



UNIVERSITATEA
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA

Adrian Voicu
Mirela Voicu
Diana Uțu

IMMUNOLOGIE FONDAMENTALE ET CLINIQUE

COURS POUR ÉTUDIANTS EN PHARMACIE

MANUALE

Editura „Victor Babeș”
Timișoara, 2026

Editura „Victor Babeș”

Piața Eftimie Murgu nr. 2, cam. 316, 300041 Timișoara

Tel./Fax 0256 495 210

e-mail: evb@umft.ro

<https://www.umft.ro/ro/organizare-evb/>

Director: Prof. univ. dr. Sorin Ursoniu

Colecția: MANUALE

Coordonatori colecție: Prof. univ. dr. Codruța Șoica

Prof. univ. dr. Daniel Lighezan

Referent științific: Prof. univ. dr. Cristina-Adriana Dehelean

Indicativ CNCSIS: 324

© 2026

Toate drepturile asupra acestei ediții sunt rezervate. Reproducerea parțială sau integrală a textului, pe orice suport, fără acordul scris al autorilor este interzisă și se va sancționa conform legilor în vigoare.

ISBN 978-606-786-612-4

Table des matières

Section I : Fondements de l'immunité.....	11
Public visé et finalité	12
Résultats d'apprentissage du programme.....	12
Organisation du manuel	12
1. Introduction à l'immunologie	13
Objectifs d'apprentissage	13
1.1 Définition et objectifs de l'immunologie	13
1.2 Histoire de l'immunologie – repères essentiels.....	15
1.3 Les agents pathogènes	16
1.3.1 Les bactéries	16
1.3.2 Les virus	17
1.3.3 Les champignons.....	18
1.3.4 Les parasites	19
1.3.5 Voies de pénétration des agents pathogènes	20
1.4 Les composantes du système immunitaire	21
1.5 Immunité innée vs immunité adaptative	22
1.6 Concept de soi et non-soi	24
1.7 Mémoire immunologique.....	25
1.8 QCM de fin de chapitre.....	27
Solutions.....	28
2. Organes et tissus du système immunitaire.....	29
Objectifs d'apprentissage	29
2.1 Classification des organes lymphoïdes	30
2.2 Organes lymphoïdes primaires.....	31
2.2.1 La moelle osseuse.....	32
2.2.2 Le thymus	34
2.3 Organes lymphoïdes secondaires	38

2.3.1 Les ganglions lymphatiques	38
2.3.2 La rate.....	41
2.3.3 Le tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT)	43
2.3.4 Le tissu lymphoïde associé à la peau (SALT).....	45
2.4 Circulation des lymphocytes	47
2.5 QCM de fin de chapitre	51
Solutions.....	52
3. Les cellules du système immunitaire	53
Objectifs d'apprentissage	53
3.1 Classification des cellules immunitaires	53
3.2 Les cellules de l'immunité innée.....	53
3.2.1 Les neutrophiles	54
3.2.2 Les macrophages	56
3.2.3 Les cellules dendritiques	57
3.2.4 Les cellules Natural Killer (NK)	58
3.2.5 Les éosinophiles	59
3.2.6 Les basophiles et les mastocytes	60
3.3 Les cellules de l'immunité adaptative.....	61
3.3.1 Les lymphocytes B	61
3.3.2 Les lymphocytes T auxiliaires (CD4+)	62
3.3.3 Les lymphocytes T cytotoxiques (CD8+)	63
3.3.4 Les lymphocytes T régulateurs (Treg)	64
3.4 La formule leucocytaire et sa signification clinique	65
3.5 Étude de cas — Neutropénie fébrile post-chimiothérapie	66
3.6 QCM de fin de chapitre	68
Solutions.....	69
4. L'immunité innée — composants et mécanismes.....	70
Objectifs d'apprentissage	70
4.1 Caractéristiques générales	70

4.2 Barrières physiques, chimiques et biologiques	70
4.2.1 Barrières physiques	70
4.2.2 Barrières chimiques.....	71
4.2.3 Barrières biologiques.....	72
4.3 Mécanismes cellulaires	74
4.3.1 La phagocytose.....	74
4.3.2 L'inflammation.....	77
4.3.3 Les cellules Natural Killer (NK) – mécanisme du « soi manquant (missing self) »	80
4.3.4 Les NETs (pièges extracellulaires des neutrophiles)	82
4.4 Mécanismes humoraux.....	83
4.4.1 Les récepteurs de reconnaissance de motifs (PRR).....	84
4.4.2 Le système du complément : voies d'activation et fonctions effectrices	86
4.4.3 Les interférons de type I (IFN- α , IFN- β)	90
4.4.4 Les peptides antimicrobiens	92
4.4.5 La réponse de phase aiguë.....	93
4.5 QCM de fin de chapitre	95
Solutions.....	96
5. L'immunité adaptative — composants et mécanismes.....	97
Objectifs d'apprentissage	97
5.1 Caractéristiques générales de l'immunité adaptative	97
5.2 Les récepteurs lymphocytaires (BCR et TCR).....	97
5.3 Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH/HLA).....	98
5.4 La présentation antigénique et les CPA	99
5.5 Mécanismes cellulaires	100
5.5.1 Activation des lymphocytes T — le modèle des deux signaux...100	
5.5.2 Différenciation des lymphocytes T auxiliaires (CD4+)	101
5.5.3 Mécanismes de destruction des lymphocytes T cytotoxiques (CD8+)	101

5.5.4 Rôle des lymphocytes T régulateurs (Treg)	102
5.6 Mécanismes humoraux.....	102
5.6.1 Structure et classes des anticorps	102
5.6.2 Fonctions effectrices des anticorps	103
5.6.3 Activation des lymphocytes B.....	103
5.6.4 Coopération T-B et centre germinatif	103
5.7 Expansion clonale et mémoire immunologique	104
5.8 Étude de cas — Déficit immunitaire commun variable (DICV).....	104
5.9 QCM de fin de chapitre	106
Solutions.....	107
6. Mécanismes intégrés de défense.....	108
Objectifs d'apprentissage	108
6.1 L'opsonisation	108
6.2 La voie classique du complément	110
6.3 La cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC).....	113
6.4 La coopération entre les lymphocytes T et les macrophages	114
6.5 La présentation antigénique par les cellules dendritiques	116
6.6 QCM de fin de chapitre	119
Solutions.....	120
Section II : Pathologie du système immunitaire	121
7. Hypersensibilité et réactions allergiques.....	122
Objectifs d'apprentissage	122
7.1 Définition et classification de Gell et Coombs.....	122
7.2 Hypersensibilité de type I – immédiate, IgE-médiée	124
7.3 Hypersensibilité de type II – cytotoxique, anticorps-médiée	126
7.4 Hypersensibilité de type III – médiée par complexes immuns	127
7.5 Hypersensibilité de type IV – retardée, cellulaire	130
7.6 QCM de fin de chapitre	132

Solutions.....	133
8. Auto-immunité et maladies auto-immunes.....	134
Objectifs d'apprentissage	134
8.1 La tolérance immunologique.....	134
8.2 Mécanismes de perte de tolérance.....	135
8.3 Classification des maladies auto-immunes.....	135
8.4 Diagnostic et traitement des maladies auto-immunes	135
8.5 QCM de fin de chapitre.....	138
Solutions.....	139
9. Déficits immunitaires	140
Objectifs d'apprentissage	140
9.1 Classification des déficits immunitaires.....	140
9.2 Déficits immunitaires primaires	140
9.3 Déficits immunitaires secondaires	143
9.4 Diagnostic et traitement des déficits immunitaires primaires	144
9.5 QCM de fin de chapitre.....	145
Solutions.....	146
Section III : Applications cliniques et thérapeutiques	147
10. Immunologie de la transplantation.....	148
Objectifs d'apprentissage	148
10.1 Types de greffes et bases immunologiques.....	148
10.2 Mécanismes du rejet de greffe	148
10.3 Prophylaxie et traitement du rejet	149
10.4 Maladie du greffon contre l'hôte (GVHD)	151
10.5 QCM de fin de chapitre.....	152
Solutions.....	153
11. Immunologie des tumeurs	154
Objectifs d'apprentissage	154

11.1 Surveillance immunitaire antitumorale	154
11.2 Mécanismes d'évasion tumorale	155
11.3 Immunothérapie du cancer	157
11.4 QCM de fin de chapitre	159
Solutions.....	160
12. Anticorps monoclonaux thérapeutiques.....	161
Objectifs d'apprentissage	161
12.1 Principes et technologie de production	161
12.2 Classification et nomenclature (OMS).....	162
12.3 Mécanismes d'action.....	163
12.4 Effets indésirables et surveillance	165
12.5 QCM de fin de chapitre	169
Solutions.....	170
13. Pathologie iatrogène et pharmacovigilance	171
Objectifs d'apprentissage	171
13.1 Définition et importance.....	171
13.2 Mécanismes immunologiques généraux des ADR.....	171
13.3 Réactions indésirables immunologiques majeures (types I-IV)	174
13.4 Syndromes auto-immuns induits par les médicaments.....	177
13.5 Réactions transfusionnelles immunologiques	185
13.6 Réactions indésirables aux vaccins – mécanismes immunologiques	188
Objectifs d'apprentissage	192
13.7 Introduction – pharmacovigilance en immunologie.....	192
13.8 Effets indésirables immuno-médiés (irAE) – généralités	193
13.9 irAE – classification par organe	195
13.10 Gestion des irAE – principes généraux	198
13.11 irAE endocriniens – particularités	199
13.12 Réactions à la perfusion (réactions liées à la perfusion)	202

13.13 Syndrome de libération des cytokines (CRS)	204
13.14 Neurotoxicité associée (ICANS)	208
13.15 Notification des effets indésirables – responsabilité du pharmacien	210
13.16 Vaccination chez les patients immunodéprimés	212
13.17 Vaccination chez les patients sous immunothérapie spécifique	215
13.18 Interactions médicamenteuses en immunosuppression.....	219
13.19 Interactions médicamenteuses en thérapie antirétrovirale (VIH)...221	
13.20 Conseil au patient immunodéprimé.....	223
13.21 Aspects pratiques – gestion de l’immunoglobulinothérapie	228
13.22 Aspects pratiques – gestion des biologiques (anticorps monoclonaux).....	230
13.23 Rôle du pharmacien en pharmacovigilance immunologique – synthèse	234
13.24 Pertinence de l’immunologie pour la pharmacie – exemples concrets.....	235
13.25 QCM de fin de chapitre.....	237
Solutions.....	238
Section IV : Intégration et applications.....	239
14. Récapitulation et synthèse	240
14.1 Objectifs du cours de synthèse	240
14.2 Synthèse thématique des 14 chapitres	240
1. Fondements du système immunitaire (chapitres 1 et 2).....	240
2. Cellules, immunité innée, immunité adaptative et mécanismes intégrés de défense (chapitres 3 à 6)	241
3. Hypersensibilité, auto-immunité et déficits immunitaires (chapitres 7 à 9)	242
4. Immunologie de la transplantation et des tumeurs (chapitres 10 et 11).....	243

5. Anticorps monoclonaux et pharmacologie immunologique (chapitre 12)	244
6. Pathologie iatrogène, pharmacovigilance et pratique pharmaceutique (chapitre 13)	244
14.3 Tableaux synoptiques de synthèse	245
14.4 Mots clés finaux	250
14.5 QCM de fin de chapitre.....	251
Solutions.....	252
15. Liste des abréviations.....	253
Annexes locales — pratique pharmaceutique et pharmacovigilance....	256
Annexe A — Roumanie et Union européenne.....	256
Annexe B — Maroc	256
Annexe C — Tunisie.....	257
Ressources institutionnelles à vérifier avant chaque édition.....	257
Bibliographie.....	258

Section I : Fondements de l'immunité

Public visé et finalité

Ce manuel s'adresse aux étudiants francophones en pharmacie. Il articule les fondements de l'immunologie, leur application clinique et les responsabilités du pharmacien. Les situations cliniques servent à raisonner ; elles ne remplacent ni un avis médical individualisé ni les recommandations en vigueur dans le pays d'exercice.

Résultats d'apprentissage du programme

- i. expliquer les mécanismes de l'immunité innée et adaptative ;
- ii. relier les mécanismes immunologiques aux pathologies et aux traitements ;
- iii. interpréter une situation clinique pertinente pour la pratique pharmaceutique ;
- iv. identifier un risque immunologique, une réaction indésirable ou une situation nécessitant une orientation ;
- v. appliquer un raisonnement de pharmacovigilance conforme au cadre local et aux références internationales.

Organisation du manuel

Les chapitres 1 à 6 présentent les fondements ; les chapitres 7 à 9 traitent des pathologies du système immunitaire ; les chapitres 10 à 13 développent les applications cliniques et thérapeutiques. Le chapitre 14 intègre les acquis. Les annexes locales précisent les circuits de pharmacovigilance sans modifier le noyau scientifique du cours.

1. Introduction à l'immunologie

Objectifs d'apprentissage

- i. définir les notions d'antigène, immunité, soi et non-soi ;
- ii. distinguer l'immunité innée de l'immunité adaptative ;
- iii. relier les fondements immunologiques aux responsabilités du pharmacien.

1.1 Définition et objectifs de l'immunologie

L'immunologie est la science qui étudie le **système immunitaire**.

Ce système est un ensemble complexe d'organes, de tissus, de cellules et de molécules.

Sa fonction principale est de protéger l'organisme contre les agressions extérieures (bactéries, virus, champignons, parasites).

Il protège également contre certaines anomalies internes, comme les cellules cancéreuses.

Le terme « immunité » vient du latin *immunis*, qui signifie « exempt ».

Une personne immunisée est exempte de maladie après une infection ou une vaccination.

L'immunologie poursuit quatre objectifs principaux.

Premier objectif : comprendre les mécanismes de défense.

Comment l'organisme reconnaît-il le « non-soi » (les agents pathogènes) ?

Comment élimine-t-il ces envahisseurs sans endommager ses propres tissus ?

Deuxième objectif : identifier les composants du système immunitaire.

Ces composants sont nombreux : organes (moelle osseuse, thymus, rate, ganglions...), cellules (neutrophiles, macrophages, lymphocytes B et T, cellules NK...), et molécules (anticorps, cytokines, complément, CMH...).

Troisième objectif : étudier les dysfonctionnements.

Le système immunitaire peut être défaillant (déficits immunitaires, infections récurrentes). Il peut réagir de manière excessive ou inappropriée (allergies, maladies auto-immunes). Il peut aussi échouer à éliminer des cellules cancéreuses (évasion tumorale).

Quatrième objectif : développer des stratégies thérapeutiques.

La modulation de la réponse immunitaire est au cœur de nombreux médicaments modernes: vaccins, immunosuppresseurs, immunostimulants, anticorps monoclonaux, et thérapies cellulaires (CAR-T).

Pertinence pour le pharmacien.

Le pharmacien est quotidiennement confronté à des médicaments qui agissent sur le système immunitaire. Il doit maîtriser les **immunosuppresseurs** utilisés en transplantation (ciclosporine, tacrolimus, mycophénolate mofétil) et dans les maladies auto-immunes (méthotrexate, azathioprine). Il doit connaître les **immunostimulants** comme les interférons (hépatite chronique, leucémie, mélanome). Les **anticorps monoclonaux** (infiximab, rituximab, trastuzumab) font partie de sa pratique courante. Il doit savoir reconnaître les **réactions allergiques** aux médicaments (urticaire, anaphylaxie) et les enregistrer. Enfin, il joue un rôle clé dans la **vaccination**: conseils, administration, et gestion des contre-indications chez les immunodéprimés.

1.2 Histoire de l'immunologie – repères essentiels

Quelques dates et découvertes ont marqué l'histoire de l'immunologie.

1796 – Edward Jenner : première vaccination. Il inocule la vaccine (variole bovine) pour protéger de la variole humaine.

1881 – Louis Pasteur : développe les premiers vaccins atténués (charbon, rage).

1882 – Élie Metchnikoff : découvre la phagocytose. Il pose les bases de l'immunité cellulaire. Il partage le Prix Nobel 1908 avec Paul Ehrlich.

1890 – Emil von Behring et Shibasaburo Kitasato : mettent en évidence les anticorps (sérothérapie antitétanique). Behring reçoit le premier Prix Nobel de médecine en 1901.

1901 – Karl Landsteiner : décrit les groupes sanguins ABO (Prix Nobel 1930).

1957 – Frank Macfarlane Burnet : propose la théorie de la sélection clonale. Il reçoit le Prix Nobel 1960.

1975 – César Milstein et Georges Köhler : inventent la technique des hybridomes pour produire des anticorps monoclonaux (Prix Nobel 1984).

1983 – Luc Montagnier et Françoise Barré-Sinoussi : identifient le VIH (Prix Nobel 2008).

1995 – James Allison : découvre le rôle inhibiteur de CTLA-4 sur les lymphocytes T.

2010–2020 : développement des inhibiteurs de points de contrôle (anti-PD-1/PD-L1) et des thérapies CAR-T. Allison et Tasuku Honjo reçoivent le Prix Nobel 2018.

2020 : les vaccins à ARNm (Pfizer/BioNTech, Moderna) contre la COVID-19 démontrent l'efficacité de cette plateforme.

1.3 Les agents pathogènes

Un agent pathogène est un micro-organisme ou une particule capable de provoquer une maladie.

On distingue quatre grandes catégories : les bactéries, les virus, les champignons et les parasites.

Chacune de ces catégories possède des caractéristiques propres, et le système immunitaire a développé des stratégies adaptées.

1.3.1 Les bactéries

Les bactéries sont des organismes unicellulaires procaryotes (sans noyau).

Leur paroi est un élément essentiel pour leur classification et pour l'immunité.

La coloration de Gram distingue les bactéries à **Gram positif** de celles à **Gram négatif**.

Les bactéries à Gram positif possèdent une épaisse couche de **peptidoglycane**, reconnue par le récepteur TLR2.

Exemples : *Staphylococcus aureus* (infections cutanées, septicémies), *Streptococcus pyogenes* (angine, rhumatisme articulaire aigu), *Clostridium tetani* (tétanos).

Les bactéries à Gram négatif ont une paroi fine surmontée d'une membrane externe contenant des **lipopolysaccharides (LPS)**.

Le LPS est reconnu par TLR4 et constitue une **endotoxine** très pro-inflammatoire, responsable du choc septique.

Exemples: *Escherichia coli* (infections urinaires), *Neisseria meningitidis* (méningite), *Salmonella typhi* (fièvre typhoïde).

Certaines bactéries produisent des **exotoxines** protéiques, très puissantes. La toxine tétanique, la toxine diphtérique et la toxine cholérique en sont des exemples classiques.

D'autres bactéries, comme *Mycobacterium tuberculosis*, ont une paroi particulière (acido-alcool-résistante) et sont responsables de la tuberculose. Les différences structurales entre les deux types de paroi sont présentées dans la figure 1.1.

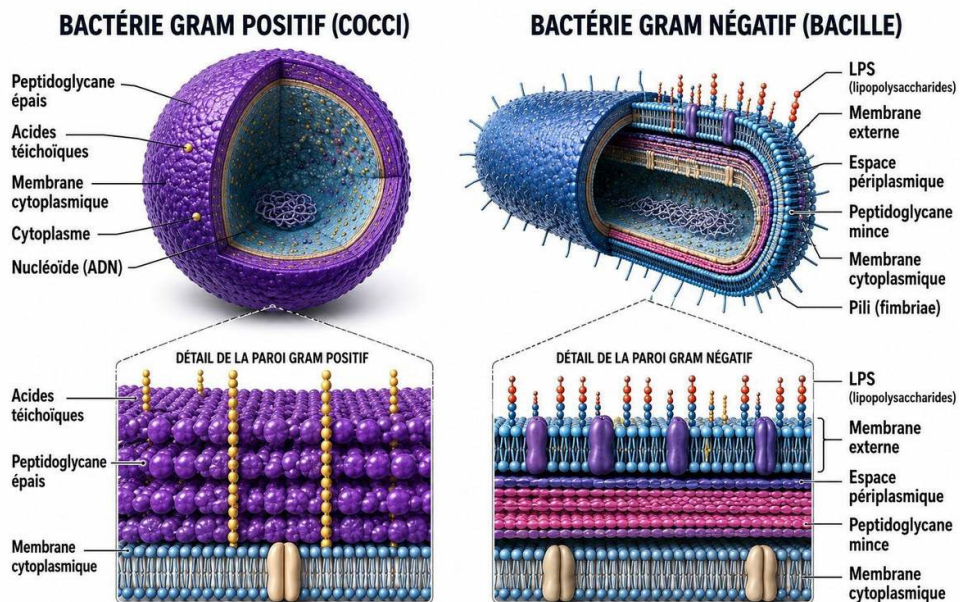


Figure 1.1 – Comparaison des parois bactériennes Gram positif et Gram négatif

1.3.2 Les virus

Les virus sont des particules acellulaires, beaucoup plus petites que les bactéries.

Ils sont constitués d'un acide nucléique (ADN ou ARN, simple ou double brin) enfermé dans une **capside** protéique.

Certains virus possèdent une **enveloppe** lipidique (virus enveloppés : VIH, grippe, SARS-CoV-2).

Les virus sont des **parasites intracellulaires obligatoires** : ils ne peuvent se répliquer qu'à l'intérieur d'une cellule hôte.

L'immunité innée les détecte grâce aux récepteurs TLR3, TLR7/8, TLR9 (endosomaux) et aux récepteurs cytosoliques RIG-I et MDA5.

Cette détection déclenche la production d'**interférons de type I** (IFN- α/β), qui induisent un état antiviral dans les cellules voisines.

Exemples de virus importants : le VIH (cible les lymphocytes T CD4+), le virus grippal (épidémies saisonnières), le SARS-CoV-2 (COVID-19), le virus de l'hépatite B (VHB), et les papillomavirus humains (HPV, dont certains sont oncogènes). La figure 1.2 compare un virus enveloppé (ex. VIH) et un virus nu (ex. adénovirus).

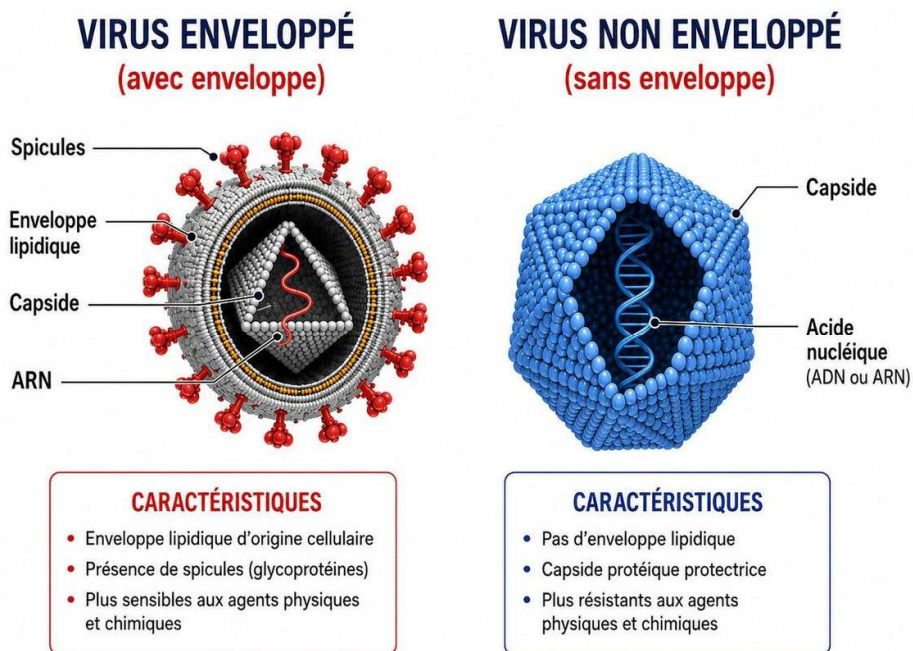


Figure 1.2 – Structure d'un virus enveloppé et d'un virus nu

1.3.3 Les champignons

Les champignons sont des eucaryotes, avec un noyau.

Ils peuvent être unicellulaires (levures, comme *Candida albicans*) ou pluricellulaires (moisissures, comme *Aspergillus fumigatus*).

Leur paroi contient de la chitine et des β -glucanes, reconnus par la **dectine 1** (un récepteur de l'immunité innée).

Les infections fongiques (mycoses) sont souvent **opportunistes** : elles surviennent principalement chez les sujets immunodéprimés.

Chez les patients neutropéniques (chimiothérapie), *Aspergillus* peut provoquer des aspergilloses invasives pulmonaires très graves.

Candida albicans est responsable de candidoses superficielles (muguet, vaginite) et invasives (candidémie).

Pneumocystis jirovecii (classé parmi les champignons) cause une pneumonie sévère chez les patients VIH ayant un taux de CD4 bas.

1.3.4 Les parasites

Les parasites sont des organismes eucaryotes complexes.

On distingue les **protozoaires** (unicellulaires) et les **helminthes** (vers).

Parmi les protozoaires, *Plasmodium falciparum* est responsable du paludisme, transmis par l'anophèle.

Toxoplasma gondii cause la toxoplasmose, dangereuse chez la femme enceinte (toxoplasmose congénitale) et chez l'immunodéprimé (encéphalite).

Leishmania (leishmaniose) et *Giardia lamblia* (giardiase) sont d'autres exemples.

Les helminthes incluent *Taenia solium* (ténia), *Ascaris lumbricoides* (ascaridiose) et *Schistosoma* (bilharziose).

Les parasites ont souvent des cycles de vie complexes et développent des mécanismes d'évasion immunitaire sophistiqués (variation antigénique, masquage, immunosuppression).

La planche ci-dessous (figure 1.3) permet d'identifier les protozoaires et les helminthes, leurs interfaces hôte-vecteur et trois grands mécanismes d'évasion immunitaire.

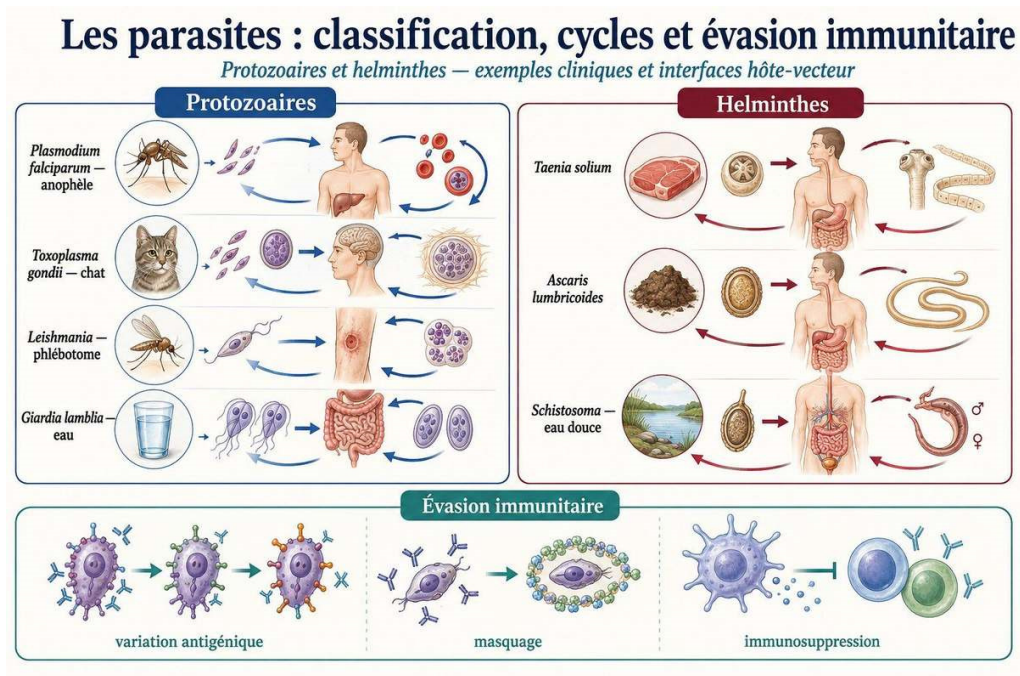


Figure 1.3 – Les parasites : classification, cycles et évasion immunitaire.

Description du mécanisme : parasites protozoaires et helminthes, vecteurs, cycles et mécanismes d'évasion immunitaire. Source : planche originale générée pour cette édition académique ;

1.3.5 Voies de pénétration des agents pathogènes

La porte d'entrée influence la réponse immunitaire locale et systémique.

L'**inhalation** (voie respiratoire) est la porte d'entrée des virus grippaux, du SARS-CoV-2, de *Mycobacterium tuberculosis* et d'*Aspergillus*.

L'**ingestion** (voie digestive) permet l'entrée des salmonelles, du virus de l'hépatite A, de *Giardia* et des helminthes digestifs.

Le **contact direct** avec la peau ou les muqueuses concerne les papillomavirus, l'herpès, *Staphylococcus aureus* et les candidoses.

La **transmission vectorielle** (piqûre d'arthropode) est celle du paludisme (anophèle), de la dengue (moustique), de la maladie de Lyme (tique) et de la leishmaniose (phlébotome).

La **transmission sexuelle** concerne le VIH, la syphilis, le virus de l'hépatite B et les HPV.

Enfin, la **transfusion sanguine** ou l'**injection** peut transmettre le VIH, les virus des hépatites B et C, ainsi que certaines bactéries en cas de matériel contaminé.

1.4 Les composantes du système immunitaire

Le système immunitaire forme un réseau d'organes, de tissus, de cellules et de molécules qui coopèrent pour détecter une menace, organiser une réponse puis restaurer l'équilibre tissulaire. Les composants ne fonctionnent pas isolément : leur position, leurs récepteurs et les signaux qu'ils échangent déterminent l'efficacité et la sécurité de la réponse.

Les organes lymphoïdes primaires — moelle osseuse et thymus — assurent la production et la maturation des lymphocytes. Les organes lymphoïdes secondaires — ganglions, rate et tissus lymphoïdes associés aux muqueuses ou à la peau — favorisent la rencontre entre antigène, cellules présentatrices et lymphocytes. Leur organisation est détaillée au chapitre 2.

Les cellules effectrices comprennent notamment les phagocytes, les cellules dendritiques, les cellules NK, les lymphocytes B et les lymphocytes T. Elles utilisent des médiateurs solubles tels que les anticorps, le complément, les cytokines et les chimiokines ; le CMH permet la présentation des antigènes aux

lymphocytes T. Les chapitres 3 à 6 précisent les rôles et les mécanismes de ces composantes.

1.5 Immunité innée vs immunité adaptative

L'immunité innée et l'immunité adaptative diffèrent par plusieurs caractéristiques fondamentales.

L'immunité innée est rapide (quelques minutes à quelques heures). Elle est non spécifique : elle reconnaît des motifs communs à de nombreux microbes, appelés **PAMP** (ex : LPS, peptidoglycane, ARN double brin). Elle ne possède pas de mémoire immunitaire. Sa diversité est limitée (quelques centaines de récepteurs PRR). Ses acteurs principaux sont les phagocytes, les cellules NK, les cellules dendritiques, et le complément (voies alternative et des lectines).

L'immunité adaptative est lente lors du premier contact (phase de latence de 5 à 7 jours). Elle est extrêmement spécifique : chaque lymphocyte reconnaît un épitope unique. Elle possède une **mémoire** : la réponse secondaire est rapide (1 à 3 jours) et beaucoup plus ample (10 à 100 fois). Sa diversité est énorme (10⁶ à 10⁹ spécificités, grâce à la recombinaison V(D)J). Elle se divise en **immunité humorale** (anticorps produits par les lymphocytes B) et **immunité cellulaire** (lymphocytes T).

Complémentarité entre les deux branches.

En pratique, l'immunité innée et l'immunité adaptative doivent être comprises comme deux systèmes coordonnés. La première limite rapidement l'infection et informe la seconde ; la seconde apporte une spécificité, une amplification et une mémoire qui renforcent durablement la protection.

Le tableau 1.1 compare de façon synthétique les deux grandes branches du système immunitaire.

Tableau 1.1 – Comparaison entre l'immunité innée et l'immunité adaptative.

Critère	Immunité innée	Immunité adaptative
Délai	Minutes à heures.	Plusieurs jours lors du premier contact ; réponse secondaire accélérée.
Reconnaissance	PRR reconnaissant des motifs communs, notamment les PAMP.	BCR et TCR reconnaissant des antigènes spécifiques.
Effecteurs	Barrières, phagocytes, cellules NK, complément et médiateurs inflammatoires.	Lymphocytes B, anticorps, lymphocytes T CD4+ et T CD8+.
Diversité	Répertoire de récepteurs limité et codé dans la lignée germinale.	Très grande diversité générée par recombinaison V(D)J.
Mémoire	Pas de mémoire antigène-spécifique clonale classique.	Mémoire immunologique spécifique et durable.
Rôle	Contrôle précoce de l'infection et orientation de la réponse.	Élimination ciblée, amplification et protection lors d'une réexposition.

La figure 1.4 met en évidence les temporalités, les acteurs et les boucles de coopération entre les deux systèmes.

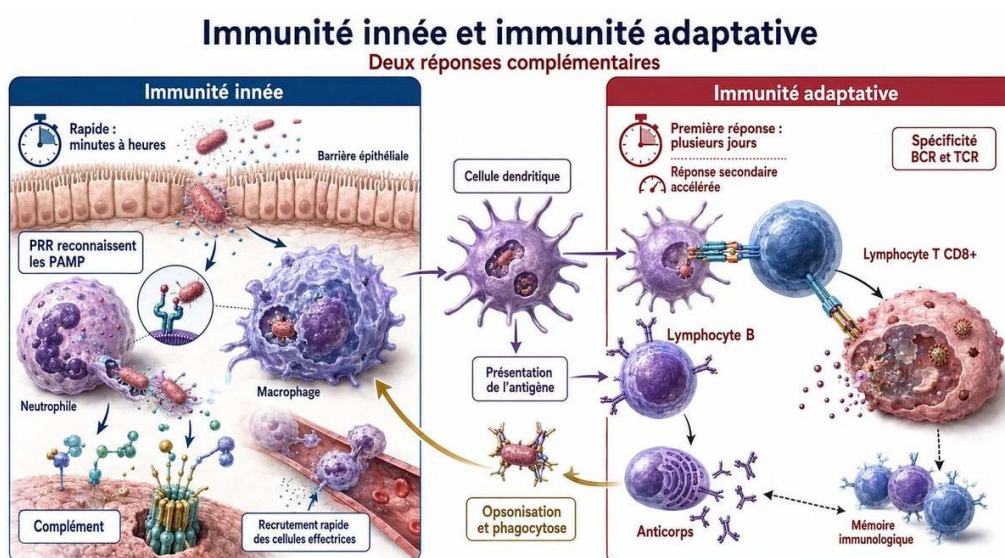


Figure 1.4 – Comparaison entre l'immunité innée et l'immunité adaptative.

Description du mécanisme : réponse innée rapide par les barrières, les PRR, les phagocytes et le complément ; présentation de l'antigène par la cellule dendritique ; réponse adaptative spécifique par les lymphocytes B et T, anticorps, cytotoxicité T CD8+ et mémoire immunologique ; rétroaction des

anticorps par opsonisation et phagocytose. Source : planche originale générée pour cette édition académique ;

1.6 Concept de soi et non-soi

Le système immunitaire doit constamment distinguer le soi, c'est-à-dire ses propres cellules et molécules, du non-soi, qui inclut les agents infectieux et certaines structures étrangères. Cette discrimination repose sur des récepteurs lymphocytaires, le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) et des mécanismes de tolérance ; elle protège l'organisme tout en limitant l'auto-immunité.

La figure 1.5 présente les issues physiologiques de cette reconnaissance : tolérance envers le soi, réponse protectrice contre le non-soi et conséquence d'une rupture de tolérance.

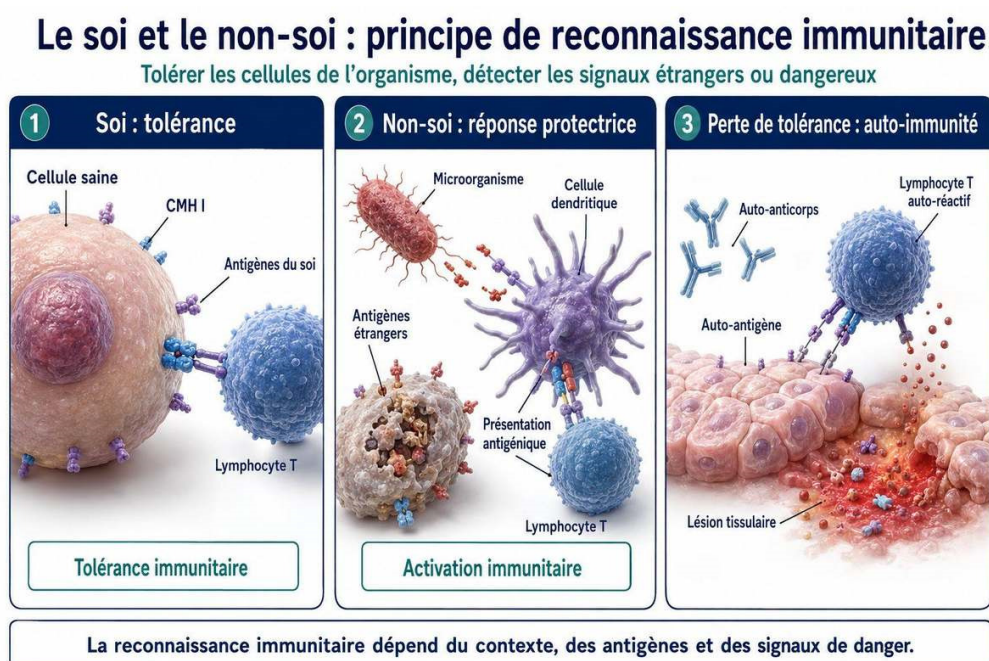


Figure 1.5 – Le soi et le non-soi : reconnaissance, tolérance et auto-immunité.

Description du mécanisme : reconnaissance des constituants du soi avec tolérance immunitaire, détection d'un agent infectieux comme non-soi avec réponse protectrice, et rupture de tolérance conduisant à l'auto-immunité.

Source : planche originale générée pour cette édition académique ;

Le **soi** est l'ensemble des constituants de l'organisme. Toutes les cellules nucléées expriment des molécules **CMH** qui servent de carte d'identité.

Pendant le développement des lymphocytes (dans le thymus pour les T, dans la moelle osseuse pour les B), les lymphocytes qui reconnaissent trop fortement le soi sont éliminés (tolérance centrale) ou deviennent des T régulateurs.

La **tolérance périphérique** (anergie, délétion, suppression par les Treg, ignorance immunitaire) achève d'inactiver les cellules autoréactives qui auraient échappé à la sélection centrale.

Lorsque la tolérance est rompue, des lymphocytes autoréactifs s'activent et endommagent les tissus. C'est la base des **maladies auto-immunes** : polyarthrite rhumatoïde (articulations), lupus érythémateux systémique (reins, peau, séreuses), diabète de type 1 (pancréas), sclérose en plaques (système nerveux central), maladie cœliaque (intestin).

1.7 Mémoire immunologique

La mémoire immunologique est la propriété la plus remarquable de l'immunité adaptative.

Après une infection ou une vaccination, une petite fraction des lymphocytes activés persiste sous forme de **cellules mémoire**. Les **lymphocytes B mémoire** et les **lymphocytes T mémoire** (CD4+ et CD8+) ont un seuil d'activation plus bas que les cellules naïves. De plus, des **plasmocytes à longue durée de vie** s'installent dans la moelle osseuse et continuent de sécréter des anticorps pendant des années.

Réponse primaire : premier contact avec un antigène. Phase de latence longue (5-7 jours). Amplitude modérée. Anticorps d'abord IgM (faible affinité), puis IgG.

Réponse secondaire : réexposition au même antigène. Phase de latence courte (1-3 jours). Amplitude très forte (10 à 100 fois plus). Anticorps de haute affinité (IgG, IgA ou IgE), grâce à la maturation d'affinité dans les centres germinatifs.

La figure 1.6 situe dans le temps la réponse innée précoce, la réponse adaptative primaire puis l'amplification plus rapide et plus intense de la réponse secondaire, conséquence de la mémoire immunologique.

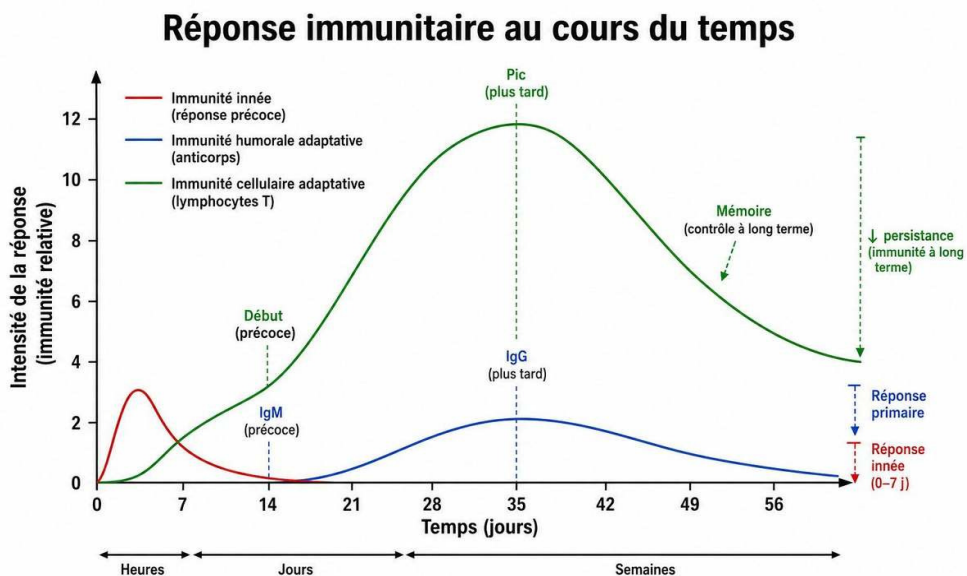


Figure 1.6 – Chronologie comparée des réponses immunitaires primaire et secondaire.

Description du mécanisme : figure en français conservée de la version antérieure. Elle compare l'activation innée précoce, la réponse adaptative primaire et la réponse secondaire après réexposition ; la persistance des

lymphocytes mémoire B et T et des plasmocytes à longue durée de vie explique une réponse secondaire plus rapide et plus intense.

Ce principe est à la base de la **vaccination**. Un vaccin introduit un antigène inoffensif (microbe atténué, inactivé, sous-unitaire ou ARNm) et souvent un **adjuvant** qui stimule l'immunité innée. Il induit une réponse primaire et une mémoire immunitaire, sans provoquer la maladie. Lors d'une exposition naturelle ultérieure, la réponse secondaire rapide prévient la maladie ou l'atténue considérablement.

1.8 QCM de fin de chapitre

Pour chaque question, cochez la ou les réponse(s) correcte(s) parmi les cinq propositions (une question peut avoir une ou plusieurs bonnes réponses).

Question 1. Parmi les affirmations suivantes sur l'immunité innée et l'immunité adaptative, laquelle est correcte ?

- a) L'immunité innée possède une mémoire immunologique spécifique.
- b) L'immunité adaptative répond de façon non spécifique en quelques minutes.
- c) L'immunité innée constitue la première ligne de défense et agit sans délai de reconnaissance spécifique.
- d) L'immunité adaptative ne fait intervenir aucun lymphocyte.
- e) L'immunité innée reconnaît un antigène spécifique via un récepteur clonal comme le TCR.

Question 2. Concernant les grands agents pathogènes étudiés en immunologie, laquelle des propositions est exacte ?

- a) Les bactéries à Gram négatif possèdent une paroi riche en peptidoglycane mais dépourvue de membrane externe.
- b) Les virus enveloppés sont entourés d'une bicouche lipidique dérivée de la cellule hôte.
- c) Les parasites n'ont développé aucun mécanisme d'échappement à la réponse immunitaire.
- d) Mycobacterium tuberculosis est une bactérie à paroi typique de Gram positif.
- e) Les champignons sont dépourvus de paroi cellulaire.

Question 3. Parmi les affirmations suivantes concernant le système immunitaire, lesquelles sont exactes ?

- a) La reconnaissance du soi et du non-soi repose en partie sur les molécules du CMH.
- b) La mémoire immunologique permet une réponse secondaire plus rapide et plus intense qu'une réponse primaire.
- c) Une rupture de la tolérance au soi peut conduire à une maladie auto-immune.
- d) Le système immunitaire adaptatif est présent dès la naissance sous une forme figée et invariable.

- e) Les organes lymphoïdes primaires sont le site principal de la réponse contre un agent déjà rencontré.

Question 4. Concernant l'histoire de l'immunologie et la chronologie des réponses immunitaires, lesquelles des propositions suivantes sont exactes ?

- a) La réponse immunitaire primaire présente un délai de latence plus long que la réponse secondaire.
- b) La vaccination exploite le principe de la mémoire immunologique.
- c) La réponse secondaire est dominée par les IgM à haute affinité.
- d) La découverte de la vaccination est attribuée exclusivement aux travaux de Louis Pasteur au XXe siècle.
- e) Le délai d'apparition d'anticorps est plus court lors d'une primo-infection que lors d'une réinfection.

Question 5. Parmi les propositions suivantes, lesquelles sont correctes ?

- a) Les objectifs de l'immunologie en pharmacie incluent la compréhension des mécanismes vaccinaux et des immunothérapies.
- b) Le non-soi désigne exclusivement les agents pathogènes exogènes, jamais les cellules tumorales de l'organisme.
- c) La mémoire immunologique repose notamment sur des lymphocytes B et T mémoire à longue durée de vie.
- d) Un antigène du soi ne peut jamais devenir la cible d'une réponse immunitaire, même en cas de maladie auto-immune.
- e) La classification des agents pathogènes est dénuée d'intérêt pharmaceutique.

Solutions

Question 1 — Réponse correcte : c. *L'immunité innée agit immédiatement, sans reconnaissance clonale spécifique ; la mémoire et la spécificité clonale sont le propre de l'immunité adaptative.*

Question 2 — Réponse correcte : b. *L'enveloppe virale dérive de la membrane de la cellule hôte lors du bourgeonnement viral.*

Question 3 — Réponses correctes : a, b, c. *Le CMH, la mémoire immunologique et la rupture de tolérance sont trois piliers classiques de l'immunologie du soi/non-soi.*

Question 4 — Réponses correctes : a, b. *La mémoire immunologique raccourcit et intensifie la réponse secondaire (IgG, forte affinité) ; la vaccination en est l'application directe.*

Question 5 — Réponses correctes : a, c. *Les cellules tumorales, porteuses de néo-antigènes, et les antigènes du soi lors d'une rupture de tolérance peuvent aussi être ciblés par le système immunitaire.*

2. Organes et tissus du système immunitaire

Objectifs d'apprentissage

- i. différencier les organes lymphoïdes primaires et secondaires ;
- ii. expliquer la circulation et l'activation des lymphocytes ;
- iii. relier une atteinte d'organe lymphoïde à ses conséquences cliniques.

La figure 2.1 localise les organes lymphoïdes et illustre les principales cellules immunitaires

ORGANES LYMPHOÏDES ET CELLULES IMMUNITAIRES

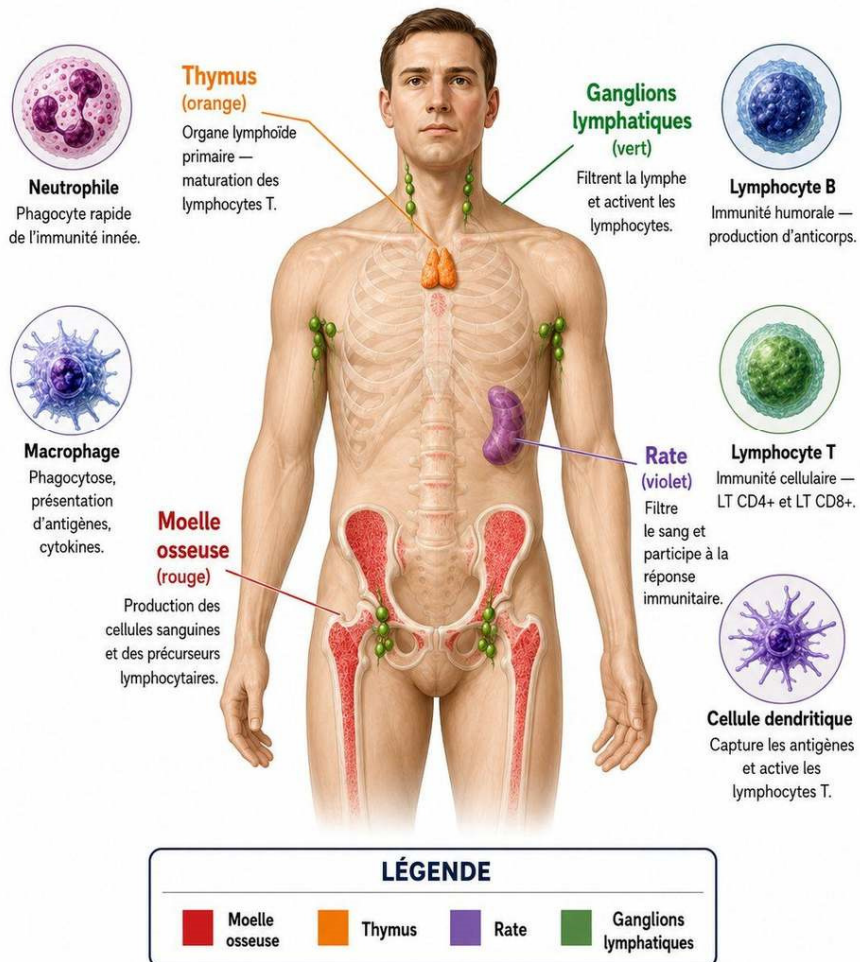


Figure 2.1 – Vue d'ensemble du système immunitaire humain

2.1 Classification des organes lymphoïdes

Les organes lymphoïdes sont des structures spécialisées qui abritent les cellules du système immunitaire à différents stades de leur développement et de leur activation.

On les classe en deux grandes catégories : les **organes lymphoïdes primaires** (centraux) et les **organes lymphoïdes secondaires** (périphériques).

Cette classification repose sur leur rôle dans la formation et la maturation des lymphocytes, d'une part, et dans leur activation, d'autre part.

