense contre pathogènes et cellules tumorales

L'âge chronologique du système immunitaire n'est pas identique à l'âge biologique

Une abondance de Th1 semble importante pour un vieillissement en bonne santé



Nonagénaires : rapport Th2/Th1 similaire à celui des jeunes adultes

Lymphocytes B chez la personne âgée

Le nombre absolu de lymphocytes B périphériques reste largement inchangé avec l'âge

↓ proportion de lymphocytes B naïfs par rapport à ceux ayant eu contact avec antigène

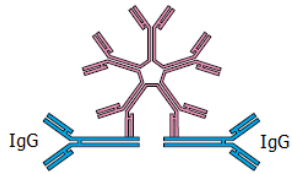
Lymphocytes B de la personne âgée:

- moins réactifs à la stimulation
- produisent anticorps de plus faible affinité (p.ex. baisse des IgA contre RSV)
- produisent plus d'auto-anticorps
- lymphocytes B associés à l'âge (ABC; CD19+, CD21-, CD11c+, T-bet+) augmentent dans sang périphérique et sont associés à baisse des réponse vaccinales et auto-immunité

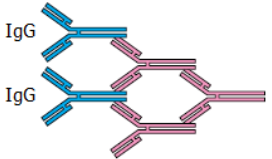
Altération de la fonction des lymphocyte Th et B = facteurs clés de l'immunosénescence

Idem 'mémoire immunitaire innée' (concept emergent d'état inflammatoire de base)

Exemple: fréquence de facteurs rhumatoïdes positifs (IgM)



IgM rheumatoid factor



IgG rheumatoid factor

Rheumatoid asthritis	60-80 %
- early	50%
- late	75%
Sjogren's syndrome	70%
Autoimmune hepatitis	10-50%
Systemic lupus erythematosus	25%
Systemic sclerosis	20%
Pulmonary fibrosis	10-30%
Chronic hepatitis C	50-75%
Subacute endocarditis	30-50%
Leishmaniosis	50-80%
Syphilis	15-25%
Lymphoproliferative diseases	10-20%
Healthy individuals < 30 ans	1%
" 30-65 ans	5%
" >65 ans	15%

Idem pour anticorps anti-nucléaires (ANA): plus frequemment positifs dans population âgée



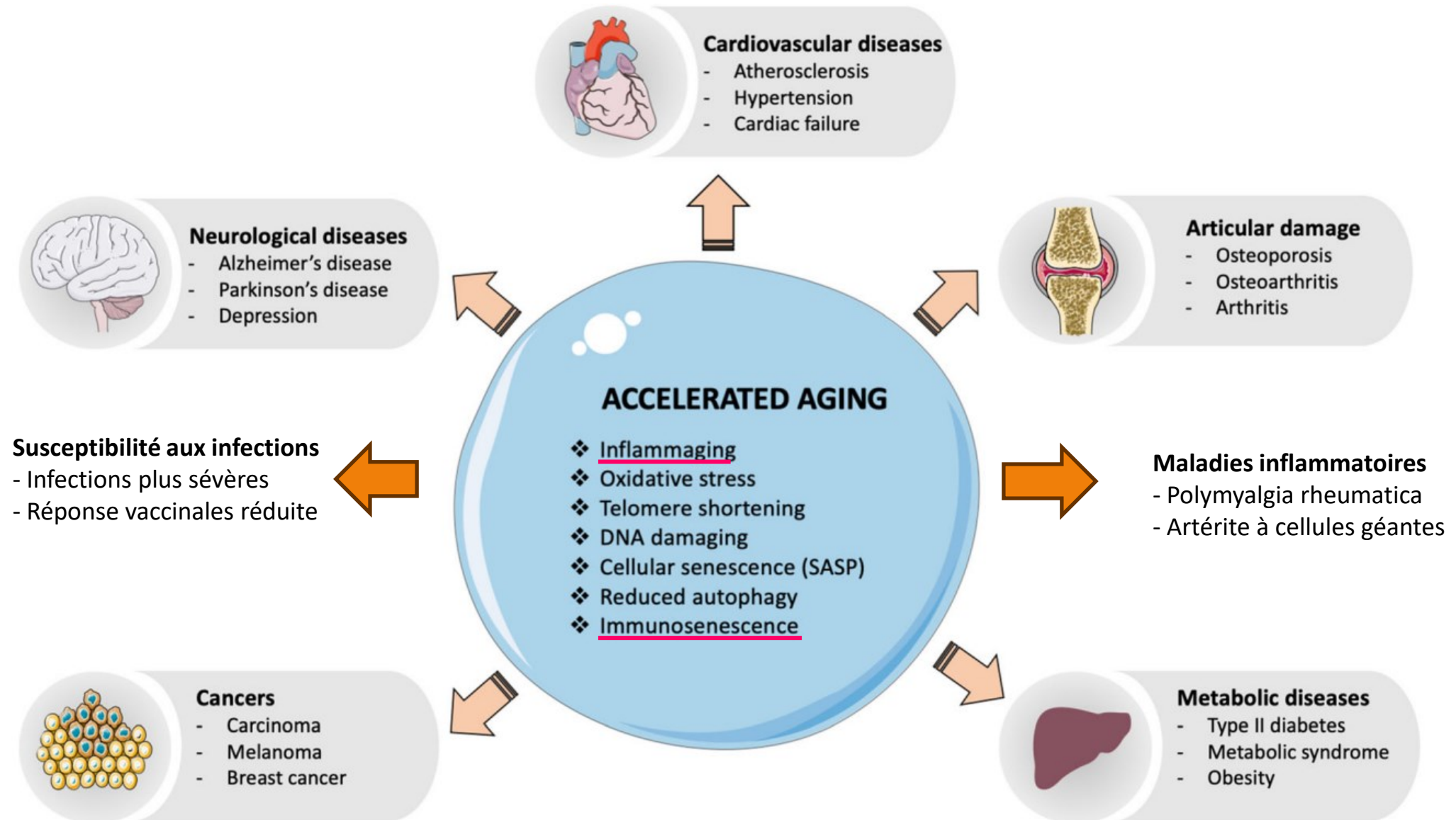
'Inflamm-Aging' (Franceschi et al. 2000)

Les sources d'inflammation de la personne âgée comprennent :

- sénescence cellulaire
- accumulation d'auto-débris (production augmentée/élimination inadéquate)
- libération de produits nocifs par le microbiote / perméabilité intestinale
- changements liés à l'âge dans la régulation des cellules immunitaires
- infections virales persistantes (p. ex. CMV) et bactériennes



Vieillessement accéléré - facteurs contributifs et impact



Système immunitaire vieillissant et défense contre les infections

Susceptibilité accrue aux infections

Augmentation chez la personne âgée de l'occurrence de :

- **Pneumonies** (en particulier *S. pneumoniae*, **grippe**, *RSV*, SARS-CoV-2)
- Tuberculose
- **Zona**
- Infections gastro-intestinales et urinaires

Taux d'hospitalisation plus élevé - Temps de récupération plus long

Infections respiratoires et septicémie : parmi les 10 principales causes de décès en > 65 ans

Exacerbation de maladies pulmonaires et cardiaques préexistantes par des infections

Impact de vieillissement sur la réponse vaccinale

Vaccination contre la grippe

Risque d'hospitalisation réduit à 48-57 % et mortalité à 36-45 % chez la personne âgée

Malgré vaccination, morbidité et mortalité sur grippe restent élevées chez les seniors

Non-répondeurs au vaccin antigrippal: taux plus élevé d'IL-6 / de CRP avant vaccin

SARS-CoV-2

Personnes âgées ont des réponses humores plus faibles après la vaccination à mRNA

Production plus faible d'anticorps neutralisants par rapport aux jeunes adultes

Réponse fonctionnelle lymphocytes T sur infection COVID-19 altérée après vaccin (?)