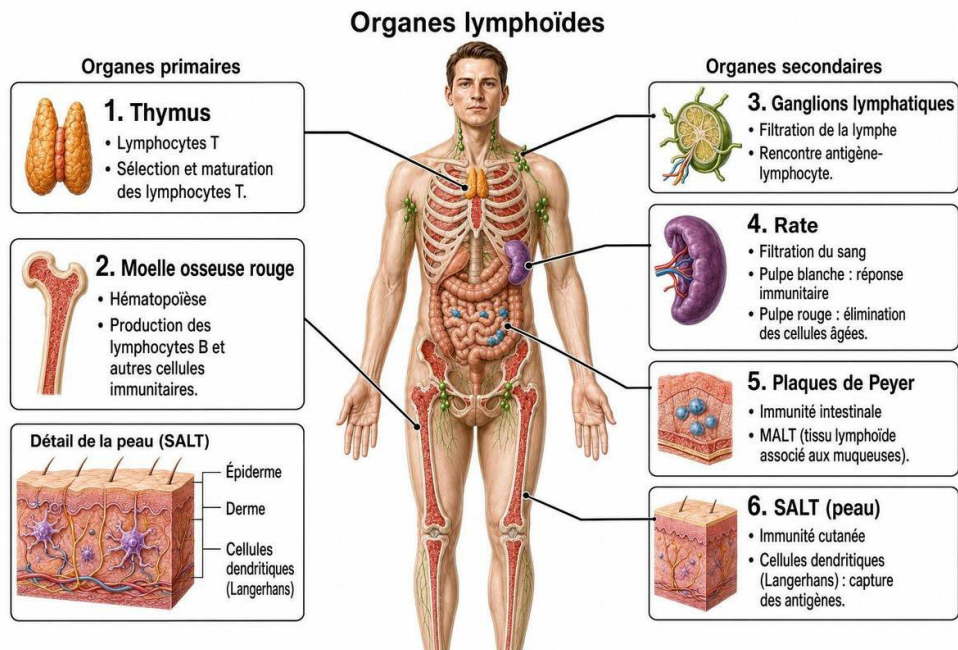


Figure 2.2 – Vue antérieure du corps humain montrant la moelle osseuse (organe primaire), le thymus (organe primaire), les ganglions lymphatiques, la rate, les plaques de Peyer (MALT) et le tissu lymphoïde cutané (SALT).

2.2 Organes lymphoïdes primaires

Les organes lymphoïdes primaires sont les lieux où les lymphocytes acquièrent leur répertoire de récepteurs et leur tolérance envers le soi. La moelle osseuse soutient l'hématopoïèse et la maturation des lymphocytes B, tandis que le thymus sélectionne les lymphocytes T capables de reconnaître le CMH du soi sans réagir fortement contre les antigènes du soi.

2.2.1 La moelle osseuse

La moelle osseuse est un tissu mou et gélatineux situé dans la cavité des os longs (fémur, humérus) et dans le centre des os plats (sternum, pelvis, côtes, vertèbres).

Chez l'adulte, la moelle rouge active se trouve surtout dans le sternum, les côtes, les vertèbres et le pelvis. La moelle jaune, composée principalement de tissu adipeux, occupe la cavité des os longs et peut être réactivée en cas de besoin hématologique accru.

La figure 2.3 met en relation la répartition de la moelle rouge et de la moelle jaune avec la niche hématopoïétique où les cellules sanguines et les lymphocytes B sont produits.

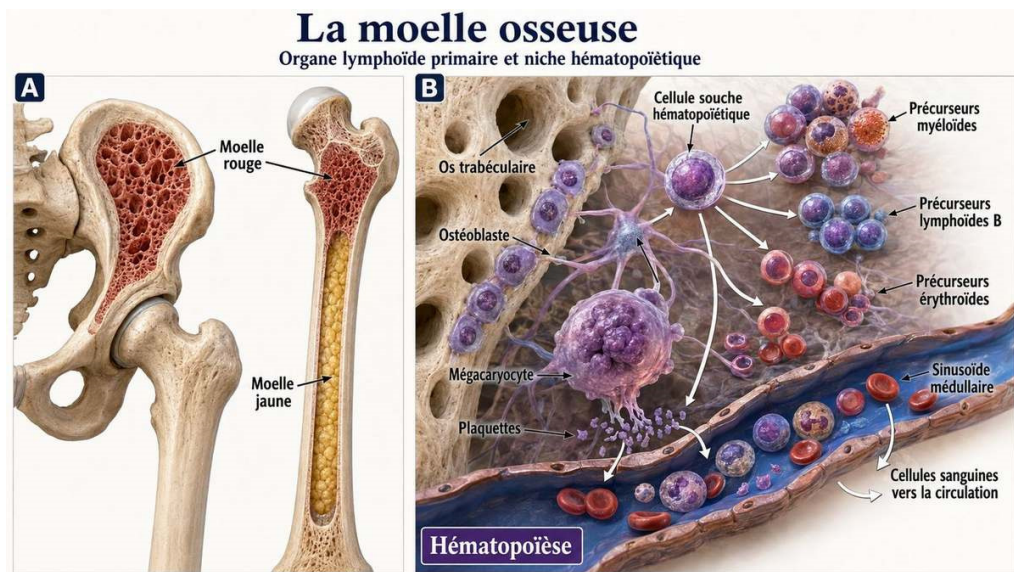


Figure 2.3 – La moelle osseuse : organe lymphoïde primaire et niche hématopoïétique.

Le rôle principal de la moelle osseuse est l'hématopoïèse.

L'hématopoïèse est le processus de formation de toutes les cellules sanguines. Les **cellules souches hématopoïétiques (CSH)** sont des cellules primitives,

capables d'auto-renouvellement et de différenciation dans toutes les lignées cellulaires sanguines. Elles sont situées dans des niches spécialisées, en contact avec les cellules stromales et les facteurs de croissance qui régulent la prolifération et la différenciation.

La différenciation des CSH suit deux grandes directions.

La lignée myéloïde donne naissance aux érythrocytes (transport de l'oxygène), aux thrombocytes (hémostase), aux neutrophiles, aux éosinophiles, aux basophiles et aux monocytes. Les monocytes deviennent des macrophages dans les tissus.

La lignée lymphoïde produit les lymphocytes B, les précurseurs des lymphocytes T (qui migrent au thymus) et les cellules NK.

Maturation des lymphocytes B dans la moelle osseuse.

C'est un rôle essentiel de la moelle osseuse dans l'immunité adaptative. Les lymphocytes B y parcourent des stades successifs : pro-B, pré-B, immature, transitionnels. Au cours de ces stades, des réarrangements des gènes des immunoglobulines (recombinaison V(D)J) génèrent la diversité des récepteurs BCR. Au stade de lymphocyte B immature, les cellules qui expriment des récepteurs de haute affinité pour les antigènes du soi sont éliminées par apoptose (sélection négative) ou modifient leur récepteur par un processus appelé **édition** (second réarrangement). Ce processus prévient le développement de l'auto-immunité.

Autres fonctions de la moelle osseuse.

La moelle osseuse produit également les précurseurs des lymphocytes T, qui migrent vers le thymus pour terminer leur maturation. Elle génère en continu les cellules de l'immunité innée : neutrophiles, macrophages, cellules dendritiques. Elle constitue aussi le site de persistance des **plasmocytes à**

longue durée de vie (issus des centres germinatifs) et de certaines cellules mémoire.

L'arbre de différenciation des cellules souches hématopoïétiques est illustré dans la figure 2.4.

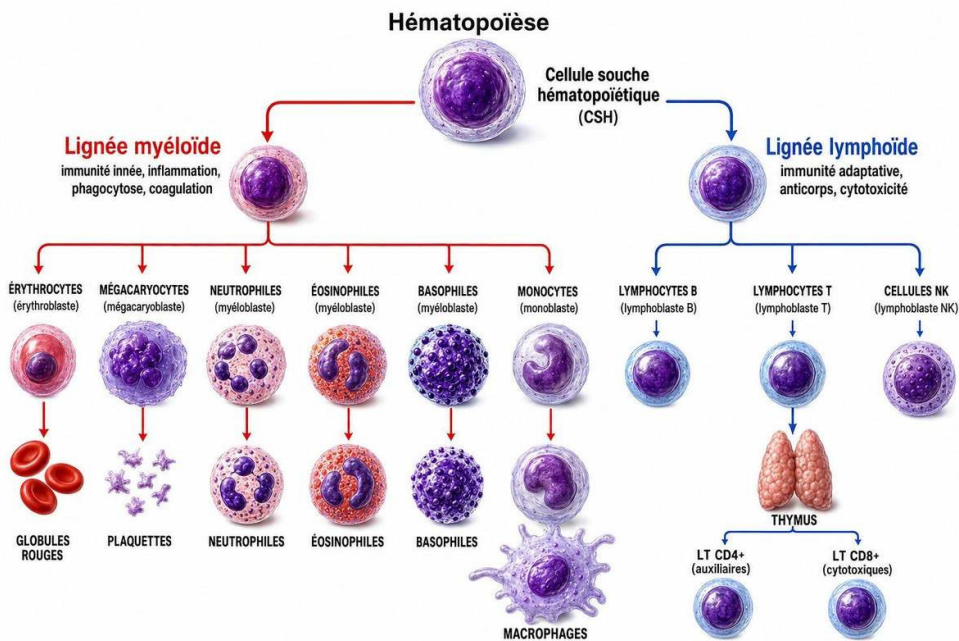


Figure 2.4 – Schéma de l'hématopoïèse

2.2.2 Le thymus

Le thymus est un organe lymphoïde primaire situé dans le médiastin supérieur, derrière le sternum et au-dessus du cœur.

Il est constitué de deux lobes symétriques, entourés d'une capsule fibreuse qui envoie des cloisons à l'intérieur, divisant l'organe en lobules.

Chaque lobule comporte une région corticale externe et une région médullaire interne. Le cortex est densément peuplé de thymocytes immatures. La **médulla** est moins dense et riche en cellules épithéliales et dendritiques.

La figure 2.5 localise le thymus et met en évidence son organisation lobulaire, indispensable pour comprendre les zones où se déroulent ensuite les étapes de maturation T.

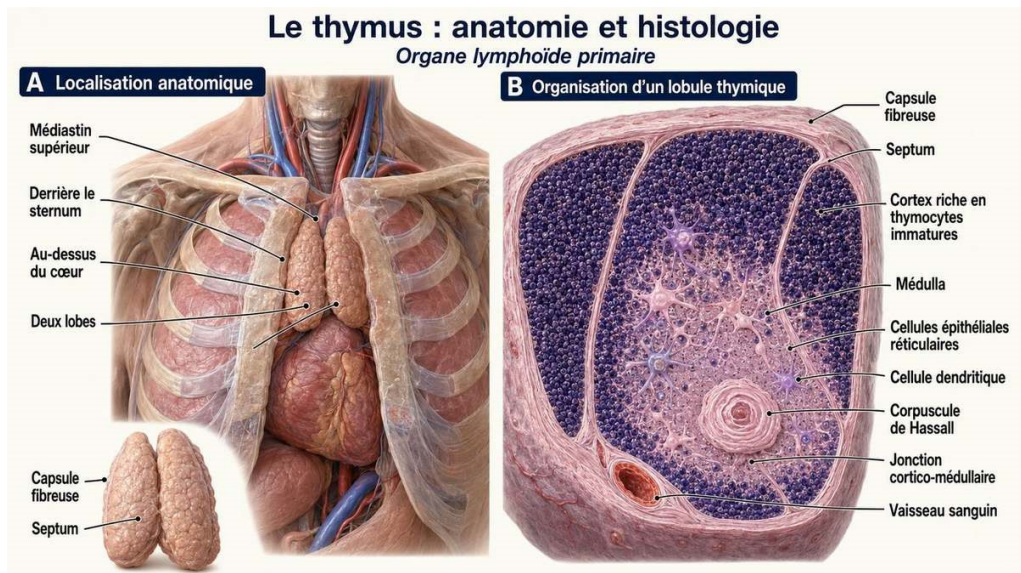


Figure 2.5 – Le thymus : anatomie et histologie.

Le rôle central du thymus est la maturation des lymphocytes T.

Les précurseurs T quittent la moelle osseuse et entrent dans le thymus à la jonction cortico-médullaire. Sous l'influence des facteurs de croissance et des interactions avec les cellules stromales, les thymocytes prolifèrent et commencent à réarranger les gènes du TCR, générant la diversité des récepteurs.

La sélection positive a lieu dans le cortex.

Les thymocytes qui expriment un TCR capable de reconnaître les molécules de CMH du soi (avec une faible à modérée affinité) reçoivent des signaux de survie et poursuivent leur maturation. Les thymocytes dont le TCR ne reconnaît pas le CMH du soi meurent par apoptose (mort par négligence). Ce

processus garantit que tous les lymphocytes T matures pourront interagir avec les molécules de CMH de l'organisme (restriction par le CMH).

La sélection négative a lieu à la jonction cortico-médullaire et dans la médulla.

Les thymocytes qui reconnaissent avec une forte affinité des complexes peptide-CMH du soi (c'est-à-dire des antigènes du soi) sont éliminés par apoptose. Une partie d'entre eux peut être transformée en lymphocytes T régulateurs (Treg). La sélection négative élimine les lymphocytes T autoréactifs et prévient l'auto-immunité.

Le résultat final de la maturation dans le thymus.

Moins de 5 % des thymocytes initiaux survivent et deviennent des lymphocytes T matures. Ces T matures sont capables de reconnaître des antigènes étrangers dans le contexte du CMH du soi et sont tolérants aux antigènes du soi.

La sélection positive et la sélection négative sont résumées dans la figure 2.6.

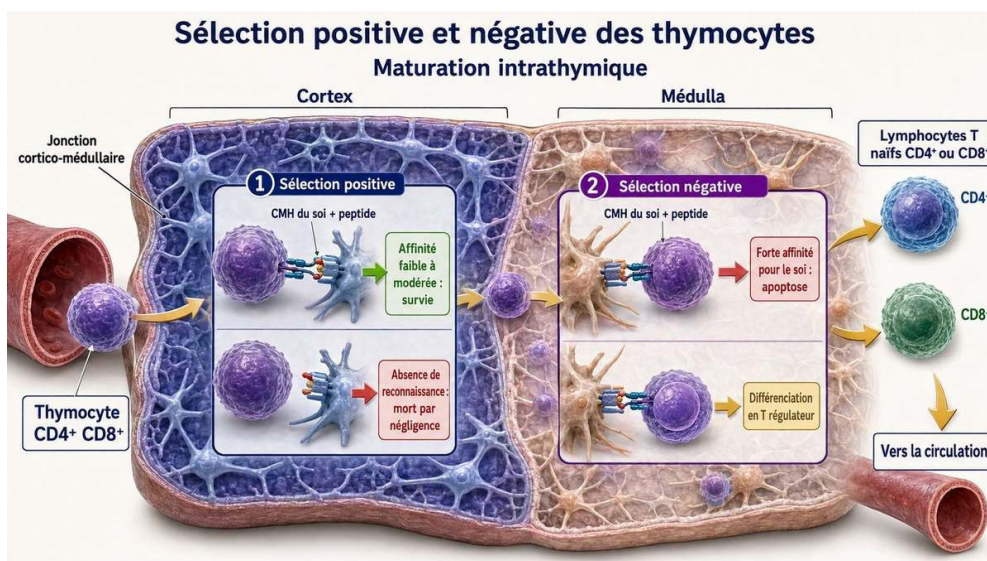


Figure 2.6 – Sélection positive et négative des thymocytes.

L'involution thymique.

L'involution thymique est l'atrophie progressive du thymus qui commence après la puberté. Le tissu lymphoïde est progressivement remplacé par du tissu adipeux. Chez les personnes âgées, le thymus est presque complètement remplacé par de la graisse. Les conséquences sont une diminution de la production de nouveaux lymphocytes T, une réduction de la diversité du TCR, un affaiblissement de la réponse vaccinale et une augmentation de la susceptibilité aux infections. Les facteurs qui accélèrent l'involution sont le stress, la malnutrition et les corticoïdes.

Les conséquences anatomiques et immunologiques de cette involution sont synthétisées dans la figure 2.7.

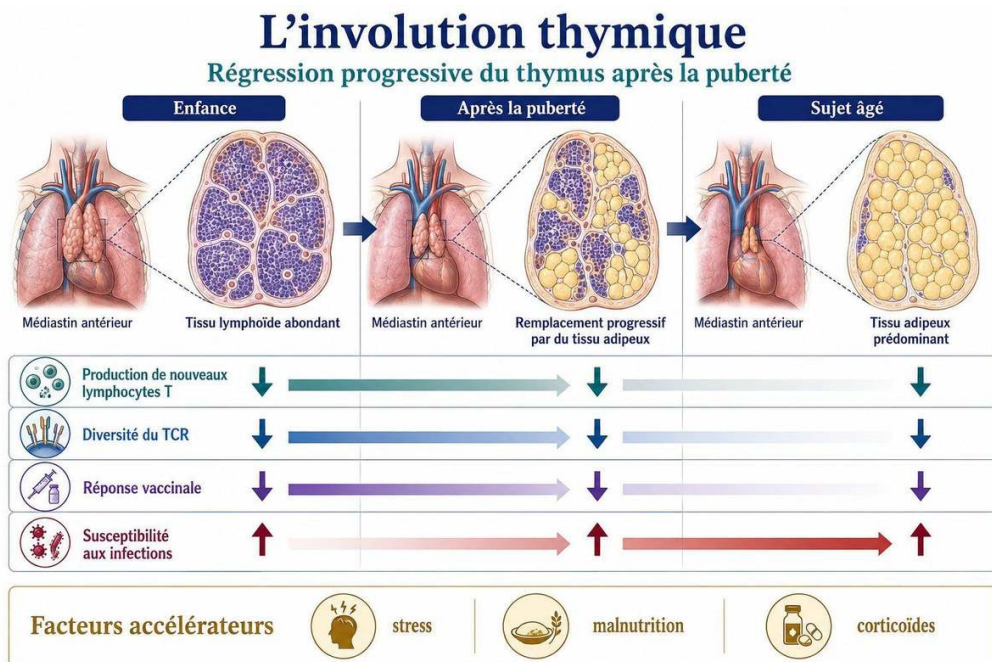


Figure 2.7 – L'involution thymique : régression progressive du thymus après la puberté.

2.3 Organes lymphoïdes secondaires

Les organes lymphoïdes secondaires organisent la rencontre entre les antigènes, les cellules présentatrices et les lymphocytes naïfs. Leur microanatomie compartimente les réponses B et T, favorise l'expansion clonale et permet la production de cellules effectrices et de mémoire avant leur redistribution vers les tissus.

2.3.1 Les ganglions lymphatiques

Les ganglions lymphatiques sont de petites structures en forme de haricot situées le long des vaisseaux lymphatiques. Leur répartition est stratégique : cervicaux (cou), axillaires (aisselles), inguinaux (aine), abdominaux (le long de l'aorte), médiastinaux (thorax). Cette répartition leur permet de filtrer la lymphe provenant de différents territoires du corps.

Structure du ganglion lymphatique.

Une capsule fibreuse entoure le ganglion. De celle-ci partent des trabécules qui divisent l'intérieur en compartiments. Les vaisseaux lymphatiques **afférents** pénètrent sur la face convexe du ganglion, apportant la lymphe dans le sinus sous-capsulaire. Les vaisseaux **efférents** sortent par le hile, point d'entrée également des vaisseaux sanguins.

Le cortex (zone externe) contient des follicules lymphatiques, où sont localisés les lymphocytes B. Les follicules primaires sont petits et uniformes (dormants). Lors d'une réponse immunitaire, des follicules secondaires se forment, avec des **centres germinatifs** où les B prolifèrent et subissent la maturation d'affinité.

Le paracortex (zone profonde du cortex) est riche en lymphocytes T et en cellules dendritiques interdigitées. On y trouve également les **veinules à**

endothélium élevé (HEV). Les lymphocytes naïfs entrent du sang dans le ganglion par ces HEV.

La médullaire (zone centrale) contient des cordons médullaires (avec plasmocytes, macrophages et lymphocytes) et des sinus médullaires. La lymphe s'y rassemble avant de quitter le ganglion par les vaisseaux efférents.

Fonctions des ganglions lymphatiques.

La filtration de la lymphe est réalisée par les macrophages des sinus, qui éliminent les micro-organismes, les cellules tumorales et les particules étrangères. L'activation immunitaire a lieu dans le paracortex (présentation aux T) et dans le cortex (rencontre des B avec l'antigène). L'expansion clonale et la différenciation en cellules effectrices et mémoire se produisent dans ces zones. La production d'anticorps est assurée par les plasmocytes de la médullaire. En cas d'infection locale, les ganglions drainant la zone infectée augmentent de volume et deviennent douloureux (adénopathie réactionnelle).

L'organisation interne d'un ganglion lymphatique est détaillée dans la figure 2.8.

Ganglion lymphatique

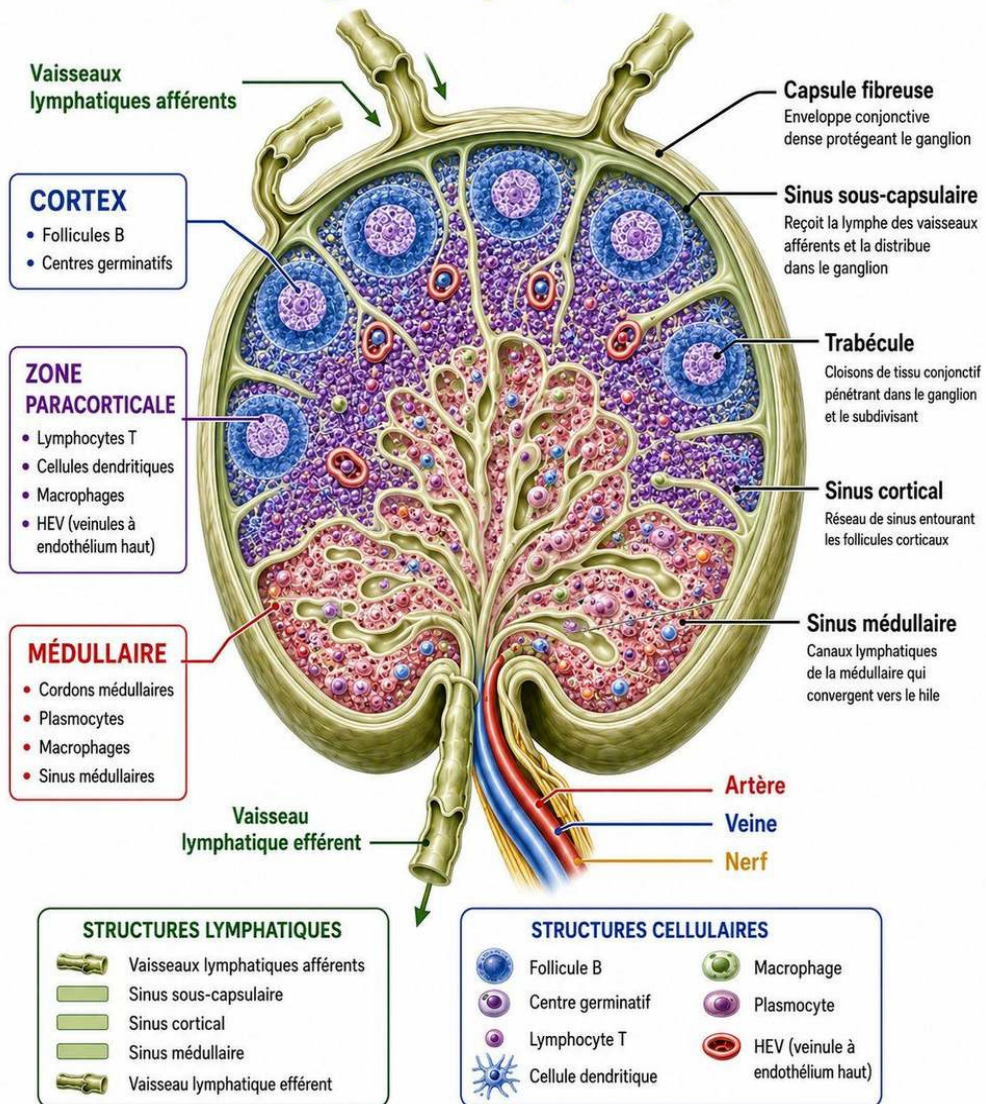


Figure 2.8 – Coupe d'un ganglion lymphatique

2.3.2 La rate

La rate est le plus grand organe lymphoïde de l'organisme (environ 150 g chez l'adulte). Elle est située dans la partie supérieure gauche de l'abdomen, sous le diaphragme, en arrière de l'estomac. Elle est entourée d'une capsule fibreuse et possède un hile par lequel pénètrent les vaisseaux spléniques (artère et veine spléniques).

Structure interne de la rate.

La structure reflète ses deux fonctions majeures : la filtration du sang et la réponse immunitaire aux antigènes circulants.

La **pulpe rouge** représente environ 75 % du tissu splénique. Elle est responsable de la filtration mécanique du sang. Elle est constituée des cordons de Billroth (réseaux de macrophages et de fibres réticulaires) et des sinusoides veineuses. Les érythrocytes âgés ou anormaux sont retenus dans les cordons et phagocytés par les macrophages. Le fer de l'hémoglobine est recyclé. La pulpe rouge élimine également les bactéries et les particules étrangères du sang.

La **pulpe blanche** représente environ 25 % du tissu. Elle est organisée autour des artéioles centrales. Autour de l'artéiole se trouvent les **gaines lymphoïdes périartériolaires (PALS)**, qui constituent la zone T. Adjacent aux PALS se trouvent les **follicules B**, qui peuvent contenir des centres germinatifs lors de la réponse immunitaire. Entre la pulpe blanche et la pulpe rouge se trouve la **zone marginale**, riche en macrophages spécialisés et en lymphocytes B à mémoire particulière (B de la zone marginale).

Fonctions de la rate.

La filtration du sang (pulpe rouge) élimine les micro-organismes et les particules étrangères. Les macrophages spléniques phagocytent les bactéries opsonisées. L'activation immunitaire (pulpe blanche) se produit lorsque les

lymphocytes B et T rencontrent les antigènes transportés par le sang. Les lymphocytes B de la zone marginale répondent rapidement aux antigènes polysaccharidiques (T-indépendants), produisant des IgM. Les lymphocytes B folliculaires répondent aux antigènes protéiques avec l'aide des lymphocytes T auxiliaires, formant des centres germinatifs et produisant des anticorps de haute affinité.

Importance clinique de la rate.

Les patients aspléniques (absence de rate, congénitale ou après splénectomie) présentent un risque très élevé d'infections sévères par des **bactéries encapsulées** : *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* type b et *Neisseria meningitidis*. Normalement, elles sont éliminées par les macrophages spléniques. En l'absence de rate, elles prolifèrent rapidement dans le sang (septicémie foudroyante). La prophylaxie comprend la vaccination contre ces trois bactéries, l'antibioprophylaxie (parfois) et l'éducation du patient sur la reconnaissance précoce des infections (fièvre, frissons, malaise).

La figure 2.9 présente l'organisation splénique (pulpe rouge, pulpe blanche, zone marginale).

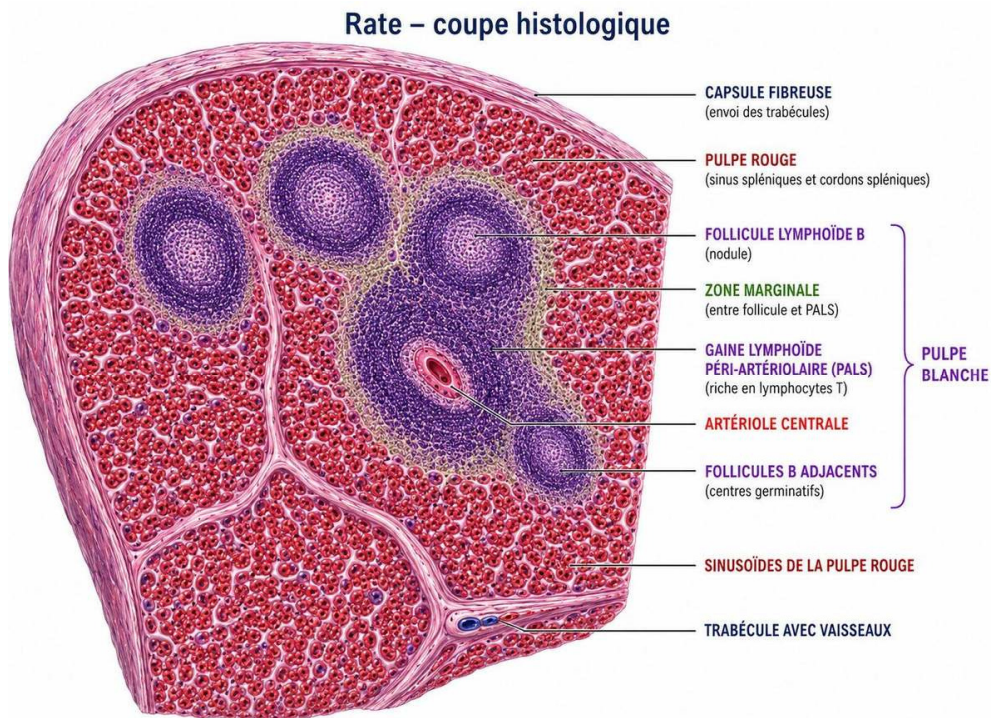


Figure 2.9 – Structure de la rate

2.3.3 Le tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT)

Le MALT (*Mucosa-Associated Lymphoid Tissue*) représente la plus grande composante du tissu lymphoïde de l'organisme. Les muqueuses des voies gastro-intestinale, respiratoire et urogénitale sont les principales portes d'entrée des agents pathogènes. Le MALT est constitué de tissu lymphoïde non encapsulé, dispersé dans la lamina propria et la sous-muqueuse.

La figure 2.10 situe les principaux territoires du MALT et détaille, dans une plaque de Peyer, le transfert d'antigènes de la lumière vers les cellules immunitaires.

Le MALT : plaque de Peyer de l'iléon

Surveillance immunitaire de la muqueuse intestinale

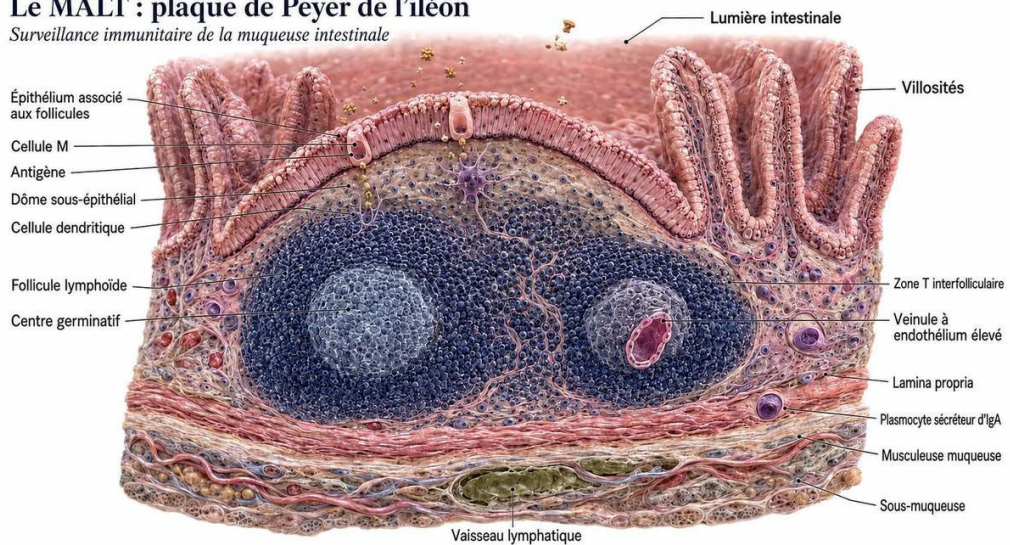


Figure 2.10 – Le MALT : surveillance immunitaire des muqueuses.

Principales composantes du MALT

Le **GALT** (*Gut-Associated Lymphoid Tissue*) comprend les plaques de Peyer de l'intestin grêle, les follicules de l'appendice et du côlon. Le **BALT** (*Bronchus-Associated Lymphoid Tissue*) est localisé dans les voies respiratoires. Le **NALT** (*Nasal-Associated Lymphoid Tissue*) est situé dans la cavité nasale. Les **amygdales** et les végétations adénoïdes sont des structures du MALT localisées dans le pharynx (anneau de Waldeyer).

Les plaques de Peyer

Ce sont des agrégats de follicules lymphoïdes situés dans la paroi de l'iléon (intestin grêle distal). Elles sont recouvertes d'un épithélium spécialisé, appelé **épithélium associé aux follicules (FAE)**. Cet épithélium contient des **cellules M** (*microfold cells*). Les cellules M ont une structure particulière : absence de microvillosités, présence d'invaginations basales formant des « poches ». Dans ces poches se trouvent des lymphocytes et des cellules dendritiques. Leur rôle

est de transporter les antigènes de la lumière intestinale vers le tissu lymphoïde sous-jacent. Ainsi, le système immunitaire peut « sonder » le contenu intestinal sans compromettre la barrière épithéliale. Sous l'épithélium associé aux follicules se trouve le **dôme sous-épithélial**, riche en cellules dendritiques et en macrophages. Ces cellules capturent les antigènes transportés par les cellules M et les présentent aux lymphocytes T des follicules et des zones inter-folliculaires.

Le rôle du MALT dans l'immunité muqueuse.

Il assure deux fonctions essentielles. D'une part, il produit des **IgA sécrétoires**, le principal anticorps au niveau des muqueuses. Les cellules B activées dans le MALT migrent dans la lamina propria et se différencient en plasmocytes qui produisent de l'IgA dimérique. L'IgA est transportée activement à travers l'épithélium par le **récepteur polymérique (pIgR)** et libérée dans la lumière sous forme d'IgA sécrétoire (associée à un fragment du récepteur appelé pièce sécrétoire). L'IgA sécrétoire neutralise les agents pathogènes sans déclencher d'inflammation (immunité non inflammatoire). D'autre part, le MALT induit la **tolérance orale**, mécanisme par lequel le système immunitaire apprend à ne pas réagir aux antigènes alimentaires et aux bactéries commensales. Ce processus implique des cellules dendritiques spécialisées (CD103+) et des lymphocytes T régulateurs (Treg) qui sécrètent IL-10 et TGF- β .

2.3.4 Le tissu lymphoïde associé à la peau (SALT)

Le SALT (*Skin-Associated Lymphoid Tissue*) est un système complexe de cellules immunitaires réparties dans l'épiderme et le derme. Il assure la surveillance immunitaire de la plus grande barrière de l'organisme.

La figure 2.11 présente les cellules sentinelles de l'épiderme et du derme, puis leur coordination avec le ganglion régional au cours d'une réponse cutanée.

Le SALT : surveillance immunitaire de la peau

Cellules sentinelles et trafic immunitaire cutané

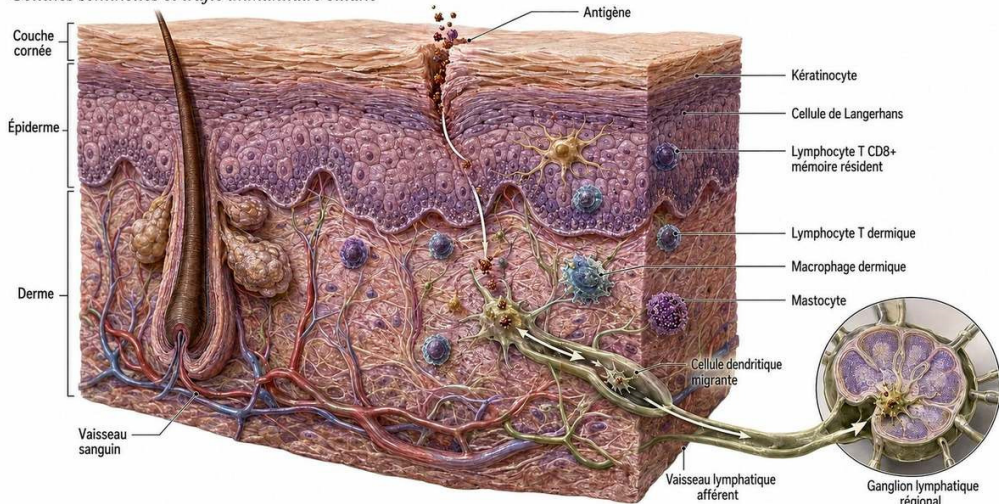


Figure 2.11 – Le SALT : surveillance immunitaire de la peau.

Les composants du SALT.

Les **cellules de Langerhans** sont des cellules dendritiques situées dans l'épiderme, en particulier dans la couche épineuse. Elles possèdent de longs prolongements dendritiques qui pénètrent entre les kératinocytes. Elles sont spécialisées dans la capture des antigènes qui pénètrent la barrière cutanée. Les **lymphocytes T intra-épidermiques** sont majoritairement des lymphocytes T CD8+ avec un phénotype de mémoire résidente ; ils patrouillent dans l'épiderme et répondent rapidement aux infections. Les **lymphocytes T dermiques** comprennent à la fois des CD4+ et des CD8+ et sont impliqués dans les réponses immunitaires adaptatives au niveau de la peau. Les **macrophages dermiques** et les **mastocytes** complètent le tableau cellulaire du SALT.

Le rôle du SALT dans l'immunité cutanée.

Les cellules de Langerhans capturent les antigènes et migrent par les vaisseaux lymphatiques afférents vers les ganglions lymphatiques régionaux. Dans les ganglions, elles présentent l'antigène aux lymphocytes T naïfs, initiant la réponse adaptative. Les lymphocytes T activés retournent dans la peau sous forme de lymphocytes T effecteurs ou de lymphocytes T mémoire résidents, assurant une surveillance continue. De plus, les kératinocytes et les cellules immunitaires produisent des cytokines et des chimiokines (comme CCL27) qui attirent sélectivement les lymphocytes T mémoires cutanés.

2.4 Circulation des lymphocytes

La circulation des lymphocytes est un processus dynamique de surveillance immunitaire. Les lymphocytes naïfs patrouillent entre le sang, la lymphe et les organes lymphoïdes secondaires à la recherche de leur antigène spécifique. Cette recirculation augmente la probabilité qu'un clone rare rencontre l'antigène présenté par une cellule dendritique, tout en évitant qu'il demeure inutilement dans un seul territoire.

Le trafic lymphocytaire n'est pas aléatoire : il dépend de couples de molécules d'adhésion et de chimiokines qui déterminent l'entrée, le positionnement puis la sortie des cellules. Les lymphocytes B et T partagent les grandes étapes de ce trajet, mais n'expriment pas toujours les mêmes récepteurs de guidage ; le tissu de destination et l'état d'activation modifient donc leur parcours.

La figure 2.12 suit la recirculation des lymphocytes naïfs et montre la bifurcation entre sortie sans reconnaissance antigénique et migration d'effecteurs après activation.

Circulation et recirculation des lymphocytes

Des organes lymphoïdes primaires vers les tissus

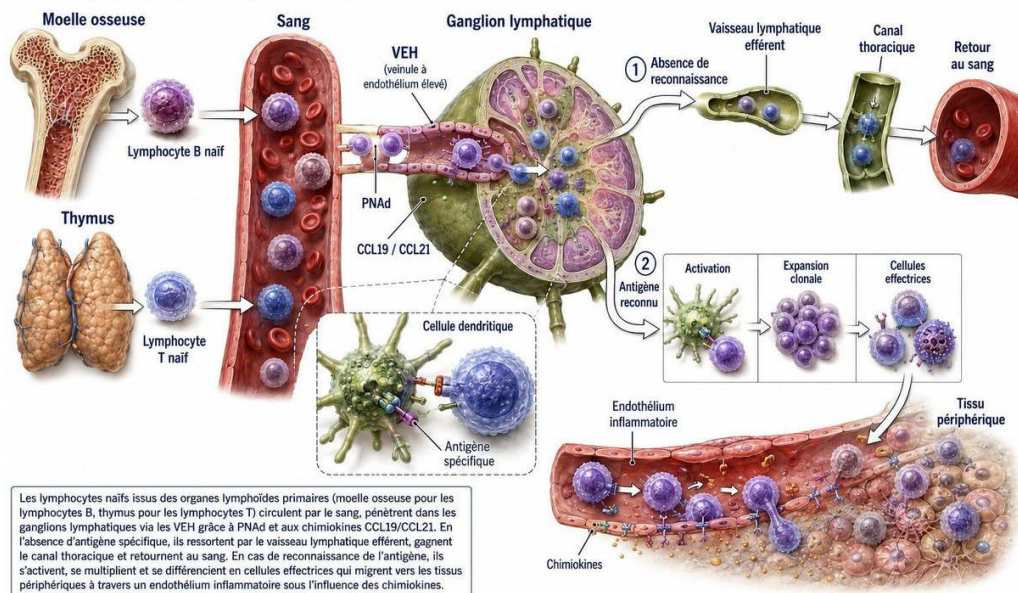


Figure 2.12 – Circulation et recirculation des lymphocytes.

Devenir des lymphocytes naïfs.

Les lymphocytes naïfs quittent les organes primaires — lymphocytes B de la moelle osseuse, lymphocytes T du thymus — puis rejoignent le sang. Ils gagnent surtout les organes lymphoïdes secondaires, où l'antigène est concentré et présenté. Dans les ganglions lymphatiques, ils pénètrent par les veinules à endothélium élevé (VEH) ; dans la rate, ils sont exposés aux antigènes circulants dans le sang ; dans les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses, ils surveillent les antigènes apportés par les surfaces muqueuses.

Homing vers le ganglion.

Le homing ganglionnaire se déroule en étapes : le lymphocyte ralentit sur l'endothélium, roule grâce à la L-sélectine (CD62L) et aux adressines de type PNAd, puis reçoit un signal de chimiokine. CCR7 répond principalement à

CCL19 et CCL21, ce qui active les intégrines, notamment LFA-1 ; l'adhérence ferme à ICAM-1 permet ensuite la traversée de l'endothélium. MAdCAM-1 contribue surtout au recrutement vers les structures lymphoïdes intestinales. Ces interactions expliquent la sélectivité du passage plutôt qu'une simple diffusion passive des cellules depuis le sang.

Rencontre avec l'antigène.

Si un lymphocyte naïf rencontre son antigène spécifique dans un organe secondaire, il s'arrête dans la zone appropriée et s'active. Les lymphocytes T explorent majoritairement les zones T où les cellules dendritiques présentent des peptides associés au CMH ; les lymphocytes B explorent les follicules et peuvent capter un antigène natif par leur BCR. La reconnaissance seule ne suffit pas : la co-stimulation et les cytokines du microenvironnement déterminent l'activation complète et l'orientation de la réponse.

Après activation, le lymphocyte prolifère par expansion clonale puis se différencie. Les lymphocytes T deviennent notamment effecteurs CD4+ ou CD8+, tandis que les lymphocytes B peuvent devenir plasmocytes ou cellules mémoire. Le programme d'activation modifie leur répertoire de récepteurs de chimiokines et d'intégrines, afin que les cellules nouvellement produites quittent le ganglion et gagnent le site où l'antigène est contrôlé.

Recirculation

Si un lymphocyte naïf ne rencontre pas son antigène spécifique, il quitte l'organe secondaire par les vaisseaux lymphatiques efférents. La sortie est favorisée par le gradient de sphingosine-1-phosphate (S1P) et par l'expression de S1PR1 à la surface du lymphocyte. La lymphe rejoint ensuite le canal thoracique, puis la circulation sanguine, ce qui permet au lymphocyte de visiter

d'autres organes secondaires. Un lymphocyte naïf peut ainsi effectuer plusieurs cycles de recirculation en une journée.

Recrutement vers un tissu inflammatoire.

Les lymphocytes effecteurs n'empruntent pas exactement le même itinéraire que les lymphocytes naïfs. Dans un tissu inflammatoire, les cytokines activent l'endothélium, qui exprime sélectines, ICAM-1 et VCAM-1. Les chimiokines affichées à sa surface activent les intégrines des lymphocytes, provoquent l'adhérence ferme puis la diapédèse. La combinaison chimiokines-intégrines contribue à diriger préférentiellement une cellule effectrice vers un tissu donné et limite une inflammation diffuse.

Comportement des cellules mémoire

Les cellules mémoire n'ont pas toutes le même mode de circulation. Les cellules mémoire centrales, recirculent vers les organes lymphoïdes secondaires et prolifèrent rapidement lors d'une nouvelle stimulation. Les cellules mémoire effectrices circulent davantage dans le sang et les tissus périphériques. Les cellules mémoire résidentes restent durablement dans une barrière comme la peau, le poumon ou l'intestin, où elles assurent une alerte locale très rapide lors d'une réexposition.

Conséquence clinique et pharmaceutique.

Le contrôle du trafic lymphocytaire constitue une cible thérapeutique utile, mais il modifie aussi la surveillance immunitaire. Des traitements qui limitent l'adhérence cellulaire ou la sortie ganglionnaire peuvent réduire une inflammation pathologique ; ils peuvent également augmenter la susceptibilité à certaines infections. Pour le pharmacien, la compréhension de ce mécanisme aide à relier le mode d'action, la surveillance infectieuse et les précautions

propres à chaque médicament, conformément aux recommandations actualisées.

2.5 QCM de fin de chapitre

Pour chaque question, cochez la ou les réponse(s) correcte(s) parmi les cinq propositions (une question peut avoir une ou plusieurs bonnes réponses).

Question 1. Concernant les organes lymphoïdes primaires, lesquelles des propositions suivantes sont exactes ?

- a) La moelle osseuse est le site de production de toutes les cellules sanguines, y compris les lymphocytes.
- b) Le thymus est le site de maturation des lymphocytes B.
- c) La sélection thymocytaire comprend une sélection positive et une sélection négative.
- d) La rate est classée parmi les organes lymphoïdes primaires.
- e) L'involution thymique correspond à une hypertrophie progressive du thymus après la puberté.

Question 2. Quelle affirmation concernant les organes lymphoïdes secondaires est exacte ?

- a) Les ganglions lymphatiques filtrent la lymphe et sont le site privilégié de rencontre entre antigènes et lymphocytes naïfs.
- b) La rate filtre principalement la lymphe, et non le sang.
- c) Le MALT désigne le tissu lymphoïde associé exclusivement à la peau.
- d) Les organes lymphoïdes secondaires sont le site de la lymphopoïèse.
- e) Le SALT correspond au tissu lymphoïde associé aux muqueuses.

Question 3. Concernant la circulation et la recirculation des lymphocytes, quelle proposition est exacte ?

- a) Les lymphocytes naïfs recirculent en permanence entre le sang et les organes lymphoïdes secondaires à la recherche de leur antigène spécifique.
- b) Une fois activés, les lymphocytes perdent définitivement leur capacité à migrer vers les tissus périphériques.
- c) La recirculation lymphocytaire s'effectue exclusivement par voie sanguine, sans jamais emprunter le système lymphatique.
- d) Les lymphocytes mémoire ne recirculent jamais après la résolution d'une infection.
- e) La recirculation lymphocytaire est un phénomène propre aux polynucléaires neutrophiles.

Question 4. Parmi les propositions suivantes concernant les organes et tissus lymphoïdes, lesquelles sont exactes ?

- a) La moelle osseuse et le thymus sont des organes lymphoïdes primaires.
- b) Les ganglions, la rate et le MALT sont des organes lymphoïdes secondaires.
- c) Le thymus subit une involution progressive avec l'âge.
- d) La rate joue un rôle dans la clairance des érythrocytes sénescents et la réponse aux antigènes sanguins.

e) Les organes lymphoïdes secondaires sont le siège exclusif de l'hématopoïèse chez l'adulte.

Question 5. Concernant l'hématopoïèse, quelle proposition est exacte ?

- a) Chez l'adulte sain, l'hématopoïèse a lieu principalement dans la moelle osseuse.
- b) L'hématopoïèse produit uniquement les lignées lymphoïdes, jamais les lignées myéloïdes.
- c) Les cellules souches hématopoïétiques résident exclusivement dans le thymus.
- d) L'hématopoïèse s'arrête définitivement après la naissance.
- e) La rate est, chez l'adulte sain, le site principal et physiologique de l'hématopoïèse.

Solutions

Question 1 — Réponses correctes : a, c. *Le thymus mature les lymphocytes T (pas B) par sélection positive/négative ; la rate est un organe secondaire.*

Question 2 — Réponse correcte : a. *Les ganglions filtrent la lymphe et concentrent la rencontre antigène-lymphocyte naïf ; la rate filtre le sang, le MALT est associé aux muqueuses et le SALT à la peau.*

Question 3 — Réponse correcte : a. *La recirculation permanente des lymphocytes naïfs entre sang, lymphe et organes secondaires maximise la probabilité de rencontre avec l'antigène.*

Question 4 — Réponses correctes : a, b, c, d. *Les quatre premières propositions résument correctement la distinction primaires/secondaires et les fonctions spléniques ; l'hématopoïèse adulte a lieu dans la moelle osseuse, organe primaire.*

Question 5 — Réponse correcte : a. *La moelle osseuse héberge les cellules souches hématopoïétiques et assure, chez l'adulte sain, la production de toutes les lignées sanguines.*

3. Les cellules du système immunitaire

Objectifs d'apprentissage

- i. identifier les principales cellules immunitaires et leur fonction ;
- ii. interpréter une formule leucocytaire dans son contexte clinique ;
- iii. reconnaître les conséquences d'une neutropénie ou d'une cytopénie.

3.1 Classification des cellules immunitaires

Les cellules de l'immunité innée (réponse rapide, non spécifique, sans mémoire) comprennent les neutrophiles, les macrophages, les cellules dendritiques, les cellules NK, les éosinophiles, les basophiles et les mastocytes. Les cellules de l'immunité adaptative (réponse spécifique, avec mémoire) comprennent les lymphocytes B, les lymphocytes T auxiliaires (CD4+), les lymphocytes T cytotoxiques (CD8+) et les lymphocytes T régulateurs (Treg).

3.2 Les cellules de l'immunité innée

La planche ci-dessous (figure 3.1) donne une vue d'ensemble des six effecteurs de l'immunité innée. Les figures placées dans les sous-sections suivantes détaillent les mécanismes qui exigent une lecture séquentielle.