PMR & ACG: maladies immuno-médiées typiques des séniors

Pratiquement jamais diagnostiqués avant l'âge de 50 ans

Probable implication de mécanismes d'immunosénescence



Tomb of Pa-Aton-Em-Heb, Saqqara, 1350 AEC



PMR: modèle d'inflammation immuno-médiée liée à l'âge

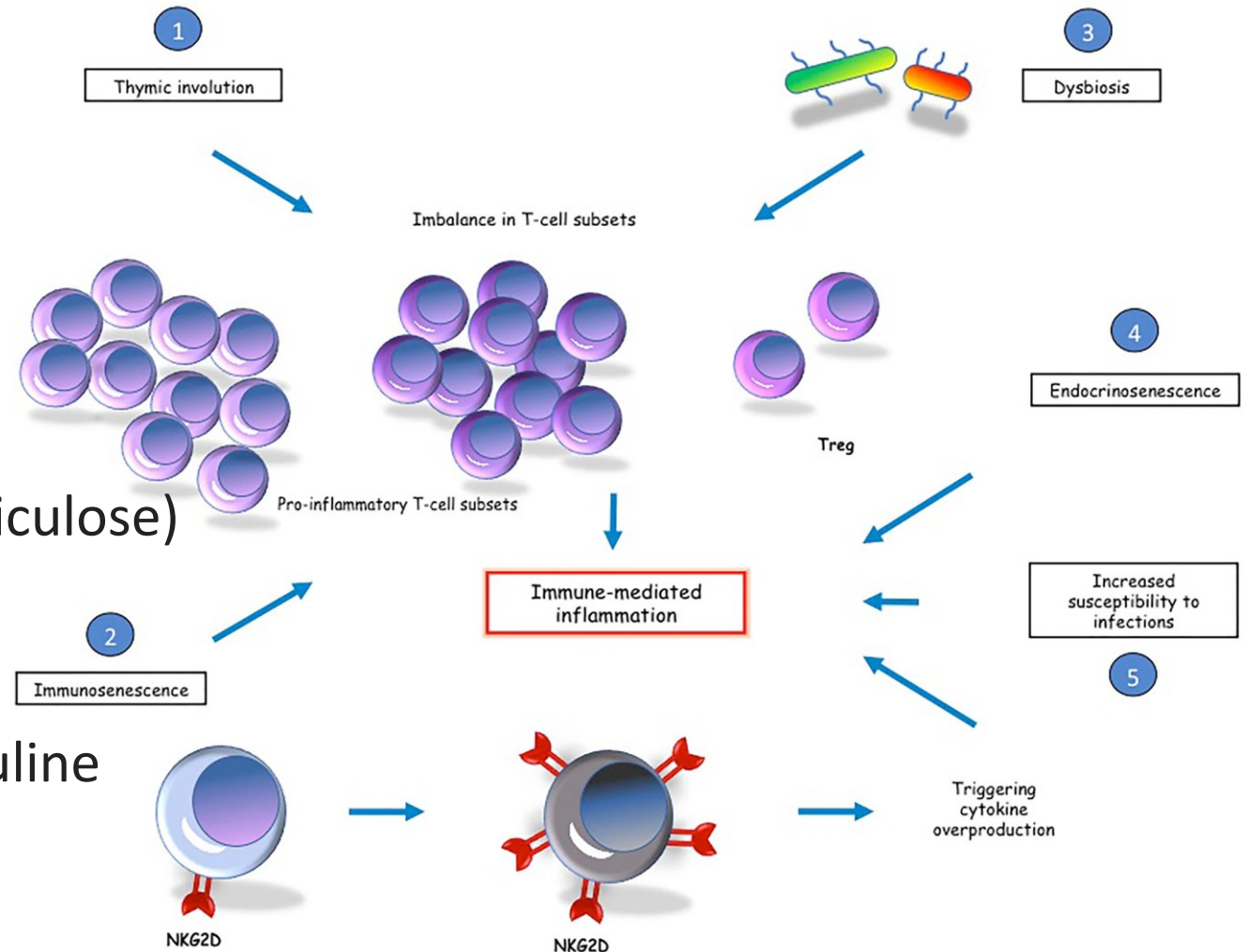
Altérations du système immunitaire

Dysbiose (perméabilité intestinale, diverticulose)

Endocrinosenescence

axe HPA dysfonctionnel, résistance à l'insuline

Susceptibilité aux infections





Immunosenescence et déclin neurocognitif

Inflammation de bas grade associée à l'âge impliquée dans maladies neurodégénératives

L'IL-1 β , l'IL-6 et le TNF- α accèdent au tissu cérébral par des mécanismes non élucidés:

- perméabilité de la barrière hémato-encéphalique ?
- transport actif de cytokines ?
- infiltration de cellules immunitaires périphériques (lymphocytes T auto-réactifs ?)

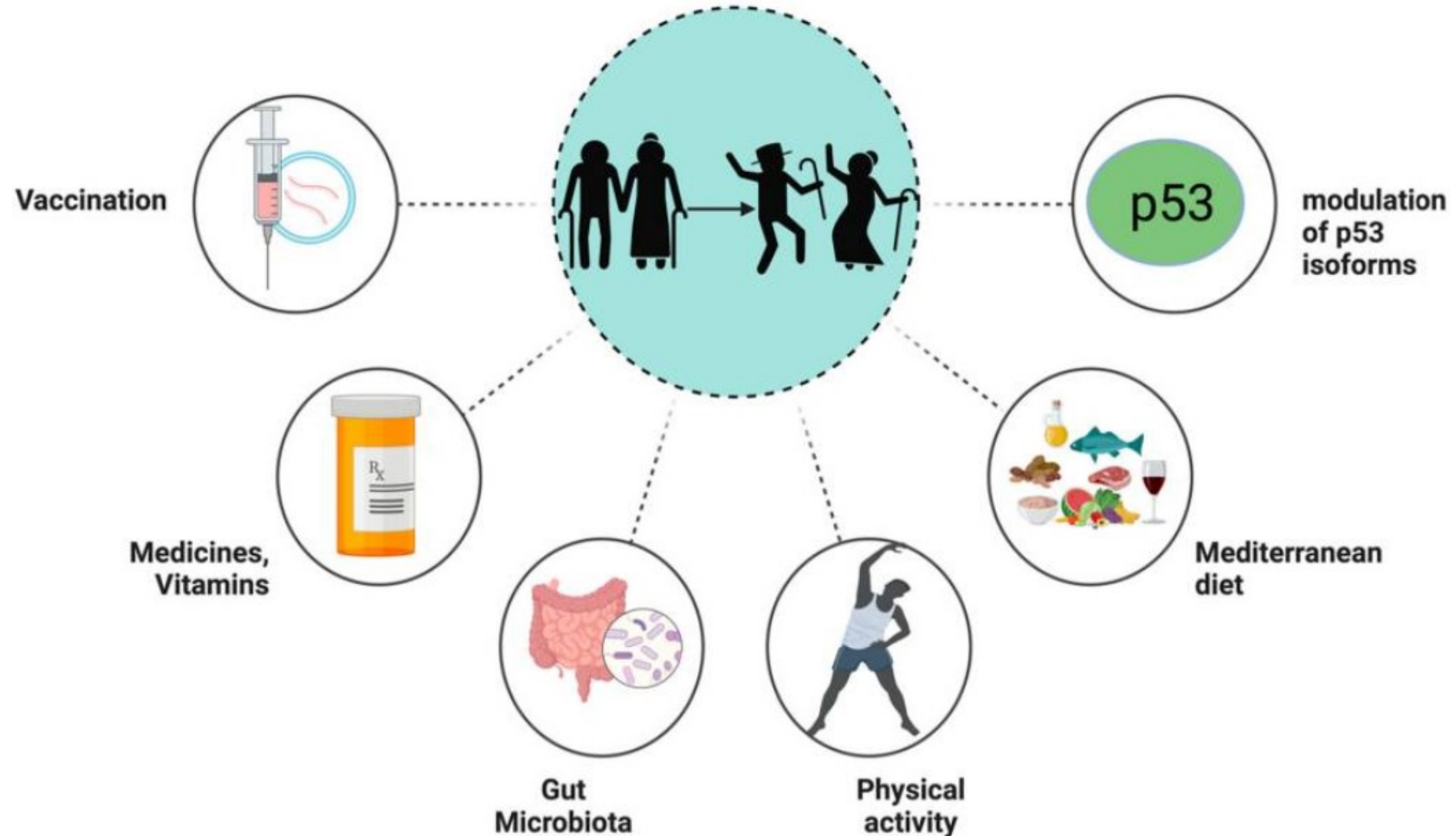
Dans cerveau: inflammation médiée par microglie tout au long du processus dégénératif

surexpression des cytokines inflammatoires

réduction de la capacité à métaboliser le peptide bêta-amyloïde (A β)

cercle vicieux: A β stimule la production de cytokines inflammatoires

Comment aborder le déclin immunitaire lié à l'âge ?





Stratégies d'immunisation chez la personne âgée

- Vaccins à **forte dose**
- Vaccins mRNA
- Vaccins **adjuvantés**

Famille d'adjuvants: aluminium, MF-59 (squalène), système adjuvant (AS)

Autres (cytosine-phosphorothioate-guanine-oligodésoxynucléotide, ligand TLR-7...)

→ Efficacité accrue

→ Plus souvent douleurs et tumefaction au site d'injection

- Vaccins intradermiques

Pas idéal à un âge avancé en raison de l'atrophie cutanée



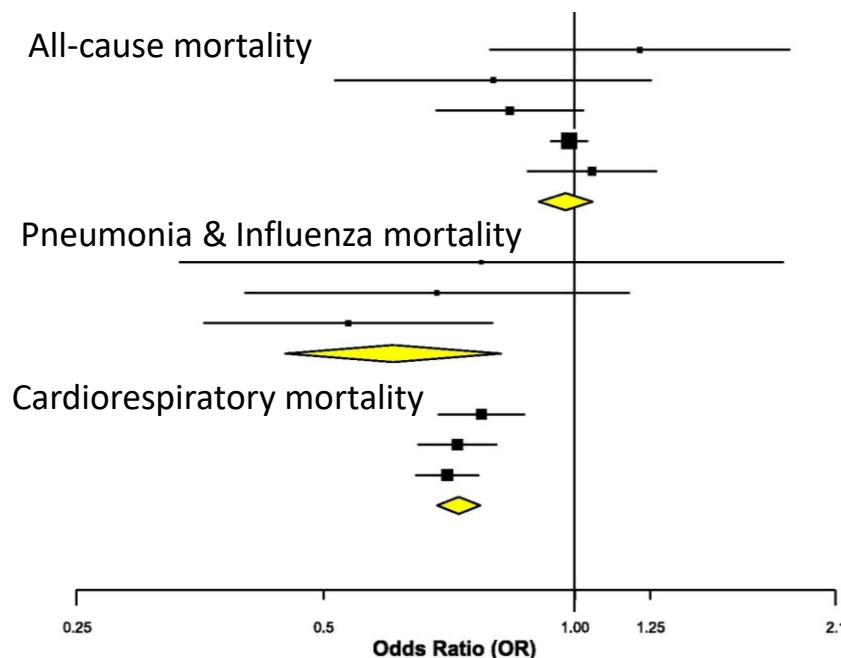
Utilité de la stratégie de vacciner à forte dose (grippe)

Influenza > 65 ans: vaccin HD plus efficace à réduire le risque de grippe et complications

Teneur en haemagglutinine:

- HD: 45 µg ou 60 µg per souche

- SD: 15 µg par souche



Clinical Outcome	<i>n</i>	Pooled Relative Vaccine Efficacy/Effectiveness ^a (95% CI)	P-value
<i>Randomized Studies Only</i>			
Influenza-like Illness	3	24.1% (10.0%, 36.1%)	0.002
Pneumonia Hospitalization	4	27.3% (15.3%, 37.6%)	<0.001
Cardiorespiratory Hospitalization	2	18.2% (6.8%, 28.1%)	0.002
All-cause Hospitalization	4	11.9% (2.0%, 20.7%)	0.019
All-cause Mortality	4	4.9% (-6.5%, 15.1%)	0.381
<i>Observational Studies Only</i>			
Influenza-like Illness	4	12.0% (-1.7%, 23.9%)	0.083
Influenza Hospitalization	10	11.7% (7.0%, 16.2%)	<0.001
Pneumonia & Influenza Hospitalization	7	13.4% (7.3%, 19.2%)	<0.001
Cardiorespiratory Hospitalization	5	17.9% (14.9%, 20.9%)	<0.001
All-cause Hospitalization	7	8.1% (5.9%, 10.3%)	<0.001
Post-Influenza Mortality	2	22.2% (-18.2%, 48.8%)	0.240
Pneumonia/Influenza Mortality ^h	3	39.9% (18.6%, 55.6%)	<0.001
Cardiorespiratory Mortality ^h	3	27.7% (13.2%, 32.0%)	<0.001
All-cause Mortality	3	2.8% (-6.3%, 11.2%)	0.532