Cellules de l'immunité innée : effecteurs et mécanismes

De la détection de l'agent pathogène à l'élimination et à l'inflammation

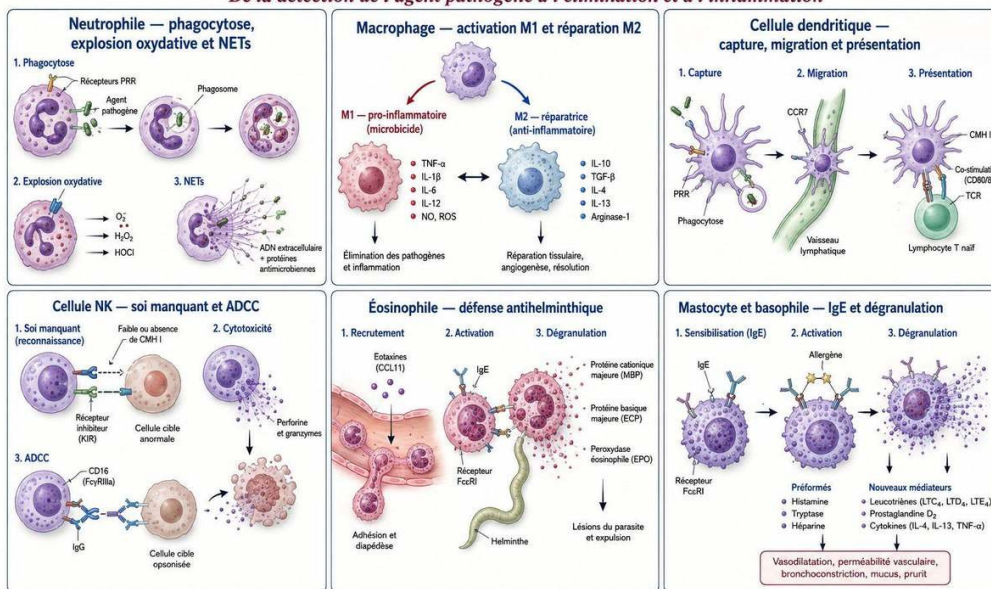


Figure 3.1 – Cellules de l'immunité innée : effecteurs et mécanismes.

Description du mécanisme : Planche pédagogique en français : neutrophile, macrophage, cellule dendritique, cellule NK, éosinophile, mastocyte et basophile. Source : planche originale générée pour cette édition académique ; validation scientifique et éditoriale requise avant publication.

3.2.1 Les neutrophiles

Le recrutement commence par la margination, le roulement endothélial, l'adhésion puis la diapédèse, guidés notamment par les chimiokines et le gradient de C5a. Après reconnaissance via les PRR ou les opsonines, le phagosome fusionne avec les granules. La NADPH oxydase produit des espèces réactives de l'oxygène, tandis que la myéloperoxydase contribue à l'activité microbicide.

Les NETs peuvent immobiliser des microorganismes, mais leur excès favorise l'atteinte tissulaire et la thrombose. Une neutropénie fébrile constitue donc une

urgence clinique : le pharmacien doit repérer la fièvre, les traitements myélotoxiques et la nécessité d'une orientation immédiate. Le panneau « Neutrophile » de la planche de l'immunité innée relie ces étapes aux effecteurs cellulaires.

La figure 3.2 détaille, dans l'ordre, le recrutement vasculaire, la phagocytose, l'activité microbicide et la formation de NETs ; elle complète la planche-synthèse des cellules innées sans la dupliquer.

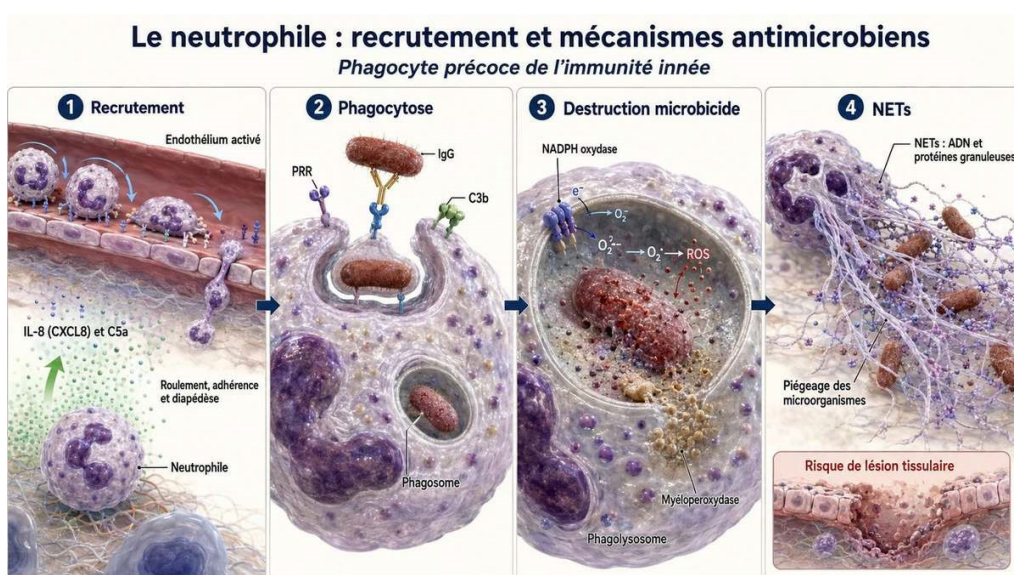


Figure 3.2 – Le neutrophile : recrutement et mécanismes antimicrobiens.

Les neutrophiles sont les leucocytes les plus abondants (50–70 %) et les premiers recrutés. Leur durée de vie est courte, compensée par une production continue ($\sim 10^{11}$ /jour). Mécanismes : phagocytose, dégranulation, burst oxydatif (NADPH oxydase) et NET. Le déficit en NADPH oxydase cause la maladie granulomateuse chronique.

3.2.2 Les macrophages

Les macrophages adaptent leur programme fonctionnel au microenvironnement. Un phénotype M1, activé notamment par les signaux microbiens et l'IFN γ , participe à l'élimination des pathogènes par les cytokines pro-inflammatoires, le NO et les espèces réactives. Un phénotype de réparation, souvent désigné M2, favorise la résolution, l'angiogenèse et le remodelage tissulaire.

Cette polarisation est un continuum et non une opposition rigide. Elle aide à comprendre la persistance d'une inflammation, la réparation d'une plaie ou l'environnement de certaines tumeurs. Le panneau « Macrophage » de la planche de l'immunité innée compare les deux orientations fonctionnelles.

Les macrophages sont des phagocytes résidant dans les tissus (cellules de Kupffer, microglie, macrophages alvéolaires). Ils phagocytent, présentent l'antigène (CMH II) et sécrètent des cytokines. Activation M1 (IFN γ /LPS) pro-inflammatoire ; activation M2 (IL γ 4/IL γ 13) anti-inflammatoire et réparatrice (TAM dans les tumeurs).

La figure 3.3 compare deux programmes fonctionnels de macrophages, à comprendre comme les pôles d'un continuum modulé par le microenvironnement.

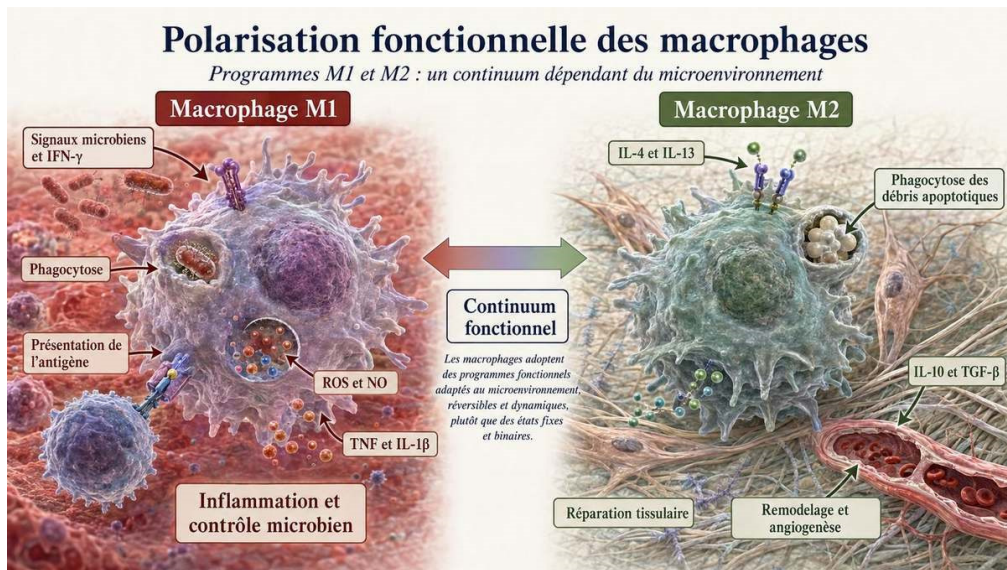


Figure 3.3 – Polarisation fonctionnelle des macrophages : programmes M1 et M2.

3.2.3 Les cellules dendritiques

Dans les tissus, les cellules dendritiques immatures captent l'antigène par phagocytose, endocytose ou macropinocytose. Après maturation, elles augmentent l'expression du CMH, des molécules co-stimulatrices et de CCR7, puis migrent vers le ganglion lymphatique drainant. Elles y associent peptide et CMH au TCR du lymphocyte T naïf.

La réponse T dépend de trois signaux : reconnaissance du peptide-CMH, co-stimulation et cytokines orientant la différenciation. Le panneau « Cellule dendritique » de la planche de l'immunité innée visualise ce passage entre tissu périphérique et organe lymphoïde secondaire.

La figure 3.4 distingue la cellule dendritique immature, spécialisée dans la capture, de la cellule mature, spécialisée dans l'activation des lymphocytes T naïfs.

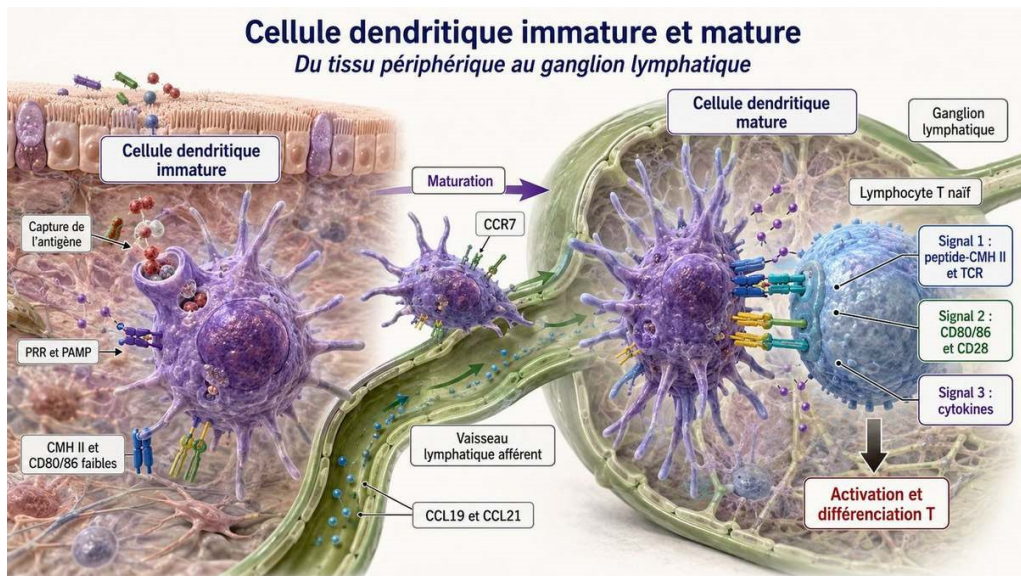


Figure 3.4 – Cellule dendritique immature et mature : de la capture antigénique à l’activation T.

Les cellules dendritiques sont les CPA les plus puissantes et les seules à activer les lymphocytes T naïfs, offrant les signaux 1 (TCR+peptide:CMH), 2 (CD28–CD80/86) et 3 (cytokines).

3.2.4 Les cellules Natural Killer (NK)

Les cellules NK intègrent des signaux inhibiteurs et activateurs. Une cellule saine exprimant normalement le CMH I active les récepteurs inhibiteurs ; une diminution de CMH I, fréquente lors de certaines infections virales ou transformations tumorales, rompt cet équilibre. La cytotoxicité repose sur la perforine, les granzymes et, selon le contexte, la voie Fas-FasL.

L’ADCC est déclenchée lorsqu’une cellule NK reconnaît, via CD16, une cellule recouverte d’IgG. Ce mécanisme explique une part de l’activité de certains anticorps thérapeutiques. Le panneau « Cellule NK » de la planche de l’immunité innée distingue explicitement le soi manquant de l’ADCC.

La figure 3.5 présente le rôle de sécurité du CMH I normal, l'activation face au soi manquant et la cytotoxicité dépendante des anticorps.

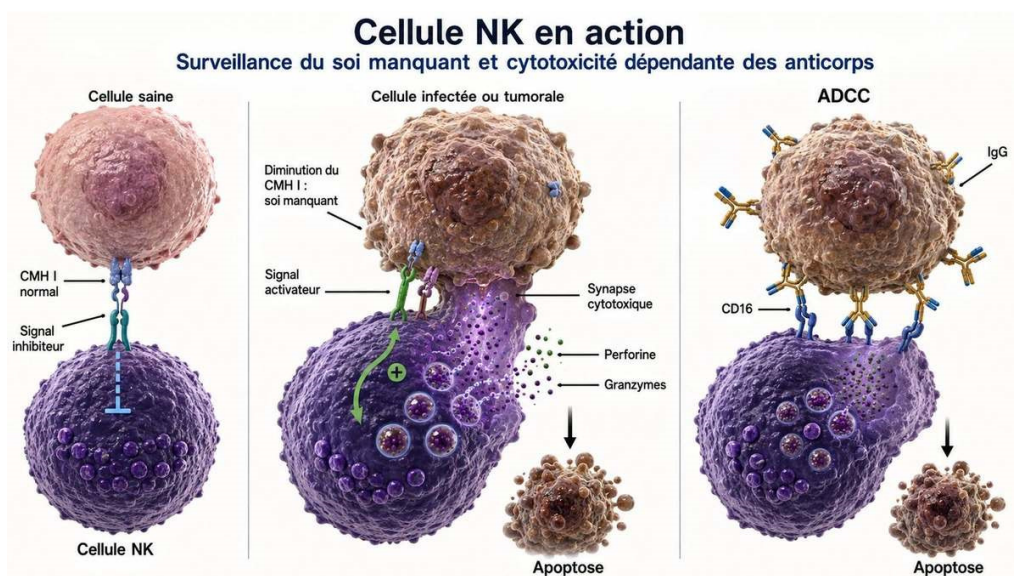


Figure 3.5 – Cellule NK en action : soi manquant et ADCC.

Les cellules NK (5–15 % des lymphocytes) reconnaissent les cibles par le mécanisme du « soi manquant (missing self) » (perte du CMH I) et tuent par perforine/granzymes ou FasL/Fas.

3.2.5 Les éosinophiles

Les éosinophiles sont recrutés par des chimiokines telles que l'éotaxine et activés par l'IL $\square$ 5. Face à un helminthe trop volumineux pour être phagocyté, ils se fixent à sa surface, notamment par des mécanismes dépendants des IgE, puis libèrent des granules contenant protéine basique majeure, protéine cationique et peroxydase éosinophile.

Ces médiateurs sont utiles contre les parasites mais peuvent aussi léser l'épithélium dans l'asthme ou d'autres maladies éosinophiliques. Le panneau

« Éosinophile » de la planche de l'immunité innée met en relation recrutement vasculaire, dégranulation et défense antihelminthique.

Les éosinophiles (1–4 %) combattent les helminthes via des protéines cationiques toxiques (MBP, ECP, EDN), recrutés par l'IL-5 ; impliqués dans l'allergie (asthme, rhinite).

3.2.6 Les basophiles et les mastocytes

Les mastocytes résident dans les tissus, surtout au voisinage des vaisseaux et des muqueuses ; les basophiles circulent dans le sang. Après sensibilisation, les IgE fixées au récepteur FcεRI sont pontées par l'allergène, ce qui déclenche une libération rapide d'histamine et de médiateurs lipidiques, puis une production retardée de cytokines.

Vasodilatation, perméabilité vasculaire, prurit, mucus et bronchoconstriction expliquent la sémiologie des réactions immédiates. Le panneau « Mastocyte et basophile » de la planche de l'immunité innée sert de repère visuel pour l'anaphylaxie et l'hypersensibilité de type I.

La figure 3.6 suit l'activation IgE-dépendante du mastocyte, la libération séquentielle des médiateurs et leurs effets tissulaires immédiats ou retardés.

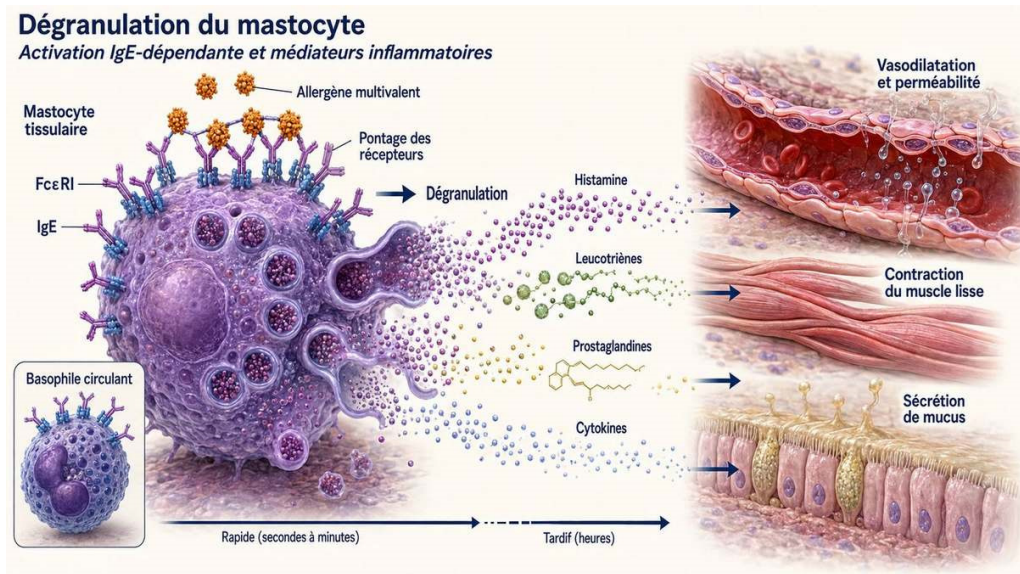


Figure 3.6 – Dégranulation du mastocyte : mécanismes cellulaires et médiateurs.

Les basophiles (rares) et les mastocytes (tissulaires) expriment les FcεRI de haute affinité pour les IgE ; le pontage des IgE déclenche la dégranulation (histamine, leucotriènes, prostaglandines).

3.3 Les cellules de l'immunité adaptative

3.3.1 Les lymphocytes B

Après reconnaissance de l'antigène, le lymphocyte B peut recevoir l'aide d'un lymphocyte T folliculaire dans le centre germinatif. La prolifération clonale y est associée à la maturation d'affinité et à la commutation isotypique : l'anticorps conserve sa spécificité mais acquiert des fonctions effectrices adaptées au contexte.

Les plasmocytes sécrètent des anticorps, tandis que les lymphocytes B mémoire permettent une réponse secondaire rapide. La figure 3.7 situe ces étapes entre activation, centre germinatif et différenciation terminale.

Les lymphocytes B produisent les anticorps. Réponse T-indépendante (IgM) et réponse T-dépendante (aide des Tfh) avec maturation d'affinité et commutation de classe dans le centre germinatif.

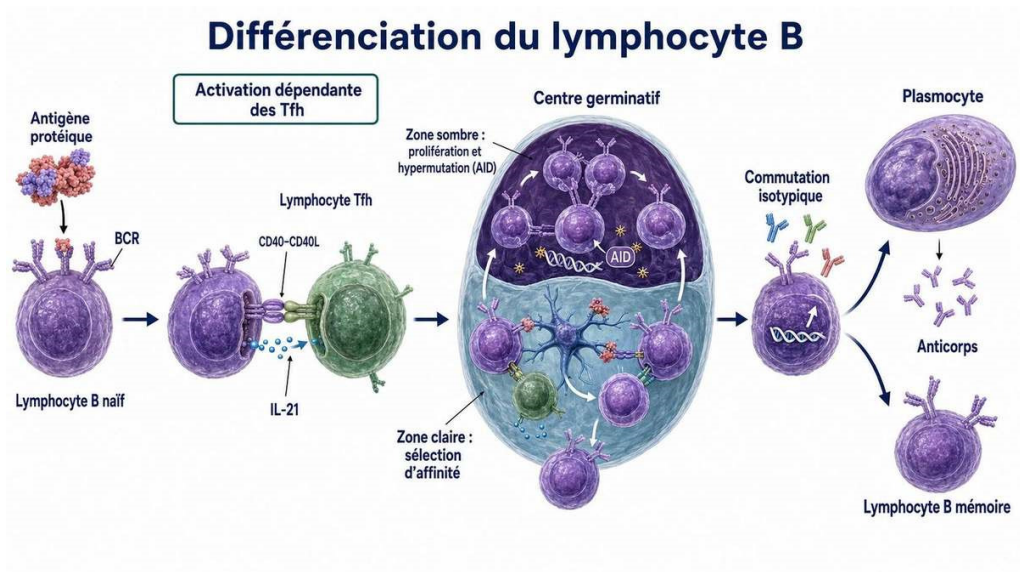


Figure 3.7 – Différenciation du lymphocyte B : activation, centre germinatif et mémoire.

3.3.2 Les lymphocytes T auxiliaires (CD4+)

Les lymphocytes T CD4+ naïfs se différencient sous l'influence des cytokines produites lors de la présentation antigénique. Th1 favorise l'activation des macrophages et la réponse contre les pathogènes intracellulaires ; Th2 soutient la réponse IgE et l'éosinophilie ; Th17 recrute les neutrophiles aux interfaces épithéliales ; Tfh apporte l'aide indispensable à la réponse B du centre germinatif.

Cette spécialisation explique la diversité des réponses protectrices mais aussi certaines pathologies inflammatoires et allergiques. La figure 3.8 présente les principaux axes de différenciation.

Les CD4⁺ coordonnent la réponse adaptative : Th1 (IFN γ), Th2 (IL $\square$ 4/5/13), Th17 (IL $\square$ 17/22), Treg (IL $\square$ 10/TGF $\square$ β).

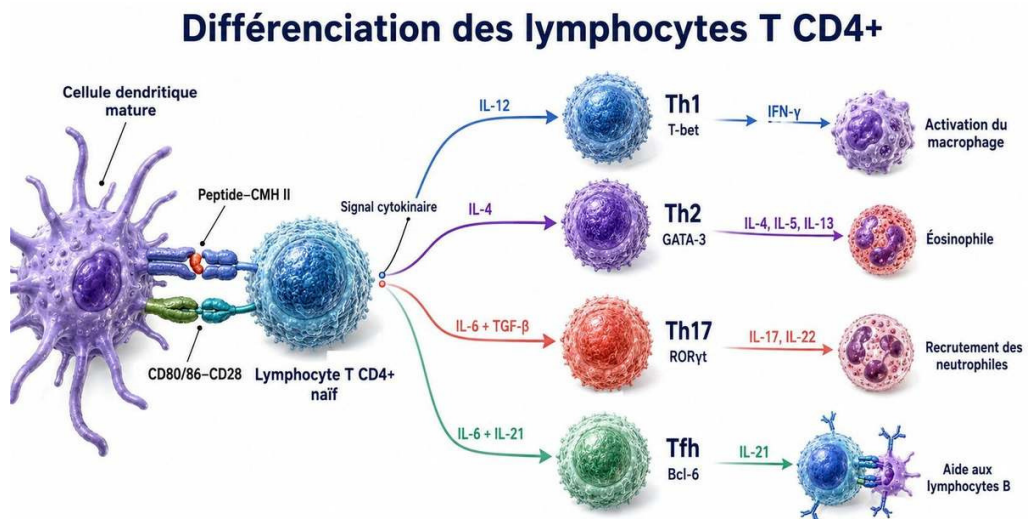


Figure 3.8 – Différenciation des lymphocytes T CD4⁺ : polarisation fonctionnelle.

3.3.3 Les lymphocytes T cytotoxiques (CD8⁺)

Un lymphocyte T CD8⁺ reconnaît un peptide présenté par le CMH I d'une cellule infectée ou tumorale. Après co-stimulation et expansion clonale, il libère perforine et granzymes, qui induisent une mort cellulaire contrôlée ; la voie Fas-FasL peut compléter cet effet.

La persistance de cellules mémoire CD8⁺ améliore la réponse lors d'une nouvelle exposition au même antigène. La figure 3.9 articule reconnaissance CMH I, cytotoxicité et mémoire.

Les CD8⁺ reconnaissent les peptides sur le CMH I et tuent les cellules infectées/tumorales par perforine/granzymes ou Fas/FasL.

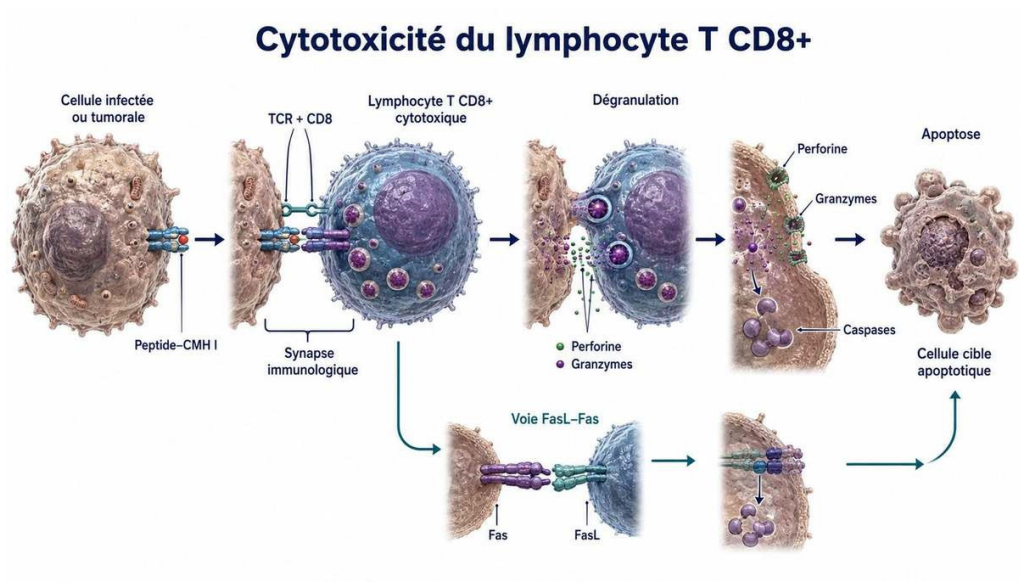


Figure 3.9 – Cytotoxicité du lymphocyte T CD8+ : perforine-granzymes et FasL-Fas.

3.3.4 Les lymphocytes T régulateurs (Treg)

Les Treg expriment notamment FoxP3, CD25 et CTLA-4 et limitent l'activation excessive des lymphocytes effecteurs. Ils utilisent des mécanismes complémentaires : cytokines immunorégulatrices, modulation des cellules présentatrices d'antigène, compétition pour l'IL-2 et contacts inhibiteurs.

Ils sont indispensables à la tolérance périphérique. Un défaut de FoxP3 peut conduire au syndrome IPEX, alors qu'une activité régulatrice excessive peut réduire une réponse antitumorale. Le panneau « Lymphocyte T régulateur » de la planche de l'immunité adaptative résume ces fonctions de contrôle.

Les Treg (CD4+CD25+FoxP3+) maintiennent la tolérance par IL-10/TGF- β /IL-35, CTLA-4 et compétition métabolique (IL-2). Les mutations de FoxP3 causent le syndrome IPEX.

3.4 La formule leucocytaire et sa signification clinique

La formule leucocytaire doit être interprétée avec la numération totale et, surtout, les valeurs absolues. Les pourcentages sont des repères usuels chez l'adulte et varient selon le laboratoire, l'âge, le contexte physiologique et les traitements. Une anomalie isolée doit être confrontée à la clinique et, si nécessaire, confirmée sur un frottis sanguin.

La figure 3.10 présente la répartition habituelle des cinq populations leucocytaires et les principaux contextes cliniques associés à leur augmentation ou à leur diminution.

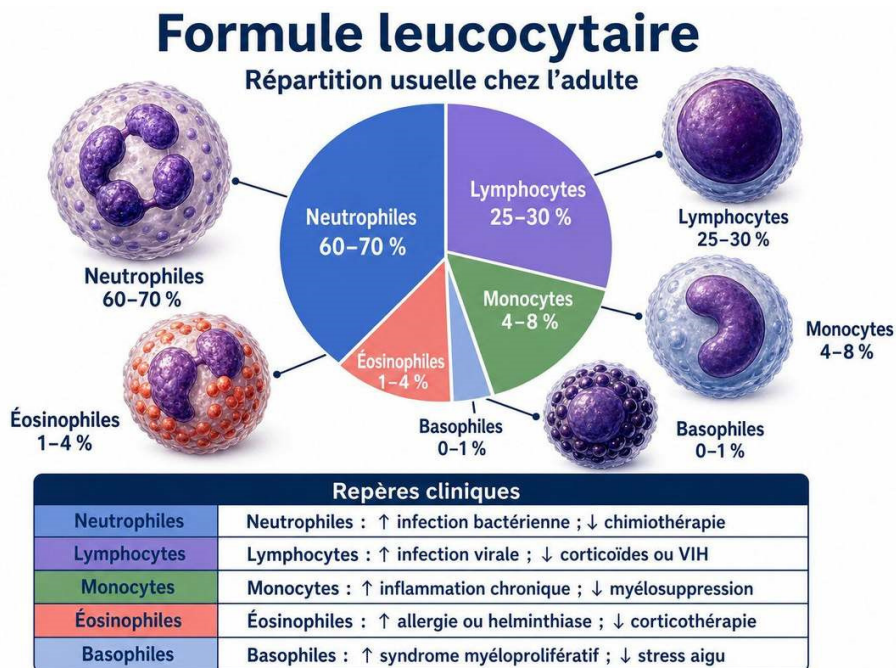


Figure 3.10 – Formule leucocytaire chez l'adulte : répartition et repères cliniques.

3.5 Étude de cas — Neutropénie fébrile post-chimiothérapie

Situation clinique. Une patiente de 55 ans reçoit doxorubicine et cyclophosphamide pour un cancer du sein. Dix jours après la cure, elle présente une température orale à 38,5 °C, une asthénie récente et une numération montrant $0,2 \times 10^9/L$ de neutrophiles. Les hémocultures prélevées à l'admission identifient ensuite *Escherichia coli*.

Interprétation immunologique. Cette patiente a une neutropénie profonde induite par une toxicité médullaire de la chimiothérapie. La disparition transitoire du principal phagocyte circulant réduit la défense contre les bactéries et les champignons ; l'inflammation locale peut être discrète ou absente, alors que le risque de bactériémie et de sepsis est élevé.

Reconnaître l'urgence

Une température orale unique $\geq 38,3$ °C, ou $\geq 38,0$ °C maintenue pendant une heure, associée à un nombre absolu de neutrophiles $< 0,5 \times 10^9/L$ — ou susceptible d'atteindre ce seuil rapidement — définit une neutropénie fébrile dans les repères usuels. La situation ne doit pas être banalisée par l'absence de foyer clinique évident : chez une personne sous traitement anticancéreux myélotoxique, la fièvre doit être considérée comme potentiellement infectieuse jusqu'à preuve du contraire.

Évaluer sans retarder la prise en charge

L'évaluation urgente recherche les signes de sepsis, l'état hémodynamique, les comorbidités, un cathéter, une mucite, une porte d'entrée cutanée ou respiratoire et les traitements récents. La numération formule sanguine, la fonction rénale et hépatique, les prélèvements microbiologiques adaptés et

l'imagerie guidée par les symptômes contribuent à l'orientation ; ces examens ne doivent pas différer le traitement empirique lorsque la suspicion est élevée.

Décision thérapeutique et surveillance

La patiente doit être adressée immédiatement à une structure d'oncologie ou d'urgence capable d'administrer une antibiothérapie probabiliste à large spectre selon le protocole local, idéalement dans l'heure suivant le triage après les prélèvements initiaux lorsque ceux-ci sont réalisables sans délai. Le choix, la voie et l'adaptation secondaire de l'antibiothérapie dépendent de la gravité, des antécédents, de l'épidémiologie locale, de la fonction d'organe et des résultats microbiologiques ; dans ce cas, l'identification d'E. coli permet ensuite une adaptation ciblée. La décision d'utiliser un facteur de croissance hématopoïétique relève de l'équipe d'oncologie et du niveau de risque ; le filgrastim n'est pas une réponse automatique à toute neutropénie fébrile.

Rôle du pharmacien et message de sécurité

Le pharmacien vérifie le schéma et la date de la chimiothérapie, les médicaments myélotoxiques associés, les allergies, les interactions, les doses à ajuster à la fonction rénale et la disponibilité immédiate des anti-infectieux prévus par le protocole. Il documente l'heure de la fièvre, des prélèvements et de la première dose, puis explique au patient qu'une fièvre pendant la période attendue de nadir impose un contact immédiat avec l'équipe de soins, sans automédication antipyrétique qui retarderait l'évaluation. Le message clé est simple : fièvre plus neutropénie profonde constitue une urgence clinique.

3.6 QCM de fin de chapitre

Pour chaque question, cochez la ou les réponse(s) correcte(s) parmi les cinq propositions (une question peut avoir une ou plusieurs bonnes réponses).

Question 1. Concernant les neutrophiles, quelle proposition est exacte ?

- a) Ce sont les leucocytes les plus abondants du sang circulant et la première ligne cellulaire recrutée sur un site infectieux.
- b) Leur durée de vie circulante est de plusieurs mois.
- c) Ils sont incapables de phagocytose.
- d) Ils constituent la principale cellule présentatrice d'antigène aux lymphocytes T naïfs.
- e) Ils appartiennent à la lignée lymphoïde.

Question 2. Concernant la polarisation des macrophages, quelle affirmation est exacte ?

- a) Les macrophages M1 sont pro-inflammatoires alors que les macrophages M2 sont plutôt impliqués dans la réparation tissulaire.
- b) Les macrophages M2 sont exclusivement impliqués dans la destruction des agents pathogènes intracellulaires.
- c) La polarisation macrophagique est un phénomène figé et non réversible.
- d) Seuls les macrophages M1 sont capables de phagocytose.
- e) Les macrophages M1 favorisent la cicatrisation tissulaire au détriment de la réponse antimicrobienne.

Question 3. Parmi les propositions suivantes concernant les cellules dendritiques et les cellules NK, lesquelles sont exactes ?

- a) Les cellules dendritiques sont les seules cellules capables d'activer efficacement un lymphocyte T naïf.
- b) Les cellules NK reconnaissent leurs cibles via un récepteur d'antigène clonal comme les lymphocytes T.
- c) Les cellules NK peuvent détruire une cellule ayant perdu l'expression du CMH de classe I, selon le mécanisme du soi manquant.
- d) Les cellules dendritiques appartiennent exclusivement à l'immunité adaptative.
- e) Les cellules NK nécessitent une sensibilisation antigénique préalable pour exercer leur cytotoxicité.

Question 4. Concernant les lymphocytes T, lesquelles des propositions suivantes sont exactes ?

- a) Les lymphocytes T CD4+ peuvent se différencier en plusieurs sous-populations fonctionnelles, dont Th1, Th2 et Th17.
- b) Les lymphocytes T CD8+ reconnaissent l'antigène présenté par le CMH de classe II.
- c) Les lymphocytes T cytotoxiques CD8+ peuvent détruire des cellules infectées ou tumorales via la voie perforine-granzymes.
- d) Les lymphocytes T régulateurs favorisent l'activation excessive du système immunitaire contre le soi.
- e) Les lymphocytes T CD4+ ne jouent aucun rôle dans l'activation des lymphocytes B.

Question 5. Concernant la formule leucocytaire et le cas de neutropénie fébrile post-chimiothérapie, quelle proposition est exacte ?

- a) Une neutropénie fébrile associe un nombre absolu de neutrophiles abaissé et de la fièvre, ce qui constitue une urgence nécessitant une antibiothérapie probabiliste rapide.
- b) La formule leucocytaire n'a aucun intérêt clinique en pratique pharmaceutique.
- c) La neutropénie post-chimiothérapie est toujours définitive et irréversible.
- d) Un patient neutropénique fébrile peut être pris en charge sans urgence, en ambulatoire strict.
- e) La chimiothérapie est dépourvue de toxicité médullaire.

Solutions

Question 1 — Réponse correcte : a. *Les neutrophiles, cellules myéloïdes à durée de vie courte, dominent la formule leucocytaire et sont recrutés en premier sur un foyer infectieux.*

Question 2 — Réponse correcte : a. *La dichotomie M1 (pro-inflammatoire, microbicide) / M2 (réparation, résolution) illustre la plasticité fonctionnelle du macrophage.*

Question 3 — Réponses correctes : a, c. *Les cellules dendritiques sont les activatrices privilégiées du lymphocyte T naïf ; les NK, cellules innées, tuent par le mécanisme du soi manquant sans sensibilisation préalable.*

Question 4 — Réponses correctes : a, c. *Les CD4+ se polarisent en Th1/Th2/Th17 (entre autres) et les CD8+ tuent via perforine-granzymes après restriction au CMH de classe I.*

Question 5 — Réponse correcte : a. *La neutropénie fébrile post-chimiothérapie est une urgence oncologique classique nécessitant une prise en charge antibiotique rapide.*

4. L'immunité innée — composants et mécanismes

Objectifs d'apprentissage

- i. décrire les barrières et les effecteurs de l'immunité innée ;
- ii. ordonner les étapes de la phagocytose et de l'inflammation ;
- iii. relier les déficits de l'immunité innée à la susceptibilité infectieuse.

4.1 Caractéristiques générales

L'immunité innée est la première ligne de défense, rapide (minutes à heures), non spécifique, sans mémoire. Composants : barrières, cellules (phagocytes, NK) et molécules (complément, cytokines, interférons). Elle détecte les pathogènes par les PRR reconnaissant les PAMP (LPS, peptidoglycane, ARN double brin, ADN CpG).

4.2 Barrières physiques, chimiques et biologiques

Les barrières de l'immunité innée constituent une première ligne de défense avant l'intervention des cellules et des molécules effectrices. Elles limitent l'entrée, la survie et l'implantation des microorganismes par des mécanismes physiques, chimiques et biologiques complémentaires.

4.2.1 Barrières physiques

La peau forme une surface continue dont la couche cornée riche en kératine résiste aux contraintes mécaniques, limite l'accès aux tissus profonds et se renouvelle en permanence. Les jonctions serrées entre cellules épithéliales réduisent le passage paracellulaire des agents infectieux ; la desquamation participe à leur élimination.

Les muqueuses constituent une barrière dynamique. Dans les voies respiratoires, le mucus piège les particules et les microorganismes, puis la clairance ciliaire les dirige vers le pharynx où ils sont éliminés. Toute altération de ces mécanismes, par exemple lors d'une brûlure, d'une plaie ou d'une dyskinésie ciliaire, augmente le risque infectieux.

Le repère visuel de la figure 4.1 détaille la complémentarité entre peau, mucus et clairance ciliaire.

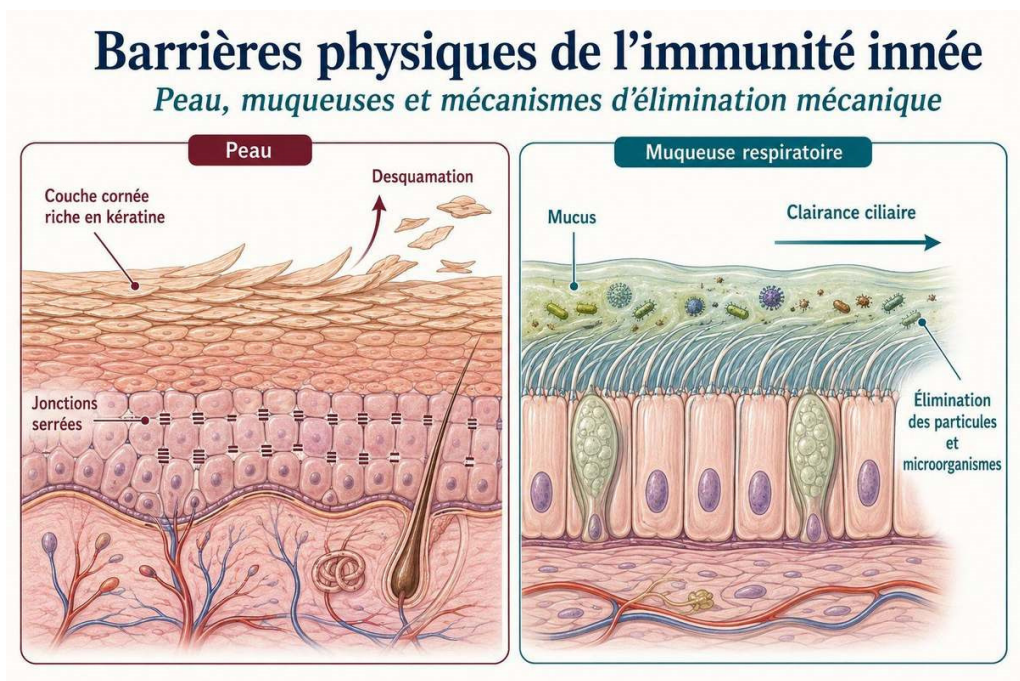


Figure 4.1 – Barrières physiques de l'immunité innée : peau et muqueuses.

4.2.2 Barrières chimiques

Les barrières chimiques créent des milieux défavorables aux microorganismes ou agissent directement sur leurs structures. Le pH acide gastrique inactive de nombreux agents ingérés ; l'acidité cutanée et les sécrétions locales complètent cette protection, sans rendre l'organisme stérile.

Le lysozyme hydrolyse le peptidoglycane de la paroi bactérienne, tandis que les défensines perturbent les membranes microbiennes. La lactoferrine séquestre le fer libre et restreint ainsi une ressource nécessaire à la croissance de nombreux microbes. Ces mécanismes agissent en synergie avec les autres composantes de l'immunité innée.

Le repère visuel de la figure 4.2 compare les cibles et les mécanismes de ces principales molécules antimicrobiennes.

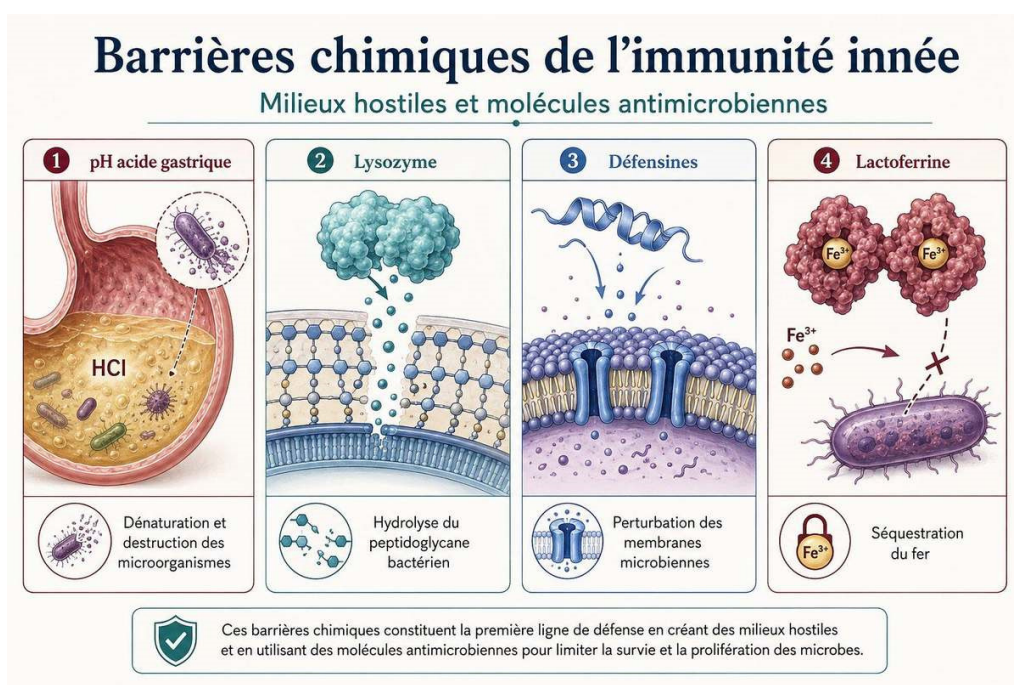


Figure 4.2 – Barrières chimiques de l'immunité innée : milieux hostiles et molécules antimicrobiennes.

4.2.3 Barrières biologiques

Le microbiote normal participe activement à la résistance à la colonisation. Les microorganismes commensaux occupent les niches écologiques, consomment des nutriments disponibles et limitent l'adhésion ou la multiplication des

pathogènes. Ils peuvent également produire des métabolites et des substances antimicrobiennes.

Au niveau muqueux, le microbiote contribue à l'intégrité épithéliale et au dialogue avec les cellules immunitaires. Une dysbiose peut diminuer ces fonctions protectrices et favoriser l'inflammation ou la colonisation par des microorganismes opportunistes. Le microbiote est donc un écosystème protecteur, dont l'équilibre doit être préservé lors de l'usage des anti-infectieux.

Le repère visuel de la figure 4.3 oppose l'écosystème commensal protecteur à la dysbiose et à la colonisation pathogène.

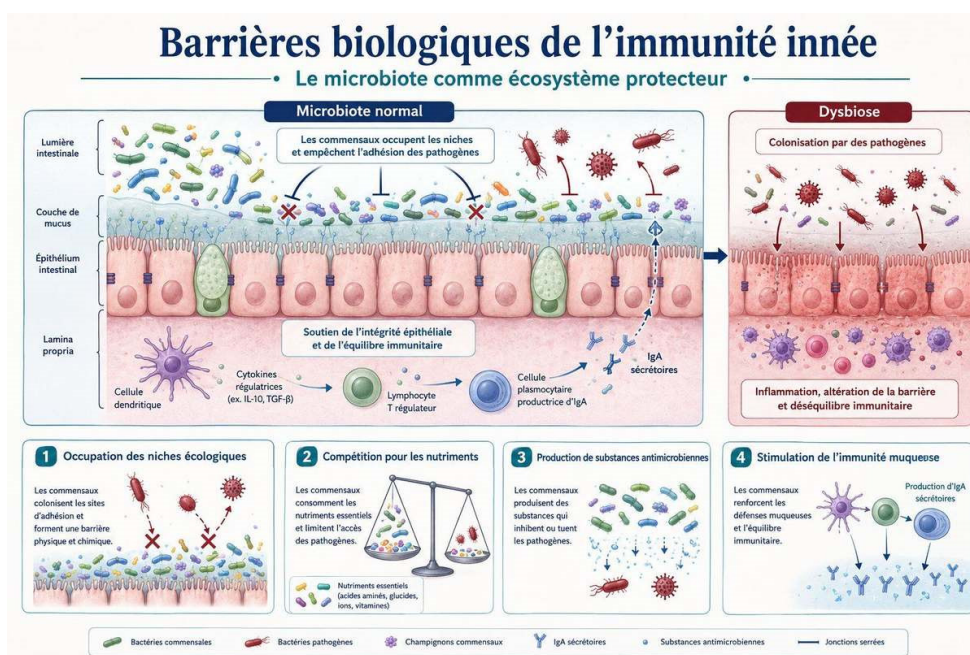


Figure 4.3 – Barrières biologiques de l'immunité innée : le microbiote comme écosystème protecteur.

4.3 Mécanismes cellulaires

4.3.1 La phagocytose

La phagocytose est un mécanisme effecteur de l'immunité innée par lequel les neutrophiles, les macrophages et certaines cellules dendritiques internalisent des particules de grande taille, notamment des microorganismes et des débris cellulaires. Elle associe le recrutement du phagocyte, la reconnaissance de la cible, son ingestion, la maturation du phagosome et l'action coordonnée de mécanismes microbicides.

Recrutement, reconnaissance et adhérence

Le chimiotactisme oriente les phagocytes vers le foyer infectieux selon des gradients de médiateurs, dont l'IL α 8 (CXCL8), le fragment C5a du complément et des produits bactériens. Après roulement, adhérence à l'endothélium et diapédèse, les cellules atteignent le tissu lésé. La reconnaissance directe mobilise des récepteurs de reconnaissance de motifs (PRR), alors que la reconnaissance indirecte est renforcée par l'opsonisation : les IgG sont détectées par les récepteurs Fc γ et les fragments C3b/iC3b par les récepteurs du complément.

Cette étape conditionne l'efficacité de l'ingestion. Elle permet d'augmenter l'adhérence de la particule à la membrane, de regrouper les récepteurs et d'activer le cytosquelette d'actine. L'opsonisation ne remplace donc pas les PRR ; elle complète la détection innée et est particulièrement utile lorsque la capsule ou d'autres structures microbiennes limitent la reconnaissance directe. La figure 4.4 réunit ces étapes et leurs effecteurs.

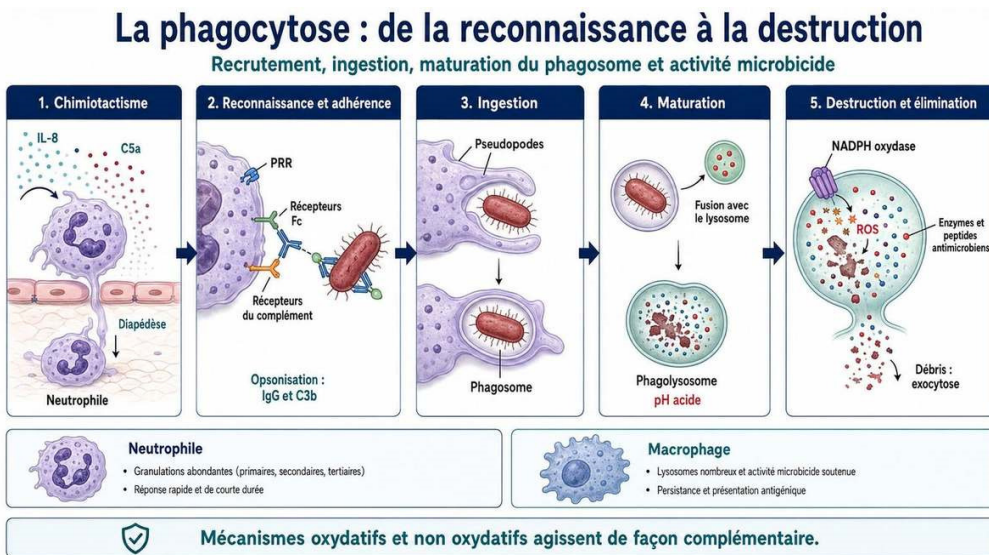


Figure 4.4 – La phagocytose : recrutement, ingestion, maturation et activité microbicide.

Description du mécanisme : Planche pédagogique en français : chimiotactisme, opsonisation, phagosome, phagolysosome, NADPH oxydase, mécanismes oxydatifs et non oxydatifs. Source : planche originale générée pour cette édition académique ; validation scientifique et éditoriale requise avant publication.