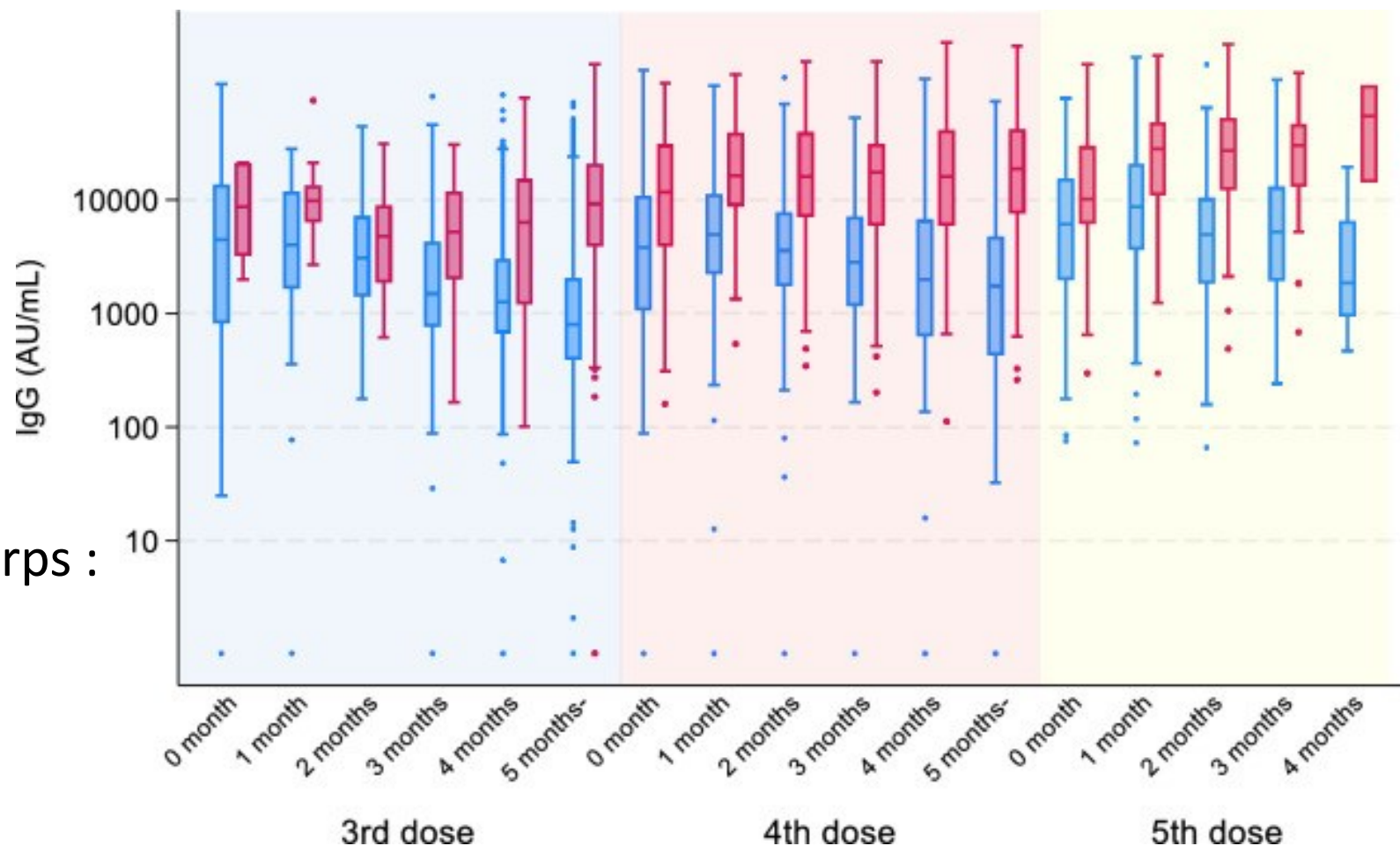
Limites du vaccin mRNA contre SARS-CoV-2 chez patients âgés

Facteur réduisant le taux d'anticorps post-vaccination : ■ Infection préalable ■ Jamais infecté

- Sexe féminin
- **Âge avancé**
- Immunosuppression
- Tabac

Prédicteur déclin rapide anticorps :

- **Âge avancé**





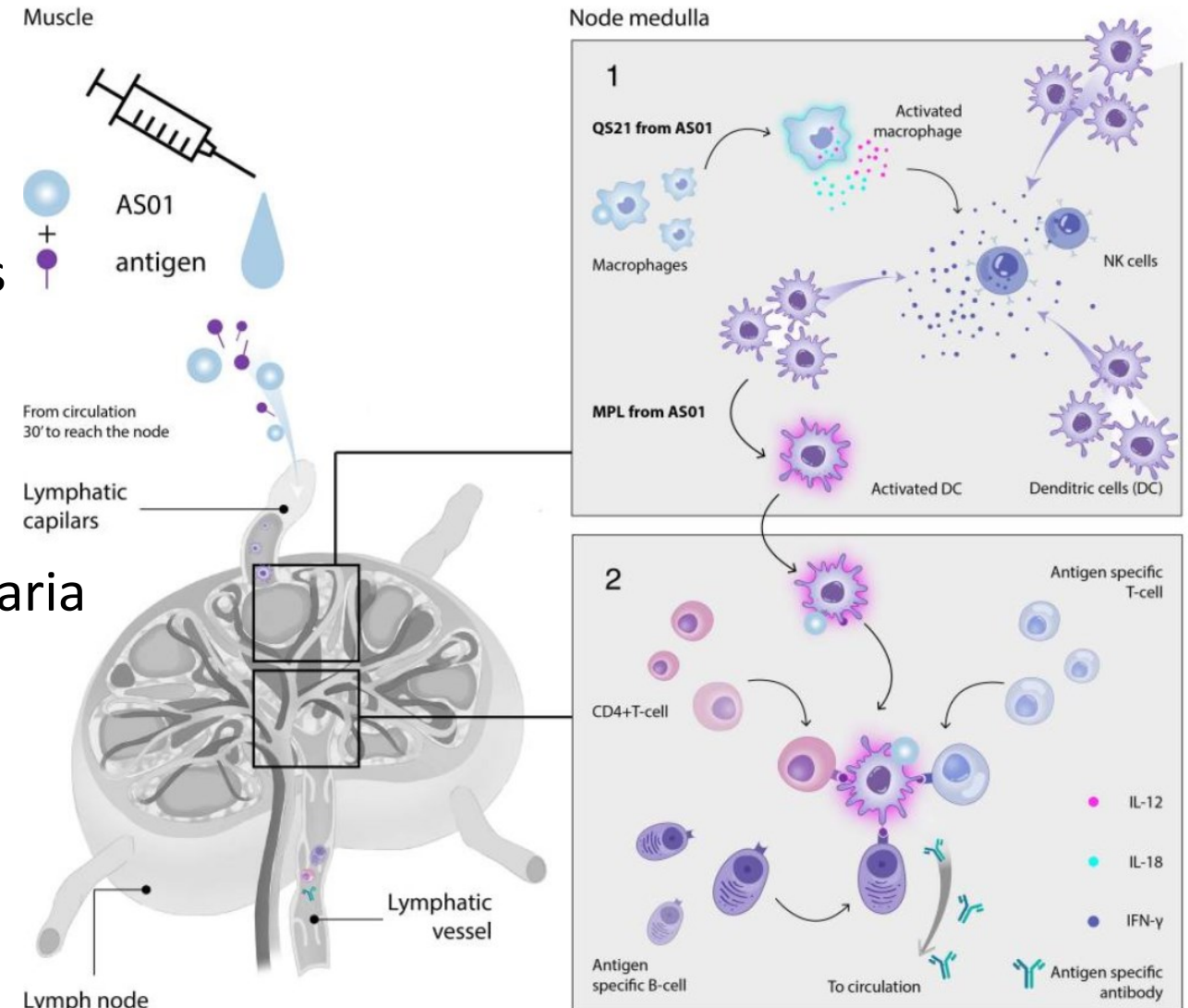
Immunisation avec des vaccins adjuvantés

Système d'adjuvants AS01

- adjuvant à base de liposomes
- utilisé dans vaccins pour personnes âgées

comprenant:

- MPL, un ligand TLR4
- Saponine QS-21 de Quillaja saponaria





Efficacité du vaccin adjuvanté VZV (sur 1er episode de zona)

Table 2. Vaccine Efficacy against the First or Only Episode of Herpes Zoster Infection.*

Cohort and Age Group	HZ/su Group				Placebo Group				Vaccine Efficacy†
	No. of Participants	No. of Confirmed Cases	Cumulative Follow-up Period ‡	Rate of Herpes Zoster	No. of Participants	No. of Confirmed Cases	Cumulative Follow-up Period ‡	Rate of Herpes Zoster	% (95% CI)
			no./1000 person-yr	no./1000 person-yr			no./1000 person-yr	no./1000 person-yr	
Modified vaccinated cohort									
All participants in cohort	7344	6	23,297.0	0.3	7415	210	23,170.5	9.1	97.2 (93.7–99.0)
50–59 yr	3492	3	11,161.3	0.3	3525	87	11,134.7	7.8	96.6 (89.6–99.3)
60–69 yr	2141	2	7,007.9	0.3	2166	75	6,952.7	10.8	97.4 (90.1–99.7)
70 yr or older	1711	1	5,127.9	0.2	1724	48	5,083.0	9.4	97.9 (87.9–100.0)
Total vaccinated cohort									
All participants in cohort	7698	9	25,584.5	0.4	7713	235	25,359.9	9.3	96.2 (92.7–98.3)
50–59 yr	3645	3	12,244.9	0.2	3644	95	12,162.5	7.8	96.9 (90.6–99.4)
60–69 yr	2244	5	7,674.1	0.7	2246	83	7,581.8	10.9	94.1 (85.6–98.1)
70 yr or older	1809	1	5,665.5	0.2	1823	57	5,615.6	10.2	98.3 (89.9–100.0)

* The total vaccinated cohort included all vaccinated participants for whom data related to efficacy end points were available. The modified vaccinated cohort excluded participants who did not receive the second dose of vaccine or who received a confirmed diagnosis of herpes zoster within 1 month after the second dose. Efficacy was calculated by means of the Poisson method.

† P<0.001 for all efficacy comparisons with placebo. Vaccine efficacy in each age group was adjusted for region. Overall vaccine efficacy was adjusted for age group and region.

‡ Data were censored at the time of the first confirmed diagnosis of herpes zoster.