Ingestion et maturation du phagosome

L'engagement des récepteurs déclenche l'émission de pseudopodes qui entourent la cible et ferment une vésicule intracellulaire, le phagosome. Celui-ci n'est pas un compartiment statique : il acquiert progressivement des protéines de maturation, s'acidifie grâce aux pompes à protons et fusionne avec des granules ou des lysosomes. Le phagolysosome qui en résulte concentre les effecteurs nécessaires à la dégradation de la cible.

La maturation varie selon la cellule et la nature du microorganisme. Les neutrophiles répondent rapidement grâce à leurs granules, tandis que les

macrophages assurent une activité plus durable et contribuent à l'élimination des débris. Certains pathogènes intracellulaires peuvent toutefois perturber la fusion phagosome-lysosome ou la maturation du compartiment, ce qui illustre l'importance de ces étapes dans l'évasion immunitaire.

Destruction microbicide et devenir du matériel ingéré

La destruction repose sur des mécanismes oxydatifs et non oxydatifs. L'assemblage de la NADPH oxydase sur la membrane phagosome produit l'anion superoxyde et d'autres espèces réactives de l'oxygène (ROS). Dans les neutrophiles, la myéloperoxydase utilise notamment le peroxyde d'hydrogène pour générer des oxydants très microbicides. En parallèle, l'acidification, les hydrolases lysosomales, le lysozyme, les protéases et les peptides antimicrobiens altèrent les enveloppes et les constituants du microorganisme.

Une fois la cible dégradée, les produits peuvent être recyclés, éliminés ou, pour les éléments non dégradables, expulsés de manière contrôlée. L'exocytose ne doit pas être confondue avec une étape universelle de la phagocytose : la libération extracellulaire de contenu granulaire peut contribuer à la défense, mais aussi léser les tissus si elle est excessive.

Conséquences cliniques

Le déficit de la NADPH oxydase est responsable de la maladie granulomateuse chronique. La diminution de la production de ROS favorise des infections sévères ou récidivantes par des microorganismes catalase-positifs, notamment *Staphylococcus aureus*, *Serratia*, *Burkholderia*, *Nocardia* et *Aspergillus*. Cette situation relie directement un défaut moléculaire de l'activité microbicide à un phénotype infectieux et justifie une prise en charge spécialisée.

De la phagocytose à l'apprêtement antigénique

La phagocytose fournit des antigènes exogènes aux cellules dendritiques et aux macrophages, mais la présentation antigénique est une fonction spécialisée, distincte de l'ingestion et de la destruction. Les détails essentiels — CMH I et CMH II, apprêtement, co-stimulation et rôle des lymphocytes T — sont traités dans le sous-chapitre 5.4 afin d'éviter une duplication et de les replacer dans le cadre de l'immunité adaptative.

4.3.2 L'inflammation

L'inflammation aiguë est une réponse coordonnée de l'immunité innée déclenchée par une infection, une lésion tissulaire ou une nécrose. Les PAMP microbiens et les signaux de dommage tissulaire (DAMP) activent des récepteurs de reconnaissance sur les macrophages, les mastocytes, les cellules dendritiques et l'endothélium. L'objectif immédiat est de contenir l'agression, de recruter des effecteurs et de créer les conditions d'une réparation contrôlée.

Déclenchement et réponse vasculaire

Les cellules sentinelles libèrent rapidement des médiateurs préformés ou néosynthétisés. L'histamine, principalement issue des mastocytes, entraîne une vasodilatation et une augmentation précoce de la perméabilité vasculaire. Les prostaglandines, notamment PGE₂, participent à la vasodilatation, à la douleur et à la fièvre ; les leucotriènes favorisent la perméabilité, le recrutement cellulaire et, selon leur nature, la contraction du muscle lisse. La bradykinine contribue également à la douleur et à la fuite plasmatique.

Les cytokines TNF α et IL β 1 activent l'endothélium, tandis que l'IL β 6 contribue à la réponse de phase aiguë hépatique. Cette activation induit une augmentation locale du débit sanguin et le passage de liquide, de protéines plasmatiques et parfois de fibrinogène vers le tissu. L'exsudat dilue les

substances nocives et apporte des molécules de défense, mais son accumulation explique l'œdème inflammatoire.

La figure 4.5 suit au niveau tissulaire la détection de l'agression, la réponse vasculaire, le recrutement des neutrophiles et les principaux médiateurs qui relient ces étapes.

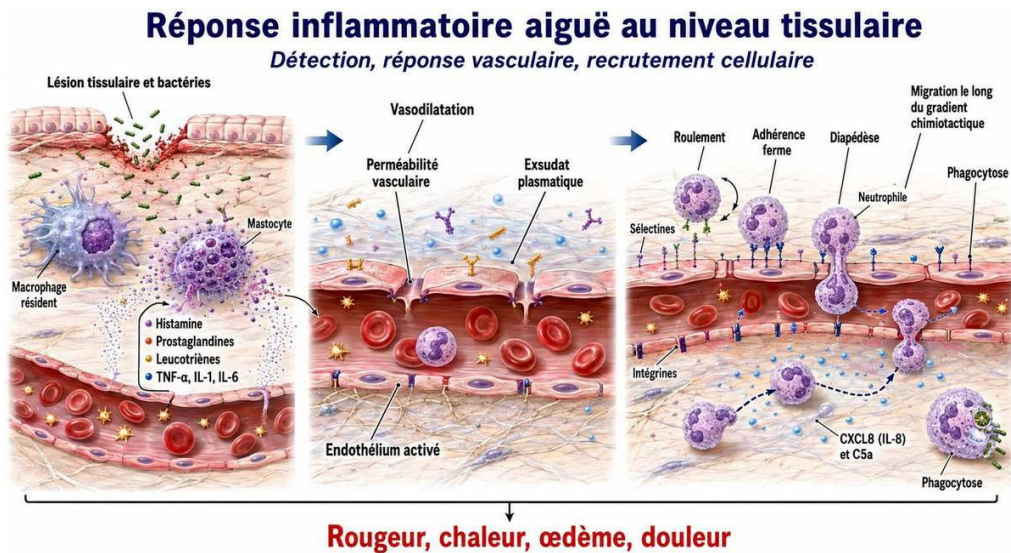


Figure 4.5 – Réponse inflammatoire aiguë au niveau tissulaire : médiateurs et recrutement cellulaire.

Recrutement leucocytaire et amplification locale

Le recrutement des neutrophiles dépend d'une succession d'interactions avec l'endothélium activé. Les sélectines permettent le roulement ; les chimiokines, en particulier CXCL8 (IL-8), activent ensuite les intégrines leucocytaires telles que LFA-1 et Mac-1, qui assurent l'adhérence ferme aux molécules endothéliales ICAM-1. Le leucocyte franchit alors l'endothélium par diapédèse et migre dans le tissu selon un gradient de chimiokines, de C5a et de produits bactériens.

Les fragments C3a et C5a du complément, appelés anaphylatoxines, renforcent les effets vasculaires et le recrutement cellulaire. C5a est un puissant facteur chimiotactique pour les neutrophiles. Les cellules recrutées phagocytent ensuite les microorganismes et les débris ; elles peuvent aussi libérer des ROS, des enzymes et des cytokines qui amplifient utilement la réponse, mais deviennent délétères si leur production est excessive ou prolongée.

Médiateurs de l'inflammation et conséquences fonctionnelles

Les médiateurs n'ont pas une action interchangeable. L'histamine agit vite et surtout sur les vaisseaux ; les prostaglandines expliquent une part de la douleur et de la fièvre ; les leucotriènes renforcent l'œdème et le recrutement ; $\text{TNF-}\alpha$, IL-1 et IL-6 relient le foyer local aux manifestations systémiques ; CXCL8 et C5a guident les neutrophiles. Cette complémentarité explique que la réaction inflammatoire soit à la fois vasculaire, cellulaire et systémique.

Les signes cardinaux sont la traduction clinique de ces mécanismes : la rougeur et la chaleur reflètent la vasodilatation, l'œdème résulte de l'exsudation, la douleur est favorisée par la pression tissulaire et par des médiateurs comme les prostaglandines et la bradykinine. La perte de fonction apparaît lorsque l'œdème, la douleur ou les lésions locales limitent l'activité de l'organe ou de l'articulation atteinte.

Résolution et chronicisation

Une inflammation aiguë efficace se résout après l'élimination de l'agent causal. Les neutrophiles apoptotiques sont éliminés par efférocytose par les macrophages, tandis que les médiateurs pro-résolutifs, notamment lipoxines, résolvines et protectines, limitent l'arrivée de nouveaux leucocytes et favorisent la réparation. L' IL-10 et le $\text{TGF-}\beta$ contribuent à ce retour vers l'homéostasie.

Lorsque la cause persiste ou que les mécanismes de régulation échouent, l'inflammation devient chronique. La persistance de macrophages, de lymphocytes et de médiateurs pro-inflammatoires peut alors provoquer destruction tissulaire, angiogenèse pathologique et fibrose. Cette évolution est observée, selon des mécanismes spécifiques, dans des infections persistantes, des maladies auto-immunes et certaines pathologies inflammatoires chroniques.

4.3.3 Les cellules Natural Killer (NK) – mécanisme du « soi manquant (missing self) »

Les cellules NK sont des lymphocytes de l'immunité innée, sans TCR réarrangé. Leur mode de reconnaissance est basé sur l'équilibre entre signaux **inhibiteurs** et **activateurs**.

Les récepteurs inhibiteurs (KIR chez l'homme, Ly49 chez la souris, CD94/NKG2A) reconnaissent les molécules de **CMH de classe I** du soi et possèdent des motifs ITIM qui bloquent l'activation.

Les récepteurs activateurs (NKG2D, NCR : NKp30, NKp44, NKp46) reconnaissent des **molécules de stress** (MICA, MICB) exprimées à la surface des cellules anormales (infection virale, transformation maligne).

Principe du soi manquant (missing self) :

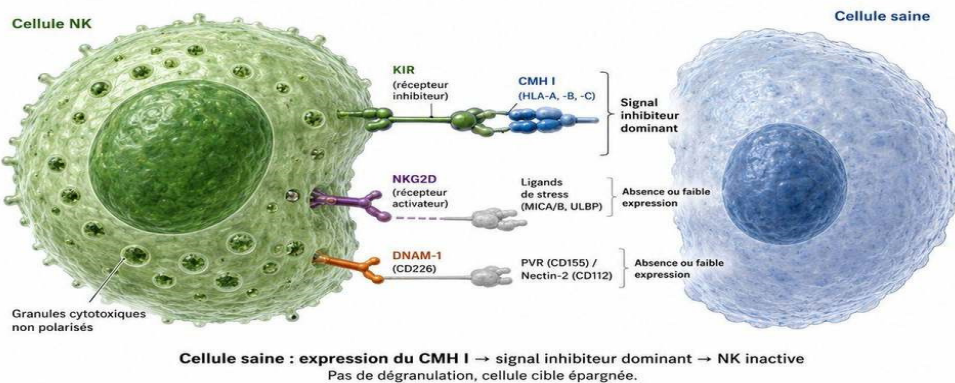
Si une cellule exprime normalement le CMH I, le signal inhibiteur domine → NK inactive.

Si une cellule perd l'expression du CMH I (fréquent lors d'infection virale ou de cancer), le signal inhibiteur disparaît, les signaux activateurs deviennent prédominants → NK activée.

Mécanisme de destruction : les cellules NK activées libèrent des granules contenant de la **perforine** (forme des pores dans la membrane de la cellule cible) et des **granzymes** (pénètrent par les pores et activent les caspases, déclenchant l'apoptose). Les NK peuvent également induire l'apoptose via FasL/Fas.

Rôle des cytokines : les NK sécrètent de l' $\text{IFN-}\gamma$ (active les macrophages) et du $\text{TNF-}\alpha$ (amplifie l'inflammation). La figure 4.6 schématise l'activation des cellules NK par l'absence de CMH I.

1. CELLULE SAINE : NK INACTIVE



2. CELLULE TUMORALE : NK ACTIVÉE

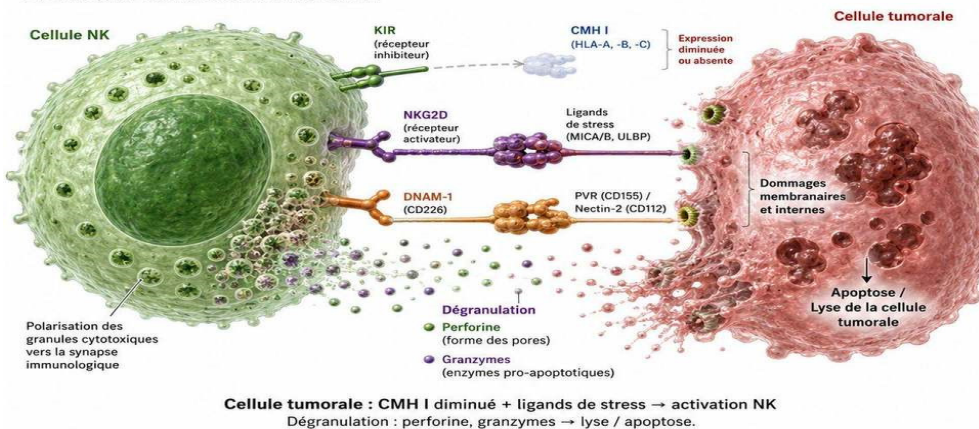


Figure 4.6 – Mécanisme du soi manquant (missing self)

4.3.4 Les NETs (pièges extracellulaires des neutrophiles)

Les NETs (*Neutrophil Extracellular Traps*) sont des structures de chromatine (ADN) libérées par les neutrophiles activés. Ces fibres d'ADN sont chargées de protéines antimicrobiennes (histones, élastase, myéloperoxydase, défensines, cathélicidines). Les NETs forment des réseaux qui capturent et immobilisent les bactéries et les champignons, limitant leur dissémination et facilitant leur élimination.

La formation des NETs (NETose) est un processus actif distinct de l'apoptose et de la nécrose, déclenché par des stimuli tels que LPS, cytokines (IL-8), ou la fixation d'agents pathogènes. Une formation excessive de NETs peut contribuer à l'inflammation et aux lésions tissulaires dans certaines maladies (lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde, vascularite associée aux ANCA, sepsis sévère). La figure 4.7 montre un neutrophile libérant un piège extracellulaire (NET).

NETs – Pièges extracellulaires des neutrophiles

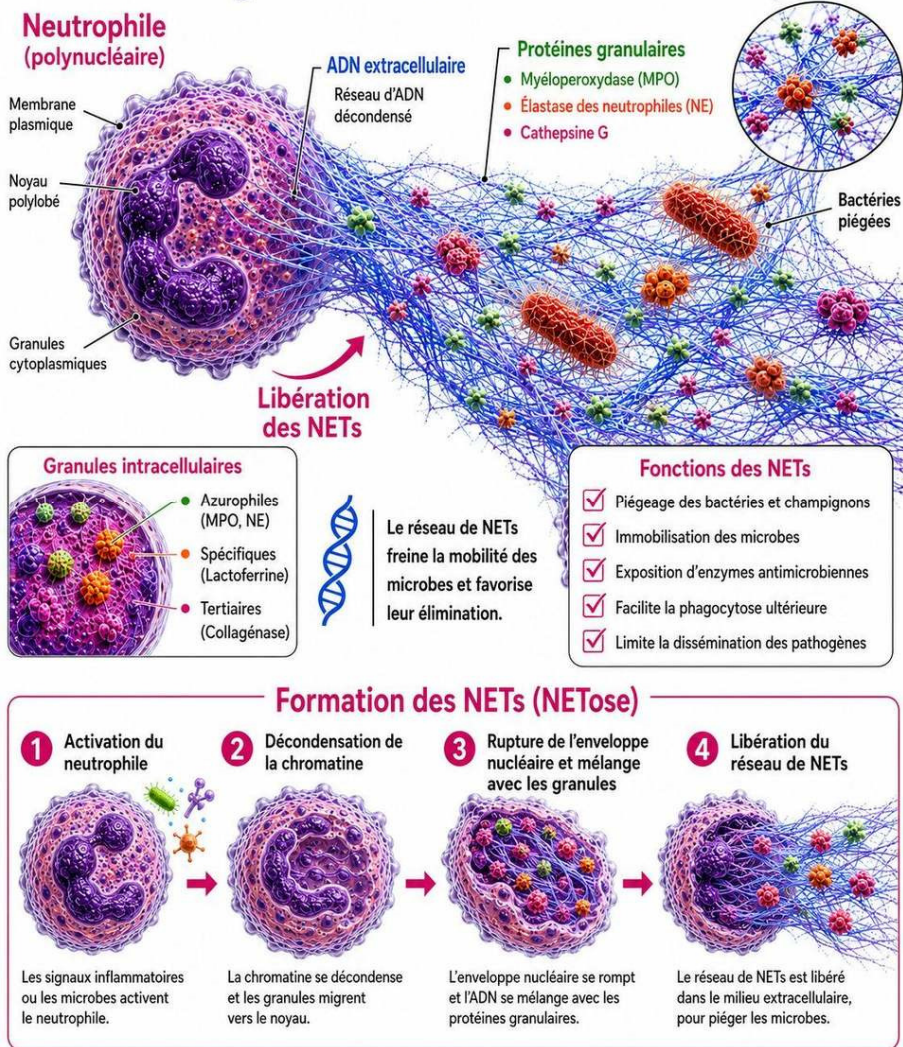


Figure 4.7 – Formation des NETs

4.4 Mécanismes humoraux

Les mécanismes humoraux de l'immunité innée reposent sur des médiateurs solubles et sur des systèmes de détection qui coordonnent l'inflammation, l'opsonisation et la défense antivirale. Ils n'agissent pas isolément : les signaux

issus des PRR orientent la production de cytokines, l'activation du complément et le recrutement des effecteurs cellulaires.

4.4.1 Les récepteurs de reconnaissance de motifs (PRR)

Les PRR (*Pattern Recognition Receptors*) reconnaissent les **PAMP**. Exemples de PAMP : LPS, peptidoglycane, acide teichoïque, flagelline, ARN viral double brin, ARN simple brin viral, ADN bactérien non méthylé (séquences CpG), β -glucanes fongiques.

Les récepteurs de reconnaissance de motifs (PRR) détectent des structures microbiennes conservées, les PAMP, qui sont absentes ou rares chez l'hôte. Ils peuvent aussi répondre à des signaux de danger libérés par des cellules lésées, appelés DAMP. Cette distinction permet de comprendre qu'une inflammation peut être déclenchée par une infection, mais aussi par une nécrose ou une lésion tissulaire stérile.

La localisation des PRR détermine les molécules qu'ils rencontrent : les TLR membranaires surveillent surtout l'extérieur de la cellule, les TLR endosomaux analysent les acides nucléiques internalisés et les capteurs cytosoliques détectent une infection déjà engagée dans la cellule. Leur signalisation active NF- κ B et les facteurs IRF, induisant cytokines, chimiokines et interférons de type I. Une activation excessive ou persistante peut toutefois contribuer à l'inflammation pathologique.

Localisation des PRR :

Membrane cellulaire : TLR2, TLR4, TLR5, TLR6.

Endosomes : TLR3 (ARNdb), TLR7/8 (ARNsb), TLR9 (ADN CpG).

Cytoplasme : NLR (NOD-like receptors), RLR (RIG-I-like receptors), récepteurs de l'ADN cytosolique (cGAS, STING, AIM2).

TLR (*Toll-like receptors*) :

TLR4 (LPS + MD2 + CD14) ; TLR5 (flagelline) ; TLR2 associé à TLR1 ou TLR6 (lipopeptides, peptidoglycane) ; TLR3 (ARNdb) ; TLR7/8 (ARNsb) ; TLR9 (CpG). L'activation des TLR aboutit aux facteurs de transcription NF- κ B et IRF3/IRF7 $\rightarrow$ production de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-12) et d'interférons (IFN- α/β).

NLR (*NOD-like receptors*) :

NOD1 (iE-DAP) ; NOD2 (muramyl dipeptide). Certains NLR (NLRP1, NLRP3, NLRC4) forment des complexes multiprotéiques appelés **inflammasomes**. L'inflammasome active la caspase-1, qui clive les précurseurs de l'IL-1 β et de l'IL-18 en leurs formes matures, et peut déclencher une forme de mort cellulaire inflammatoire appelée **pyroptose**.

RLR (*RIG-I-like receptors*) :

RIG-I (reconnaît les ARN viraux courts avec un triphosphate en 5') et MDA5 (reconnaît l'ARN double brin long). Leur activation conduit à la production d'interférons de type I via IRF3/IRF7.

La figure 4.8 situe les différents récepteurs de l'immunité innée dans la cellule.

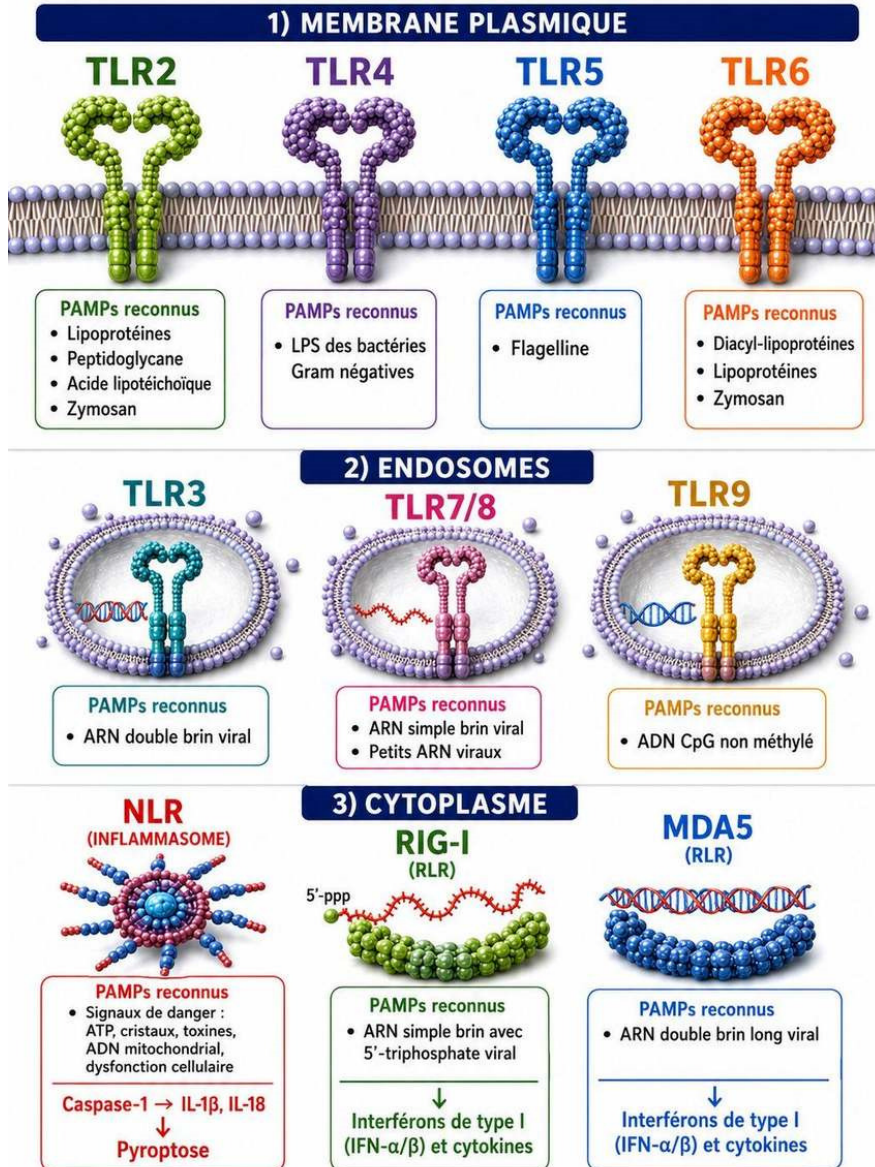


Figure 4.8 – Localisation des PRR

4.4.2 Le système du complément : voies d'activation et fonctions effectrices

Le **système du complément** est une cascade protéique composée de plus de 30 protéines plasmatiques, produites par le foie, circulant sous forme inactive (zymogènes). L'activation se fait en cascade avec amplification.

Le complément constitue un pont entre reconnaissance et élimination. Le dépôt de C3b sur une surface microbienne marque cette cible pour les phagocytes, tandis que C3a et C5a favorisent la vasodilatation, la perméabilité vasculaire et le recrutement leucocytaire. L'effet final dépend donc de l'équilibre entre amplification utile et contrôle par les protéines régulatrices de l'hôte.

Les déficits du complément illustrent cette fonction : un déficit précoce en C3 favorise les infections à bactéries encapsulées, alors qu'un déficit des composants terminaux C5 à C9 augmente particulièrement la susceptibilité aux infections à *Neisseria*. Ces associations sont des repères de raisonnement clinique et non des diagnostics à poser sur la seule formule sanguine.

La voie alternative et la voie des lectines relèvent de l'immunité innée, car elles reconnaissent directement des motifs microbiens ou s'amorcent à leur surface. La voie classique appartient au lien entre immunité adaptative et effecteurs innés : elle est déclenchée par des IgM ou des IgG liées à un antigène et aboutit aux mêmes étapes terminales. Les trois voies convergent donc vers l'opsonisation, l'inflammation et, selon la cible, la lyse par le complexe d'attaque membranaire.

Voie alternative :

Activée spontanément par l'hydrolyse de C3 en C3(H₂O) en phase fluide. C3(H₂O) se lie au facteur B, qui est clivé par le facteur D, formant la C3 convertase fluide C3(H₂O)Bb. Cette convertase clive C3 en C3a et C3b. Le C3b produit peut se déposer sur les surfaces microbiennes. À la surface, C3b se lie au facteur B, clivé par le facteur D, formant la C3 convertase de surface C3bBb. La properdine (facteur P) stabilise C3bBb. C3bBb clive davantage de C3, créant une boucle d'amplification. La voie alternative est constitutivement active à un faible niveau, offrant une surveillance continue.

Voie des lectines :

Activée par la **lectine liant le mannose (MBL)** ou par les **ficolines**. La MBL reconnaît les résidus de mannose, fucose ou N-acétylglucosamine sur les surfaces de nombreux micro-organismes. Les ficolines reconnaissent les résidus d'acétylglucosamine. La MBL et les ficolines sont associées à des sérines protéases appelées **MASP** (*MBL-associated serine proteases*). Lorsque la MBL ou la ficoline se lie à un microbe, les MASP s'activent et clivent C4 puis C2, formant la C3 convertase C4bC2a (identique à celle de la voie classique).

Cascade commune des trois voies :

Toutes les voies aboutissent à la formation d'une **C3 convertase** (C3bBb pour la voie alternative, C4bC2a pour les voies des lectines et classique). La C3 convertase clive C3 en **C3a** (anaphylatoxine) et **C3b** (opsonine). L'ajout d'une molécule de C3b à la C3 convertase transforme celle-ci en **C5 convertase**. C5 convertase clive C5 en **C5a** (anaphylatoxine très puissante) et **C5b**. C5b initie l'assemblage du **complexe d'attaque membranaire (MAC)** : $C5b + C6 + C7 \rightarrow$ complexe hydrophobe qui s'insère dans la membrane, fixation de C8 puis polymérisation de C9 (jusqu'à 18 molécules) formant un pore transmembranaire. Le MAC provoque une entrée d'eau et d'ions, conduisant à la lyse osmotique des cellules (principalement les bactéries Gram négatif).

Résumé des fonctions du complément : opsonisation (C3b), inflammation (C3a, C5a), lyse directe (MAC).

La figure 4.9 présente l'activation du complément par les voies innées.

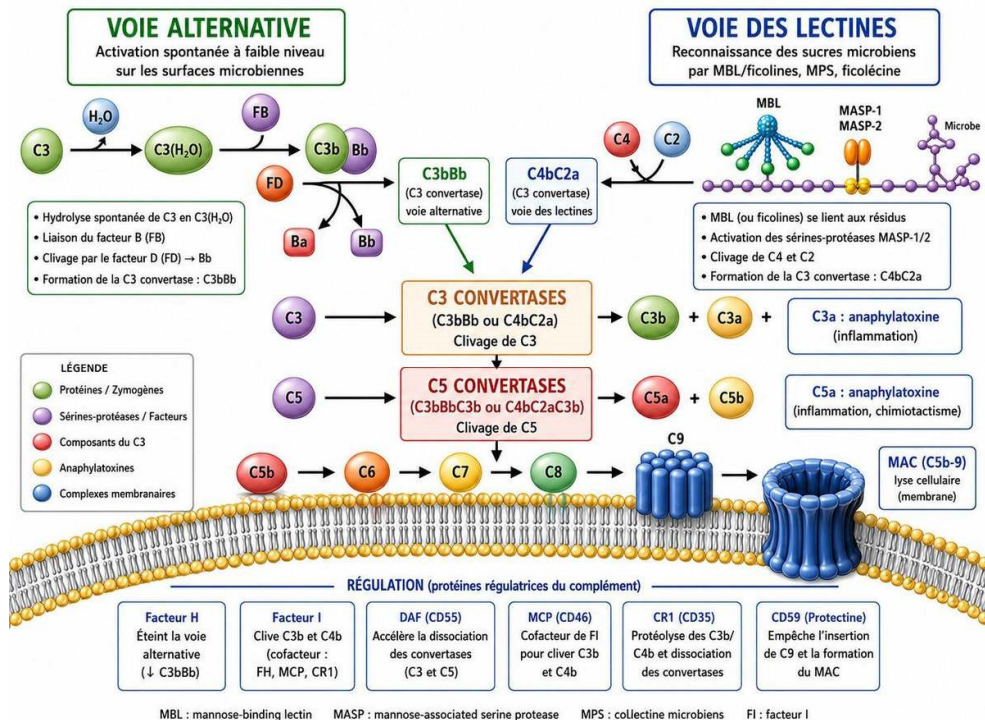


Figure 4.9 – Cascade du complément (voie alternative et des lectines)

La figure 4.10 complète les voies innées en présentant la voie classique, déclenchée lorsqu'un antigène est recouvert d'IgM ou d'IgG. Elle conduit aux mêmes fonctions effectrices : opsonisation par C3b, inflammation et chimiotactisme par C3a et C5a, puis lyse par le complexe d'attaque membranaire.

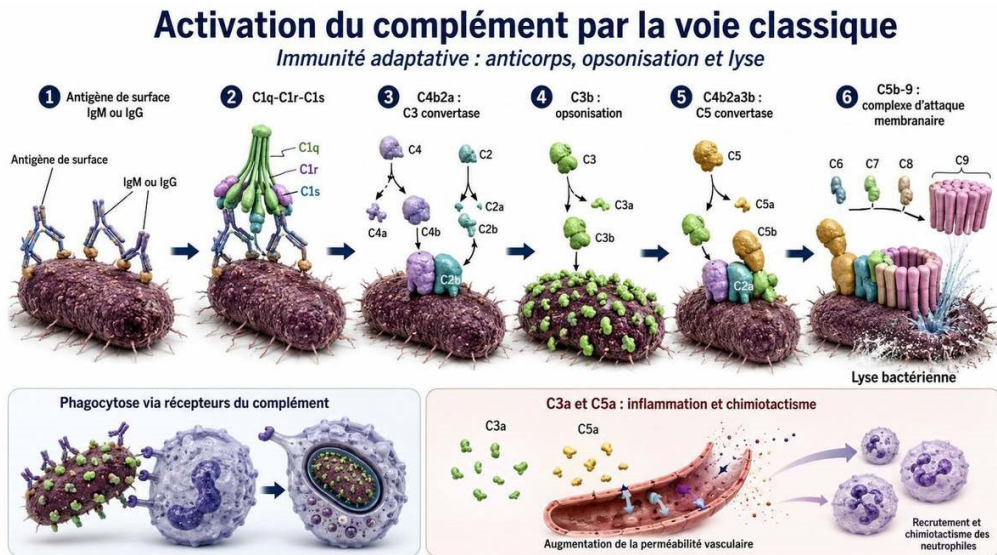


Figure 4.10 – Activation du complément par la voie classique : immunité adaptative et fonctions effectrices.

Description du mécanisme : Planche 3D en français : anticorps IgM ou IgG fixés à un antigène de surface, complexe C1q-C1r-C1s, C3 convertase C4b2a, dépôt de C3b, C5 convertase C4b2a3b, complexe d'attaque membranaire C5b-9 et lyse bactérienne ; effets de C3a et C5a sur l'inflammation et le chimiotactisme, et phagocytose via les récepteurs du complément. Source : planche originale générée pour cette édition académique ; validation scientifique et éditoriale requise avant publication.

4.4.3 Les interférons de type I (IFN α , IFN β)

Les interférons de type I sont produits en réponse aux infections virales, notamment par les cellules dendritiques plasmacytoïdes. La détection de l'ARN viral se fait par les récepteurs cytosoliques RIG-I et MDA5, ainsi que par les TLR endosomaux TLR3 et TLR7/8. L'activation de ces PRR aboutit aux facteurs de transcription IRF3 et IRF7 qui induisent la transcription des gènes de l'IFN β (d'abord) puis de l'IFN α .

Les interférons de type I ne détruisent pas directement le virus : ils installent un état antiviral dans les cellules voisines, limitent la traduction et la réplication virales et augmentent la visibilité des cellules infectées pour l'immunité. Leur production précoce est donc un élément majeur de la défense, mais une réponse prolongée peut aussi entretenir une inflammation ou des manifestations auto-immunes.

Les IFN α/β sécrétés agissent de manière **autocrine** (sur la cellule productrice) et **paracrine** (sur les cellules voisines). Ils se lient au récepteur **IFNAR** (composé de deux chaînes, IFNAR1 et IFNAR2). La liaison active la voie **JAK-STAT**, conduisant à l'expression de centaines de **gènes stimulés par les interférons (ISG)**. Parmi ces gènes :

2'5'OAS (oligoadénylate synthétase) : active la RNase L, qui dégrade l'ARN viral.

PKR (protein kinase R) : phosphoryle le facteur d'initiation de la traduction eIF2 α , inhibant la synthèse protéique virale.

les protéines Mx (MxA, MxB) : inhibent la réplication des virus.

ISG15 : modificateur de protéines, participe à la réponse antivirale.

En plus de l'état antiviral, les interférons de type I augmentent l'expression du CMH de classe I, activent les cellules NK et les macrophages, favorisent la maturation des cellules dendritiques et la présentation antigénique, reliant ainsi l'immunité innée à l'immunité adaptative.

Utilisation thérapeutique de l'IFN α : hépatite chronique B et C (avant l'ère des antiviraux directs), leucémie myéloïde chronique, mélanome malin. Effets indésirables fréquents : syndrome pseudo-grippal (fièvre, frissons, myalgies),

myélosuppression (neutropénie, thrombopénie), dépression, troubles thyroïdiens auto-immuns.

La figure 4.11 schématise la production d'IFN- α/β et l'induction de l'état antiviral.

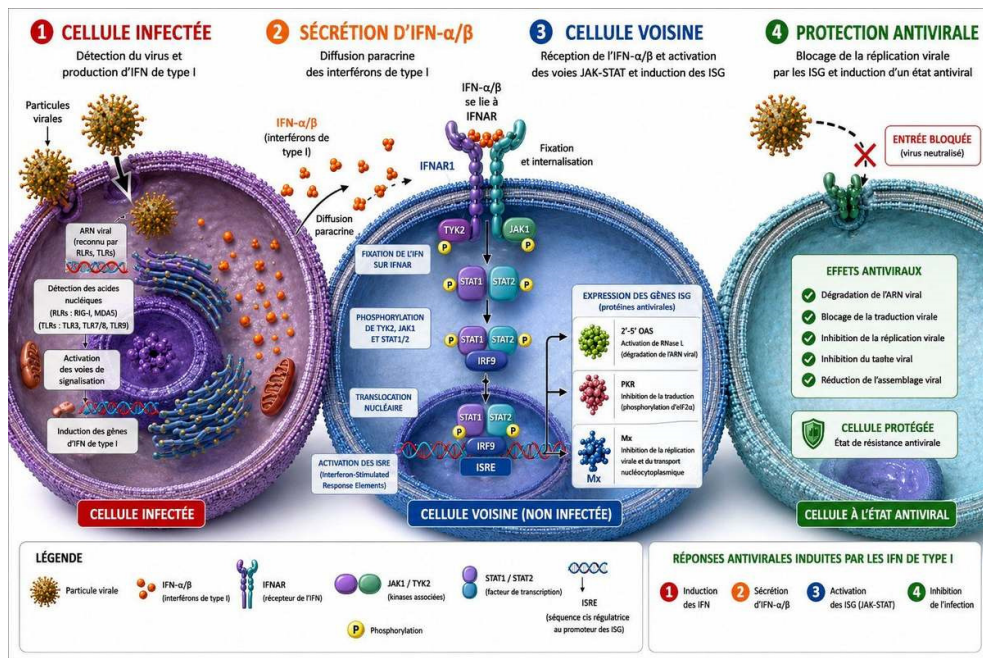


Figure 4.11 – Effet antiviral des interférons de type I

4.4.4 Les peptides antimicrobiens

Les peptides antimicrobiens sont de petites molécules (12 à 100 acides aminés) chargées positivement. Ils agissent en perturbant les membranes des micro-organismes, mais ont également des activités immunomodulatrices.

Les peptides antimicrobiens agissent rapidement au contact des barrières épithéliales et dans les granules de certains phagocytes. Leur charge positive facilite l'interaction avec les membranes microbiennes généralement plus négatives ; leur activité dépend cependant du milieu local, notamment de la

concentration saline, du pH et de la composition du biofilm. Ils possèdent ainsi une activité directe et un rôle de signalisation immunitaire.

Défensines :

α -défensines (humaines : HNP1-4) : stockées dans les granules des neutrophiles.

β -défensines (hBD1-3) : produites par les cellules épithéliales de la peau, des muqueuses, et aussi par certaines cellules immunitaires. Les défensines s'insèrent dans les membranes microbiennes et forment des pores, entraînant une perte du contenu cellulaire.

Cathélicidines :

Chez l'homme, la seule cathélicidine est **LL-37**, produite par les neutrophiles, les macrophages et les cellules épithéliales. LL-37 a un effet bactéricide direct, mais elle est aussi chimiotactique pour les neutrophiles, les monocytes et les lymphocytes T. Elle participe à la réparation tissulaire et à la régulation de l'inflammation.

Lactoferrine

:

Protéine plus grande (environ 80 kDa) qui chélate le fer, essentiel à la multiplication bactérienne. Elle est présente dans les sécrétions exocrines (larmes, salive, mucus) et dans les granules spécifiques des neutrophiles.

4.4.5 La réponse de phase aiguë

Lors d'une infection ou d'une inflammation systémique, les hépatocytes (cellules du foie) augmentent la synthèse de certaines protéines plasmatiques appelées **protéines de phase aiguë**. Leur production est stimulée principalement par l'**IL-6**, mais aussi par l'**IL-1** et le **TNF- α** .

La réponse de phase aiguë est utile pour suivre une dynamique inflammatoire, mais aucun marqueur isolé ne permet d'identifier avec certitude une étiologie bactérienne, virale ou auto-immune. La cinétique, les symptômes, l'examen clinique et les autres examens biologiques restent nécessaires pour interpréter une CRP, une VS ou un fibrinogène.

Protéine C réactive (CRP) :

La CRP se lie à la **phosphocholine** présente à la surface de nombreuses bactéries et des cellules lésées. Elle agit comme une **opsonine** et active le complément par la **voie classique** (via C1q). Le taux plasmatique normal de CRP est inférieur à 5 mg/L. Lors d'une infection bactérienne sévère, il peut dépasser 100 à 500 mg/L en 24-48 heures. La CRP est largement utilisée comme **biomarqueur clinique** de l'inflammation et de l'infection. Un taux normal (<5 mg/L) aide à exclure une infection bactérienne sévère ; une élévation modérée (10-50 mg/L) peut être observée dans les maladies inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn) ou les lésions tissulaires.

Amyloïde sérique A (SAA) :

SAA s'associe aux HDL (*high-density lipoproteins*) et participe au recrutement des cellules immunitaires vers les sites d'inflammation. Une augmentation persistante de SAA peut conduire à une **amylose secondaire** (dépôt de fibrilles amyloïdes dans les reins, le foie, la rate).

Fibrinogène :

Facteur de la coagulation, son augmentation augmente la viscosité sanguine et accélère la coagulation, contribuant à limiter la dissémination des agents pathogènes. Son taux élevé est responsable de l'augmentation de la **vitesse de**

sédimentation des hématies (VS), un autre marqueur inflammatoire non spécifique.

4.5 QCM de fin de chapitre

Pour chaque question, cochez la ou les réponse(s) correcte(s) parmi les cinq propositions (une question peut avoir une ou plusieurs bonnes réponses).

Question 1. Parmi les propositions suivantes concernant les barrières de l'immunité innée, lesquelles sont exactes ?

- a) La peau et les muqueuses constituent des barrières physiques de première ligne.
- b) Le pH acide de l'estomac et du vagin constitue une barrière chimique.
- c) Le microbiote commensal n'entre jamais en compétition avec les agents pathogènes.
- d) Les barrières biologiques désignent exclusivement les anticorps circulants.
- e) Les barrières physiques suffisent à elles seules à éliminer tout agent pathogène ayant pénétré l'organisme.

Question 2. Parmi les propositions suivantes, lesquelles sont exactes ?

- a) La phagocytose comprend le recrutement, l'ingestion, la maturation du phagosome et l'activité microbicide.
- b) L'inflammation aiguë tissulaire fait intervenir des médiateurs vasoactifs et le recrutement de leucocytes.
- c) Les PRR reconnaissent des motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMP).
- d) Les NETs sont des pièges extracellulaires de chromatine libérés par les neutrophiles.
- e) Le mécanisme du soi manquant est utilisé par les macrophages pour phagocyter les bactéries extracellulaires.

Question 3. Concernant les voies d'activation du complément, lesquelles des propositions suivantes sont exactes ?

- a) La voie classique est activée par la liaison de C1q aux complexes antigène-anticorps.
- b) La voie alternative nécessite obligatoirement la présence d'anticorps pour s'activer.
- c) La voie des lectines est initiée par la reconnaissance de résidus mannose par la MBL.
- d) Toutes les voies du complément aboutissent à une C3 convertase différente et non convergente.
- e) Le complément ne joue aucun rôle dans l'immunité adaptative.

Question 4. Parmi les propositions suivantes concernant les mécanismes de l'immunité innée, lesquelles sont exactes ?

- a) Les interférons de type I induisent un état antiviral dans les cellules voisines non infectées.
- b) Les PRR peuvent être localisés à la membrane plasmique, dans les endosomes ou dans le cytoplasme.
- c) La NETose est un processus actif, distinct de l'apoptose et de la nécrose.
- d) Une formation excessive de NETs peut contribuer à des lésions tissulaires dans certaines maladies auto-immunes.
- e) Les interférons de type I sont sécrétés exclusivement par les lymphocytes B.

Question 5. Parmi les propositions suivantes, lesquelles sont exactes ?

- a) La cascade du complément peut être activée par trois voies distinctes convergeant vers une C3 convertase.
- b) Les trois voies du complément aboutissent finalement à la formation du complexe d'attaque membranaire (MAC) à partir de C5b.
- c) L'activation du complément par la voie classique n'a aucun lien avec l'immunité adaptative.
- d) L'opsonisation par C3b facilite la phagocytose des agents pathogènes.
- e) Le complément est totalement inactif en l'absence d'anticorps.

Solutions

Question 1 — Réponses correctes : a, b. *Peau/muqueuses (barrière physique) et pH acide (barrière chimique) sont deux des trois grandes catégories de barrières, avec le microbiote (barrière biologique, par compétition).*

Question 2 — Réponses correctes : a, b, c, d. *Phagocytose, inflammation, PRR/PAMP et NETs sont quatre mécanismes innés bien distincts ; le soi manquant est le mode de reconnaissance propre aux cellules NK, non aux macrophages.*

Question 3 — Réponses correctes : a, c. *La voie classique dépend des anticorps (via C1q) tandis que la voie des lectines est initiée par la MBL, indépendamment des anticorps ; les trois voies convergent vers la même cascade terminale.*

Question 4 — Réponses correctes : a, b, c, d. *Ces quatre propositions décrivent fidèlement la diversité de localisation des PRR, le mode d'action des interférons de type I et la NETose.*

Question 5 — Réponses correctes : a, b, d. *Les trois voies convergent vers le MAC via C5b, et C3b agit comme opsonine ; la voie classique relie complément et anticorps (adaptatif), et les voies alterne/lectines restent actives sans anticorps.*

5. L'immunité adaptative — composants et mécanismes

Objectifs d'apprentissage

- i. comparer les rôles des lymphocytes B et T ;
- ii. expliquer la présentation antigénique et la co-stimulation ;
- iii. relier mémoire immunologique et vaccination.

5.1 Caractéristiques générales de l'immunité adaptative

L'immunité adaptative repose sur la sélection de lymphocytes dont les récepteurs reconnaissent un antigène donné. Elle se distingue par sa spécificité, sa très grande diversité, sa mémoire, son autolimitation et sa tolérance au soi. Ses deux bras sont l'immunité humorale, assurée par les lymphocytes B et les anticorps, et l'immunité cellulaire, assurée principalement par les lymphocytes T.

Après reconnaissance antigénique et co-stimulation, le clone lymphocytaire correspondant prolifère puis se différencie en cellules effectrices. Une fois l'antigène contrôlé, la plupart de ces cellules disparaissent ; une fraction devient mémoire. L'immunité innée fournit le contexte indispensable à cette réponse en activant les CPA et en produisant les cytokines qui orientent la différenciation.

5.2 Les récepteurs lymphocytaires (BCR et TCR)

Le BCR est une immunoglobuline membranaire qui reconnaît un antigène natif, soluble ou porté par une surface ; après différenciation en plasmocyte, une forme sécrétée de même spécificité devient un anticorps. Le TCR reconnaît au contraire un peptide présenté par une molécule de CMH. Le signal du TCR est

transmis par le complexe CD3, dont les motifs ITAM recrutent des kinases et déclenchent l'activation lymphocytaire.

La diversité potentielle des BCR et des TCR provient de la recombinaison V(D)J, organisée par RAG1/RAG2, de l'association aléatoire des chaînes et de la diversité jonctionnelle générée notamment par la TdT. Les valeurs de l'ordre de 10^{11} pour les BCR et 10^4 pour les TCR décrivent une capacité combinatoire théorique ; le répertoire effectivement présent chez un individu est plus restreint et soumis aux mécanismes de tolérance.

5.3 Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH/HLA)

Le CMH I, correspondant principalement à HLA-A, HLA-B et HLA-C, est exprimé par presque toutes les cellules nucléées et présente des peptides endogènes aux lymphocytes T CD8+. Les protéines cytosoliques sont dégradées par le protéasome ; les peptides sont transportés vers le réticulum endoplasmique par TAP puis chargés sur le CMH I. Cette voie permet de révéler une infection virale ou une transformation tumorale intracellulaire.

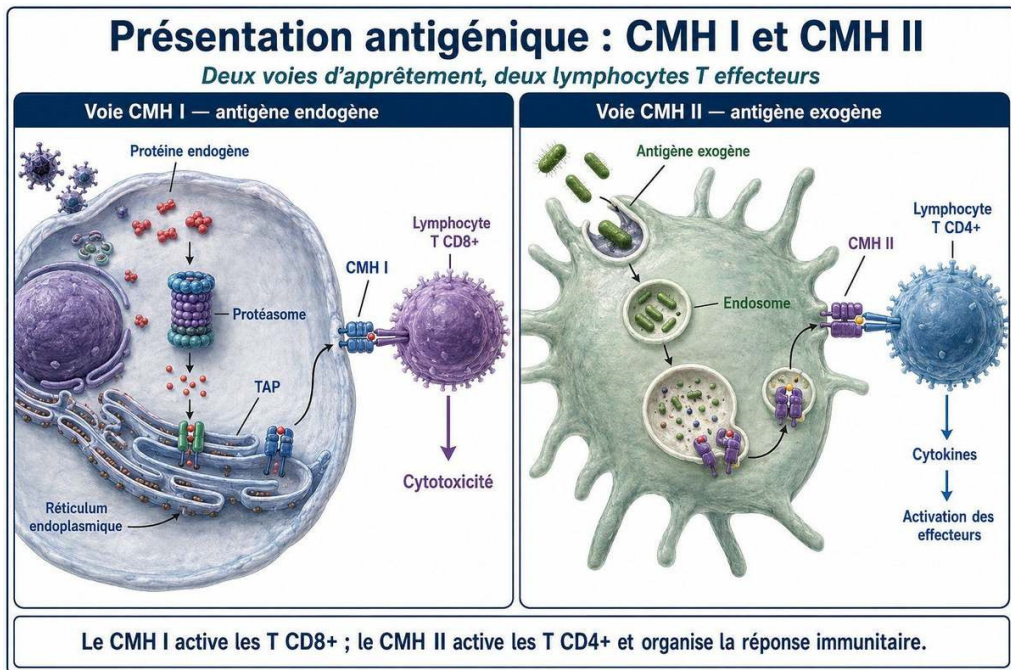
Le CMH II, comprenant HLA-DP, HLA-DQ et HLA-DR, est surtout exprimé par les CPA professionnelles et présente des peptides exogènes aux lymphocytes T CD4+. Les antigènes sont apprêtés dans les compartiments endosomaux ; la chaîne invariante puis CLIP limitent un chargement prématuré, avant l'intervention de HLA-DM. La restriction par le CMH signifie que le TCR reconnaît simultanément un peptide et la molécule de CMH qui le présente.

5.4 La présentation antigénique et les CPA

Les CPA professionnelles sont les cellules dendritiques, les macrophages et les lymphocytes B. Les cellules dendritiques capturent l'antigène dans les tissus, mûrissent puis migrent vers les organes lymphoïdes secondaires où elles activent efficacement les lymphocytes T naïfs. Elles constituent donc le lien principal entre détection innée et amorçage de la réponse adaptative.

Les macrophages présentent surtout l'antigène aux lymphocytes T effecteurs dans les tissus infectés, ce qui renforce leur activité microbicide. Les lymphocytes B internalisent un antigène reconnu par leur BCR et le présentent aux T auxiliaires ; cette coopération favorise la production d'anticorps de haute affinité. Dans chaque cas, l'activation T dépend du peptide-CMH, de la co-stimulation et des cytokines disponibles.

La voie CMH I révèle les protéines endogènes aux lymphocytes T CD8+, capables ensuite d'éliminer une cellule infectée ou tumorale. La voie CMH II informe les lymphocytes T CD4+ sur les antigènes exogènes capturés par une CPA et oriente les effecteurs par les cytokines. La présentation croisée sur CMH I est une spécialisation de certaines cellules dendritiques et ne doit pas être assimilée à la voie CMH II générale.



La figure 5.1 illustre la comparaison entre les voies de présentation antigénique du CMH I et du CMH II.

Figure 5.1 – Présentation antigénique : comparaison des voies CMH I et CMH II.

5.5 Mécanismes cellulaires

5.5.1 Activation des lymphocytes T — le modèle des deux signaux

L'activation complète d'un lymphocyte T naïf repose sur trois signaux. Le signal 1 est la reconnaissance spécifique du complexe peptide-CMH par le TCR avec l'aide de CD4 ou CD8. Le signal 2 est la co-stimulation, notamment CD28 sur le lymphocyte T avec CD80/CD86 sur la CPA ; son absence favorise l'anergie ou une tolérance périphérique. Le signal 3 est fourni par les cytokines de la CPA et oriente la différenciation fonctionnelle.

Cette organisation évite qu'un lymphocyte T soit activé par la seule présence d'un antigène inoffensif. Elle explique aussi l'action de certaines stratégies

thérapeutiques qui modulent les points de contrôle immunitaires, sans modifier la spécificité du TCR.

5.5.2 Différenciation des lymphocytes T auxiliaires (CD4+)

Les lymphocytes T CD4+ se différencient selon les cytokines reçues. Les Th1, induits notamment par l'IL-12 et caractérisés par T-bet et l'IFN- γ , activent les macrophages contre les microorganismes intracellulaires. Les Th2, orientés par l'IL-4 et GATA-3, produisent IL-4, IL-5 et IL-13 et participent à la défense antihelminthique comme aux allergies. Les Th17, favorisés par IL-6 et TGF- β et associés à ROR γ t, produisent IL-17 et IL-22 et mobilisent les neutrophiles aux barrières épithéliales.

Les Treg expriment le facteur FoxP3 et limitent l'inflammation par l'IL-10, le TGF- β et des mécanismes de contact cellulaire. Ces profils sont des programmes fonctionnels dominants plutôt que des catégories absolument étanches : l'environnement tissulaire et la persistance antigénique modulent leur plasticité.

5.5.3 Mécanismes de destruction des lymphocytes T cytotoxiques (CD8+)

Les lymphocytes T CD8+ reconnaissent une cellule cible présentant un peptide sur le CMH I. Après formation d'une synapse immunologique, ils libèrent des granules contenant perforine et granzymes. La perforine facilite l'accès des granzymes au cytosol ; celles-ci activent des voies apoptotiques, notamment par les caspases, tout en limitant la diffusion des effecteurs vers les cellules voisines.

La voie Fas/FasL constitue un second mécanisme : l'engagement de Fas sur la cellule cible active une cascade apoptotique. Ces voies sont complémentaires et permettent l'élimination de cellules infectées ou tumorales, puis la contraction de la réponse une fois l'antigène contrôlé.

5.5.4 Rôle des lymphocytes T régulateurs (Treg)

Les lymphocytes T régulateurs (Treg) assurent une tolérance périphérique en limitant l'activation et l'expansion des lymphocytes effecteurs. Ils sécrètent notamment IL-10 et TGF- β , expriment CTLA-4 qui réduit la co-stimulation par les CPA et consomment l'IL-2, ressource essentielle à la prolifération des T effecteurs. CD39 et CD73 participent également à la production d'adénosine immunosuppressive.

Un défaut profond de la voie FoxP3 peut provoquer le syndrome IPEX, caractérisé par une auto-immunité précoce sévère. À l'inverse, une activité régulatrice excessive dans certains cancers peut limiter une réponse antitumorale ; ce double rôle explique l'intérêt des Treg dans la compréhension des immunopathologies.

5.6 Mécanismes humoraux

5.6.1 Structure et classes des anticorps

Les anticorps sont des glycoprotéines en Y composées de deux chaînes lourdes et de deux chaînes légères. Les régions variables forment le paratope qui se lie à l'épitope, tandis que les régions constantes déterminent la classe d'immunoglobuline et les fonctions effectrices. La région Fc recrute les récepteurs Fc des cellules immunitaires et peut activer le complément.

Les IgG prédominent dans le plasma et traversent le placenta via FcRn ; les IgM, souvent pentamériques, sont particulièrement efficaces pour activer le complément lors de la réponse primaire ; les IgA protègent les muqueuses et les sécrétions ; les IgE se lient aux mastocytes et basophiles ; les IgD participent surtout au BCR des lymphocytes B naïfs. La distribution de ces classes reflète donc le compartiment et le type de réponse immunitaire.

5.6.2 Fonctions effectrices des anticorps

Les anticorps neutralisent des toxines ou des virus en empêchant leur liaison aux cellules, opsonisent des microorganismes en facilitant leur phagocytose et activent la voie classique du complément lorsqu'ils sont regroupés à la surface d'une cible. Ils peuvent également déclencher une cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC) par les cellules NK via CD16.

Les IgE fixées à FcεRI sur les mastocytes et les basophiles induisent une dégranulation rapide lors de la réexposition à l'allergène. Ces fonctions sont protectrices dans certains contextes, mais elles peuvent aussi être responsables d'hypersensibilités, d'inflammation tissulaire ou de lésions médiées par les complexes immuns.

5.6.3 Activation des lymphocytes B

Les antigènes T-indépendants, en particulier certains polysaccharides répétitifs, activent des lymphocytes B sans aide T complète. Ils entraînent surtout une production rapide d'IgM, avec une commutation de classe et une mémoire limitée. Cette réponse est utile contre des bactéries encapsulées, mais elle est moins durable et moins affinée.

Les antigènes protéiques déclenchent une réponse T-dépendante. Le lymphocyte B présente alors l'antigène à un Tfh ; l'interaction CD40-CD40L et les cytokines, notamment IL-4 ou IL-21 selon le contexte, soutiennent la prolifération B, la commutation de classe, la maturation d'affinité et la formation de plasmocytes ou de cellules mémoire.

5.6.4 Coopération T-B et centre germinatif

Le centre germinatif se forme dans les follicules secondaires après une réponse B T-dépendante. Dans la zone sombre, les centroblastes prolifèrent et subissent

une hypermutation somatique dépendante d'AID. Dans la zone claire, les cellules dont le BCR capte le mieux l'antigène et reçoit l'aide des Tfh sont sélectionnées ; les autres disparaissent par apoptose.

La commutation de classe modifie la région constante de la chaîne lourde sans changer la spécificité antigénique : elle adapte ainsi la fonction effectrice aux besoins du tissu. L'IFN γ favorise certaines IgG, l'IL γ 4 favorise notamment les IgE et le TGF β favorise les IgA. Le résultat est une population d'anticorps de meilleure affinité et de plasmocytes à longue durée de vie.

5.7 Expansion clonale et mémoire immunologique

Après activation, un lymphocyte spécifique peut générer de nombreuses cellules filles en 7 à 10 jours, puis la réponse se contracte lorsque l'antigène disparaît : environ 90 à 95 % des cellules effectrices sont éliminées par apoptose. Cette autolimitation limite le coût inflammatoire d'une réponse prolongée et préserve l'équilibre du système immunitaire.

Les cellules mémoire B et T persistent avec un seuil d'activation plus favorable et répondent plus vite lors d'une nouvelle exposition. Les plasmocytes à longue durée de vie, notamment dans la moelle osseuse, maintiennent une sécrétion d'anticorps. La vaccination exploite cette mémoire afin d'obtenir une protection durable sans provoquer la maladie correspondante.

5.8 Étude de cas — Déficit immunitaire commun variable (DICV)

Présentation : homme de 35 ans, infections respiratoires récurrentes, deux pneumonies à pneumocoque, giardiase. Bilan : IgG 280 mg/dL, IgA < 20 mg/dL, IgM 25 mg/dL, réponse absente à la vaccination antipneumococcique.

Mécanisme : défaut de maturation des lymphocytes B et d'anticorps (mutations TACI, ICOS, CD19), prédisposant aux bactéries encapsulées et à Giardia.
Traitement : IgIV 400 mg/kg/3–4 semaines, antibioprophylaxie.

5.9 QCM de fin de chapitre

Pour chaque question, cochez la ou les réponse(s) correcte(s) parmi les cinq propositions (une question peut avoir une ou plusieurs bonnes réponses).

Question 1. Concernant les récepteurs lymphocytaires, quelle proposition est exacte ?

- a) Le BCR reconnaît l'antigène natif, non transformé, alors que le TCR reconnaît un peptide présenté par le CMH.
- b) Le TCR reconnaît l'antigène natif sans nécessiter de présentation par le CMH.
- c) Le BCR et le TCR sont des récepteurs identiques exprimés par les mêmes cellules.
- d) Le BCR est exprimé exclusivement par les lymphocytes T.
- e) Le TCR est sécrété sous forme soluble comme un anticorps.

Question 2. Parmi les propositions suivantes concernant le CMH/HLA, lesquelles sont exactes ?

- a) Le CMH de classe I est exprimé par pratiquement toutes les cellules nucléées de l'organisme.
- b) Le CMH de classe II est restreint aux cellules présentatrices d'antigène professionnelles.
- c) Le CMH de classe I présente des peptides aux lymphocytes T CD4+.
- d) Les molécules HLA n'interviennent pas dans le rejet de greffe.
- e) Le CMH de classe II présente exclusivement des antigènes d'origine intracellulaire.

Question 3. Parmi les propositions suivantes, lesquelles sont exactes ?

- a) Les cellules dendritiques, les macrophages et les lymphocytes B peuvent agir comme cellules présentatrices d'antigène professionnelles.
- b) La cross-présentation permet à une cellule dendritique de présenter un antigène exogène sur le CMH de classe I.
- c) L'activation complète d'un lymphocyte T naïf nécessite un signal de costimulation en plus du complexe peptide-CMH.
- d) Les cytokines sécrétées par la cellule présentatrice orientent la différenciation du lymphocyte T naïf activé.
- e) La présentation antigénique est un processus propre aux lymphocytes B uniquement.

Question 4. Parmi les propositions suivantes concernant les mécanismes de l'immunité adaptative, lesquelles sont exactes ?

- a) Les mécanismes cellulaires font intervenir notamment les lymphocytes T cytotoxiques CD8+.
- b) Les mécanismes humoraux reposent sur la production d'anticorps par les plasmocytes.
- c) L'expansion clonale désigne la prolifération des lymphocytes spécifiques d'un antigène après leur activation.
- d) La mémoire immunologique adaptative repose sur des cellules à courte durée de vie, disparaissant en quelques jours.
- e) Les mécanismes humoraux et cellulaires de l'immunité adaptative sont totalement indépendants l'un de l'autre.

Question 5. Concernant le déficit immunitaire commun variable (DICV) et la mémoire immunologique, lesquelles des propositions suivantes sont exactes ?

- a) Le DICV se caractérise typiquement par une hypogammaglobulinémie et des infections récurrentes.

- b) Le DICV est un déficit de l'immunité humorale touchant la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes.
- c) Les plasmocytes à longue durée de vie contribuent au maintien de la production d'anticorps après l'exposition antigénique.
- d) Le DICV se manifeste exclusivement chez le nourrisson dans les premières semaines de vie.
- e) Un patient atteint de DICV ne nécessite aucune surveillance particulière en pharmacie clinique.

Solutions

Question 1 — Réponse correcte : a. *Le BCR (lymphocyte B) lie l'antigène natif ; le TCR (lymphocyte T) exige une présentation peptidique restreinte au CMH.*

Question 2 — Réponses correctes : a, b. *L'expression ubiquitaire du CMH I et l'expression restreinte du CMH II aux CPA professionnelles sont deux règles fondamentales de la présentation antigénique.*

Question 3 — Réponses correctes : a, b, c, d. *Ces quatre notions (CPA professionnelles, cross-présentation, costimulation, orientation cytokinique) décrivent la présentation antigénique dans son ensemble.*

Question 4 — Réponses correctes : a, b, c. *Cellules T CD8+, plasmocytes et expansion clonale sont trois piliers de l'immunité adaptative ; la mémoire repose au contraire sur des cellules à longue durée de vie.*

Question 5 — Réponses correctes : a, b, c. *Hypogammaglobulinémie, défaut de différenciation plasmocytaire et rôle des plasmocytes à longue durée de vie décrivent correctement le DICV, souvent diagnostiqué à l'âge adulte.*

6. Mécanismes intégrés de défense

Objectifs d'apprentissage

- i. expliquer l'opsonisation, la voie classique du complément et l'ADCC ;
- ii. identifier les mécanismes de coopération entre immunité innée et adaptative ;
- iii. prédire les conséquences d'un défaut d'effecteur immunitaire.

L'immunité innée et l'immunité adaptative ne fonctionnent pas de manière isolée. Elles communiquent constamment et coopèrent pour éliminer les agents pathogènes. Cinq mécanismes intégrés illustrent particulièrement bien cette synergie : l'**opsonisation**, la **voie classique du complément**, la **cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC)** , la **coopération entre les lymphocytes T et les macrophages**, et la **présentation antigénique par les cellules dendritiques**. Ces mécanismes forment des ponts essentiels entre les deux branches du système immunitaire.

6.1 L'opsonisation

L'**opsonisation** est le processus par lequel des molécules spécifiques – appelées **opsonines** – recouvrent la surface d'un agent pathogène. Cette couverture facilite la reconnaissance et la **phagocytose** par les cellules phagocytaires (neutrophiles, macrophages, cellules dendritiques). Les deux principales opsonines sont les **anticorps** (en particulier les IgG) et les fragments du **complément** (C3b).

Lorsqu'une bactérie pénètre dans l'organisme, elle peut être reconnue par des anticorps spécifiques produits par les lymphocytes B. Ces anticorps se lient à la bactérie par leur région **Fab**, laissant la région **Fc** exposée vers l'extérieur. Les phagocytes possèdent à leur surface des **récepteurs pour le Fc des IgG**

(FcγRI, FcγRII, FcγRIII). La liaison du Fc à ces récepteurs déclenche un signal d'activation puissant qui accélère considérablement la phagocytose.

Parallèlement, les anticorps fixés sur la bactérie activent la **voie classique du complément** (section suivante). Cette activation aboutit au dépôt de **C3b** à la surface de la bactérie. Les phagocytes possèdent également des **récepteurs pour C3b** (CR1, CD35). La présence de deux signaux d'opsonisation (Fc des IgG et C3b) renforce encore l'efficacité de la phagocytose. Globalement, l'opsonisation augmente l'efficacité de la phagocytose de **100 à 1000 fois** par rapport à une bactérie non opsonisée.

Pertinence clinique.

Les patients ayant un **déficit en anticorps** (agammaglobulinémie, déficit immunitaire commun variable) sont particulièrement vulnérables aux infections par des bactéries encapsulées (pneumocoque, méningocoque, *Haemophilus influenzae*). Ces bactéries résistent à la phagocytose en l'absence d'opsonines. De même, un **déficit en C3** (composant central du complément) abolit l'opsonisation même en présence d'anticorps, entraînant des infections sévères.

La figure 6.1 illustre le rôle des opsonines dans la phagocytose.

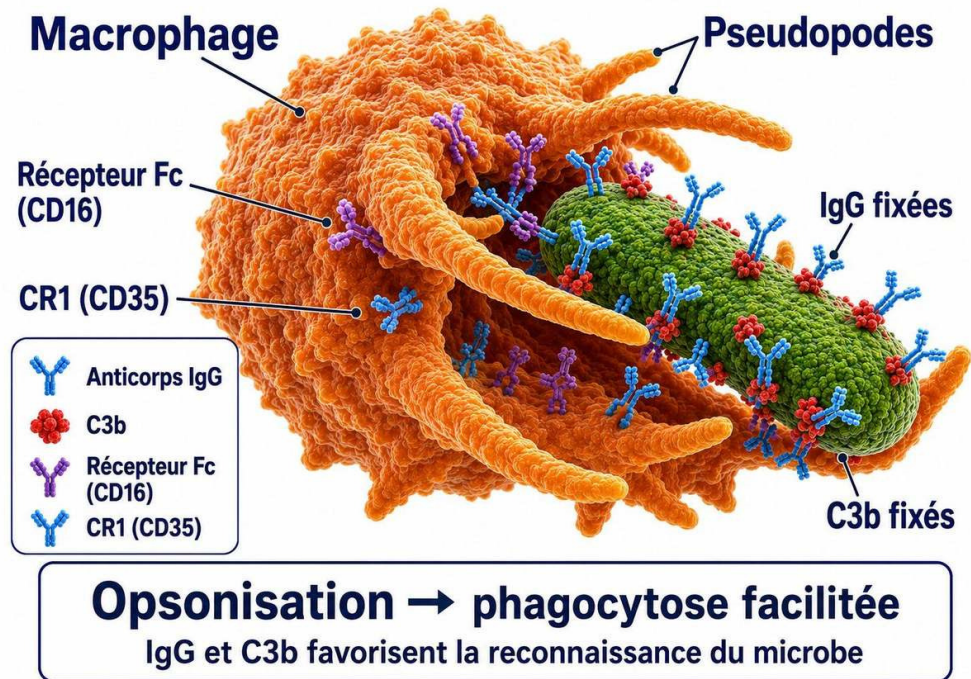


Figure 6.1 – Opsonisation par IgG et C3b

6.2 La voie classique du complément

La **voie classique** du complément est le principal mécanisme d'activation du complément dépendant de l'immunité adaptative. Contrairement aux voies alternatives et des lectines (immunité innée), la voie classique nécessite des **anticorps**.

Conditions d'activation.

Lorsqu'une bactérie (ou toute particule) est recouverte d'anticorps **IgM** ou **IgG** (surtout IgG1 et IgG3), la région Fc de ces anticorps expose un site de liaison pour la protéine **C1q**. C1q est la première sous-composante du complexe C1 (C1q, C1r, C1s).

Déroulement de la cascade.

La liaison de C1q au Fc des anticorps entraîne l'activation de C1r, puis de C1s. C1s clive **C4** en C4a (fragment soluble, faible activité) et **C4b** (qui se lie à la surface). C4b, avec l'aide de C2 (clivé par C1s en C2b actif), forme la **C3 convertase de la voie classique : C4bC2a**. Cette C3 convertase clive **C3** en **C3a** (anaphylatoxine) et **C3b** (opsonine). L'ajout d'une molécule de C3b à la C3 convertase transforme celle-ci en **C5 convertase : C4bC2aC3b**. La C5 convertase clive **C5** en **C5a** (anaphylatoxine très puissante) et **C5b**. C5b initie l'assemblage du **complexe d'attaque membranaire (MAC)**, identique à celui décrit pour les autres voies (C5b, C6, C7, C8, polymères de C9).

Résumé des effets de la voie classique.

Opsonisation : C3b facilite la phagocytose.

Inflammation : C3a et surtout C5a attirent les neutrophiles, activent les mastocytes, augmentent la perméabilité.

Lyse directe : le MAC tue certaines bactéries (notamment les Neisseria).

La voie classique est **spécifique** car elle n'est déclenchée que par des anticorps spécifiques de l'agent pathogène.

Pertinence clinique.

Les déficits en **C1q**, **C4** ou **C2** prédisposent aux maladies auto-immunes, notamment le lupus érythémateux systémique, car ces composants participent à l'élimination des complexes immuns et des cellules apoptotiques. Le déficit en **C3** est très grave car il compromet à la fois l'opsonisation, l'inflammation et la lyse terminale. Le déficit en **C1 inhibiteur** (C1-INH) provoque **l'angio-œdème héréditaire** (œdèmes sous-cutanés et muqueux sans urticaire), par accumulation excessive de bradykinine.

La figure 6.2 détaille la cascade de la voie classique aboutissant au MAC.

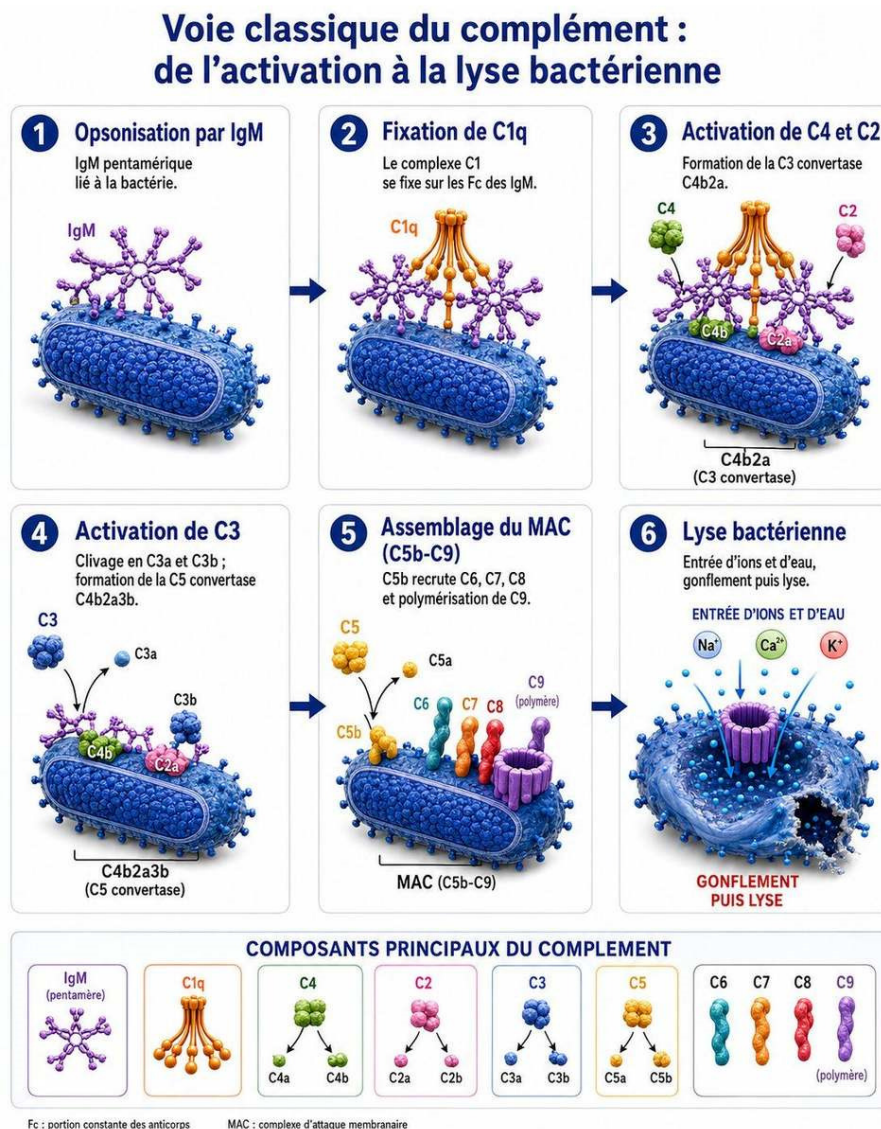


Figure 6.2 – Voie classique du complément.

6.3 La cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC)

L'**ADCC** (*Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity*) est un mécanisme par lequel des cellules immunitaires dotées de récepteurs Fc tuent des cellules cibles recouvertes d'anticorps. Les principales cellules effectrices de l'ADCC sont les **cellules NK** (via leur récepteur CD16 – FcγRIII). Les macrophages et les éosinophiles peuvent également participer.

Mécanisme.

Une cellule cible (cellule infectée par un virus, cellule tumorale, helminthe) exprime à sa surface des antigènes. Des anticorps **IgG** spécifiques se lient à ces antigènes, exposant leur région Fc vers l'extérieur. Les cellules NK expriment le récepteur **CD16 (FcγRIII)**, de faible affinité mais qui lie les IgG agrégées. La liaison du Fc des IgG au CD16 active la cellule NK. La NK libère le contenu de ses granules cytotoxiques : la **perforine** forme des pores dans la membrane de la cellule cible, et les **granzymes** pénètrent par ces pores, activent les caspases et déclenchent l'**apoptose** de la cellule cible.

Importance thérapeutique.

L'ADCC est l'un des mécanismes d'action des **anticorps monoclonaux thérapeutiques** utilisés en cancérologie. Par exemple, le **rituximab** (anti-CD20) opsonise les lymphocytes B malins, et les cellules NK les tuent par ADCC. Le **trastuzumab** (anti-HER2) agit en partie par ADCC dans le cancer du sein HER2-positif. L'efficacité de l'ADCC peut être augmentée par des modifications de la région Fc (afucosylation) qui améliorent l'affinité pour CD16.

La figure 6.3 illustre le mécanisme de cytotoxicité dépendante des anticorps par une cellule NK.

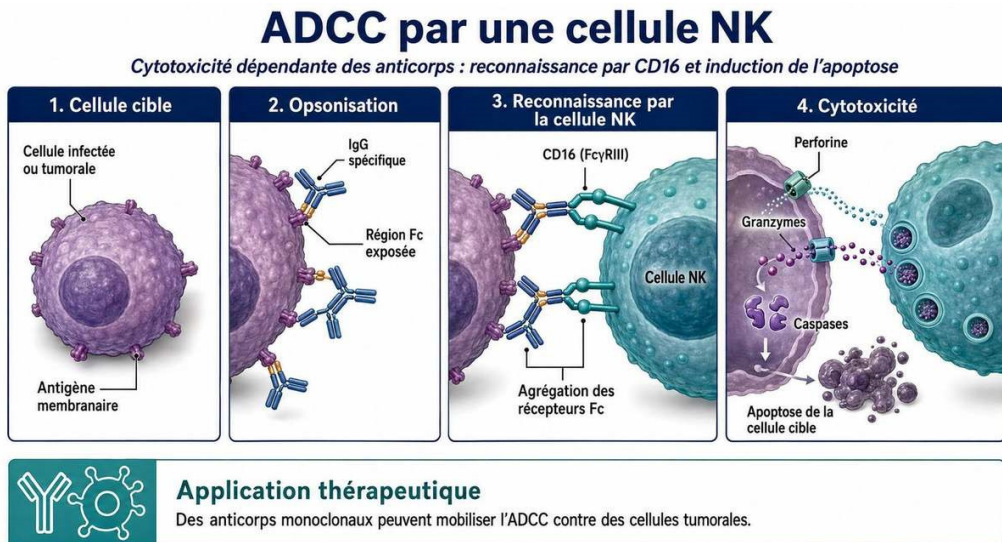


Figure 6.3 – Cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC) par une cellule NK.

6.4 La coopération entre les lymphocytes T et les macrophages

Cette coopération est essentielle pour lutter contre les **bactéries intracellulaires** (ex. *Mycobacterium tuberculosis*, *Listeria monocytogenes*, *Salmonella*, *Legionella*) qui survivent à l'intérieur des macrophages en inhibant la fusion phagosome $\square$ lysosome, en résistant à l'acidification ou en échappant au phagosome.

Le problème.

Un macrophage qui a phagocyté ces bactéries mais qui n'est pas **activé** ne parvient pas à les tuer. Cependant, ce macrophage présente des peptides bactériens sur ses molécules **CMH de classe II**.

La coopération en pratique.

Un lymphocyte T CD4+ spécifique, préalablement activé (sous-type **Th1**), reconnaît le complexe peptide-CMH II à la surface du macrophage infecté (signal 1). Le T sécrète alors de l'**IFN** γ (et du **TNF** α). L'**IFN** γ se lie au récepteur de l'**IFN** γ à la surface du macrophage, active des voies de signalisation (**JAK**-**STAT**) et transforme le macrophage en **macrophage activé**.

Les changements induits dans le macrophage activé :

Augmentation de la fusion phagosome-lysosome.

Production accrue d'espèces réactives de l'oxygène (NADPH oxydase).

Production de monoxyde d'azote (NO) par l'induction de la synthase inductible (iNOS).

Augmentation de l'expression du CMH II et des molécules de costimulation.

Le macrophage activé tue alors efficacement les bactéries intracellulaires.

Pertinence clinique.

Les patients infectés par le **VIH** perdent leurs lymphocytes T CD4+. Ils deviennent donc très sensibles à la tuberculose (réactivation de *M. tuberculosis*) et à d'autres infections intracellulaires (mycobactérioses atypiques, toxoplasmose). De même, les déficits génétiques de la voie de l'**IFN** γ ou du récepteur de l'**IFN** γ se manifestent par des infections mycobactériennes sévères chez l'enfant.

La figure 6.4 montre l'interaction coopérative entre lymphocyte T et macrophage infecté.

Coopération CD4+ – macrophage (Th1)

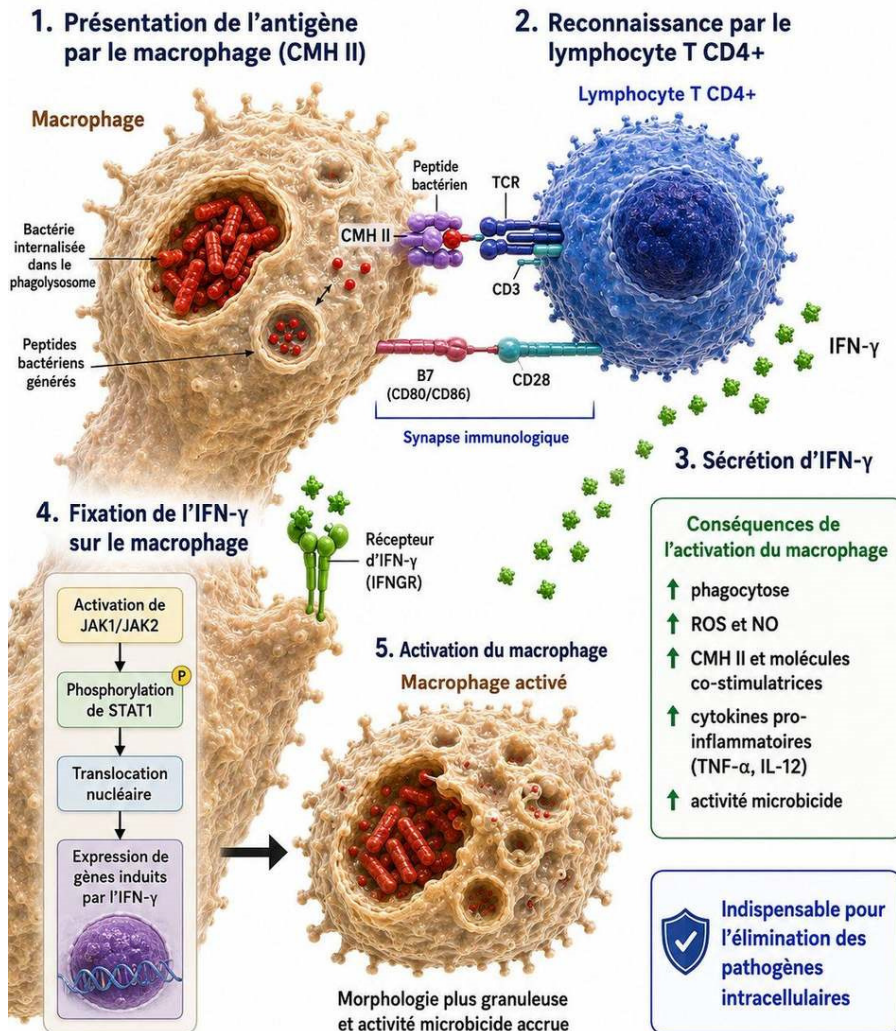


Figure 6.4 – Activation du macrophage par les T CD4+ Th1 (IFN-γ)

6.5 La présentation antigénique par les cellules dendritiques

La **présentation antigénique** par les cellules dendritiques est le mécanisme qui **initie toute réponse adaptative**. Les cellules dendritiques sont les seules cellules présentatrices d'antigène capables d'activer les **lymphocytes T naïfs**.

Cycle de la cellule dendritique.

Au repos, dans les tissus périphériques, la cellule dendritique est à l'état **immature**. Elle capture en continu des antigènes par phagocytose, macropinocytose ou via des récepteurs spécifiques (lectines, récepteurs Fc, PRR). Son expression de CMH II et de molécules de costimulation (CD80, CD86) est faible.

Lorsqu'elle reconnaît des **PAMP** via ses PRR (TLR, NLR, RLR), elle s'active et passe à l'état **mature**. La maturation s'accompagne de :

Augmentation très importante de l'expression du CMH de classe II et de CD80/CD86.

Production de cytokines (IL $\square$ 12, IL $\square$ 6, TNF $\square$ α , etc.) qui orienteront la réponse T.

Perte des récepteurs d'adhésion aux tissus et gain de CCR7, le récepteur des chimiokines CCL19 et CCL21.

Sous l'influence du gradient de CCL19/CCL21, la cellule dendritique mature migre des tissus vers les **ganglions lymphatiques** par les vaisseaux lymphatiques afférents. Dans le ganglion, elle se localise dans la **zone T** (paracortex) à proximité des veinules à endothélium élevé (HEV) par où entrent les lymphocytes T naïfs.

Les trois signaux de l'activation T naïf.

La cellule dendritique mature présente un peptide antigénique (issu de l'agent pathogène) sur son CMH II (pour les T CD4+). Elle peut aussi, par cross-présentation, présenter des peptides exogènes sur le CMH I (pour les T CD8+). Le lymphocyte T naïf rencontre cette cellule dendritique.

Signal 1 : le TCR reconnaît le complexe peptide $\square$ CMH.

Signal 2 : CD28 (sur le T) lie CD80/86 (sur la dendritique).

Signal 3 : les cytokines sécrétées par la dendritique (IL $\square$ 12, IL $\square$ 4, TGF $\square$ β , IL $\square$ 6) orientent la différenciation du T naïf.

Conséquences de l'absence de signal 2.

Si un T naïf reçoit le signal 1 (reconnaissance de l'antigène) sans le signal 2 (costimulation), il devient **anergique** (état d'inactivation fonctionnelle durable). Ce mécanisme évite que des lymphocytes T soient activés par des cellules qui ne sont pas des CPA professionnelles (comme les cellules épithéliales) et participe à la tolérance périphérique.

6.6 QCM de fin de chapitre

Pour chaque question, cochez la ou les réponse(s) correcte(s) parmi les cinq propositions (une question peut avoir une ou plusieurs bonnes réponses).

Question 1. Parmi les propositions suivantes concernant l'opsonisation, lesquelles sont exactes ?

- a) Les IgG et le fragment C3b du complément peuvent agir comme opsonines.
- b) L'opsonisation facilite la reconnaissance et la phagocytose de l'agent pathogène par les phagocytes.
- c) L'opsonisation est un mécanisme propre à l'immunité adaptative, sans aucune composante innée.
- d) L'opsonisation empêche systématiquement toute activation du complément.
- e) Les opsonines diminuent l'efficacité de la phagocytose.

Question 2. Concernant la voie classique du complément, lesquelles des propositions suivantes sont exactes ?

- a) Elle est initiée par la liaison de C1q à la portion Fc d'anticorps liés à leur antigène.
- b) Elle fait intervenir le clivage de C4 puis de C2 pour former la C3 convertase C4bC2a.
- c) Elle est indépendante de la présence d'anticorps.
- d) Elle ne peut jamais aboutir à la formation du complexe d'attaque membranaire.
- e) Elle est activée directement par les polysaccharides bactériens, sans intervention d'anticorps.

Question 3. Parmi les propositions suivantes, lesquelles sont exactes ?

- a) L'ADCC peut être exercée par une cellule NK reconnaissant le fragment Fc d'un anticorps via son récepteur FcγRIII (CD16).
- b) L'activation du macrophage par les lymphocytes T CD4+ Th1 fait notamment intervenir l'IFN γ .
- c) L'ADCC nécessite une reconnaissance directe de l'antigène par un récepteur clonal de la cellule NK.
- d) La coopération entre lymphocytes T et macrophages renforce les capacités microbicides de ces derniers.
- e) L'ADCC est un mécanisme exclusivement médié par les lymphocytes T cytotoxiques CD8+.

Question 4. Concernant la présentation antigénique par les cellules dendritiques, quelle proposition est exacte ?

- a) Les cellules dendritiques matures expriment fortement les molécules de costimulation nécessaires à l'activation des lymphocytes T naïfs.
- b) Les cellules dendritiques immatures sont plus efficaces que les matures pour activer un lymphocyte T naïf.
- c) La maturation des cellules dendritiques diminue leur capacité de présentation antigénique.
- d) Les cellules dendritiques ne peuvent présenter l'antigène que sur le CMH de classe I.
- e) La présentation antigénique par les cellules dendritiques ne nécessite aucune capture préalable de l'antigène.

Question 5. Concernant les mécanismes intégrés de défense, quelle proposition est exacte ?

- a) L'opsonisation, l'ADCC et la coopération T-macrophage illustrent la coopération entre immunité innée et immunité adaptative.

- b) L'immunité innée et l'immunité adaptative fonctionnent de manière totalement cloisonnée, sans interaction.
- c) L'ADCC ne fait intervenir aucun anticorps.
- d) La voie classique du complément est indépendante de la réponse humorale adaptative.
- e) Les mécanismes intégrés ne concernent que l'immunité innée.

Solutions

Question 1 — Réponses correctes : a, b. *IgG (adaptatif) et C3b (inné) illustrent que l'opsonisation associe les deux bras du système immunitaire pour faciliter la phagocytose.*

Question 2 — Réponses correctes : a, b. *C1q se lie au Fc des anticorps puis la cascade C4-C2 forme la C3 convertase classique C4bC2a.*

Question 3 — Réponses correctes : a, b, d. *L'ADCC (NK via récepteur Fc, non clonal) et l'activation macrophagique par l'IFN γ des Th1 illustrent la coopération innée-adaptative.*

Question 4 — Réponse correcte : a. *La maturation de la cellule dendritique augmente l'expression des molécules de costimulation, condition indispensable à l'activation du lymphocyte T naïf.*

Question 5 — Réponse correcte : a. *Ces trois mécanismes (opsonisation, ADCC, coopération T-macrophage) sont les exemples classiques d'intégration entre immunité innée et adaptative.*

Section II : Pathologie du système immunitaire

7. Hypersensibilité et réactions allergiques

Objectifs d'apprentissage

- i. classer une hypersensibilité selon le mécanisme immunologique dominant ;
- ii. relier signes cliniques, médiateurs et mécanismes ;
- iii. identifier une situation nécessitant une orientation urgente.

7.1 Définition et classification de Gell et Coombs

L'**hypersensibilité** désigne une réponse immunitaire exagérée ou inappropriée qui entraîne des lésions tissulaires. C'est une forme de *dysrégulation* du système immunitaire, souvent déclenchée par un antigène (appelé **allergène** dans le type I, ou antigène dans les autres types). En 1963, Gell et Coombs ont proposé une classification en quatre types, basée sur les mécanismes immunologiques sous-jacents. Cette classification reste d'usage courant, bien que certaines réactions puissent mêler plusieurs types.

Le tableau 7.1 résume les quatre types d'hypersensibilité selon la classification de Gell et Coombs.

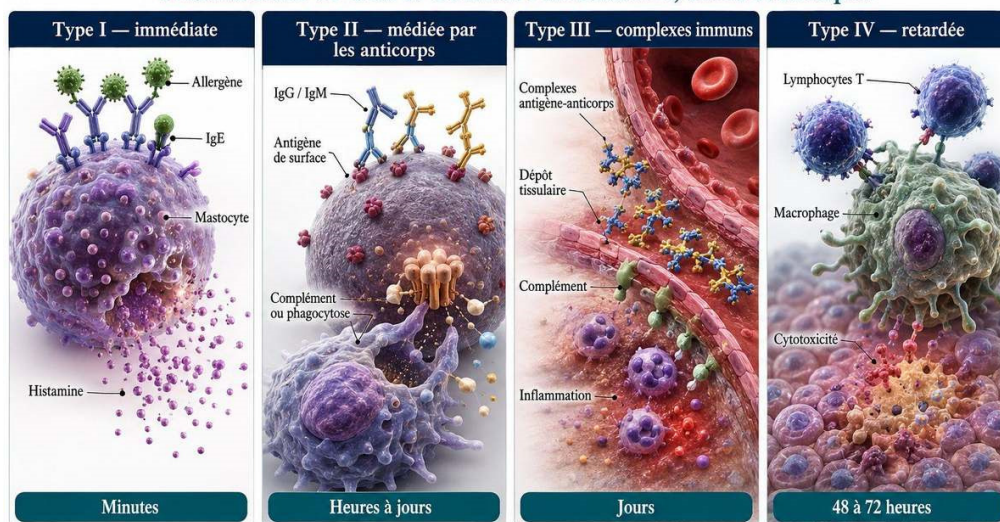
Tableau 7.1 – Classification de Gell et Coombs : les quatre types d'hypersensibilité.

Type	Dénomination	Médiateur principal	Délai d'apparition	Exemples cliniques
I	Immédiate (IgE-médiée)	IgE, mastocytes	minutes	Anaphylaxie, asthme, rhinite allergique, urticaire
II	Cytotoxique	IgG/IgM, complément, ADCC	heures-jours	Anémie hémolytique auto-immune, maladie de Goodpasture
III	Médiée par complexes immuns	Complexes Ag-Ac, complément, neutrophiles	4-8 heures (réaction d'Arthus)	Maladie sérique, lupus, polyarthrite rhumatoïde
IV	Retardée (cellulaire)	Lymphocytes T (Th1, Th2, Th17, CTL)	24-72 heures	Test Mantoux, dermatite de contact, diabète de type 1

La figure 7.1 présente une synthèse des mécanismes des types I à IV selon Gell et Coombs.

Les quatre types d'hypersensibilité

Classification de Gell et Coombs : mécanismes, délais et exemples



Le mécanisme immunologique, et non le symptôme, définit le type d'hypersensibilité.

Figure 7.1 – Résumé des quatre types d'hypersensibilité.

Description du mécanisme : Planche 3D en français comparant explicitement les hypersensibilités de type I, II, III et IV selon Gell et Coombs. Source : planche originale générée pour cette édition académique ; validation scientifique et éditoriale requise avant publication.

7.2 Hypersensibilité de type I – immédiate, IgE-médiée

L'hypersensibilité de type I survient en **quelques minutes** après l'exposition à un allergène. Elle est médiée par les immunoglobulines **E (IgE)** fixées à la surface des mastocytes et des basophiles. La réaction se déroule en deux phases : la **phase de sensibilisation** et la **phase d'éllicitation**.

Phase de sensibilisation.

Lors de la **première exposition** à l'allergène (pollen, acariens, venin d'hyménoptère, pénicilline, aliments...), l'allergène est capté par des cellules dendritiques. Celles-ci migrent vers les ganglions lymphatiques et présentent l'allergène à des lymphocytes T CD4⁺ naïfs. Sous l'influence de l'**IL-4**, les lymphocytes T se différencient en **Th2**. Les Th2 produisent de l'**IL-4**, de l'**IL-5** et de l'**IL-13**. L'**IL-4** et l'**IL-13** induisent le **changement de classe** des lymphocytes B vers la production d'**IgE** spécifiques de l'allergène. Ces IgE sont sécrétées et se lient par leur région Fc aux récepteurs **FcεRI** de haute affinité à la surface des mastocytes et des basophiles. Cette phase est **asymptomatique** : l'individu est sensibilisé mais ne présente aucun symptôme.

Phase d'éllicitation.

Lors d'une **seconde exposition** au même allergène, celui-ci se lie de manière croisée à plusieurs molécules d'IgE à la surface des mastocytes. Cette aggrégation des récepteurs FcεRI déclenche la **dégranulation** des mastocytes. Les médiateurs libérés sont de trois catégories :

Médiateurs préformés (granules) : histamine (vasodilatation, perméabilité, bronchoconstriction, prurit), tryptase (marqueur diagnostique), héparine.

Médiateurs nouvellement synthétisés : leucotriènes (LTC₄, LTD₄, LTE₄) – puissants bronchoconstricteurs ; prostaglandines (PGD₂) ; facteur d'activation plaquettaire (PAF).

Cytokines : IL-4, IL-5, IL-13, TNF- α , GM-CSF – recrutent et activent les éosinophiles.

Manifestations cliniques.

Elles varient selon la voie de pénétration, la localisation et l'intensité.

Localisées : rhinite allergique, asthme allergique, urticaire, angio-œdème. Systémique : anaphylaxie – hypotension, bronchoconstriction, œdème laryngé, troubles du rythme, pouvant être fatale sans adrénaline.

Diagnostic. Tests cutanés (*prick test*), dosage des IgE spécifiques sériques (ImmunoCAP), test de provocation (encadré).

Traitement.

Aigu : adrénaline IM (anaphylaxie), antihistaminiques (anti-H₁), corticoïdes. Long cours : éviction de l'allergène, antihistaminiques, corticoïdes topiques, antagonistes des leucotriènes (montélukast), immunothérapie spécifique (désensibilisation).

La figure 7.2 illustre la fixation croisée de l'allergène sur les IgE et la libération des médiateurs

Dégranulation du mastocyte : hypersensibilité de type I

Sensibilisation par les IgE puis réexposition à l'allergène

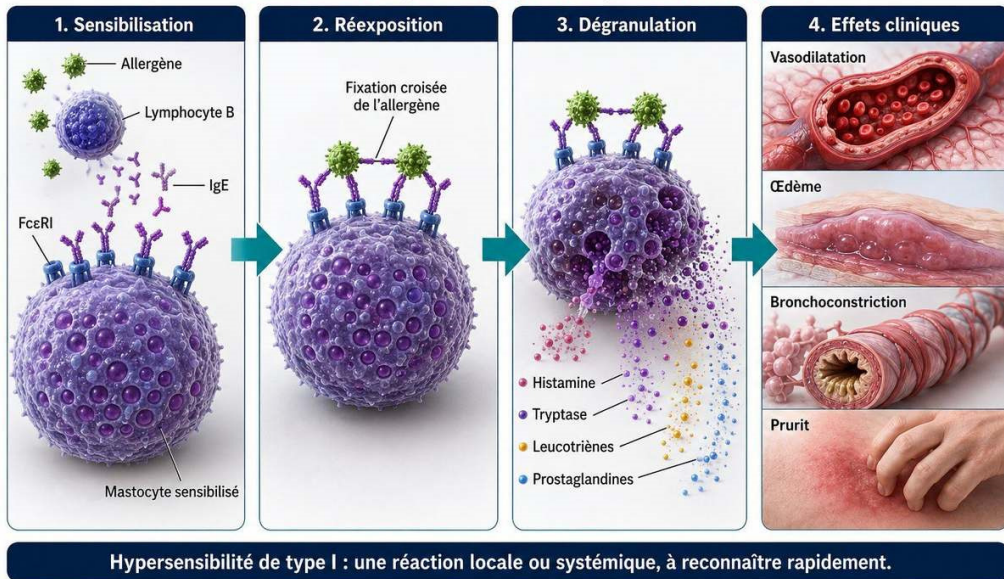


Figure 7.2 – Dégranulation du mastocyte lors d'une hypersensibilité de type I.

7.3 Hypersensibilité de type II – cytotoxique, anticorps $\square$ médiée

L'hypersensibilité de type II est due à des anticorps (le plus souvent **IgG**, parfois **IgM**) dirigés contre des **antigènes de surface** des cellules propres ou de la matrice extracellulaire. Les anticorps se lient à ces antigènes et provoquent la destruction cellulaire par trois mécanismes principaux : activation du complément (voie classique $\rightarrow$ MAC), opsonisation et phagocytose, ou ADCC.

Exemples cliniques :

Anémie hémolytique auto $\square$ immune : auto $\square$ anticorps anti $\square$ globules rouges.

Thrombopénie immunologique (PTI) : auto $\square$ anticorps anti $\square$ plaquettes.

Maladie hémolytique du nouveau $\square$ né (incompatibilité Rh).

Syndrome de Goodpasture : auto-anticorps anti-collagène IV (glomérules et alvéoles).

Myasthénie grave : auto-anticorps anti-récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine.

Traitement général : éviction de l'agent causal, corticoïdes, immunosuppresseurs (azathioprine, mycophénolate), IgIV, plasmaphérèse.

La figure 7.3 montre la fixation d'auto-anticorps sur la membrane basale glomérulaire

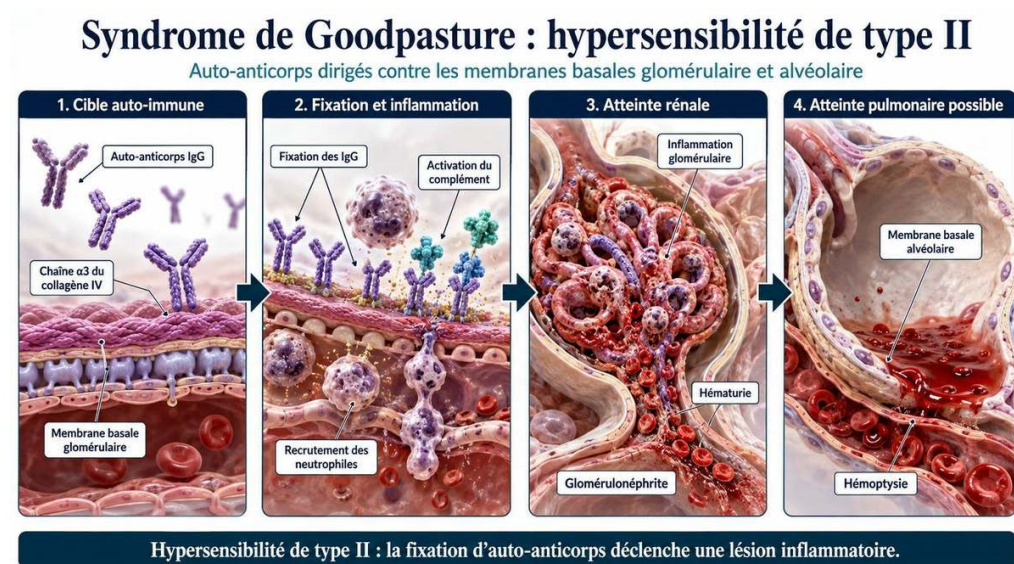


Figure 7.3 – Hypersensibilité de type II : exemple du syndrome de Goodpasture.

7.4 Hypersensibilité de type III – médiée par complexes immuns

L'hypersensibilité de type III est causée par la formation de **complexes immuns** (antigène-anticorps) en excès, leur dépôt dans les tissus (vaisseaux, glomérules, articulations, peau), et l'inflammation qui en résulte. Les

complexes activent le complément (C5a), recrutent les neutrophiles, qui libèrent leurs enzymes lysosomales et des espèces réactives de l'oxygène, causant des lésions tissulaires.

Exemples cliniques :

Maladie sérique. Elle survient classiquement 7 à 14 jours après l'exposition à un antigène soluble, historiquement un sérum hétérologue et plus rarement un médicament ou une protéine thérapeutique. Les complexes circulants se déposent dans les petits vaisseaux et activent le complément ; fièvre, urticaire, arthralgies, adénopathies et baisse du complément orientent le diagnostic. La chronologie et l'identification de l'exposition sont essentielles pour distinguer ce tableau d'une réaction immédiate de type I.