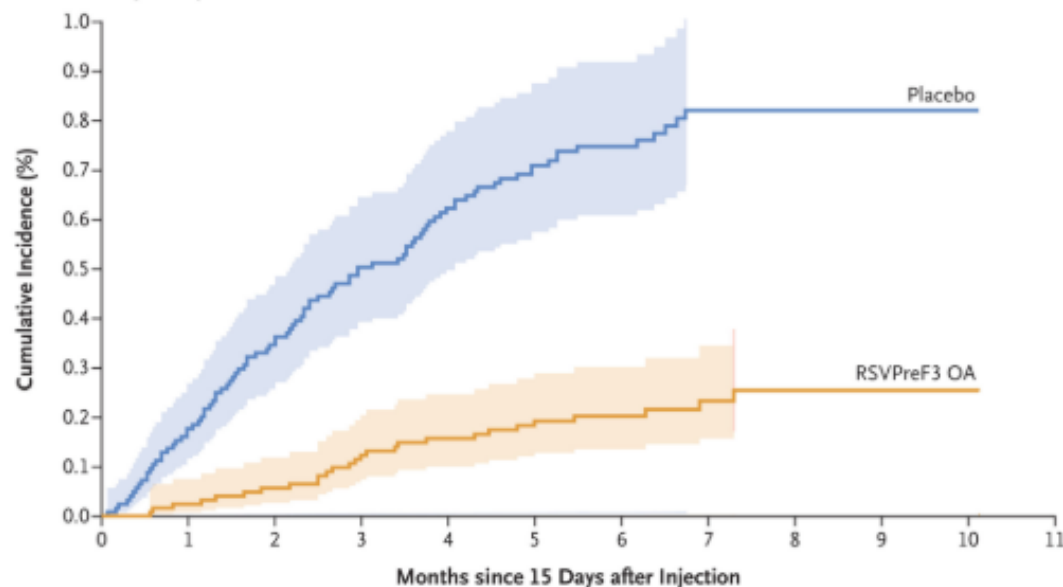


Efficacité du vaccin adjuvanté contre RSV vs placebo

Incidence cumulée d'infection RSV aiguë / de bronchiolite/pneumonie à RSV

Patients âgés de 60 ans et plus

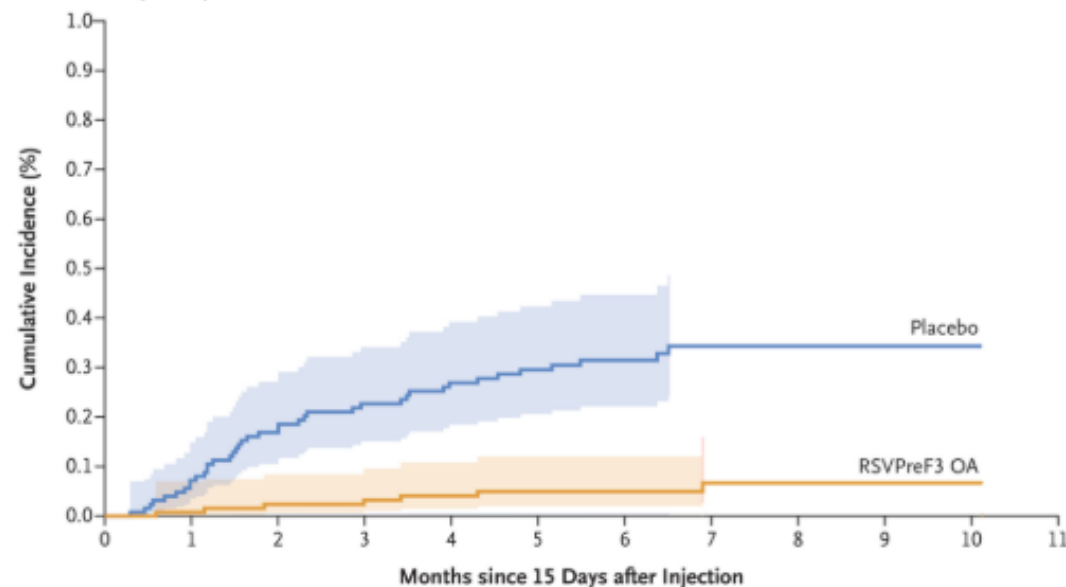
RSV-Related Acute Respiratory Infection



No. at Risk												
Placebo	12,494	12,390	12,268	11,853	11,597	10,973	8255	5441	2697	554	2	0
RSVPreF3 OA	12,466	12,390	12,282	11,881	11,641	11,029	8305	5481	2717	570	2	0

Cumulative No. of Cases												
Placebo	0	22	43	62	76	86	90	95	95	95	95	95
RSVPreF3 OA	0	3	7	15	19	23	24	26	27	27	27	27

RSV-Related Lower Respiratory Tract Disease



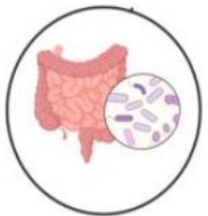
No. at Risk												
Placebo	12,494	12,403	12,290	11,887	11,640	11,022	8291	5464	2709	559	2	0
RSVPreF3 OA	12,466	12,392	12,286	11,892	11,655	11,046	8320	5495	2727	571	2	0

Cumulative No. of Cases												
Placebo	0	9	21	28	33	36	38	40	40	40	40	40
RSVPreF3 OA	0	1	3	4	5	6	6	7	7	7	7	7