Lupus érythémateux systémique. Dans les poussées actives, des complexes contenant notamment ADN et anticorps anti-ADN double brin peuvent se déposer dans la peau, les articulations et surtout les glomérules. La consommation du complément et la présence d'une atteinte rénale ou de signes cutané-articulaires illustrent la part du mécanisme de type III ; le lupus reste toutefois une maladie multifactorielle, où d'autres mécanismes immunitaires interviennent.

Polyarthrite rhumatoïde. Le facteur rhumatoïde reconnaît la portion Fc des IgG et participe à la formation de complexes immuns dans la synoviale. Ceux-ci favorisent l'activation du complément, le recrutement leucocytaire et la persistance d'une synovite inflammatoire. Ce mécanisme contribue à la maladie sans résumer à lui seul toute sa physiopathologie.

Glomérulonéphrite post-streptococcique. Après une infection à streptocoque néphritogène, des antigènes streptococciques et des anticorps forment des complexes qui se déposent dans les glomérules. Une hématurie, des œdèmes

et une hypertension artérielle apparaissant après un délai de quelques semaines, associés à une diminution transitoire du C3, sont des repères cliniques importants.

Phénomène d'Arthus. Il s'agit d'un modèle local de réaction de type III chez un sujet possédant déjà des IgG spécifiques. Après injection locale de l'antigène, des complexes immuns se forment in situ, activent le complément et recrutent les neutrophiles ; l'érythème, l'œdème, la douleur et parfois une nécrose locale apparaissent généralement en quelques heures.

Traitement : corticoïdes, immunosuppresseurs (cyclophosphamide, mycophénolate), rituximab, plasmaphérèse pour les formes sévères.

La figure 7.4 illustre la vascularite leucocytoclasique induite par les complexes immuns.

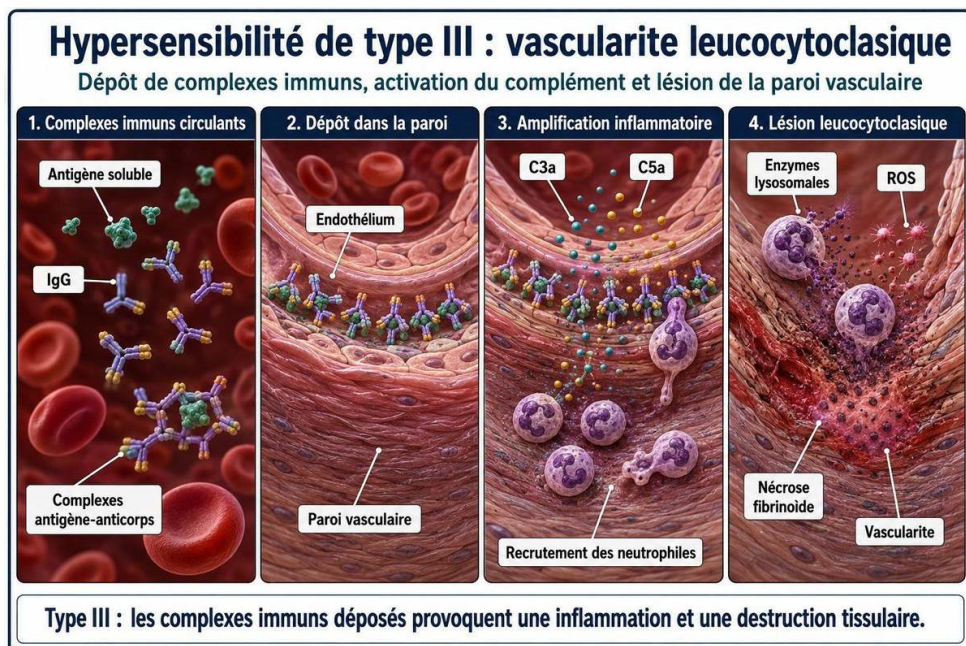


Figure 7.4 – Hypersensibilité de type III : lésions par complexes immuns.

7.5 Hypersensibilité de type IV – retardée, cellulaire

L'hypersensibilité de type IV est médiée par les **lymphocytes T**, et non par les anticorps. Elle apparaît **24 à 72 heures** après l'exposition à l'antigène. On distingue quatre sous-types : **IVa** (Th1, IFN γ), **IVb** (Th2, IL γ 4/IL γ 5/IL γ 13), **IVc** (T CD8+ cytotoxiques), **IVd** (Th17, IL γ 17).

Exemples cliniques détaillés :

Test Mantoux (intradermoréaction à la tuberculine) : réaction Th1 médiée par l'IFN γ et les macrophages.

Dermatite de contact (nickel, urushiol) : haptène $\rightarrow$ capture par les cellules de Langerhans $\rightarrow$ présentation aux T CD4+ (Th1/Th17) $\rightarrow$ migration des T effecteurs dans la peau $\rightarrow$ eczéma vésiculeux.

Maladie cœliaque : déclenchée par le gluten chez les sujets HLA γ DQ2/DQ8 ; réponse Th1/Th17 contre la transglutaminase tissulaire $\rightarrow$ atrophie villositaire.

Diabète de type 1 : destruction des cellules β pancréatiques par les T CD8+ autoréactifs et les T CD4+ Th1.

Traitement : éviction de l'allergène, corticoïdes topiques ou systémiques, immunosuppresseurs (méthotrexate, azathioprine), biothérapies anti γ IL γ 17 (psoriasis), anti γ IL γ 23, inhibiteurs de JAK.

La figure 7.5 présente les étapes de l'hypersensibilité retardée cutanée.

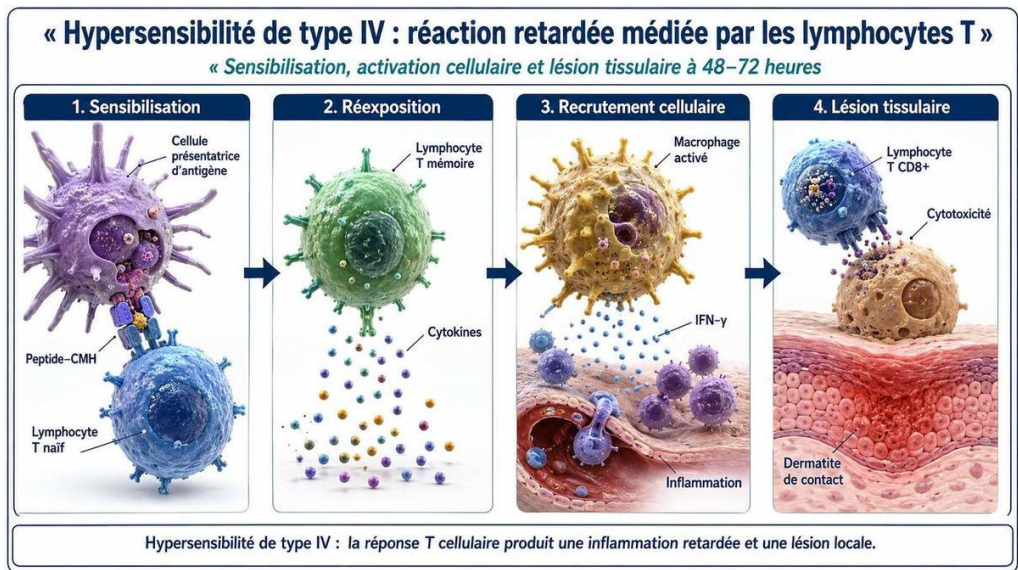


Figure 7.5 – Hypersensibilité de type IV : réaction retardée méditée par les lymphocytes T.

7.6 QCM de fin de chapitre

Pour chaque question, cochez la ou les réponse(s) correcte(s) parmi les cinq propositions (une question peut avoir une ou plusieurs bonnes réponses).

Question 1. Parmi les propositions suivantes concernant la classification de Gell et Coombs, lesquelles sont exactes ?

- a) Le type I est une hypersensibilité immédiate médiée par les IgE.
- b) Le type II est une hypersensibilité cytotoxique médiée par des anticorps dirigés contre des antigènes cellulaires.
- c) Le type III est médié par des complexes immuns circulants.
- d) Le type IV est une hypersensibilité retardée à médiation cellulaire, sans anticorps.
- e) Les quatre types d'hypersensibilité partagent un mécanisme immunologique unique et identique.

Question 2. Concernant l'hypersensibilité de type I, quelle proposition est exacte ?

- a) Elle résulte de la dégranulation des mastocytes après pontage des IgE fixées à leur surface par l'allergène.
- b) Elle survient généralement plusieurs jours après l'exposition à l'allergène.
- c) Elle est médiée principalement par les lymphocytes T, sans intervention des IgE.
- d) Elle ne peut jamais évoluer vers une anaphylaxie systémique.
- e) Elle est indépendante de toute sensibilisation préalable.

Question 3. Parmi les propositions suivantes concernant l'hypersensibilité de type II, lesquelles sont exactes ?

- a) Elle peut être responsable d'anémies hémolytiques immuno-allergiques d'origine médicamenteuse.
- b) Le syndrome de Goodpasture en est un exemple caractéristique.
- c) Elle peut impliquer une destruction cellulaire par activation du complément, opsonisation ou ADCC.
- d) Elle est systématiquement retardée de plusieurs semaines après l'exposition à l'antigène.
- e) Elle ne concerne jamais les cellules sanguines.

Question 4. Parmi les propositions suivantes concernant l'hypersensibilité de type III, lesquelles sont exactes ?

- a) Elle est due au dépôt de complexes immuns dans les tissus, notamment les vaisseaux et les glomérules rénaux.
- b) La maladie sérique et le lupus érythémateux systémique en sont des exemples.
- c) Elle peut activer le complément, entraînant une réaction inflammatoire locale.
- d) Elle est médiée exclusivement par les IgE.
- e) Elle est strictement identique au mécanisme du type II.

Question 5. Parmi les propositions suivantes concernant l'hypersensibilité de type IV, lesquelles sont exactes ?

- a) Elle est médiée par les lymphocytes T, sans intervention directe des anticorps.
- b) La dermatite de contact et le test tuberculinique (Mantoux) en sont des exemples classiques.
- c) Elle apparaît typiquement 24 à 72 heures après l'exposition à l'antigène.
- d) Elle est immédiate, apparaissant en quelques minutes.
- e) Elle est indépendante des lymphocytes T mémoire.

Solutions

Question 1 — Réponses correctes : a, b, c, d. *Les quatre types de Gell et Coombs correspondent à quatre mécanismes distincts : IgE, cytotoxique, complexes immuns, et cellulaire retardé.*

Question 2 — Réponse correcte : a. *Le pontage des IgE membranaires du mastocyte par l'allergène déclenche une dégranulation immédiate, caractéristique du type I.*

Question 3 — Réponses correctes : a, b, c. *Anémie hémolytique médicamenteuse et syndrome de Goodpasture illustrent le type II, dont les mécanismes effecteurs incluent complément, opsonisation et ADCC.*

Question 4 — Réponses correctes : a, b, c. *Le dépôt tissulaire de complexes immuns, avec activation du complément, caractérise le type III, illustré par la maladie sérique et le lupus.*

Question 5 — Réponses correctes : a, b, c. *Le type IV, retardé (24-72h) et médié par les lymphocytes T, s'illustre par la dermatite de contact et le test Mantoux.*

8. Autoimmunité et maladies auto-immunes

Objectifs d'apprentissage

- i. expliquer les mécanismes de tolérance immunologique ;
- ii. différencier maladies auto-immunes organo-spécifiques et systémiques ;
- iii. relier diagnostic, traitement et surveillance pharmaceutique.

8.1 La tolérance immunologique

La **tolérance immunologique** est la capacité du système immunitaire à ne pas réagir contre les antigènes du soi. Elle s'établit à deux niveaux : la **tolérance centrale** (thymus pour les T, moelle osseuse pour les B) et la **tolérance périphérique** (anergie, délétion, Treg, ignorance).

Tolérance centrale.

Dans le thymus : sélection négative – élimination des thymocytes qui reconnaissent fortement les auto-antigènes. Certains deviennent des Treg (FoxP3+).

Dans la moelle osseuse : sélection négative des lymphocytes B immatures (ou édition du récepteur).

Tolérance périphérique.

Anergie : signal 1 sans signal 2.

Délétion : apoptose via Fas/FasL.

Treg : suppression par IL-10, TGF- β , CTLA-4.

Ignorance immunitaire : auto-antigènes séquestrés (cristallin, testicules, thyroïde...).

8.2 Mécanismes de perte de tolérance

Facteurs génétiques : associations HLA (DR4 dans PR, DQ2/DQ8 dans maladie cœliaque, B27 dans spondylarthrite). Polymorphismes de PTPN22, CTLA-4, PD-1. Mutations de FoxP3 (syndrome IPEX).

Facteurs environnementaux :

Mimétisme moléculaire (streptocoque → rhumatisme articulaire aigu, Cocksackie B → diabète de type 1).

Activation bystander (infection libérant des auto-antigènes).

Superantigènes (toxine staphylococcique).

Régime, tabagisme, stress, carence en vitamine D, médicaments (hydralazine, anti-PD-1).

8.3 Classification des maladies auto-immunes

- **Organo-spécifiques** : thyroïdite de Hashimoto, maladie de Basedow, diabète de type 1, anémie pernicieuse, maladie cœliaque, sclérose en plaques, myasthénie grave, pemphigus vulgaire.
- **Systémiques** : lupus érythémateux systémique (LES), polyarthrite rhumatoïde (PR), sclérodermie, syndrome de Gougerot-Sjögren, myosite.

8.4 Diagnostic et traitement des maladies auto-immunes

Diagnostic : auto-anticorps (ANA, anti-ADNdb, anti-CCP, anti-TPO, anti-tTG, etc.), marqueurs inflammatoires (VS, CRP), imagerie, biopsie.

Traitement :

Symptomatique : AINS, corticoïdes (prednisone).

Immunosuppresseurs classiques : méthotrexate, azathioprine, mycophénolate mofétil, ciclosporine, tacrolimus, cyclophosphamide.

Thérapies biologiques : anti- $\square$ TNFA (infiximab, adalimumab), anti- $\square$ IL-6R (tocilizumab), anti- $\square$ CD20 (rituximab), anti- $\square$ BAFF (bélimumab), anti- $\square$ IL-17, anti- $\square$ IL-12/23.

Immunomodulateurs : hydroxychloroquine.

Thérapies émergentes : inhibiteurs de JAK (tofacitinib, baricitinib), CAR-T dans le lupus réfractaire.

La figure 8.1 compare les deux niveaux d'établissement de la tolérance.

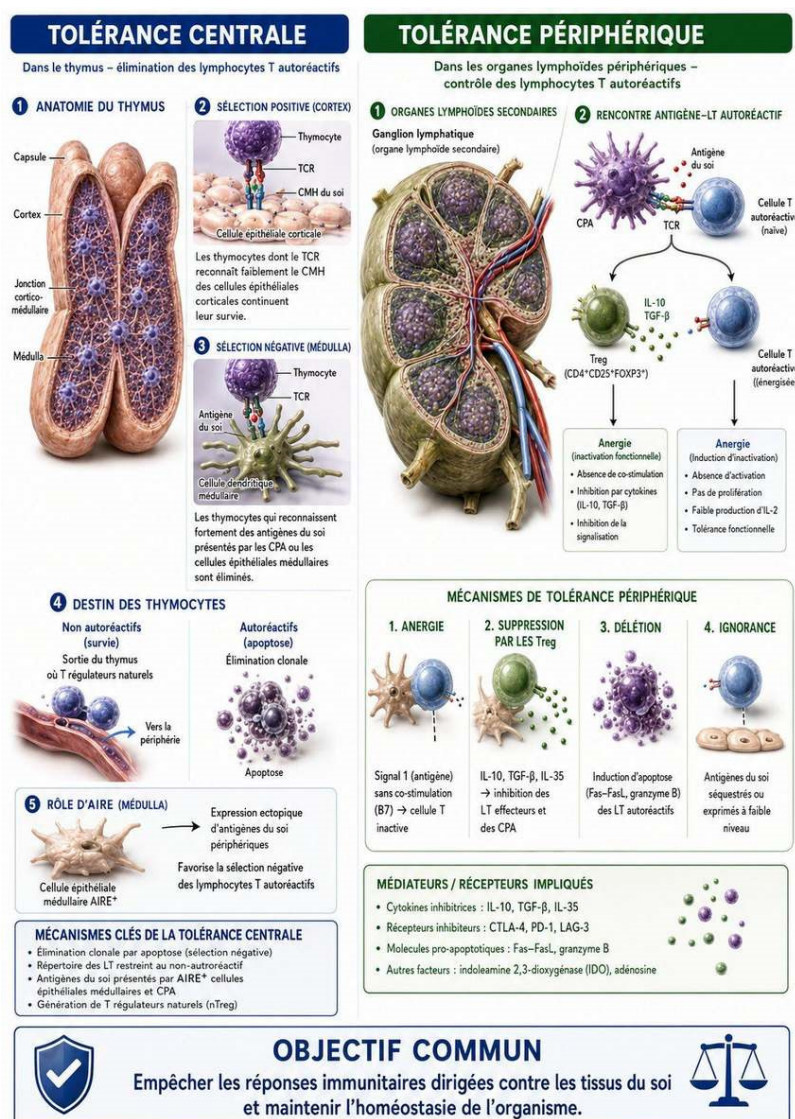


Figure 8.1 – Tolérance centrale vs périphérique

La figure 8.2 illustre le mimétisme entre protéine M du streptocoque et myosine cardiaque.

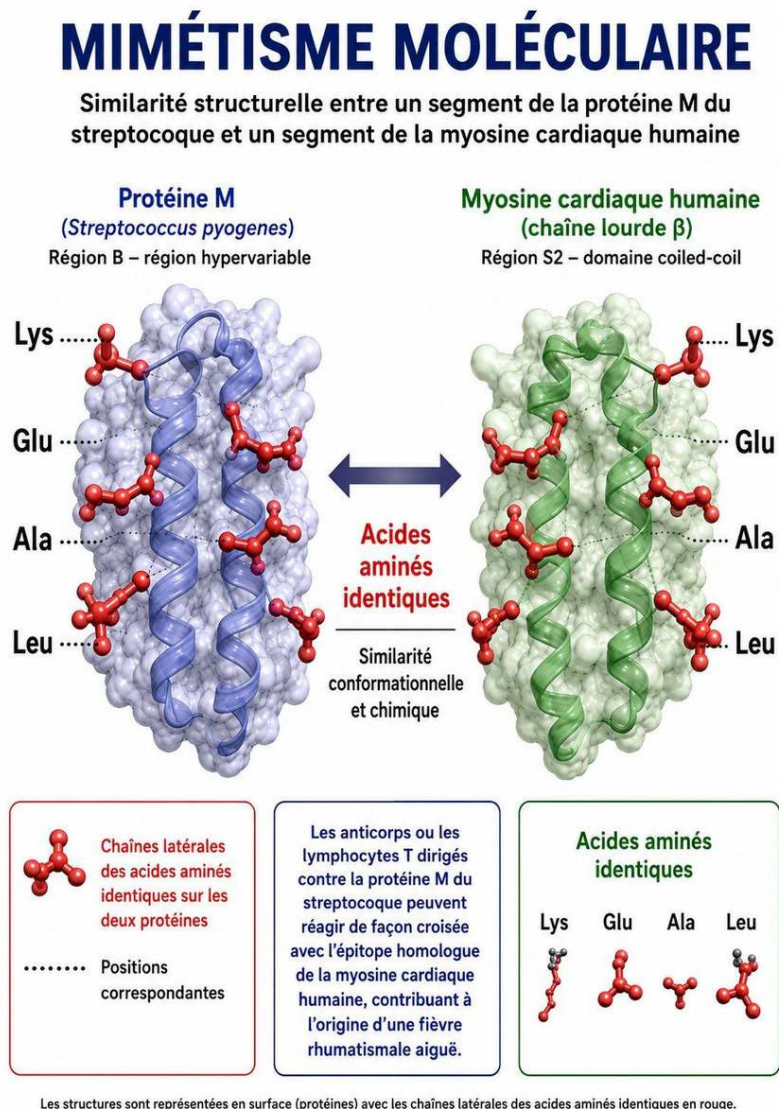


Figure 8.2 – Mimétisme moléculaire (rhumatisme articulaire aigu)

8.5 QCM de fin de chapitre

Pour chaque question, cochez la ou les réponse(s) correcte(s) parmi les cinq propositions (une question peut avoir une ou plusieurs bonnes réponses).

Question 1. Concernant la tolérance immunologique, quelle proposition est exacte ?

- a) La tolérance centrale s'établit notamment dans le thymus par sélection négative des lymphocytes T autoréactifs.
- b) La tolérance périphérique s'établit exclusivement dans la moelle osseuse.
- c) La tolérance immunologique ne concerne que les lymphocytes B.
- d) La tolérance centrale et la tolérance périphérique sont des mécanismes redondants et inutiles.
- e) Une tolérance immunologique intacte favorise le développement de maladies auto-immunes.

Question 2. Parmi les propositions suivantes concernant les mécanismes de perte de tolérance, lesquelles sont exactes ?

- a) Le mimétisme moléculaire peut déclencher une auto-immunité lorsque des antigènes microbiens ressemblent à des antigènes du soi.
- b) Une prédisposition génétique, notamment liée à certains allèles HLA, peut favoriser l'auto-immunité.
- c) Des facteurs environnementaux peuvent contribuer au déclenchement d'une maladie auto-immune chez un sujet prédisposé.
- d) L'anergie, la délétion et la suppression par les Treg sont des mécanismes de tolérance périphérique dont la défaillance favorise l'auto-immunité.
- e) La perte de tolérance est un phénomène purement aléatoire, sans aucun facteur favorisant identifiable.

Question 3. Concernant la classification des maladies auto-immunes, quelle proposition est exacte ?

- a) On distingue classiquement les maladies auto-immunes spécifiques d'organe et les maladies auto-immunes systémiques.
- b) Toutes les maladies auto-immunes touchent simultanément l'ensemble des organes.
- c) Le lupus érythémateux systémique est une maladie strictement spécifique d'un seul organe.
- d) Les maladies auto-immunes ne peuvent jamais être d'origine médicamenteuse.
- e) La classification des maladies auto-immunes n'a aucune incidence sur leur prise en charge.

Question 4. Parmi les propositions suivantes concernant le diagnostic et le traitement des maladies auto-immunes, lesquelles sont exactes ?

- a) La recherche d'auto-anticorps (par exemple les anticorps antinucléaires) fait partie du bilan diagnostique.
- b) Les traitements immunosuppresseurs peuvent être utilisés pour contrôler une maladie auto-immune active.
- c) Le lupus érythémateux médicamenteux régresse généralement après l'arrêt du médicament responsable.
- d) Certains médicaments comme l'hydralazine ou l'isoniazide peuvent induire un syndrome lupique.

e) Le diagnostic des maladies auto-immunes ne repose jamais sur des critères cliniques, uniquement biologiques.

Question 5. Concernant l'auto-immunité en général, quelle proposition est exacte ?

- a) L'auto-immunité résulte d'une rupture de la tolérance au soi, favorisée par des facteurs génétiques et environnementaux.
- b) L'auto-immunité est toujours bénigne et ne nécessite aucun traitement.
- c) Les maladies auto-immunes touchent exclusivement les femmes.
- d) L'auto-immunité est un mécanisme totalement indépendant du complexe majeur d'histocompatibilité.
- e) L'auto-immunité ne peut jamais être d'origine iatrogène.

Solutions

Question 1 — Réponse correcte : a. *La sélection négative thymique élimine les lymphocytes T fortement autoréactifs, pilier de la tolérance centrale.*

Question 2 — Réponses correctes : a, b, c, d. *Mimétisme moléculaire, terrain HLA, environnement et défaillance des mécanismes de tolérance périphérique sont les quatre grands facteurs classiquement reconnus.*

Question 3 — Réponse correcte : a. *La distinction organe-spécifique / systémique est la classification de référence des maladies auto-immunes.*

Question 4 — Réponses correctes : a, b, c, d. *Auto-anticorps, immunosuppresseurs, réversibilité du lupus médicamenteux et médicaments inducteurs (hydralazine, isoniazide) sont quatre notions classiques bien établies.*

Question 5 — Réponse correcte : a. *La rupture de tolérance, sous l'influence conjointe de facteurs génétiques et environnementaux, est le mécanisme central de l'auto-immunité.*

9. Déficits immunitaires

Objectifs d'apprentissage

- i. distinguer immunodéficiences primitives et secondaires ;
- ii. reconnaître les principaux signaux d'alerte d'une immunodéficiência ;
- iii. proposer des mesures de prévention et d'orientation adaptées.

9.1 Classification des déficits immunitaires

Un **déficit immunitaire** est un état dans lequel le système immunitaire fonctionne de manière insuffisante, entraînant une susceptibilité accrue aux infections (récurrentes, sévères, opportunistes), ainsi qu'un risque accru de maladies auto-immunes et de cancers. On distingue les **déficits primaires** (congénitaux, >450 formes) et les **déficits secondaires** (acquis, beaucoup plus fréquents).

9.2 Déficits immunitaires primaires

Déficits humoraux (50-60 %) :

Agammaglobulinémie liée à l'X (maladie de Bruton) : mutation BTK → absence de lymphocytes B, IgG effondrées → infections à bactéries encapsulées dès 6-12 mois. Traitement : IgIV à vie.

Déficit sélectif en IgA (1/500) : souvent asymptomatique, mais risque d'anaphylaxie transfusionnelle (anti-IgA).

Déficit en sous-classes d'IgG (surtout IgG2) → infections respiratoires.

Déficit immunitaire commun variable (DICC) : hypogammaglobulinémie, absence de réponse vaccinale, infections sinopulmonaires, diarrhée, maladies auto-immunes (10-20 %), risque de lymphome. Traitement : IgIV.

Déficits cellulaires (T) :

Syndrome de DiGeorge (délétion 22q11.2) : hypoplasie thymique, hypoparathyroïdie, cardiopathies, dysmorphie. Déficit T variable → infections virales et fongiques. Traitement : transplantation thymique ou CSH.

Déficits de la signalisation des cytokines (IL $\square$ 12, IFN $\square$ γ) → susceptibilité aux mycobactéries (MSMD).

Déficits combinés sévères (SCID) :

Formes : SCID lié à l'X (IL2RG, T $\square$ B $\square$ NK $\square$), déficit en ADA (T $\square$ B $\square$ NK $\square$, accumulation de dATP), déficit en RAG (T $\square$ B $\square$ NK $\square$), déficit en Artémis.

Manifestations avant 6 mois : Pneumocystis jirovecii, candidose, diarrhée, retard de croissance.

Dépistage néonatal par mesure des TREC (cercles d'excision du TCR).

Traitement : transplantation de CSH (idéalement <3,5 mois) ; thérapie génique (Strimvelis pour ADA $\square$ SCID).

Déficits de la phagocytose :

Maladie granulomateuse chronique (CGD) : mutation de la NADPH oxydase → absence de respiratory burst → infections à catalase $\square$ positives (S. aureus, Serratia, Burkholderia, Nocardia, Aspergillus). Diagnostic par test DHR. Traitement : prophylaxie (TMP $\square$ SMX, itraconazole), IFN $\square$ γ , greffe de CSH.

Syndrome de Chédiak $\square$ Higashi : mutation LYST → granules géants → albinisme partiel, infections pyogènes, neuropathie, phase accélérée (HLH). Traitement : greffe de CSH.

Déficits du complément :

Déficit en C3 : infections sévères à bactéries encapsulées et Neisseria.

Déficit en composantes terminales (C5 $\square$ C9) : infections à Neisseria.

Déficit en C1 inhibiteur (C1-INH) : angio-œdème héréditaire (bradykinine) – traitement des crises par C1-INH concentré, icatibant, écallantide ; prophylaxie par danazol, lanadelumab.

La figure 9.1 explique le principe des TREC (T-cell Receptor Excision Circles) et son application sur le test de Guthrie.

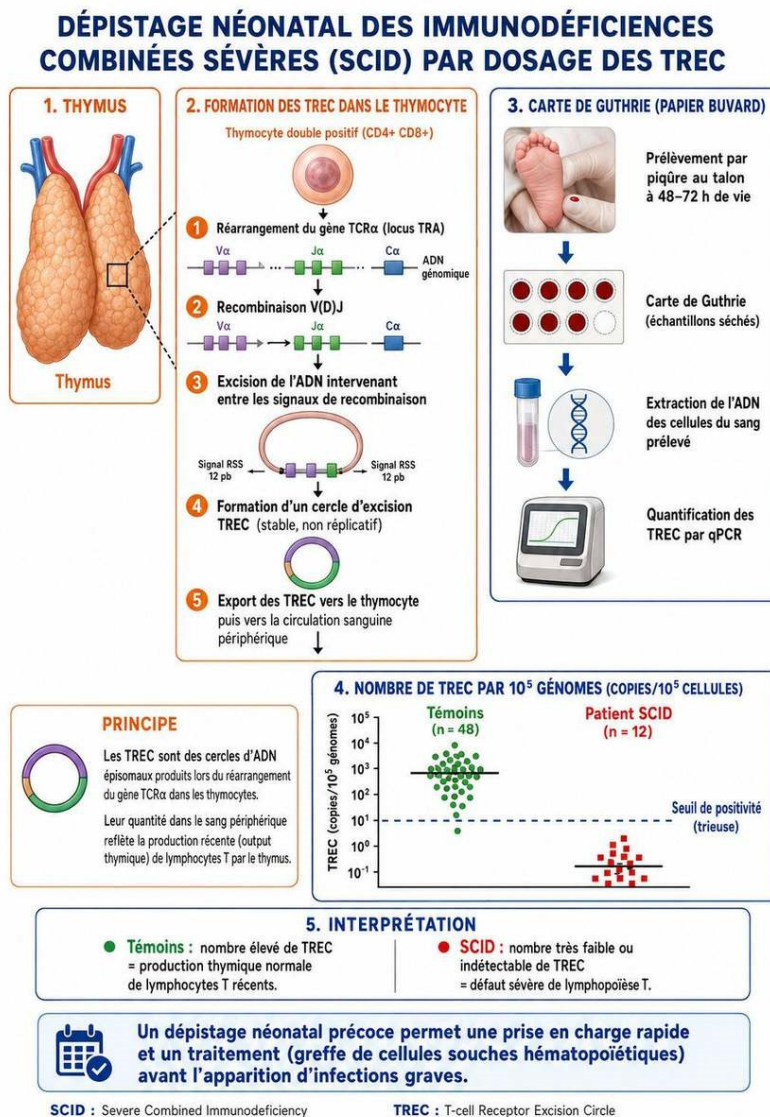


Figure 9.1 – Dépistage néonatal du SCID par mesure des TREC

9.3 Déficits immunitaires secondaires

Infection par le VIH – SIDA : destruction des T CD4+. Stades : primo-infection, phase asymptomatique, phase SIDA ($CD4 < 200/mm^3$). Infections opportunistes (Pneumocystis, candidose œsophagienne, tuberculose, MAC, toxoplasmose, cryptococcose, CMV, leucoencéphalopathie multifocale progressive). Tumeurs : sarcome de Kaposi, lymphomes non hodgkiniens, cancer du col.

Traitement : antirétroviraux (INTI, INNTI, IP, INSTI – ex. dolutegravir).

Prophylaxie : TMP-SMX si $CD4 < 200$, azithromycine si $CD4 < 50$.

Déficits induits par les traitements : chimiothérapie (neutropénie), radiothérapie, immunosuppresseurs (corticoïdes, anti-CD20, anti-TNF α).

Malnutrition, immunosénescence.

La figure 9.2 illustre l'entrée du VIH dans le lymphocyte T CD4+ et les étapes de réplication.

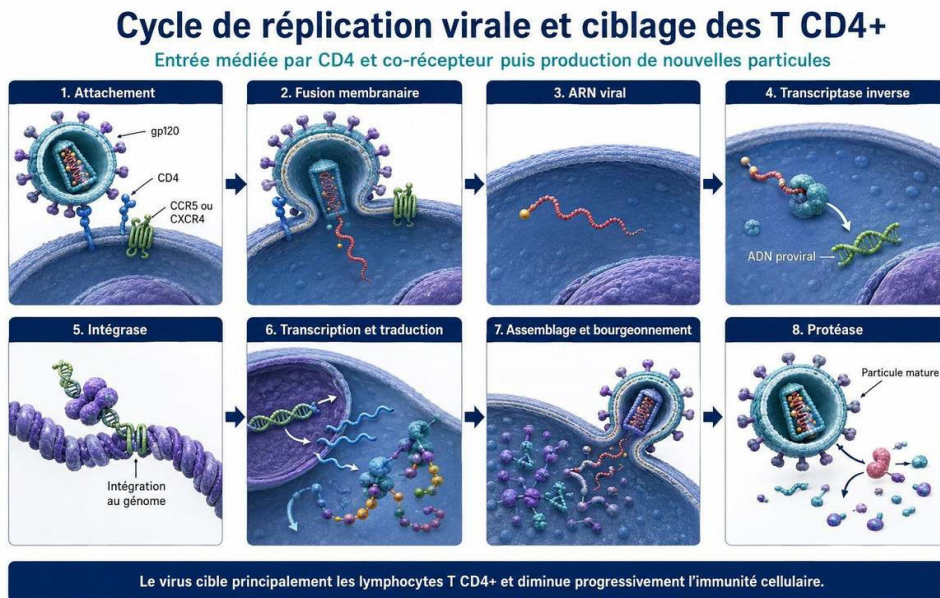


Figure 9.2 – Cycle de réplication du VIH et ciblage des T CD4+.

9.4 Diagnostic et traitement des déficits immunitaires primaires

Bilan diagnostique : NFS, dosage des Ig, réponses vaccinales (protéique et polysaccharidique), immunophénotypage (cytométrie), tests fonctionnels (prolifération, test DHR), dosage du complément (CH50, AH50), analyse génétique.

Traitement des déficits humoraux : IgIV (300–600 mg/kg/3–4 sem) ou IgSC (domicile). Objectif : IgG résiduelle >600 mg/dL.

Transplantation de CSH : indiquée dans SCID, CGD sévère, syndrome de Wiskott–Aldrich, etc. Greffe haplo–identique possible après déplétion T.

Thérapie génique : disponible pour SCID–ADA (Strimvelis) et en essai pour SCID–X1, CGD.

Prophylaxie antimicrobienne : TMP–SMX (Pneumocystis), itraconazole (Aspergillus), azithromycine (MAC).

Contre–indications des vaccins vivants : BCG, ROR, varicelle, zona vivant, rotavirus, polio oral, fièvre jaune – chez immunodéprimés sévères.

9.5 QCM de fin de chapitre

Pour chaque question, cochez la ou les réponse(s) correcte(s) parmi les cinq propositions (une question peut avoir une ou plusieurs bonnes réponses).

Question 1. Parmi les propositions suivantes concernant la classification des déficits immunitaires, lesquelles sont exactes ?

- a) Les déficits immunitaires primaires sont d'origine congénitale/génétique.
- b) Les déficits immunitaires secondaires sont acquis, par exemple suite à une infection virale ou un traitement immunosuppresseur.
- c) Il existe plus de 450 formes décrites de déficits immunitaires primaires.
- d) Les déficits immunitaires secondaires sont toujours d'origine génétique héréditaire.
- e) Un déficit immunitaire ne peut jamais prédisposer à des infections opportunistes.

Question 2. Concernant les déficits immunitaires primaires, lesquelles des propositions suivantes sont exactes ?

- a) Le dépistage néonatal du déficit immunitaire combiné sévère (SCID) repose sur la mesure des TREC.
- b) Un déficit terminal du complément peut altérer la formation du complexe d'attaque membranaire et favoriser les infections à *Neisseria*.
- c) Les déficits immunitaires primaires touchent exclusivement la lignée lymphoïde T.
- d) Le SCID est une urgence pédiatrique nécessitant une prise en charge rapide, notamment par greffe de cellules souches hématopoïétiques.
- e) Les déficits immunitaires primaires se manifestent uniquement à l'âge adulte.

Question 3. Parmi les propositions suivantes concernant les déficits immunitaires secondaires, lesquelles sont exactes ?

- a) L'infection par le VIH cible préférentiellement les lymphocytes T CD4+.
- b) Les traitements immunosuppresseurs de la transplantation peuvent induire un déficit immunitaire secondaire.
- c) Le VIH est un déficit immunitaire primaire d'origine génétique.
- d) Les déficits immunitaires secondaires ne concernent jamais les patients sous chimiothérapie.
- e) Le VIH n'a aucun impact sur la susceptibilité aux infections opportunistes.

Question 4. Concernant le diagnostic des déficits immunitaires primaires, quelle proposition est exacte ?

- a) Des infections sévères, répétées, inhabituelles ou opportunistes doivent faire évoquer un déficit immunitaire.
- b) Le diagnostic d'un déficit immunitaire primaire est toujours évident cliniquement sans exploration biologique.
- c) Un déficit immunitaire primaire ne peut être évoqué qu'après 18 ans.
- d) Le dosage des immunoglobulines n'apporte aucune information utile au diagnostic.
- e) Les déficits immunitaires primaires excluent par définition toute atteinte de l'immunité humorale.

Question 5. Concernant la prise en charge des déficits immunitaires, quelle proposition est exacte ?

- a) L'immunoglobulinothérapie substitutive peut être indiquée dans certains déficits immunitaires humoraux.
- b) Aucun traitement substitutif n'existe pour les déficits immunitaires humoraux.

- c) La vaccination par vaccins vivants est toujours recommandée chez un patient sévèrement immunodéprimé.
- d) Les déficits immunitaires primaires ne bénéficient d'aucune prise en charge spécifique.
- e) La greffe de cellules souches hématopoïétiques n'a aucune place dans le traitement des déficits immunitaires primaires sévères.

Solutions

Question 1 — Réponses correctes : a, b, c. *Primaires (génétiques, >450 formes) et secondaires (acquis) sont les deux grandes catégories reconnues de déficits immunitaires.*

Question 2 — Réponses correctes : a, b, d. *Les TREC dépistent le SCID, le déficit terminal du complément prédispose aux infections à Neisseria, et le SCID est une urgence pédiatrique classique.*

Question 3 — Réponses correctes : a, b. *Le VIH (acquis, ciblant les CD4+) et l'immunosuppression thérapeutique sont deux causes classiques de déficit immunitaire secondaire.*

Question 4 — Réponse correcte : a. *Le profil infectieux (sévérité, répétition, caractère inhabituel ou opportuniste) est le signal d'alerte clinique classique des déficits immunitaires.*

Question 5 — Réponse correcte : a. *L'immunoglobulinothérapie substitutive est le traitement de référence de nombreux déficits immunitaires humoraux.*

Section III : Applications cliniques et thérapeutiques

10. Immunologie de la transplantation

Objectifs d'apprentissage

- i. distinguer les types de greffe ;
- ii. expliquer les mécanismes majeurs du rejet ;
- iii. identifier les risques et la surveillance liés à l'immunosuppression.

10.1 Types de greffes et bases immunologiques

- **Autologue** (même individu) : pas de rejet.
- **Syngénique** (jumeaux monozygotes) : pas de rejet.
- **Allogénique** (individus différents de la même espèce) : rejet sauf compatibilité HLA (idéalement apparenté HLA identique).
- **Xénogénique** (espèces différentes) : rejet hyperaigu par anticorps naturels anti- α -gal (porc $\rightarrow$ homme).

Antigènes de transplantation : CMH/HLA (classe I : HLA-A, B, C ; classe II : HLA-DR, DQ, DP). Polymorphisme extrême (>20 000 allèles).
Antigènes mineurs de transplantation (ex. H-Y).

10.2 Mécanismes du rejet de greffe

- **Rejet hyperaigu** (minutes-heures) : anticorps pré-existants (incompatibilité ABO, anti-HLA) $\rightarrow$ activation du complément $\rightarrow$ thrombose, nécrose. Prévention : cross-match négatif.
- **Rejet aigu** (jours-semaines) : lymphocytes T allo-réactifs. Reconnaissance directe (HLA du donneur sur cellules dendritiques du donneur) ou indirecte (HLA du donneur présenté par les CPA du receveur).

Infiltrat lymphocytaire, tubulite, endothélialite. Traitement : bolus de méthylprednisolone ; résistance : ATG, rituximab, plasmaphérèse.

- **Rejet chronique** (mois □ années) : principalement anticorps anti □ HLA (DSA) + facteurs non immunitaires. Fibrose interstitielle, atrophie tubulaire, vasculopathie chronique, oblitération bronchiolaire, fibrose biliaire. Difficulté thérapeutique.

La figure 10.1 schématise les deux voies de présentation allogénique.

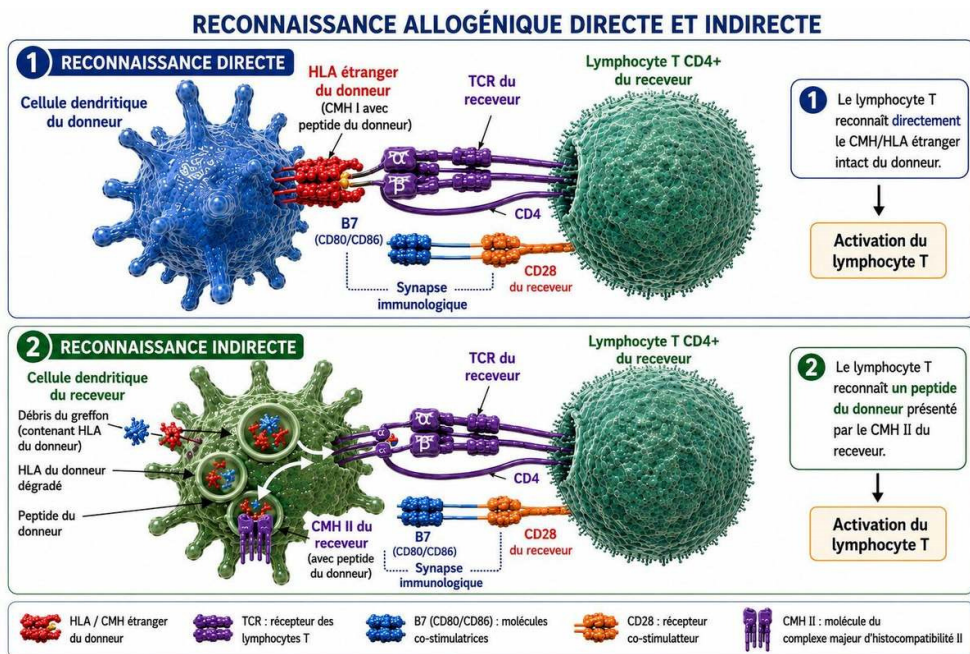


Figure 10.1 – Reconnaissance directe et indirecte des alloantigènes HLA

10.3 Prophylaxie et traitement du rejet

Typage HLA (haute résolution). **Cross □ match** (cytotoxicité dépendante du complément, cytométrie, Luminex) – positif contre □ indique la transplantation sauf protocole de désensibilisation.

Immunosuppression :

Induction : ATG (haut risque immunologique), basiliximab (anti α CD25).

Maintenance : inhibiteurs de la calcineurine (tacrolimus, ciclosporine) + antimétabolites (mycophénolate mofétil, azathioprine) $\pm$ corticoïdes.

Thérapies émergentes : bélatacept (CTLA α 4 α Ig), rituximab, anti α C5 (éculizumab).

La figure 10.2 localise les cibles des immunosuppresseurs dans la cellule T activée.

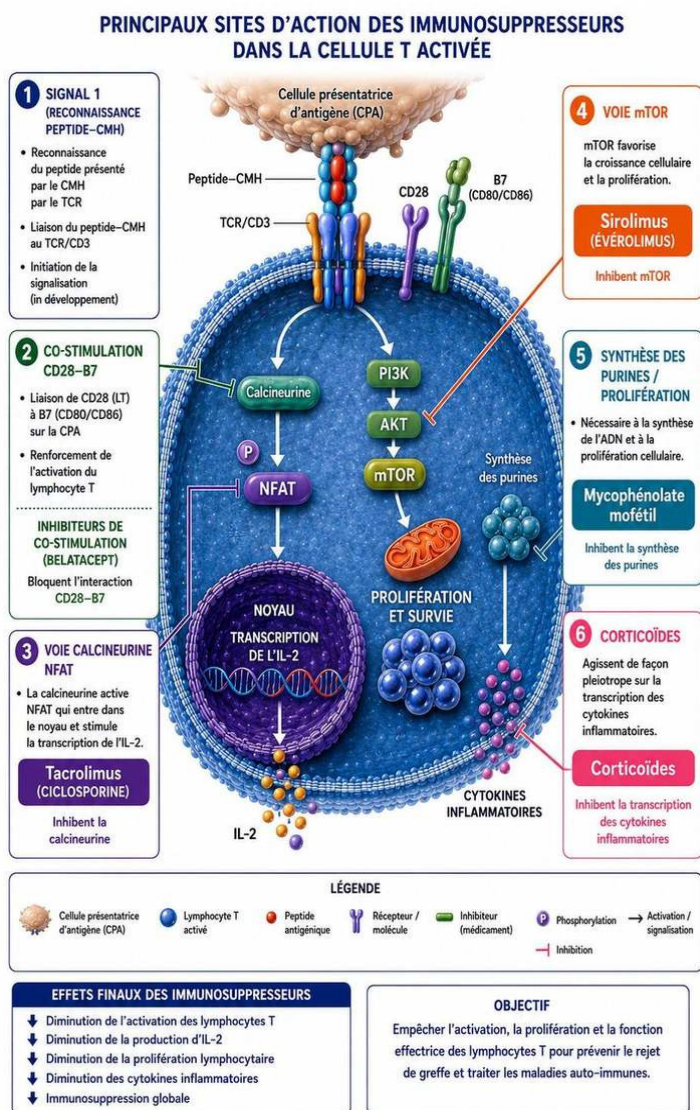


Figure 10.2 – Mécanismes d'action des principaux immunosuppresseurs

10.4 Maladie du greffon contre l'hôte (GVHD)

GVHD aiguë (<100 jours) : lymphocytes T matures du donneur attaquent la peau (éruption maculopapuleuse), le foie (hyperbilirubinémie cholestatique), le tube digestif (diarrhée aqueuse). Prophylaxie : déplétion T ou PTCy. Traitement : corticoïdes, ruxolitinib, infliximab, photophérèse.

GVHD chronique (>100 jours) : ressemble à des maladies auto-immunes (sclérodermie, Sjögren, lichen plan, bronchiolite oblitérante). Traitement : corticoïdes, inhibiteurs de calcineurine, sirolimus, ibrutinib, ruxolitinib, photophérèse.

10.5 QCM de fin de chapitre

Pour chaque question, cochez la ou les réponse(s) correcte(s) parmi les cinq propositions (une question peut avoir une ou plusieurs bonnes réponses).

Question 1. Parmi les propositions suivantes concernant la transplantation, lesquelles sont exactes ?

- a) La reconnaissance directe et la reconnaissance indirecte des alloantigènes HLA sont deux voies possibles d'activation des lymphocytes T du receveur.
- b) Une allogreffe provient d'un individu génétiquement identique au receveur.
- c) Le rejet de greffe est dirigé principalement contre les molécules HLA du donneur.
- d) Une xénogreffe provient toujours d'un donneur de la même espèce que le receveur.
- e) La compatibilité HLA n'a aucune influence sur le risque de rejet.

Question 2. Parmi les propositions suivantes concernant les mécanismes du rejet de greffe, lesquelles sont exactes ?

- a) Le rejet hyperaigu survient en quelques minutes, du fait d'anticorps préexistants dirigés contre le greffon.
- b) Le rejet aigu est principalement médié par les lymphocytes T du receveur.
- c) Le rejet chronique s'installe sur plusieurs mois à plusieurs années.
- d) Le rejet hyperaigu est toujours réversible sous traitement immunosuppresseur.
- e) Le rejet de greffe ne fait jamais intervenir le complément.

Question 3. Concernant la prophylaxie et le traitement du rejet de greffe, quelle proposition est exacte ?

- a) Les immunosuppresseurs utilisés en transplantation visent à réduire l'activation des lymphocytes T du receveur contre le greffon.
- b) Aucun traitement immunosuppresseur n'est nécessaire après une allogreffe compatible.
- c) Les immunosuppresseurs de la transplantation n'augmentent pas le risque infectieux.
- d) La prophylaxie du rejet ne repose que sur la compatibilité ABO, sans lien avec le système HLA.
- e) L'immunosuppression post-greffe peut être interrompue dès la sortie d'hospitalisation.

Question 4. Parmi les propositions suivantes concernant la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD), lesquelles sont exactes ?

- a) La GVHD résulte de l'attaque des tissus du receveur par les lymphocytes T immunocompétents contenus dans le greffon.
- b) La GVHD est une complication classique de la greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques.
- c) La GVHD ne survient jamais après une greffe de moelle osseuse.
- d) La GVHD correspond à un rejet du greffon par le système immunitaire du receveur.
- e) La GVHD est exclusivement d'origine infectieuse, sans composante immunologique.

Question 5. Concernant l'immunologie de la transplantation en général, quelle proposition est exacte ?

- a) Les interactions médicamenteuses, notamment via le CYP3A4, sont un enjeu majeur chez le patient transplanté sous immunosuppresseurs.
- b) Les interactions médicamenteuses sont négligeables chez le patient transplanté.
- c) Le pamplemousse n'a aucune interaction connue avec les immunosuppresseurs.

- d) Les immunosuppresseurs de la transplantation ne nécessitent aucun suivi thérapeutique pharmacologique.
- e) La rifampicine n'a aucun effet sur les concentrations des immunosuppresseurs.

Solutions

Question 1 — Réponses correctes : a, c. *Les voies directe/indirecte de reconnaissance des alloantigènes HLA expliquent pourquoi le rejet cible principalement le HLA du donneur.*

Question 2 — Réponses correctes : a, b, c. *Hyperaigu (anticorps préformés, minutes), aigu (lymphocytes T) et chronique (mois-années) décrivent les trois formes classiques de rejet.*

Question 3 — Réponse correcte : a. *L'immunosuppression au long cours vise spécifiquement à limiter l'activation lymphocytaire T anti-donneur.*

Question 4 — Réponses correctes : a, b. *La GVHD, complication classique de la greffe allogénique de cellules souches, résulte de l'attaque du receveur par les lymphocytes T du greffon — l'inverse du rejet classique.*

Question 5 — Réponse correcte : a. *Le CYP3A4 métabolise la plupart des immunosuppresseurs (anticalcineurines), rendant les interactions médicamenteuses (azolés, rifampicine, pamplemousse) cliniquement majeures.*

11. Immunologie des tumeurs

Objectifs d'apprentissage

- i. décrire la surveillance immunitaire antitumorale ;
- ii. expliquer les mécanismes d'échappement tumoral ;
- iii. relier une immunothérapie à ses effets indésirables immuno-médiés.

11.1 Surveillance immunitaire antitumorale

Théorie de la surveillance immunitaire (Burnet, Thomas). Arguments : immunodéprimés (transplantés, VIH, DIP) ont plus de cancers (lymphomes EBV+, sarcome de Kaposi, cancers viro-induits, carcinomes cutanés). Régressions spontanées rares (mélanome, neuroblastome). Infiltration par des TIL associée à un meilleur pronostic.

Concept d'**immuno-édition tumorale** en trois phases :

1. **Élimination** : destruction des cellules tumorales naissantes par l'immunité innée et adaptative.
2. **Équilibre** : pression immunitaire sélective, latence, émergence de variants moins immunogènes.
3. **Évasion** : prolifération incontrôlée des clones résistants.

La figure 11.1 illustre l'élimination, l'équilibre et l'évasion.

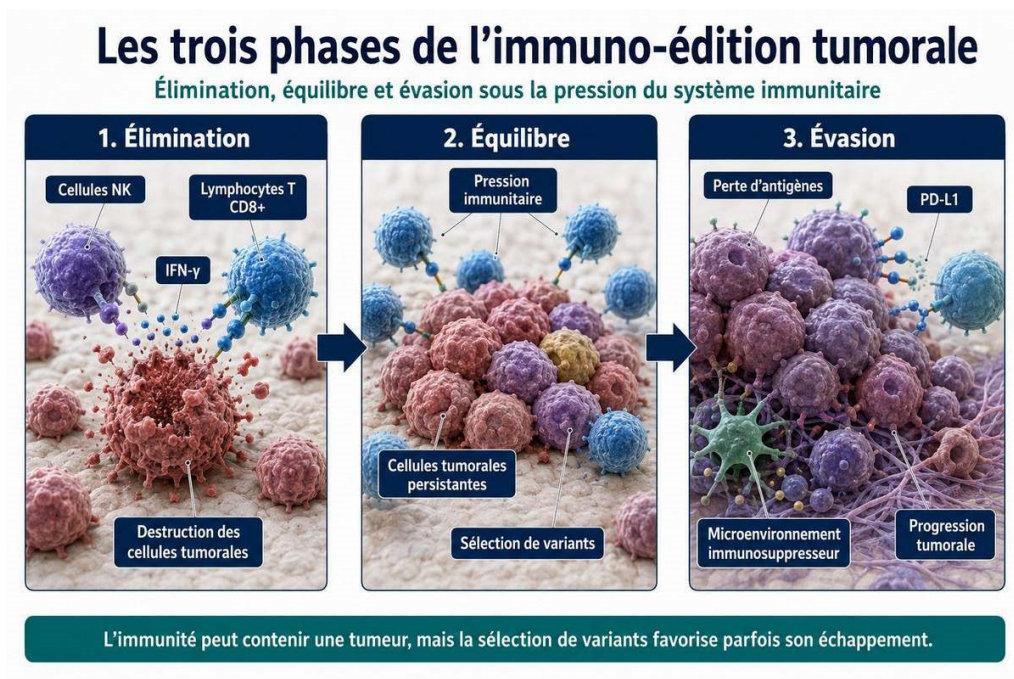


Figure 11.1 – Les trois phases de l'immuno-édition tumorale.

11.2 Mécanismes d'évasion tumorale

Perte d'antigénicité. Pour échapper à la réponse immunitaire, les cellules tumorales peuvent réduire ou supprimer l'expression des antigènes normalement reconnus. Cette perte, liée à des mutations ou à une extinction génique, les rend progressivement invisibles aux lymphocytes T spécifiques, limitant ainsi l'initiation de la réponse adaptative. Ces antigènes tumoraux se répartissent en deux grandes catégories : les antigènes associés aux tumeurs (TAA), partagés à faible taux avec certains tissus sains, et les antigènes spécifiques aux tumeurs (TSA), strictement propres aux cellules malignes et donc des cibles plus sélectives pour l'immunothérapie.

Perte du CMH de classe I. Un mécanisme clé consiste à muter la $\beta 2$ -microglobuline, entraînant une disparition du CMH I à la surface. Dès lors, les lymphocytes T CD8+ ne reconnaissent plus les cellules tumorales. Par ailleurs, pour échapper aux cellules NK, qui s'activent en l'absence de CMH I, la tumeur exprime des molécules inhibitrices non classiques comme HLA-E et HLA-G, neutralisant ainsi l'immunité innée.

Expression de molécules inhibitrices. Les tumeurs exploitent les points de contrôle immunitaire en arborant PD-L1. En se liant à PD-1 sur les lymphocytes T, ce ligand délivre un signal d'arrêt puissant, plongeant les cellules effectrices dans un état d'anergie ou d'épuisement fonctionnel, ce qui bloque leur capacité à détruire la tumeur.

Recrutement de cellules suppressives. La tumeur détourne les mécanismes régulateurs de l'hôte en attirant des cellules immunosuppressives. Les Treg, les macrophages de type M2 (TAM) et les cellules myéloïdes suppressives (MDSC) s'accumulent au sein du microenvironnement, y créant un véritable rempart cellulaire qui étouffe toute tentative d'attaque immunitaire.

Sécrétion de cytokines immunosuppressives. Par une communication chimique, les cellules cancéreuses libèrent des cytokines aux propriétés inhibitrices comme le TGF- β , l'IL-10 et le VEGF. Ces molécules agissent à distance pour freiner la prolifération et l'activité des lymphocytes, tout en favorisant simultanément la vascularisation et la progression du cancer.

Immunométabolisme. La tumeur remanie son métabolisme via l'effet Warburg, produisant un excès de lactate qui acidifie le milieu extérieur et paralyse les lymphocytes infiltrants. Parallèlement, la surexpression de

l'enzyme IDO épuise le tryptophane local, un nutriment indispensable à la survie et à la prolifération des T, affaiblissant durablement la réponse adaptative.

Instabilité microsatellitaire (MSI). Bien que paradoxale, l'instabilité génétique des tumeurs MSI est un atout thérapeutique. Cette hypermutabilité génère une pléthore de néoantigènes, rendant la tumeur fortement immunogène et particulièrement sensible aux inhibiteurs de PD-1, ce qui explique les bons résultats de l'immunothérapie dans ces contextes.

11.3 Immunothérapie du cancer

Inhibiteurs de points de contrôle : anti-CTLA-4 (ipilimumab), anti-PD-1 (pembrolizumab, nivolumab), anti-PD-L1 (atézolizumab, durvalumab). Indications : mélanome, cancer du poumon, lymphome de Hodgkin, carcinome rénal, cancer MSI, etc. Effets indésirables immuno-médiés (irAE).

Anticorps monoclonaux (non checkpoint) : rituximab (anti-CD20), trastuzumab (anti-HER2), cétuximab (anti-EGFR), bévacizumab (anti-VEGF).

Anticorps conjugués (ADC) : trastuzumab emtansine (T-DM1), trastuzumab déruxtécan, brentuximab védotine, sacituzumab govitecan.

Thérapie cellulaire CAR-T : ciblant CD19 (tisagenlecleucel, axicabtagene ciloleucel) dans les lymphomes B et LAL B ; anti-BCMA dans le myélome. Effets : CRS (tocilizumab), ICANS, hypogammaglobulinémie.

Vaccins antitumoraux : sipuleucel $\square$ T (cancer de la prostate).

Cytokines : IL $\square$ 2 (mélanome, carcinome rénal – toxicité capillaire), IFN $\square$ α (mélanome adjuvant, leucémie myéloïde chronique).

La figure 11.2 montre l'interaction inhibitrice PD $\square$ 1/PD $\square$ L1 et l'effet des inhibiteurs de points de contrôle.

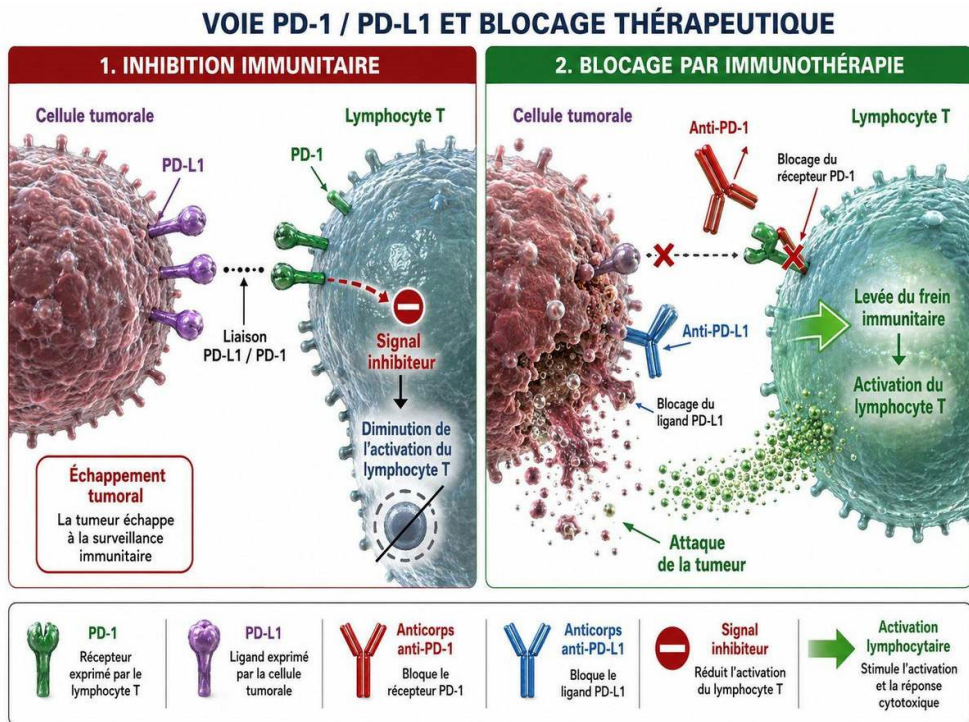


Figure 11.2 – Axe PD $\square$ 1/PD $\square$ L1 : mécanisme d'évasion et blocage par anticorps

11.4 QCM de fin de chapitre

Pour chaque question, cochez la ou les réponse(s) correcte(s) parmi les cinq propositions (une question peut avoir une ou plusieurs bonnes réponses).

Question 1. Parmi les propositions suivantes concernant la surveillance immunitaire antitumorale, lesquelles sont exactes ?

- a) La théorie de la surveillance immunitaire postule que le système immunitaire élimine en permanence des cellules tumorales naissantes.
- b) Les patients immunodéprimés présentent une incidence accrue de certains cancers.
- c) Le concept d'immuno-édition tumorale comprend trois phases : élimination, équilibre et évasion.
- d) La phase d'équilibre correspond à une pression immunitaire sélective favorisant l'émergence de variants moins immunogènes.
- e) La surveillance immunitaire antitumorale a été entièrement réfutée par les données expérimentales modernes.

Question 2. Parmi les propositions suivantes concernant les mécanismes d'évasion tumorale, lesquelles sont exactes ?

- a) La perte d'expression du CMH de classe I, notamment par mutation de la $\beta 2$ -microglobuline, permet à la tumeur d'échapper aux lymphocytes T cytotoxiques.
- b) Les antigènes associés aux tumeurs (TAA) sont partagés à faible taux avec certains tissus sains, contrairement aux antigènes spécifiques des tumeurs (TSA), propres aux cellules malignes.
- c) L'expression de PD-1 par les cellules tumorales contribue à inhiber la réponse T antitumorale.
- d) Les cellules tumorales sont totalement incapables de recruter des cellules immunosuppressives.
- e) La perte d'antigénicité tumorale renforce systématiquement la réponse immunitaire antitumorale.

Question 3. Parmi les propositions suivantes concernant l'immunothérapie du cancer, lesquelles sont exactes ?

- a) Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (par exemple anti-PD-1) visent à restaurer l'activité antitumorale des lymphocytes T.
- b) L'axe PD-1/PD-L1 est un mécanisme d'évasion tumorale exploité thérapeutiquement par les anticorps bloquants.
- c) L'immunométabolisme tumoral, via l'effet Warburg, peut créer un microenvironnement immunosuppresseur.
- d) L'instabilité microsatellitaire (MSI) peut constituer, malgré son caractère paradoxal, un atout thérapeutique en immunothérapie.
- e) Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires sont dépourvus de tout effet indésirable immunologique.

Question 4. Parmi les propositions suivantes, lesquelles sont exactes ?

- a) Les cellules tumorales peuvent sécréter des cytokines immunosuppressives pour échapper à la réponse immunitaire.
- b) Le recrutement de cellules immunosuppressives par la tumeur détourne les mécanismes régulateurs de l'hôte.
- c) L'immuno-édition tumorale est un processus figé, identique chez tous les patients.

- d) La surveillance immunitaire antitumorale est plus efficace chez les patients immunodéprimés que chez les sujets immunocompétents.
- e) L'objectif d'un inhibiteur de point de contrôle immunitaire est de lever un frein immunitaire pour restaurer l'activité antitumorale des lymphocytes T.

Question 5. Concernant l'immunologie des tumeurs en général, lesquelles des propositions suivantes sont exactes ?

- a) Les trois phases de l'immuno-édition reflètent une interaction dynamique entre tumeur et système immunitaire.
- b) Les antigènes tumoraux ne jouent aucun rôle dans les stratégies d'immunothérapie actuelles.
- c) La perte d'expression du CMH de classe I limite la reconnaissance de la cellule tumorale par les lymphocytes T CD8+.
- d) L'immunothérapie du cancer est une approche totalement indépendante de l'immunologie fondamentale.
- e) Le système immunitaire ne joue aucun rôle dans le contrôle du cancer chez le sujet sain.

Solutions

Question 1 — Réponses correctes : a, b, c, d. *Surveillance immunitaire, sur-risque tumoral chez l'immunodéprimé, et les trois phases (élimination/équilibre/évasion) de l'immuno-édition forment un ensemble cohérent et bien établi.*

Question 2 — Réponses correctes : a, b, c. *Perte du CMH I, distinction TAA/TSA, et expression de PD-1/PD-L1 sont trois mécanismes bien caractérisés d'évasion tumorale.*

Question 3 — Réponses correctes : a, b, c, d. *Blocage de PD-1/PD-L1, effet Warburg immunosuppresseur et intérêt thérapeutique de l'instabilité microsatellitaire sont des notions actuelles bien établies de l'oncologie immunologique.*

Question 4 — Réponses correctes : a, b, e. *Sécrétion de cytokines immunosuppressives, détournement des cellules régulatrices et levée de frein immunitaire par les inhibiteurs de checkpoint sont trois mécanismes/stratégies corrects.*

Question 5 — Réponses correctes : a, c. *L'immuno-édition illustre l'interaction dynamique tumeur-système immunitaire, et la perte du CMH I explique directement l'échappement aux lymphocytes T CD8+.*

12. Anticorps monoclonaux thérapeutiques

Objectifs d'apprentissage

- i. décrire les principaux mécanismes d'action des anticorps monoclonaux ;
- ii. interpréter leur nomenclature et leur cible ;
- iii. anticiper les risques de perfusion, d'infection et de toxicité spécifique.

12.1 Principes et technologie de production

Anticorps monoclonaux (mAbs). Ce sont des anticorps rigoureusement identiques, produits par un seul clone de lymphocytes B, et capables de reconnaître un seul épitope antigénique. Leur spécificité exceptionnelle en fait des outils thérapeutiques de précision, capables de cibler des molécules spécifiques à une maladie sans affecter l'ensemble du système immunitaire.

Technologie de l'hybridome. Mise au point en 1975 par Köhler et Milstein, cette technique révolutionnaire repose sur la fusion d'un lymphocyte B de souris préalablement immunisée avec une cellule de myélome (une cellule cancéreuse immortelle). Le produit de cette fusion, appelé hybridome, hérite à la fois de la capacité du lymphocyte à produire un anticorps spécifique et de l'immortalité du myélome. La sélection des hybridomes est réalisée en milieu HAT, où seules les cellules fusionnées survivent, suivie d'un clonage permettant d'isoler des clones producteurs d'un anticorps unique. Cette technologie a ouvert la voie à la production industrielle d'anticorps monoclonaux.

Anticorps chimériques (suffixe -ximab). Pour réduire l'immunogénicité des anticorps murins, les premières générations d'anticorps thérapeutiques ont été

humanisées partiellement. Les anticorps chimériques associent une région constante humaine à des régions variables murines, conférant une homologie d'environ 60 à 70 % avec les immunoglobulines humaines. Cette modification diminue le risque de réaction immunitaire contre l'anticorps thérapeutique tout en conservant une excellente spécificité. Le rituximab (anti-CD20) et l'infliximab (anti-TNF α) en sont des exemples emblématiques, largement utilisés en hématologie et en rhumatologie.

Anticorps humanisés (suffixe -zumab). Une étape supplémentaire d'humanisation consiste à ne conserver que les régions déterminant la complémentarité (CDR) d'origine murine, le reste de la molécule étant d'origine humaine. L'homologie atteint alors 90 à 95 %, réduisant considérablement le risque de production d'anticorps anti-anticorps. Cette technologie, plus complexe, permet de concilier une haute affinité pour la cible et une excellente tolérance. Le trastuzumab (anti-HER2) et le bévacizumab (anti-VEGF) sont des humanisés largement utilisés en cancérologie.

Anticorps entièrement humains (suffixe -mumab). Les techniques les plus récentes, comme le phage display ou les souris transgéniques exprimant des gènes d'immunoglobulines humaines, permettent d'obtenir des anticorps 100 % humains. Ces molécules présentent l'immunogénicité la plus faible et donc le meilleur profil de tolérance. L'adalimumab (anti-TNF α), le pembrolizumab et le nivolumab (anti-PD-1) sont des anticorps entièrement humains qui ont révolutionné le traitement de nombreuses maladies inflammatoires et cancéreuses.

12.2 Classification et nomenclature (OMS)

Suffixes : -omab (murins), -ximab (chimériques), -zumab (humanisés), -mumab (humains). Infixe : -tu (tumeur), -li (immunologique), -ci (cardiovasculaire), -vi (viral).

12.3 Mécanismes d'action

- **Blocage de récepteurs/ligands** : infliximab/adalimumab (anti-TNF α), trastuzumab (anti-HER2), cétuximab (anti-EGFR), omalizumab (anti-IgE).
- **ADCC** : rituximab, trastuzumab, cétuximab.
- **CDC** : rituximab, ofatumumab.
- **Conjugués (ADC)** : trastuzumab emtansine, brentuximab védotine, sacituzumab govitecan.
- **Modulation des points de contrôle** : pembrolizumab, nivolumab (anti-PD-1), ipilimumab (anti-CTLA-4).

Blocage de récepteurs ou de ligands. De nombreux anticorps monoclonaux exercent leur effet thérapeutique en neutralisant simplement une cible moléculaire. L'infliximab et l'adalimumab, tous deux anti-TNF α , capturent cette cytokine pro-inflammatoire avant qu'elle ne puisse se lier à son récepteur, réduisant ainsi l'inflammation dans les maladies rhumatologiques et digestives. Le trastuzumab se fixe sur le récepteur HER2, surexprimé dans certains cancers du sein, bloquant la signalisation de croissance. Le cétuximab cible le récepteur EGFR, impliqué dans la prolifération de certaines tumeurs colorectales et ORL. Enfin, l'omalizumab neutralise les IgE circulantes, empêchant leur fixation sur les mastocytes et atténuant les réactions allergiques sévères.

Cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC). Certains anticorps monoclonaux agissent en recrutant les cellules du système immunitaire pour détruire les cellules cibles. Lorsque le rituximab, le trastuzumab ou le cétuximab se lient à leurs antigènes respectifs à la surface des cellules tumorales, leur région Fc est reconnue par le récepteur CD16 des cellules NK.

Cette interaction active les NK qui libèrent leurs granules cytotoxiques (perforine et granzymes), induisant l'apoptose de la cellule cible. Ce mécanisme contribue de manière significative à l'efficacité thérapeutique de ces anticorps.

Cytotoxicité dépendante du complément (CDC). D'autres anticorps, comme le rituximab et l'ofatumumab, activent la cascade du complément par la voie classique. La liaison de ces anticorps à la surface cellulaire permet le recrutement de C1q, déclenchant la formation du complexe d'attaque membranaire (MAC) qui perce la membrane et provoque la lyse osmotique de la cellule cible. Ce mécanisme est particulièrement efficace pour éliminer les lymphocytes B dans les hémopathies malignes.

Anticorps conjugués (ADC). Les anticorps conjugués, ou ADC (*Antibody-Drug Conjugates*), associent la spécificité d'un anticorps monoclonal à la puissance d'une chimiothérapie. Le trastuzumab emtansine (T-DM1) cible HER2 pour délivrer la maytansine, un agent cytotoxique puissant, directement à l'intérieur des cellules tumorales après internalisation du complexe. Le brentuximab védotine, dirigé contre CD30, transporte la monométhylauristatine E (MMAE) dans les cellules de lymphome. Le sacituzumab govitecan cible Trop-2 pour délivrer le SN-38, un métabolite actif de l'irinotécan, dans les tumeurs épithéliales. Cette stratégie permet d'augmenter l'efficacité tout en limitant la toxicité systémique.

Modulation des points de contrôle immunitaires. Cette classe d'anticorps, également appelés inhibiteurs de checkpoint, agit non pas directement sur les cellules tumorales, mais sur le système immunitaire du patient. Le pembrolizumab et le nivolumab se lient à PD-1 sur les lymphocytes T,

bloquant l'interaction inhibitrice avec PD-L1 exprimé par les tumeurs. L'ipilimumab cible CTLA-4, un autre récepteur inhibiteur. La levée de ces freins immunologiques restaure la capacité des lymphocytes T à reconnaître et à détruire les cellules cancéreuses, ce qui explique leur efficacité dans de nombreux types de tumeurs solides et hématologiques.

12.4 Effets indésirables et surveillance

Réactions à la perfusion. Survenant chez 20 à 50 % des patients lors des premières administrations, ces réactions se manifestent par de la fièvre, des frissons, une hypotension ou un bronchospasme. Elles résultent d'une libération massive de cytokines ou d'une dégranulation mastocytaire. Une prémédication systématique par antihistaminique, paracétamol et parfois corticoïde permet de réduire leur fréquence et leur intensité. La surveillance attentive pendant et après la perfusion est essentielle pour une intervention rapide en cas de réaction sévère.

Immunogénicité. L'organisme peut produire des anticorps dirigés contre l'anticorps thérapeutique (ADA). Ce phénomène est plus fréquent avec les anticorps chimériques (comme l'infliximab), mais peut également survenir avec les humanisés et même les entièrement humains. La formation d'ADA peut neutraliser l'efficacité du traitement, accélérer sa clairance ou provoquer des réactions allergiques. La surveillance de l'efficacité clinique et des signes de réaction est donc primordiale.

Infections. L'immunosuppression induite par certains anticorps expose à des infections spécifiques. Les anti-TNF α augmentent le risque de tuberculose (dépistage obligatoire par IDR ou IGRA avant l'initiation) et de réactivation de l'hépatite B. Le rituximab, en déplaçant les lymphocytes B, expose aux

infections à bactéries encapsulées (pneumocoque, méningocoque, Haemophilus) ainsi qu'à la réactivation du VHB. Les anti-CD4/PD-L1, bien que moins immunosuppresseurs, ont été associés à des cas d'infections opportunistes. Une vaccination préalable et une surveillance clinique attentive sont recommandées.

Réactions auto-immunes (irAE). Les inhibiteurs de points de contrôle, en levant les freins immunitaires, peuvent dévoiler des réactions auto-immunes touchant n'importe quel organe. Les manifestations les plus fréquentes sont la colite (diarrhée, douleurs abdominales), la pneumopathie interstitielle, les dermatites, les hépatites, ainsi que les endocrinopathies (hypophysite, thyroïdite, insuffisance surrénalienne). La myocardite, bien que rare, est particulièrement grave. La prise en charge est gradée selon la sévérité : corticoïdes locaux ou systémiques, interruption temporaire ou définitive de l'immunothérapie, voire ajout d'un immunosuppresseur comme l'infliximab pour les colites sévères.

Cardiotoxicité. Le trastuzumab est associé à un risque de dysfonction ventriculaire gauche, particulièrement lorsqu'il est associé aux anthracyclines. Ce risque justifie une évaluation échocardiographique systématique avant et pendant le traitement, avec une surveillance régulière de la fraction d'éjection. En cas de baisse significative, le traitement peut être interrompu temporairement jusqu'à récupération cardiaque.

Autres effets indésirables. Des réactions locales au site d'injection sont fréquentes avec les anticorps administrés par voie sous-cutanée (adalimumab, etc.), se manifestant par une rougeur, un œdème ou une douleur généralement bénins. Le rituximab peut entraîner une neutropénie tardive, justifiant une

surveillance hémogramme. Le bévacicumab, en inhibant le VEGF, expose aux risques hémorragiques et hypertensifs. Enfin, l'alemtuzumab a été associé à un syndrome de perméabilité capillaire rare mais grave, nécessitant une vigilance particulière.

La figure 12.1 résume les étapes clés de la technologie des hybridomes.

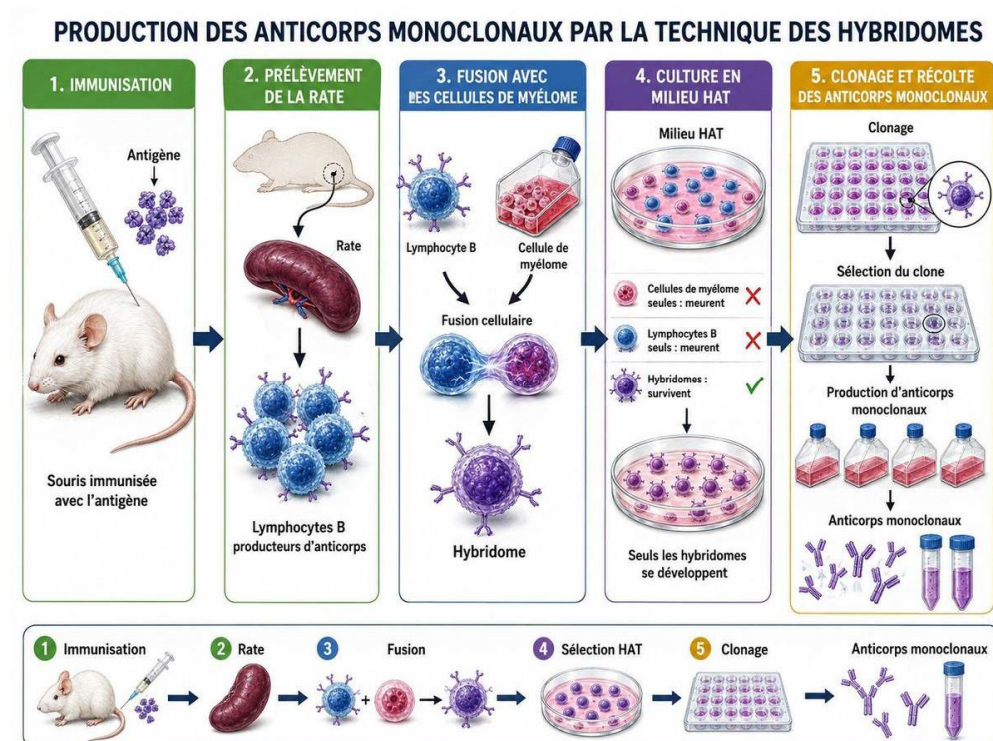


Figure 12.1 – Production d'anticorps monoclonaux par hybridome

La figure 12.2 schématise le CRS induit par les anticorps monoclonaux.

SYNDROME DE LIBÉRATION DE CYTOKINES APRÈS PERFUSION D'ANTICORPS MONOCLONAL

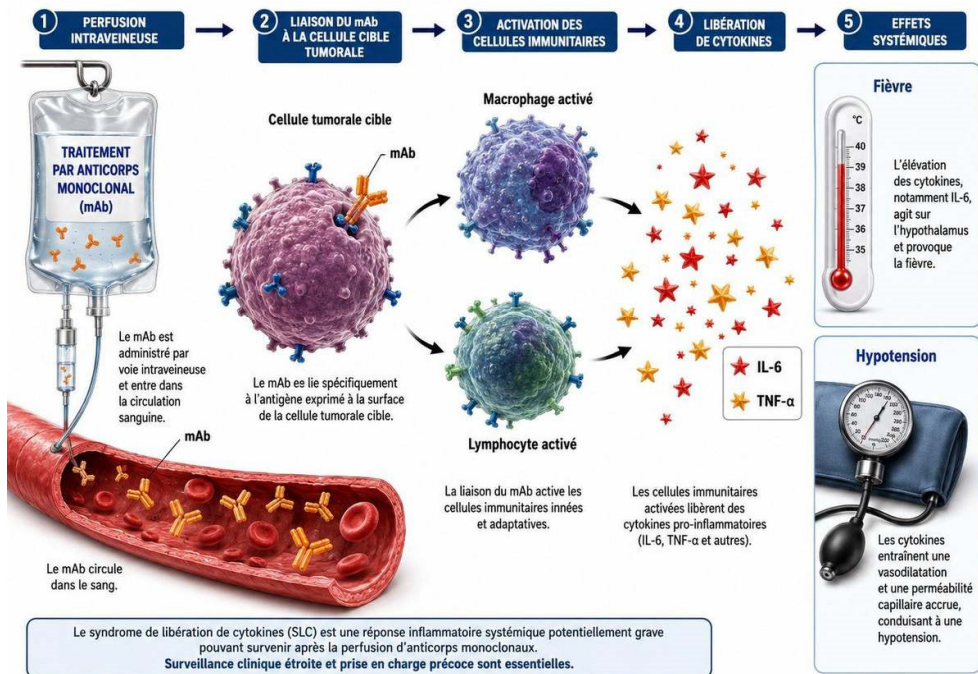


Figure 12.2 – Réactions à la perfusion : syndrome de libération de cytokines (CRS)

12.5 QCM de fin de chapitre

Pour chaque question, cochez la ou les réponse(s) correcte(s) parmi les cinq propositions (une question peut avoir une ou plusieurs bonnes réponses).

Question 1. Parmi les propositions suivantes concernant la production des anticorps monoclonaux, lesquelles sont exactes ?

- a) La technologie de l'hybridome, développée par Köhler et Milstein, permet la production d'anticorps monoclonaux.
- b) Un hybridome résulte de la fusion d'un lymphocyte B producteur d'anticorps et d'une cellule myélomateuse immortelle.
- c) Les anticorps monoclonaux modernes peuvent être murins, chimériques, humanisés ou humains.
- d) Tous les anticorps monoclonaux thérapeutiques actuels sont d'origine strictement murine.
- e) La production d'anticorps monoclonaux ne nécessite aucune sélection clonale.

Question 2. Concernant la nomenclature OMS des anticorps monoclonaux, lesquelles des propositions suivantes sont exactes ?

- a) Le suffixe -zumab désigne un anticorps humanisé.
- b) Le suffixe -mumab désigne un anticorps entièrement humain.
- c) L'infixe -tu- fait référence à une cible tumorale.
- d) Le suffixe -omab désigne un anticorps entièrement humain.
- e) La nomenclature OMS des anticorps monoclonaux n'apporte aucune information sur leur origine.

Question 3. Parmi les propositions suivantes concernant les mécanismes d'action des anticorps monoclonaux thérapeutiques, lesquelles sont exactes ?

- a) Certains anticorps monoclonaux agissent en bloquant un point de contrôle immunitaire, comme PD-1 ou PD-L1.
- b) Certains anticorps monoclonaux peuvent induire une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) contre la cellule cible.
- c) Tous les anticorps monoclonaux thérapeutiques agissent par un mécanisme unique et identique.
- d) Les anticorps monoclonaux sont dépourvus de toute affinité spécifique pour leur cible.
- e) Les anticorps monoclonaux ne peuvent jamais neutraliser une cytokine soluble.

Question 4. Parmi les propositions suivantes concernant les effets indésirables des anticorps monoclonaux, lesquelles sont exactes ?

- a) Les réactions à la perfusion peuvent nécessiter une prémédication préventive.
- b) Le syndrome de libération des cytokines (CRS) est une complication potentiellement sévère de certaines immunothérapies.
- c) L'immunogénicité, via la formation d'anticorps anti-anticorps thérapeutique, peut réduire l'efficacité du traitement.
- d) Les anticorps monoclonaux thérapeutiques sont totalement dénués d'effets indésirables immunologiques.
- e) Le CRS ne fait l'objet d'aucune classification standardisée de sévérité, chaque équipe utilisant des critères arbitraires.

Question 5. Concernant les anticorps monoclonaux thérapeutiques en général, quelle proposition est exacte ?

- a) Le choix du suffixe dans la dénomination commune internationale renseigne sur l'origine de l'anticorps.
- b) Les anticorps monoclonaux ne sont jamais utilisés en oncologie.
- c) Les anticorps monoclonaux sont administrés exclusivement par voie orale.
- d) La surveillance clinique n'est pas nécessaire lors de l'administration d'un anticorps monoclonal.
- e) Les anticorps monoclonaux thérapeutiques ne peuvent cibler que des antigènes tumoraux.

Solutions

Question 1 — Réponses correctes : a, b, c. *La technologie de l'hybridome (fusion lymphocyte B/cellule myélomateuse) et les quatre grandes origines (murin à humain) décrivent fidèlement la production des anticorps monoclonaux.*

Question 2 — Réponses correctes : a, b, c. *-zumab (humanisé), -mumab (humain) et l'infixe -tu- (cible tumorale) sont des éléments corrects de la nomenclature OMS ; -omab désigne au contraire un anticorps murin.*

Question 3 — Réponses correctes : a, b. *Blocage de checkpoint (PD-1/PD-L1) et induction d'ADCC sont deux mécanismes d'action bien documentés des anticorps monoclonaux thérapeutiques.*

Question 4 — Réponses correctes : a, b, c. *Prémédication des réactions à la perfusion, CRS potentiellement sévère et immunogénicité (anticorps anti-thérapeutique) sont trois effets indésirables classiques bien caractérisés.*

Question 5 — Réponse correcte : a. *La nomenclature (suffixe -omab/-ximab/-zumab/-mumab) code directement l'origine murine, chimérique, humanisée ou humaine de l'anticorps.*

13. Pathologie iatrogène et pharmacovigilance

Objectifs d'apprentissage

- i. identifier les mécanismes immunologiques de réactions indésirables médicamenteuses ;
- ii. différencier réaction allergique, auto-immunité induite et toxicité non immunologique ;
- iii. documenter les informations utiles à l'évaluation d'un cas.

13.1 Définition et importance

La **pathologie iatrogène** désigne l'ensemble des troubles causés par l'acte médical, en particulier les réactions indésirables médicamenteuses (ADR). Les ADR représentent la quatrième cause de décès dans les pays développés et 5 à 10 % des hospitalisations.

13.2 Mécanismes immunologiques généraux des ADR

Formation de néo-antigènes (haptènes). De nombreux médicaments de faible poids moléculaire sont trop petits pour être reconnus directement par le système immunitaire. Ils agissent comme des haptènes en se liant de manière covalente à des protéines endogènes (albumine, protéines membranaires). Le complexe haptène-protéine ainsi formé constitue un néo-antigène, capable d'être reconnu par les lymphocytes T et de déclencher une réponse immunitaire. Les pénicillines, les céphalosporines et les sulfamides sont des exemples classiques de médicaments hapténiques responsables d'allergies médicamenteuses de type I, II ou IV selon le contexte immunologique.

Mimétisme moléculaire. Certains médicaments possèdent une structure chimique suffisamment proche de molécules endogènes pour provoquer une réaction croisée du système immunitaire. L'hydralazine et le procainamide, utilisés respectivement comme antihypertenseur et antiarythmique, peuvent mimer des antigènes du soi et induire un lupus érythémateux médicamenteux. Ce syndrome associe des manifestations cliniques similaires au lupus idiopathique (arthralgies, éruptions cutanées, sérites) et la présence d'anticorps antinucléaires, le plus souvent dirigés contre les histones. L'arrêt du médicament entraîne généralement une régression progressive des symptômes.

Activation directe des mastocytes ou des lymphocytes T (pseudo-allergies). Contrairement aux véritables réactions allergiques, les pseudo-allergies ne font pas intervenir d'IgE spécifiques. Certaines substances activent directement les mastocytes, provoquant une dégranulation et la libération d'histamine. La morphine, les produits de contraste iodés et la vancomycine sont connus pour cet effet, cette dernière étant responsable du syndrome de l'homme rouge caractérisé par un érythème du visage et du haut du corps. D'autres médicaments, comme certains anesthésiques, peuvent activer directement les lymphocytes T sans sensibilisation préalable. Ces réactions, bien que cliniquement similaires aux allergies vraies, ne nécessitent pas de pré-sensibilisation et peuvent survenir dès la première exposition.

Altération des processus de tolérance immunologique. Certaines thérapies, notamment les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (anti-PD-1, anti-CTLA-4), agissent en levant les freins naturels du système immunitaire. En bloquant les récepteurs inhibiteurs PD-1 ou CTLA-4, ces anticorps augmentent l'activité des lymphocytes T, mais au prix d'une rupture de la tolérance périphérique. Les lymphocytes T autoréactifs, normalement

maintenus en état d'anergie ou supprimés par les Treg, peuvent alors s'activer et attaquer les tissus sains, provoquant des effets indésirables immuno-médiés (irAE) touchant la peau, le côlon, le poumon, le foie ou les glandes endocrines. Ce mécanisme explique à la fois l'efficacité antitumorale et la toxicité spécifique de cette classe thérapeutique.

La figure 13.1 illustre les quatre grands mécanismes immunologiques généraux à l'origine des réactions indésirables médicamenteuses.

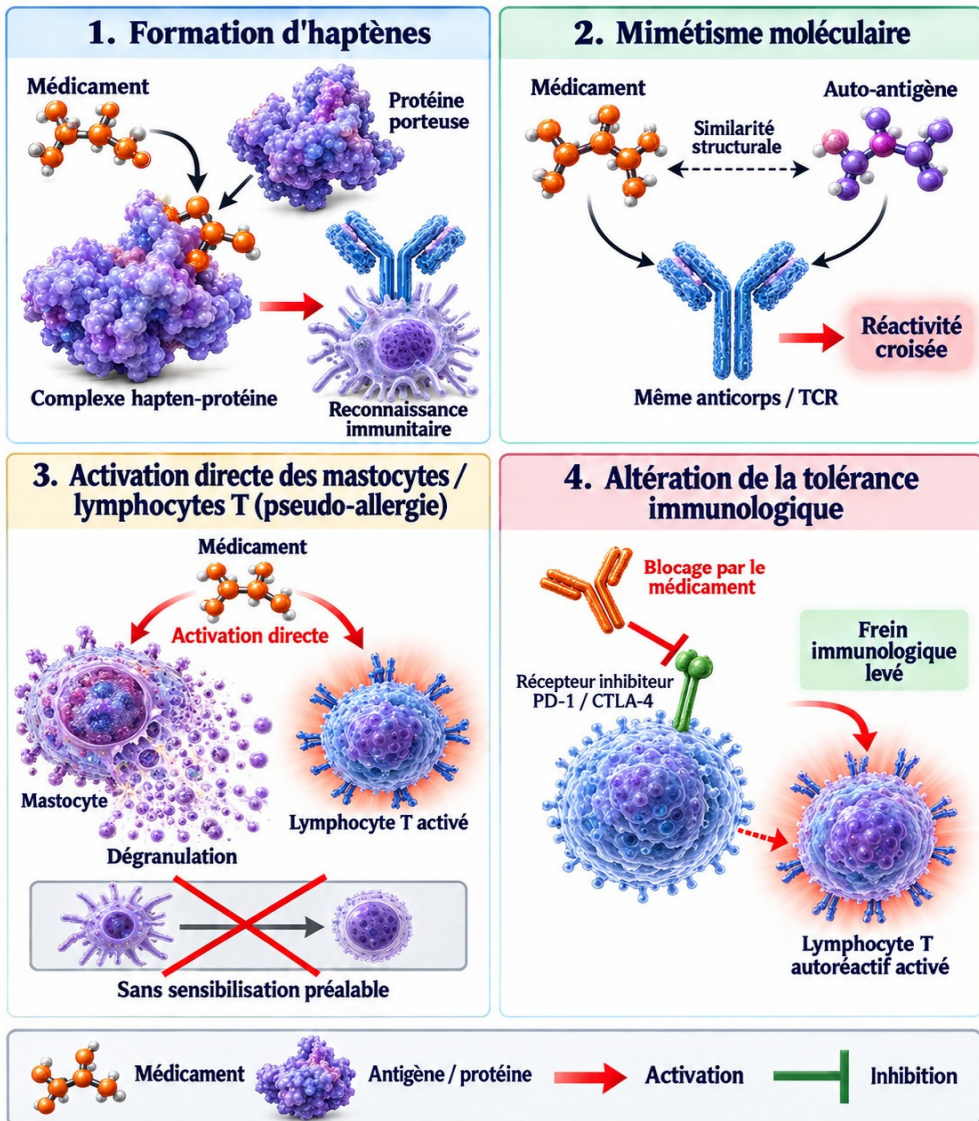


Figure 13.1 – Mécanismes immunologiques généraux des réactions indésirables médicamenteuses : formation d'haptènes, mimétisme moléculaire, activation directe et altération de la tolérance.

13.3 Réactions indésirables immunologiques majeures (types I à IV)

Les quatre types d'hypersensibilité de Gell et Coombs s'appliquent aux médicaments (voir chapitre 7). Exemples spécifiques :

Hypersensibilité de type I (immédiate, IgE-médiée). Ces réactions surviennent en quelques minutes après l'exposition au médicament, par dégranulation des mastocytes après fixation croisée d'IgE spécifiques. Les manifestations vont de l'urticaire localisée à l'anaphylaxie systémique, avec bronchospasme, hypotension et œdème laryngé. Les pénicillines, les curares et le latex sont les étiologies les plus fréquentes en milieu médical. La prise en charge repose sur l'éviction, les antihistaminiques et l'adrénaline en cas de choc anaphylactique.

Hypersensibilité de type II (cytotoxique, anticorps-médiée). Des anticorps (IgG ou IgM) dirigés contre des antigènes présents à la surface des cellules sanguines ou des tissus provoquent leur destruction par activation du complément, opsonisation ou ADCC. L'anémie hémolytique immuno-allergique peut être induite par la pénicilline, les céphalosporines ou la méthyldopa. La thrombopénie induite par l'héparine (TIH) est un cas particulier où des anticorps anti-facteur 4 plaquettaire activent les plaquettes, entraînant des thromboses paradoxales. L'agranulocytose, observée sous clozapine ou antithyroïdiens de synthèse, relève également de ce mécanisme.

Hypersensibilité de type III (médiée par complexes immuns). La formation de complexes antigène-anticorps en excès, suivie de leur dépôt dans les petits vaisseaux, active le complément et recrute les neutrophiles, provoquant une vascularite leucocytoclasique. La maladie sérique, autrefois fréquente après administration de sérums hétérologues, peut survenir avec les pénicillines, les sulfamides ou certains anticorps monoclonaux d'origine murine. L'allopurinol, les sulfamides et la phénytoïne sont également incriminés dans les vascularites médicamenteuses.

Hypersensibilité de type IV (retardée, cellulaire). Médiée par les lymphocytes T, cette réaction apparaît 24 à 72 heures après l'exposition. Les exanthèmes maculopapuleux, fréquents sous amoxicilline ou allopurinol, en sont les manifestations les plus banales. Le DRESS syndrome (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) associe une éruption cutanée étendue, une hyperéosinophilie, une fièvre et des atteintes viscérales (hépatite, néphrite), souvent avec réactivation de virus herpétiques (HHV-6, EBV). L'allopurinol, la carbamazépine, les sulfamides et l'abacavir sont les principaux responsables. Enfin, le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et la nécrolyse épidermique toxique (NET, syndrome de Lyell) représentent les formes les plus sévères, avec un décollement cutané étendu (respectivement <10 %, 10-30 % et >30 % de surface corporelle) et une mortalité de 30 à 40 %. L'allopurinol, la carbamazépine, la lamotrigine, les sulfamides et certains AINS (oxicams) en sont les étiologies les plus fréquentes.

La figure 13.2 montre la sévérité du décollement cutané dans le SJS, SJS/TEN overlap et TEN.

Syndrome de Stevens-Johnson / Nécrolyse épidermique toxique (NET)

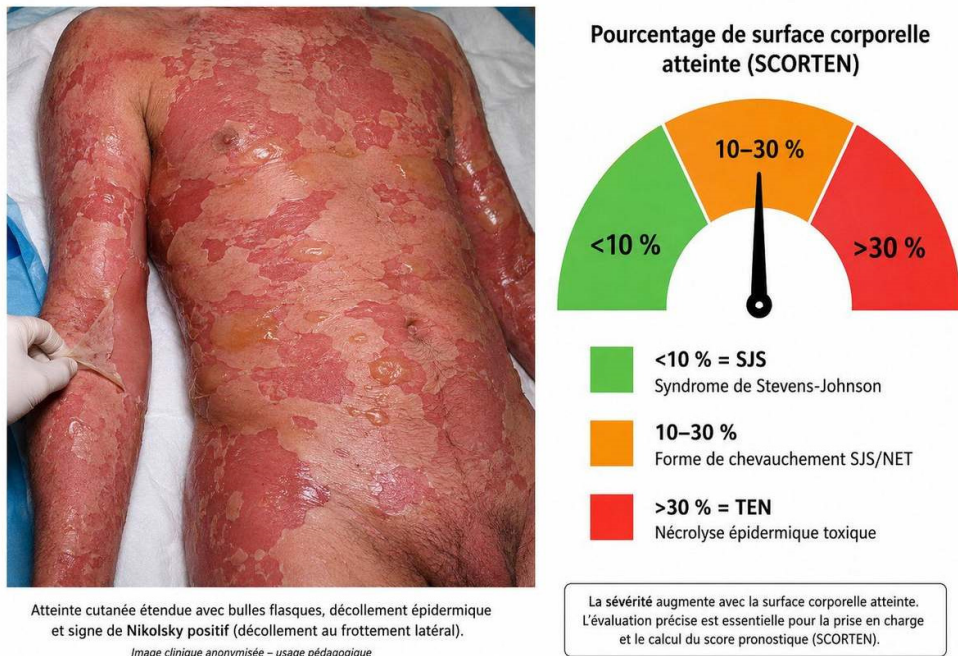


Figure 13.2 – Différence entre SJS et TEN (surface corporelle atteinte)

13.4 Syndromes auto-immuns induits par les médicaments

Lupus érythémateux médicamenteux. De nombreux médicaments peuvent induire un syndrome lupique réversible à l'arrêt. L'hydralazine, le procainamide, l'isoniazide, la méthildopa, la chlorpromazine et les anti-TNF α sont les plus incriminés. Les manifestations cliniques (arthralgies, éruptions cutanées, sêrites) sont généralement moins sévères que dans le lupus idiopathique. Le bilan biologique montre des anticorps antinucléaires (ANA) positifs dans presque tous les cas, avec des anticorps anti-histones dans 95 % des cas, alors que les anti-ADNdb sont habituellement absents. L'évolution est favorable après arrêt du médicament, avec une régression des symptômes en quelques semaines à quelques mois.

La figure 13.3 illustre la présentation clinique et le profil immunologique du lupus érythémateux médicamenteux.

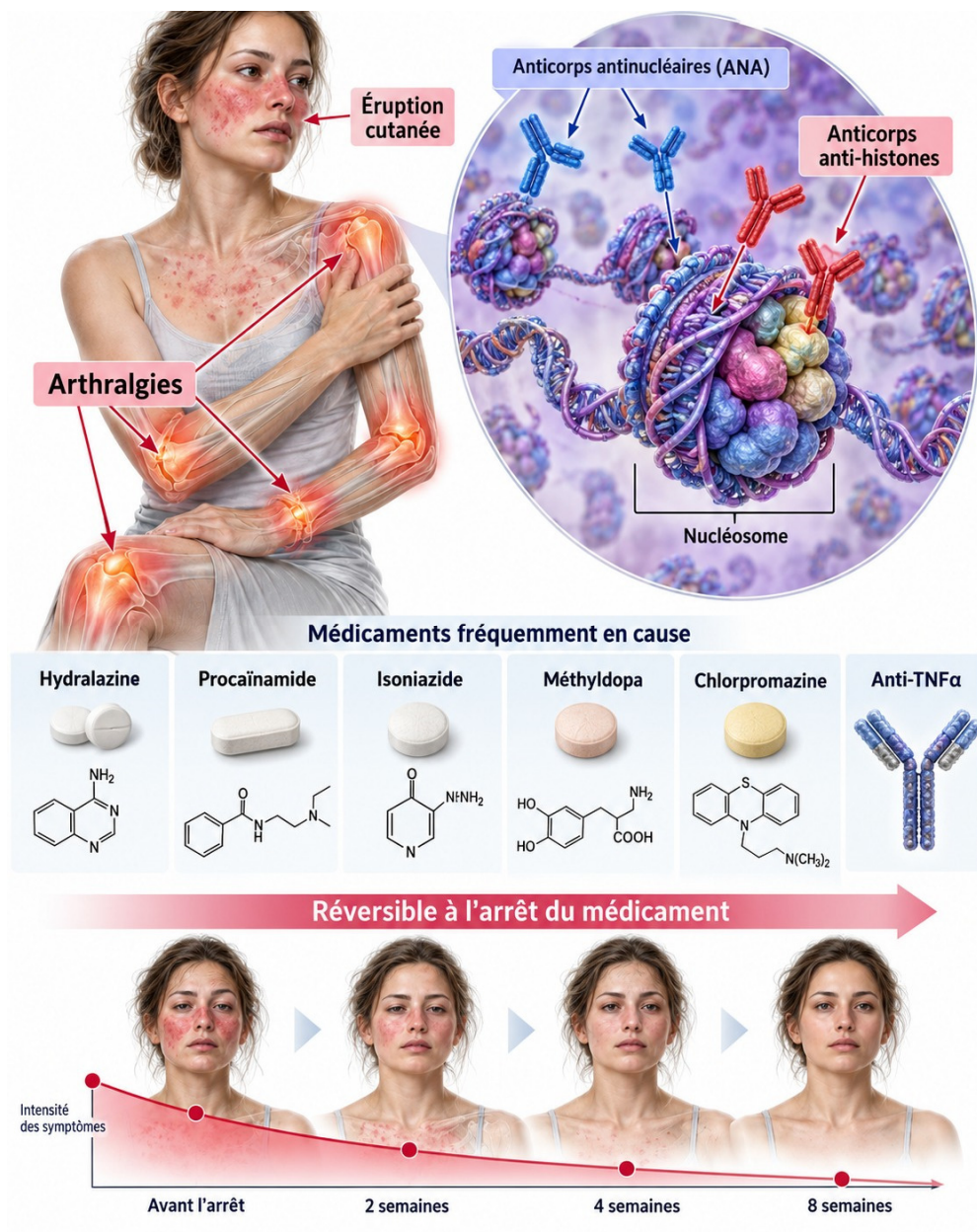


Figure 13.3 – Lupus érythémateux médicamenteux : présentation clinique et profil immunologique.