Vaccin adjuvanté contre RSV – effets indésirables

Event	RSVPreF3 OA Group		Placebo Group	
	Participants	Incidence (95% CI)	Participants	Incidence (95% CI)
	<i>no.</i>	%	<i>no.</i>	%
Solicited safety population	879		878	
Solicited reactions				
Any solicited reaction	632	71.9 (68.8–74.9)	245	27.9 (25.0–31.0)
Any grade 3 solicited reaction	36	4.1 (2.9–5.6)	8	0.9 (0.4–1.8)
Solicited injection-site reactions				
Pain	535	60.9 (57.5–64.1)	81†	9.3 (7.4–11.4)
Erythema	66	7.5 (5.9–9.5)	7†	0.8 (0.3–1.6)
Swelling	48	5.5 (4.1–7.2)	5†	0.6 (0.2–1.3)
Solicited systemic reactions				
Fever‡	18	2.0 (1.2–3.2)	3	0.3 (0.1–1.0)
Headache	239	27.2 (24.3–30.3)	111	12.6 (10.5–15.0)
Fatigue	295	33.6 (30.4–36.8)	141	16.1 (13.7–18.7)
Myalgia	254	28.9 (25.9–32.0)	72	8.2 (6.5–10.2)
Arthralgia	159	18.1 (15.6–20.8)	56	6.4 (4.9–8.2)
Unsolicited adverse events				
Any unsolicited adverse event	131	14.9 (12.6–17.4)	128	14.6 (12.3–17.1)
Grade 3 unsolicited adverse event	12	1.4 (0.7–2.4)	12	1.4 (0.7–2.4)

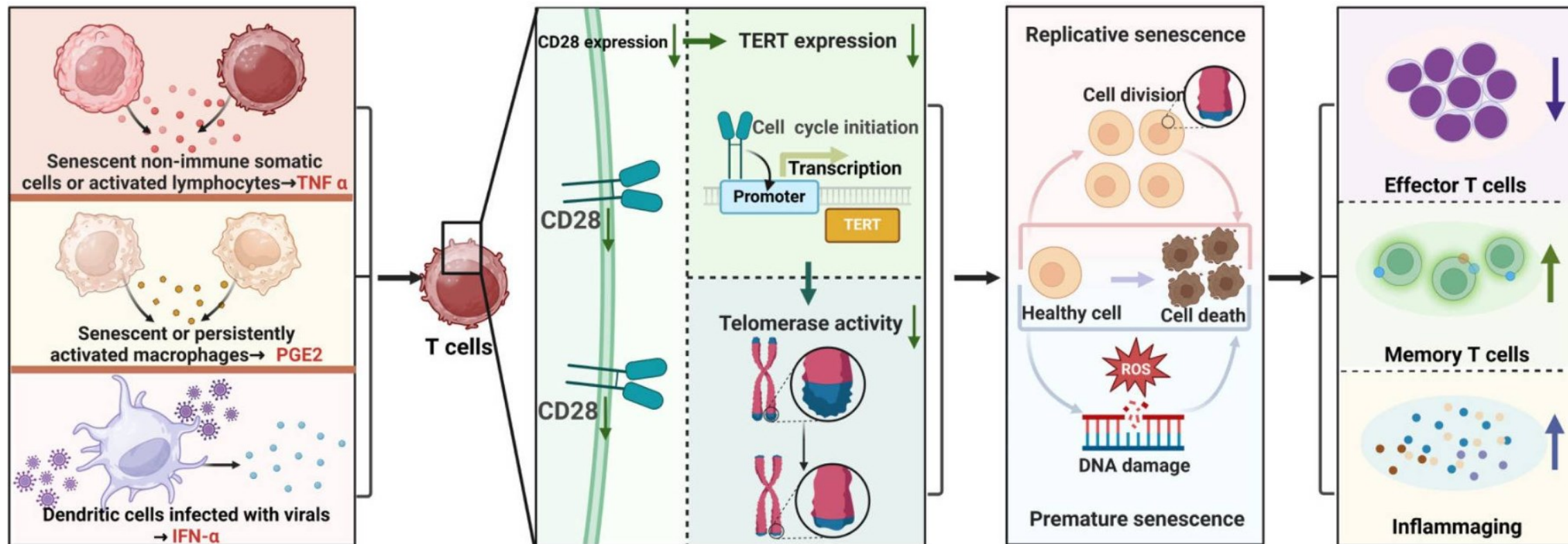


Quête du Graal: nutrition & microbiome chez centenaires





Activité télomérase réduite dans cellules T sénescences



Milles stratégies pour améliorer l'activité de la télomérase dans les lymphocytes T,

- Activateurs de la télomérase (d'origine végétale, IL-15, atorvastatine, metformine...)
- Exercice physique





Exercice physique

L'exercice modéré réduit le risque d'infection,
alors qu'un exercice excessif peut l'augmenter

Données actuelles soutiennent directives de santé publique :

150 min d'intensité modérée ou

75 min d'activité aérobique d'intensité vigoureuse par semaine

+ activités de renforcement musculaire

Confère bénéfices immunitaires significatifs, en particulier chez les personnes âgées

p.ex. l'exercice physique peut améliorer l'efficacité vaccinale chez les personnes âgées :

Bonne réponse au vaccin anti-grippal: femmes âgées physiquement actives >> inactives



Messages clé

Caractéristiques principales des changements du système immunitaire liés à l'âge :

- **inflammation chronique de faible intensité**
- **altération des réponses cellulaires** (répertoire T, cellules B, macrophages, cellules NK...)

L'âge chronologique est un indicateur imparfait de la santé immunitaire

Difficulté à séparer les altérations immunitaires d'autres facteurs endogènes et externes
par ex. **dysfonctionnement barrière épithéliale, microbiote, infections persistantes...**

Médecine préventive = pierre angulaire d'un « vieillissement en bonne santé » (Focus OMS)

Les éléments clés sont la **vaccination**, la **nutrition** et l'**exercice physique**

Stratégies visant à améliorer réponse vaccinale: **vaccins forts en antigènes et adjuvantés**

Merci pour votre attention



Des questions ?