Vascularite à ANCA. Certains médicaments peuvent déclencher une vascularite associée aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires (ANCA), le plus souvent de spécificité anti-myéloperoxydase (MPO). Le propylthiouracile (antithyroïdien), la minocycline, l'hydralazine et le lévamisole (souvent comme contaminant de la cocaïne) sont les principaux responsables. Le tableau clinique associe des manifestations systémiques (fièvre, arthralgies), rénales (glomérulonéphrite) et pulmonaires (hémorragies alvéolaires). L'arrêt du médicament est impératif, associé à une corticothérapie voire des immunosuppresseurs dans les formes sévères.

La figure 13.4 illustre le mécanisme et les atteintes d'organe de la vascularite à ANCA d'origine médicamenteuse.

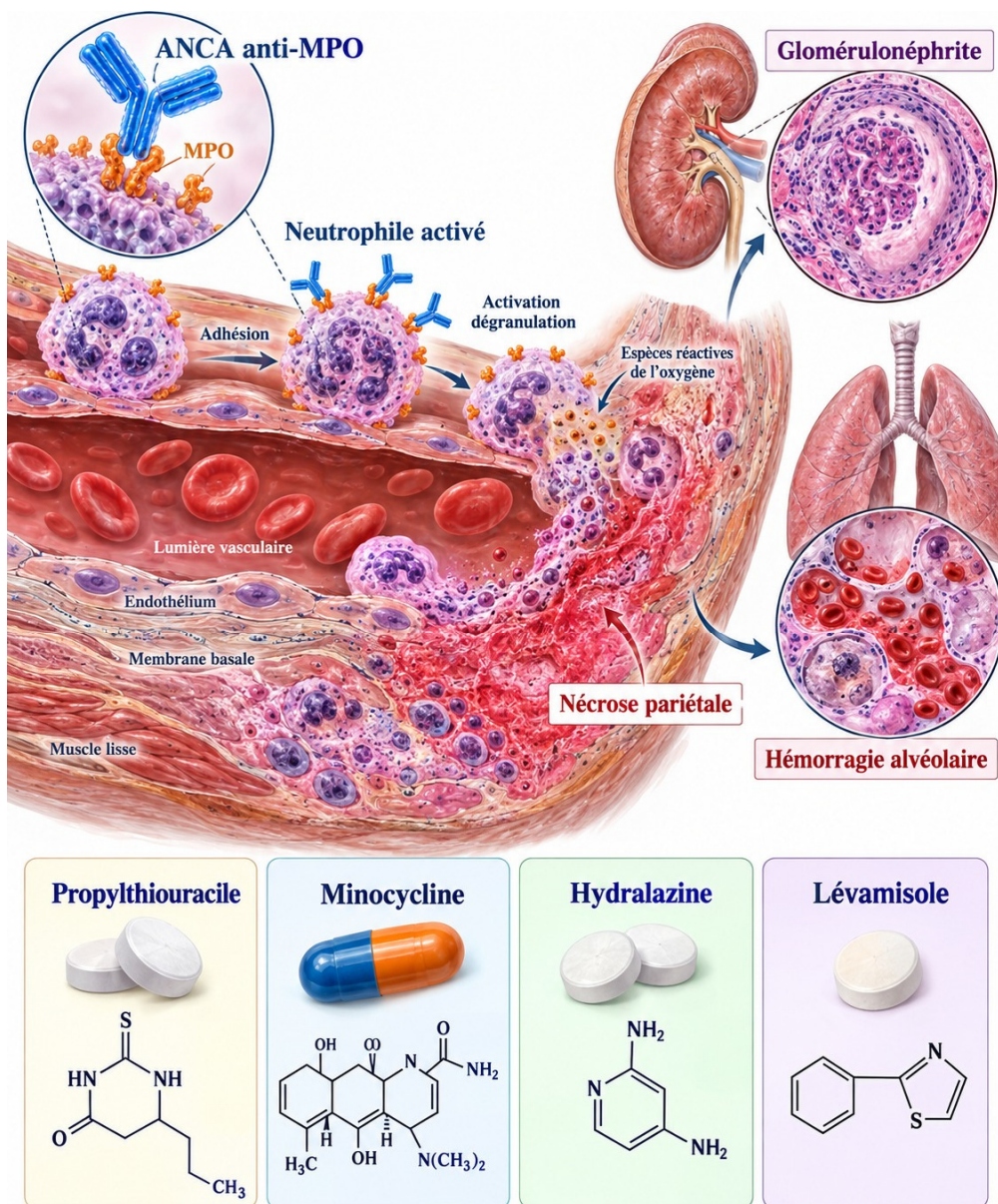


Figure 13.4 – Vascularite à ANCA d'origine médicamenteuse : mécanisme et atteintes d'organe.

Pemphigus médicamenteux. Des anticorps dirigés contre les desmoglénines (protéines de l'adhésion épidermique) peuvent être induits par certains médicaments, notamment le captopril, la pénicillamine, les AINS (en particulier le piroxicam) et les céphalosporines. Le tableau clinique est proche du pemphigus vulgaire idiopathique, avec des bulles cutanéomuqueuses. L'arrêt du médicament est suivi d'une régression le plus souvent spontanée, contrairement aux formes autoimmunes chroniques.

La figure 13.5 illustre la perte d'adhésion épidermique et la formation des bulles cutanéomuqueuses dans le pemphigus médicamenteux.

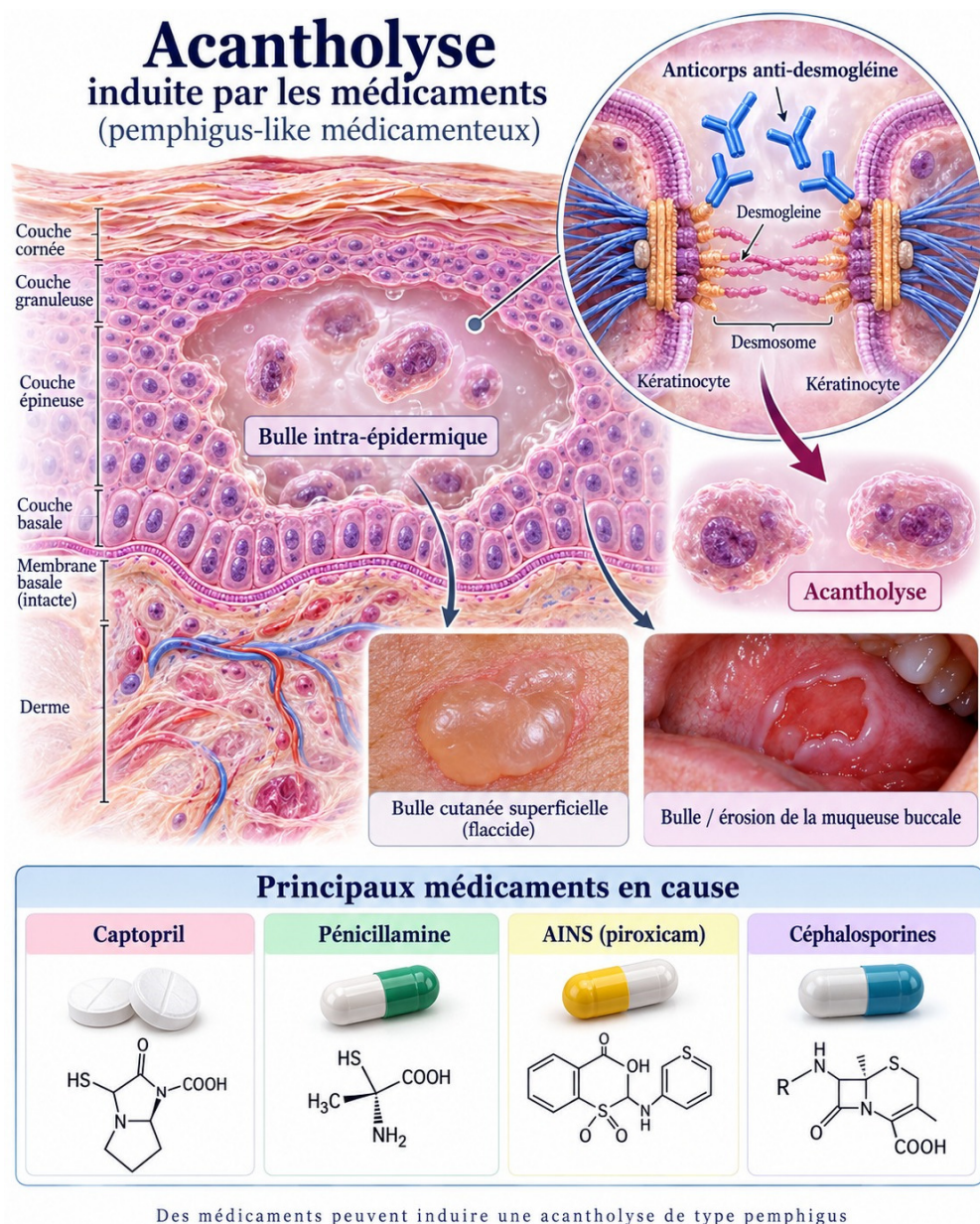


Figure 13.5 – Pemphigus médicamenteux : perte d'adhésion épidermique et bulles cutanéomuqueuses.

Hépatite auto-immune induite. Plusieurs médicaments peuvent provoquer une hépatite de type auto-immun, caractérisée par une élévation des transaminases, un infiltrat lymphocytaire et la présence d'anticorps antinucléaires ou anti-muscle lisse. La nitrofurantoïne, la minocycline, la méthyldopa, l'atorvastatine et les anti-TNF α sont fréquemment incriminés. Le tableau peut mimer une hépatite auto-immune idiopathique, rendant le diagnostic différentiel difficile. L'arrêt du médicament est la première mesure, mais une corticothérapie peut être nécessaire dans les formes sévères ou persistantes.

La figure 13.6 illustre l'infiltrat lymphocytaire et le profil auto-immun de l'hépatite auto-immune induite par les médicaments.

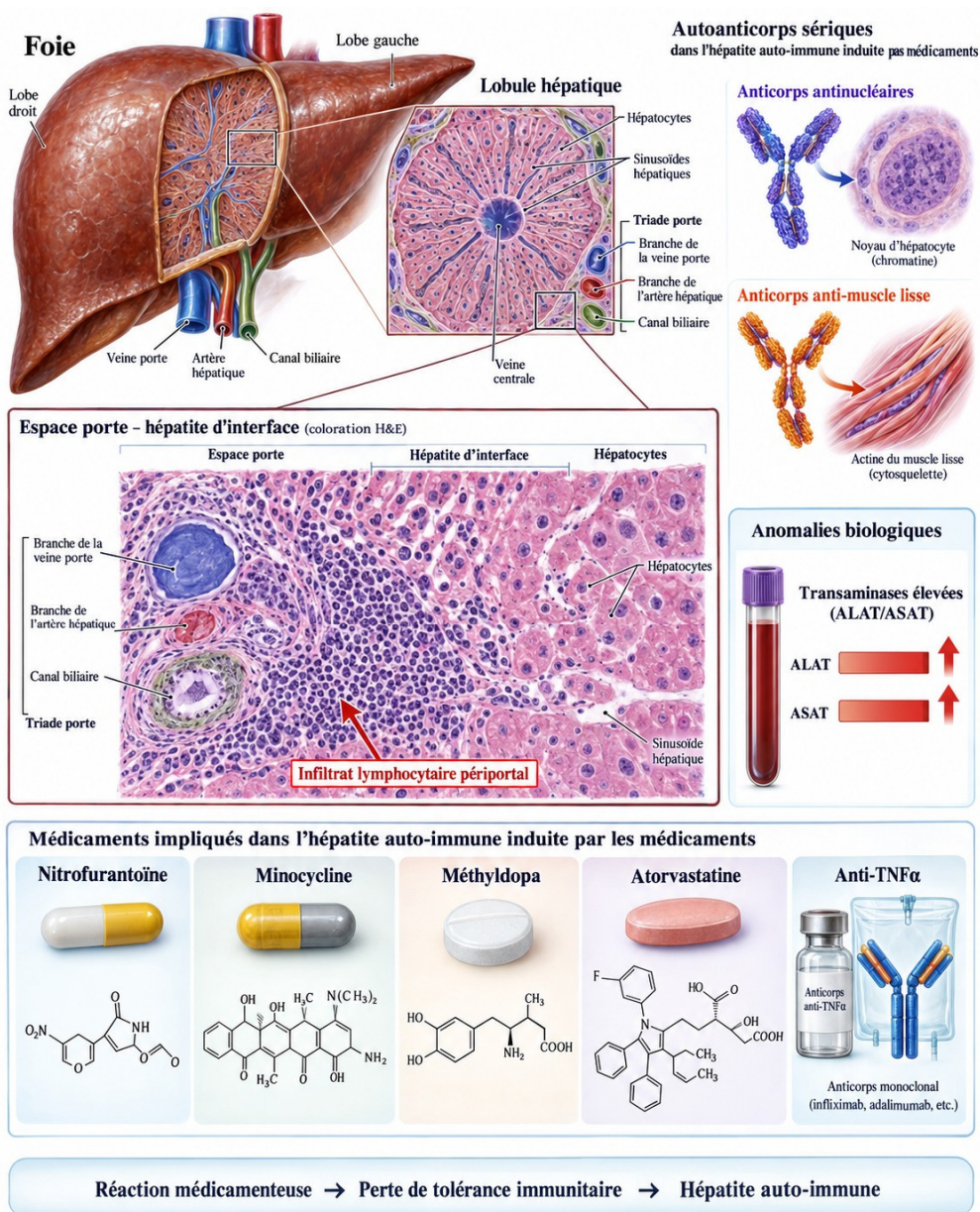


Figure 13.6 – Hépatite auto-immune induite par les médicaments : infiltrat lymphocytaire et profil auto-immun.

La planche ci-dessous (figure 13.7) relie l'exposition médicamenteuse, la perte de tolérance et les principaux phénotypes auto-immuns à rechercher lors de l'évaluation clinique.

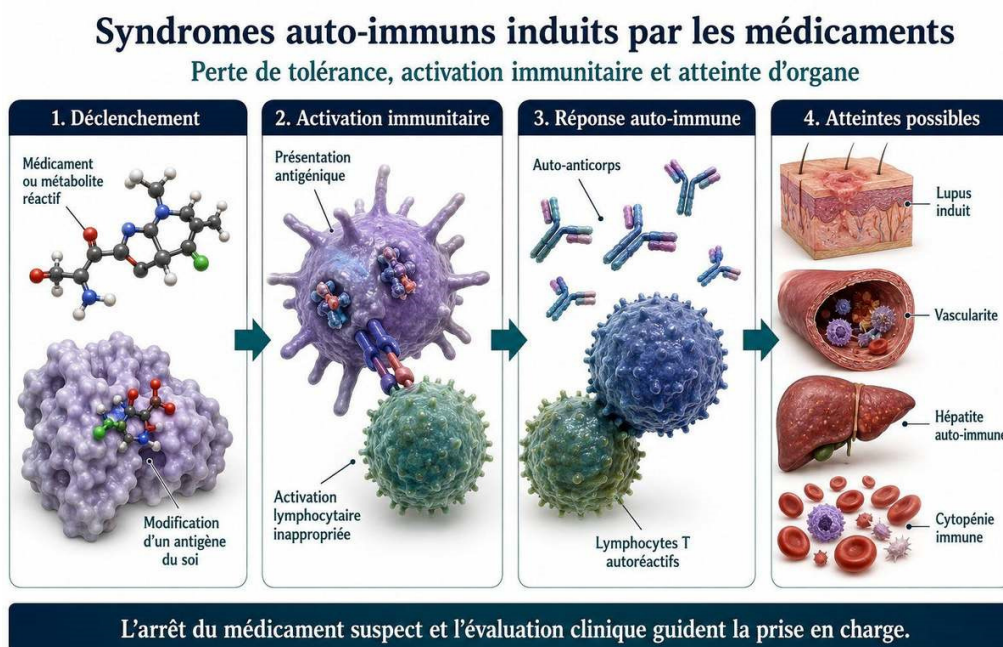


Figure 13.7 – Syndromes auto-immuns induits par les médicaments : mécanismes et atteintes possibles.

Description du mécanisme : Planche 3D en français : médicament ou métabolite réactif, activation auto-immune, auto-anticorps, lymphocytes T autoréactifs et atteintes d'organe. Source : planche originale générée pour cette édition académique ; validation scientifique et éditoriale requise avant publication.

13.5 Réactions transfusionnelles immunologiques

Réaction hémolytique aiguë. Survenant pendant ou immédiatement après la transfusion, elle est le plus souvent due à une incompatibilité ABO. Les anticorps IgM naturels (anti-A ou anti-B) du receveur se lient aux globules

rouges du donneur, activent le complément et provoquent une hémolyse intravasculaire massive. Le tableau clinique associe fièvre, frissons, douleurs lombaires, hypotension et hémoglobinurie. Les complications incluent la coagulopathie intravasculaire disséminée (CIVD) et l'insuffisance rénale aiguë. La prévention repose sur la vérification rigoureuse de la compatibilité ABO avant toute transfusion.

Réaction hémolytique retardée. Elle survient 3 à 10 jours après la transfusion, due à des anticorps IgG dirigés contre des antigènes mineurs des globules rouges (systèmes Kell, Duffy, Kidd) chez un patient préalablement sensibilisé. L'hémolyse est principalement extravasculaire (destruction des globules rouges par les macrophages spléniques), se traduisant par une anémie et un ictère. Le diagnostic est souvent posé rétrospectivement devant une baisse inexplicée de l'hémoglobine. La prévention repose sur le phénotypage étendu chez les patients polytransfusés.

Réaction transfusionnelle fébrile non hémolytique. Très fréquente, elle se manifeste par une fièvre et des frissons survenant pendant ou dans les heures suivant la transfusion. Elle est causée par des anticorps anti-leucocytaires (anti-HLA) du receveur dirigé contre les leucocytes résiduels du concentré érythrocytaire, ou par la libération de cytokines par les leucocytes du donneur. La prévention repose sur la déleucocytation systématique des produits sanguins (filtration). L'administration de paracétamol avant la transfusion peut réduire l'incidence.

Réaction allergique (urticaire). Manifestée par une éruption urticarienne, un prurit ou un œdème, elle est due à des IgE dirigées contre des protéines plasmatiques du donneur. Elle est généralement bénigne et répond aux

antihistaminiques. Le lavage des culots globulaires peut être nécessaire pour les patients ayant des antécédents de réactions allergiques sévères récurrentes.

TRALI (Transfusion-Related Acute Lung Injury). Le TRALI est une complication rare mais grave, caractérisée par un œdème pulmonaire non cardiogénique survenant dans les 6 heures suivant la transfusion. Le mécanisme implique des anticorps anti-HLA ou anti-HNA (antigènes neutrophiles) du donneur, qui activent les neutrophiles du receveur, entraînant une séquestration pulmonaire et une perméabilité capillaire accrue. La prise en charge est essentiellement symptomatique (oxygène, ventilation si nécessaire). La prévention repose sur l'utilisation de donneurs masculins pour les plasmas frais congelés et la recherche d'anticorps chez les donneurs à risque.

TA-GVHD post-transfusionnelle (Maladie du greffon contre l'hôte). Cette complication rare (survenant chez les immunodéprimés sévères) est due à la prolifération des lymphocytes T viables du donneur contre les tissus du receveur incapable de les rejeter. Le tableau clinique associe une éruption cutanée, une diarrhée, une hépatite et une pancytopénie. La mortalité dépasse 90 %. La prévention est absolue : **irradiation des produits sanguins** délivrés à tous les patients immunodéprimés (greffés, hémopathies malignes, traités par chimiothérapie intensive, etc.).

La figure 13.8 illustre la réaction hémolytique aiguë par incompatibilité ABO

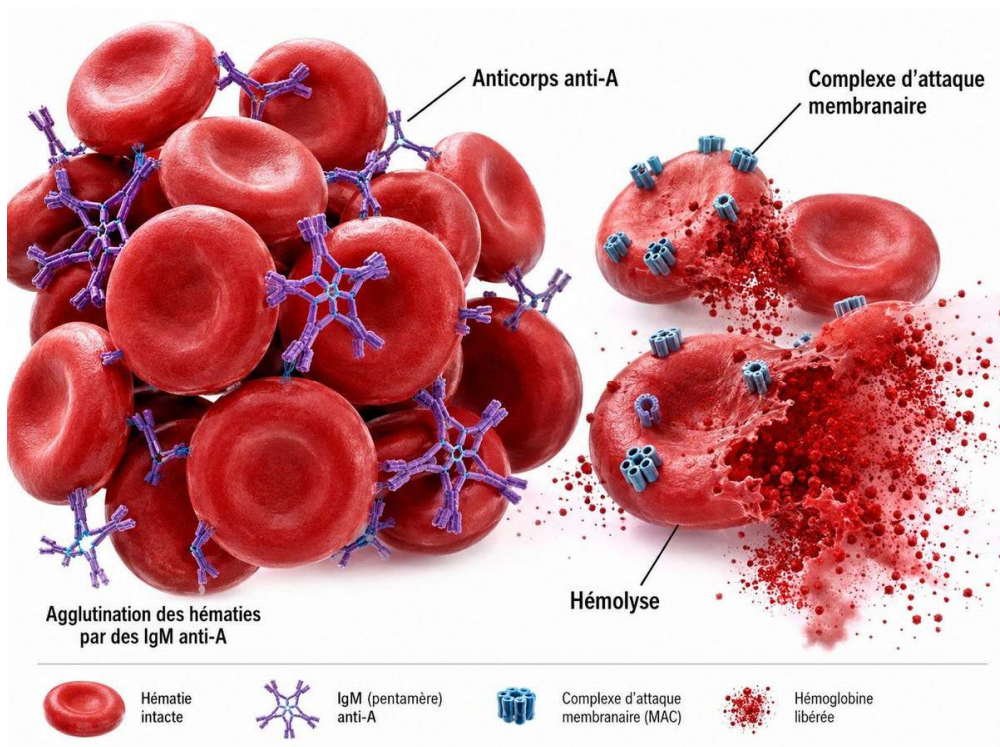


Figure 13.8 – Incompatibilité ABO : agglutination et hémolyse.

13.6 Réactions indésirables aux vaccins – mécanismes immunologiques

Réactions locales. Douleur, rougeur et gonflement au point d'injection sont les effets indésirables les plus fréquents. Elles résultent d'une inflammation locale induite par les **adjuvants** (sels d'aluminium, AS04, MF59) qui stimulent l'immunité innée pour amplifier la réponse vaccinale. Ces réactions sont généralement bénignes et transitoires, résolutives en quelques jours.

Réactions systémiques bénignes. Fièvre, myalgies, céphalées et malaise général surviennent fréquemment dans les 24 à 48 heures suivant la vaccination. Elles sont dues à la libération systémique de **cytokines pro-inflammatoires** (IL-1, IL-6, TNF- α) par les cellules immunitaires

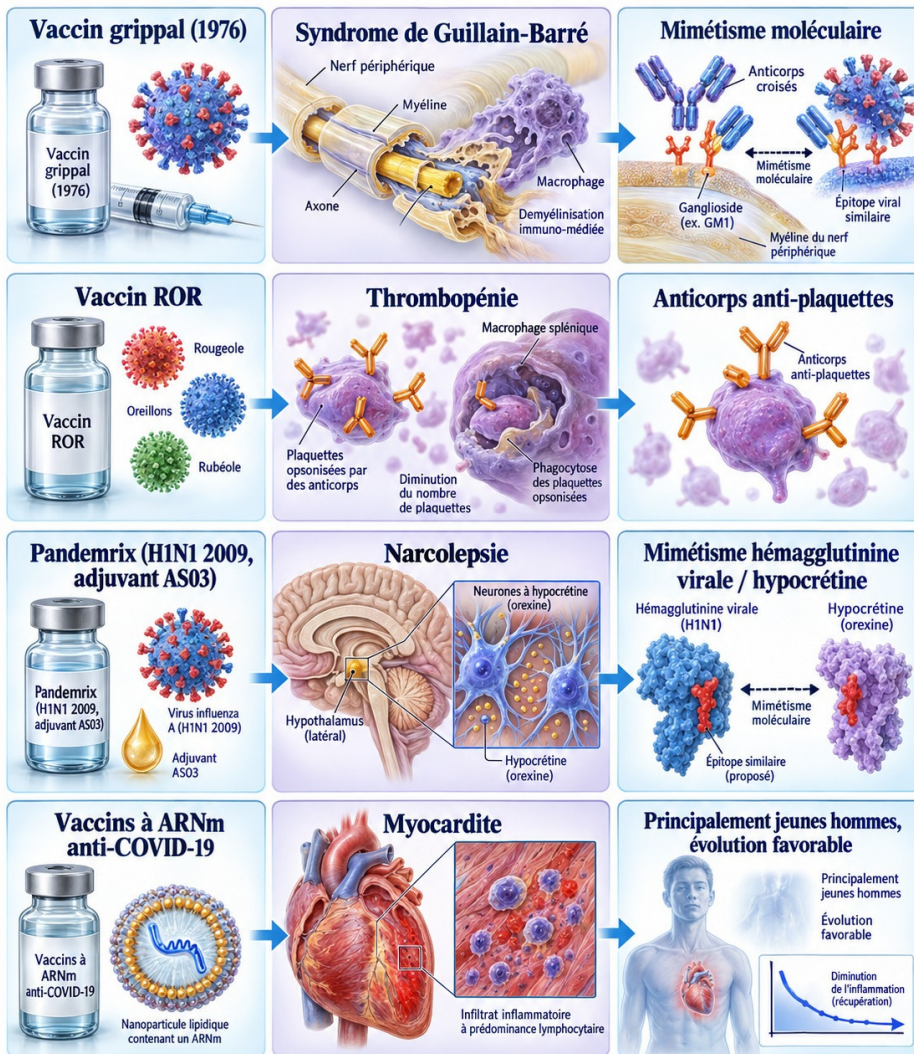
activées. Ces symptômes sont plus marqués avec les **vaccins vivants atténués** (ROR, varicelle, fièvre jaune) ou ceux contenant des adjuvants puissants. Ils sont généralement bien tolérés et répondent aux antipyrétiques.

Réactions allergiques immédiates. Bien que très rares (1 à 2 par million de doses), elles peuvent survenir chez des sujets préalablement sensibilisés à un composant du vaccin. Les allergènes potentiels incluent la **gélatine** (présente dans les vaccins ROR, varicelle, fièvre jaune), l'**ovalbumine** (résiduelle dans les vaccins grippaux produits sur œufs), la **néomycine** (antibiotique conservateur), le **latex** (présent dans les bouchons de certains flacons) et les **extraits de levure** (vaccin contre l'hépatite B). La prise en charge repose sur l'adrénaline en cas de choc anaphylactique.

Réactions auto-immunes rares. Des manifestations auto-immunes ont été exceptionnellement rapportées après vaccination. Le **syndrome de Guillain-Barré** a été associé au vaccin grippal de 1976 (risque actuel très faible, estimé à 1 cas pour 1 million de doses). La **thrombopénie** peut survenir après le vaccin ROR (environ 1 cas pour 30 000 à 50 000 doses), généralement transitoire et bénigne. La **narcolepsie** a été liée au vaccin Pandemrix (H1N1 2009 avec adjuvant AS03) chez les adolescents, en raison d'un mimétisme moléculaire entre l'hémagglutinine virale et l'hypocrétine, un neuropeptide régulant le sommeil. Enfin, des **myocardites** ont été observées avec les vaccins à ARNm contre la COVID-19, surtout chez les jeunes hommes, généralement bénignes et résolutives. Le rapport bénéfice-risque reste très largement favorable pour l'ensemble des vaccins recommandés.

La figure 13.9 présente une carte synthétique des réactions auto-immunes rares associées aux vaccins et de leur mécanisme immunologique respectif.

Événements indésirables rares à médiation immune



Événements rares. Mécanismes proposés, non toujours formellement établis.

Figure 13.9 – Carte des réactions auto-immunes rares liées aux vaccins : vaccin en cause, événement rapporté et mécanisme immunologique.

Contre-indications absolues. Une anaphylaxie avérée à un composant du vaccin constitue une contre-indication stricte. Les **vaccins vivants atténués** (BCG, ROR, varicelle, zona vivant, rotavirus, polio oral, fièvre jaune) sont contre-indiqués chez les **patients immunodéprimés sévères** (déficit T

profond, SCID, chimiothérapie intensive, transplantation récente) et chez les **femmes enceintes** (par précaution, en raison du risque théorique pour le fœtus). La figure 13.10 illustre le spectre des réactions indésirables vaccinales, organisées selon leur fréquence et leur mécanisme immunologique sous-jacent.

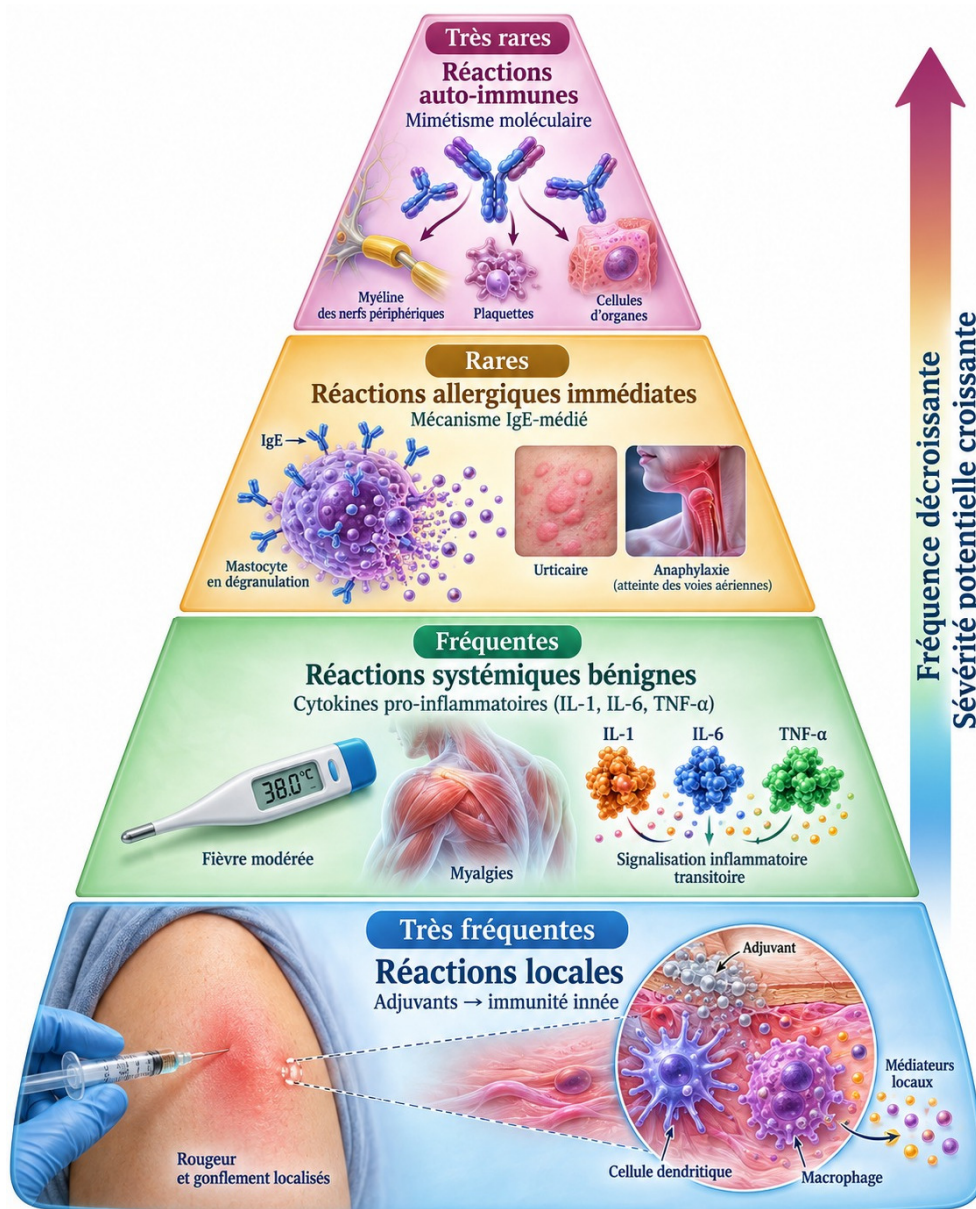


Figure 13.10 – Spectre des réactions indésirables vaccinales : fréquence, présentation clinique et mécanisme immunologique.

Objectifs d'apprentissage

- i. appliquer une démarche de pharmacovigilance à une situation immunologique ;
- ii. conseiller un patient sous immunosuppresseur ou biothérapie ;
- iii. adapter le conseil au cadre national d'exercice et aux sources institutionnelles.

13.7 Introduction – pharmacovigilance en immunologie

La **pharmacovigilance** est la science qui collecte, analyse et prévient les effets indésirables des médicaments. Dans le domaine de l'immunologie, elle revêt une importance particulière en raison de la puissance et de la spécificité des immunothérapies (anticorps monoclonaux, inhibiteurs de points de contrôle, CAR-T, immunosuppresseurs), dont les effets indésirables peuvent être sévères, imprévisibles et toucher n'importe quel organe.

Cadre de la pharmacovigilance en France et en Europe :

Autorité nationale compétente : organisme chargé du circuit national de pharmacovigilance.

EMA (European Medicines Agency) : coordination européenne.

Système EudraVigilance : base de données européenne pour la notification des effets indésirables.

Notification : les pharmaciens peuvent notifier directement via le formulaire en ligne ou l'application nationale « Pharmacovigilance ».

Notification spontanée : essentielle pour détecter les signaux de sécurité, surtout pour les médicaments récents (triangle noir).

La figure 13.11 schématise les flux de notification entre les professionnels de santé, la structure nationale compétente et les réseaux internationaux de pharmacovigilance.

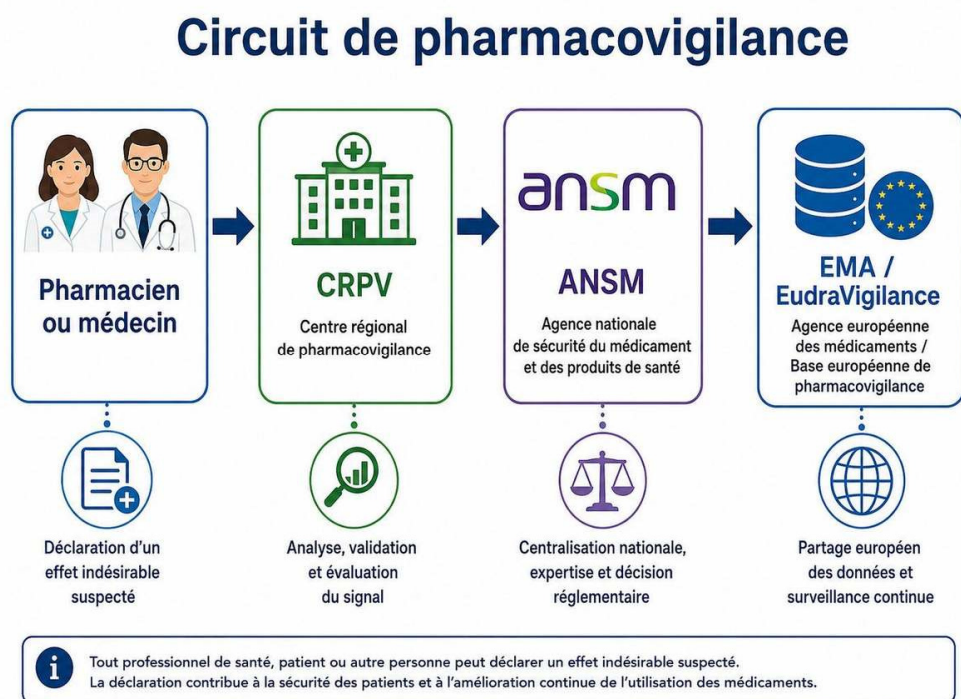


Figure 13.11 – Circuit de la pharmacovigilance en France

13.8 Effets indésirables immuno□médiés (irAE) – généralités

Définition : réactions indésirables causées par l'activation excessive du système immunitaire induite par les immunothérapies, en particulier les inhibiteurs de points de contrôle (checkpoint) : anti□CTLA□4 (ipilimumab), anti□PD□1 (pembrolizumab, nivolumab), anti□PD□L1 (atézolizumab, durvalumab).

Caractéristiques :

Peuvent affecter n'importe quel organe (peau, côlon, poumon, foie, glandes endocrines, etc.).

Délai d'apparition variable : de quelques jours à plusieurs mois après l'initiation.

Non dose-dépendants.

Peuvent survenir après l'arrêt du traitement (effet rebond auto-immunitaire).

Mécanisme : activation incontrôlée des lymphocytes T autoréactifs et perte des mécanismes de tolérance périphérique en raison du blocage des récepteurs inhibiteurs.

La figure 13.12 illustre comment le blocage de PD-1 ou CTLA-4 permet l'activation de lymphocytes T dirigés contre le soi.

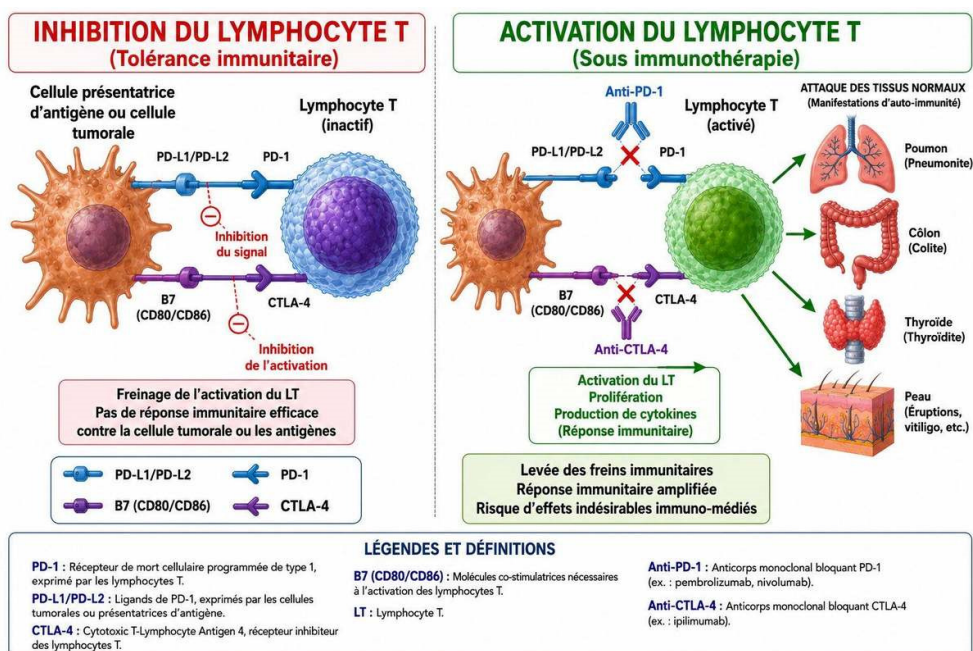


Figure 13.12 – Mécanisme des irAE : levée d'inhibition des lymphocytes T autoréactifs.

13.9 irAE – classification par organe

Les effets indésirables immuno-médiés (irAE) sont des complications inflammatoires qui peuvent toucher pratiquement tous les systèmes de l'organisme. Leur diversité reflète la levée globale des freins immunitaires, et leur reconnaissance précoce est essentielle pour une prise en charge adaptée.

Peau. Les manifestations cutanées sont les irAE les plus fréquentes, survenant chez 30 à 50 % des patients sous inhibiteurs de points de contrôle. L'éruption maculopapuleuse, souvent prurigineuse, est la plus banale et généralement de grade léger à modéré. Le vitiligo, bien que bénin sur le plan fonctionnel, est un marqueur pronostique favorable chez les patients atteints de mélanome, traduisant une réponse immunitaire dirigée également contre les mélanocytes normaux. Le prurit isolé est également fréquent. Enfin, bien que rare, le syndrome de Stevens-Johnson peut survenir et constitue une urgence dermatologique nécessitant un arrêt définitif de l'immunothérapie.

Appareil gastro-intestinal. L'atteinte digestive est très fréquente, dominée par la colite qui se manifeste par une diarrhée aqueuse, des douleurs abdominales et parfois des rectorragies. La colite peut survenir à tout moment du traitement, parfois plusieurs mois après l'initiation. L'hépatite immuno-médiée se traduit par une élévation des transaminases (ALAT, ASAT), souvent asymptomatique initialement. Une surveillance biologique régulière est indispensable pour détecter précocement ces anomalies. Dans les formes sévères, l'atteinte hépatique peut évoluer vers une insuffisance hépatique.

Poumon. La pneumopathie interstitielle est une complication redoutée, se manifestant par une toux sèche, une dyspnée d'effort et des infiltrats radiologiques. Les formes sévères (grade ≥ 3) surviennent chez 1 à 3 % des patients sous anti-PD-1, mais leur incidence est plus élevée en cas d'association anti-PD-1/anti-CTLA-4. Le diagnostic différentiel avec une infection pulmonaire est crucial, justifiant un bilan infectieux systématique avant d'initier les corticoïdes. La fibrose pulmonaire est une séquelle possible des formes tardives ou mal traitées.

Glandes endocrines. Les endocrinopathies sont particulièrement fréquentes avec les anti-CTLA-4, mais peuvent survenir avec toutes les classes d'inhibiteurs de checkpoint. L'hypophysite associe des céphalées, une fatigue intense, une hypotension et une hyponatrémie, liées à un déficit en ACTH. La thyroïdite évolue typiquement en deux phases : une hyperthyroïdie transitoire (2 à 4 semaines), suivie d'une hypothyroïdie définitive nécessitant une substitution par l'évothyroxine. L'insuffisance surrénalienne primitive est plus rare mais grave, se manifestant par une asthénie, une hypotension et des troubles électrolytiques. Enfin, un diabète de type 1 peut survenir de manière brutale, parfois avec une acidocétose, nécessitant une insulinothérapie d'emblée.

Rein. La néphrite tubulo-interstitielle est une atteinte rénale caractérisée par une insuffisance rénale aiguë, souvent asymptomatique au début, découverte sur une élévation de la créatininémie et une protéinurie modérée. Le sédiment urinaire montre une leucocyturie stérile. Une biopsie rénale confirme le diagnostic en montrant un infiltrat inflammatoire interstitiel. Une prise en charge rapide par corticoïdes est nécessaire pour prévenir l'évolution vers l'insuffisance rénale chronique.

Cœur. La myocardite est une complication rare (moins de 1 % des patients) mais extrêmement grave, avec une mortalité élevée. Elle se manifeste par des douleurs thoraciques, des troubles du rythme, une élévation des troponines et un effondrement de la fraction d'éjection à l'échocardiographie. L'atteinte peut être associée à une myosite et à une myasthénie (syndrome triade myocardite-myosite-myasthénie). La prise en charge repose sur l'arrêt définitif de l'immunothérapie, des corticoïdes à haute dose et un support hémodynamique en réanimation.

Système nerveux. Les atteintes neurologiques sont variées. La neuropathie périphérique se présente comme des paresthésies, des douleurs ou un déficit moteur distal. La myasthénie grave, souvent de sévérité modérée, peut décompenser brutalement. L'encéphalite immuno□médiée est plus rare mais redoutable, se manifestant par une confusion, des crises d'épilepsie, des troubles du langage et parfois un tableau psychiatrique. Un bilan neurologique approfondi (IRM cérébrale, ponction lombaire, électromyogramme) est nécessaire. Les formes sévères répondent aux corticoïdes et aux échanges plasmatiques dans certains cas.

La figure 13.13 localise les principaux irAE sur une silhouette

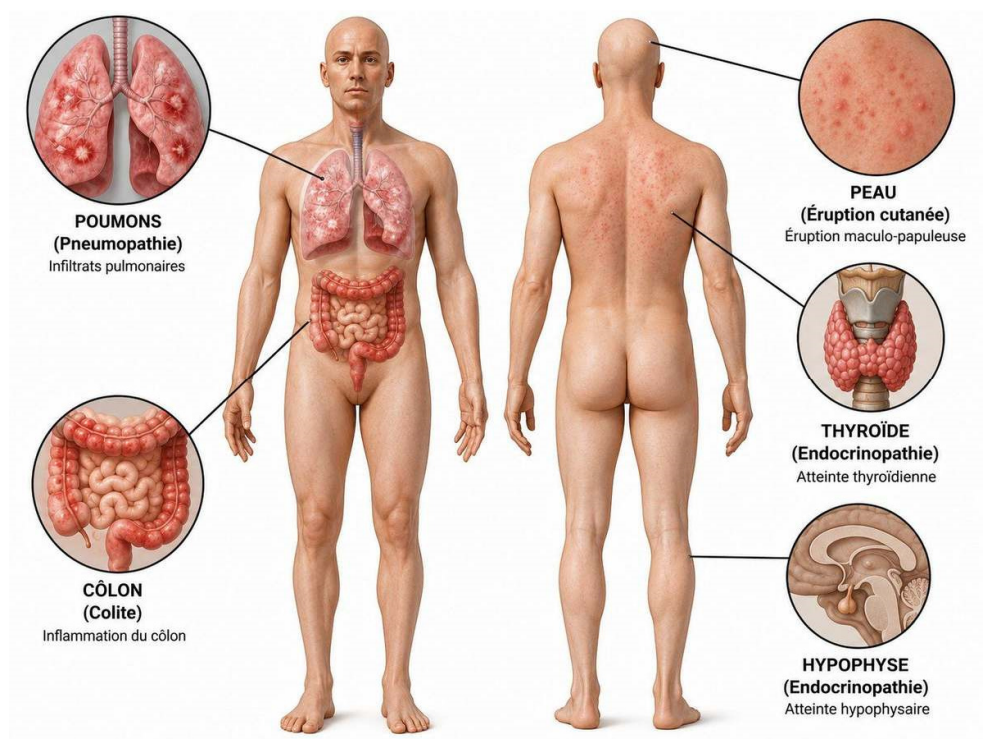


Figure 13.13 – Cartographie des irAE par organe humain.

13.10 Gestion des irAE – principes généraux

La prise en charge est gradée selon la sévérité (Grade 1 à 4 selon CTCAE).

Le tableau 13.1 résume la gradation générale de sévérité des irAE et la conduite à tenir associée.

Tableau 13.1 – Gradation générale de sévérité des irAE et conduite à tenir.

Grade	Sévérité	Conduite à tenir
Grade 1	Léger, asymptomatique ou paucisymptomatique	Poursuite du traitement, surveillance ; traitement symptomatique (antihistaminiques, antiprurigineux, lopéramide léger).
Grade 2	Modéré, limitation des activités quotidiennes	Interruption temporaire ; corticoïdes topiques ou systémiques (prednisone 0,5–1 mg/kg/j) ; reprise après amélioration au grade ≤ 1 .
Grade 3	Sévère, empêchement des activités quotidiennes	Interruption temporaire (parfois définitive selon organe) ; corticoïdes systémiques (méthylprednisolone 1–2 mg/kg/j) ; ajout d'un immunosuppresseur (infliximab pour colite, mycophénolate pour hépatite).
Grade 4	Menaçant le pronostic vital	Arrêt définitif ; corticoïdes à haute dose, immunosuppresseurs supplémentaires, support vital.

La figure 13.14 présente un arbre décisionnel pour la prise en charge en fonction du grade.



Figure 13.14 – Algorithme de gestion des irAE

13.11 irAE endocriniens – particularités

Les endocrinopathies sont fréquentes avec les inhibiteurs de points de contrôle, en particulier avec l'ipilimumab (anti-CTLA-4). Leur prise en charge diffère fondamentalement des autres irAE car les corticoïdes ne sont généralement pas efficaces pour restaurer la fonction endocrine, et l'immunothérapie peut être

poursuivie une fois la substitution hormonale instaurée. Cette particularité tient au fait que les lésions des glandes endocrines sont souvent définitives, mais que l'absence de traitement hormonal expose à des complications graves.

Hypophysite. L'inflammation de l'hypophyse se manifeste par des céphalées frontales ou rétro-orbitaires, une fatigue intense, une hypotension artérielle et une hyponatrémie par perte de sel. Le diagnostic repose sur l'IRM hypophysaire qui montre une hypophyse augmentée de volume avec un rehaussement anormal après injection de gadolinium. Le bilan hormonal objectivé un cortisol bas, une TSH basse (inappropriée), un ACTH bas et des gonadotrophines (LH/FSH) effondrées. Le traitement consiste en une substitution hormonale adaptée : hydrocortisone (en première intention, car le risque d'insuffisance surrénalienne est immédiat), puis lévothyroxine et hormones sexuelles si nécessaire. L'immunothérapie n'est pas interrompue, la substitution hormonale permettant de contrôler les symptômes.

Thyroïdite. L'évolution de la thyroïdite immuno-induite est caractéristique : une phase d'hyperthyroïdie transitoire, durant 2 à 4 semaines, est suivie d'une hypothyroïdie définitive. La surveillance repose sur le dosage de la TSH toutes les 4 à 6 semaines pendant les premiers mois du traitement. En phase hyperthyroïdienne, les bêta-bloquants (propranolol ou aténolol) suffisent à contrôler les symptômes (palpitations, tremblements, nervosité). En phase hypothyroïdienne, la lévothyroxine est instaurée à dose progressive. Dans les deux cas, l'immunothérapie peut être poursuivie sans interruption, la surveillance hormonale régulière assurant une adaptation thérapeutique optimale.

Insuffisance surrénalienne. Cette complication, plus rare mais potentiellement grave, doit être suspectée devant une hypotension orthostatique, une hyponatrémie, une hyperkaliémie et une fatigue sévère inexpliquée. La confirmation repose sur un cortisol matinal bas associé à un taux d'ACTH normal ou bas (insuffisance surrénalienne d'origine centrale, par hypophysite ou par blocage de l'axe hypothalamo-hypophysaire). Le traitement consiste en une substitution par hydrocortisone à la dose de 20 à 30 mg par jour, répartie en deux ou trois prises. L'immunothérapie peut être poursuivie, mais une éducation du patient sur les situations de stress (fièvre, infection, chirurgie) est essentielle, avec la nécessité d'augmenter transitoirement la dose d'hydrocortisone. Une carte d'insuffisant surrénalien doit être délivrée au patient.

La figure 13.15 localise les trois glandes et résume les anomalies hormonales

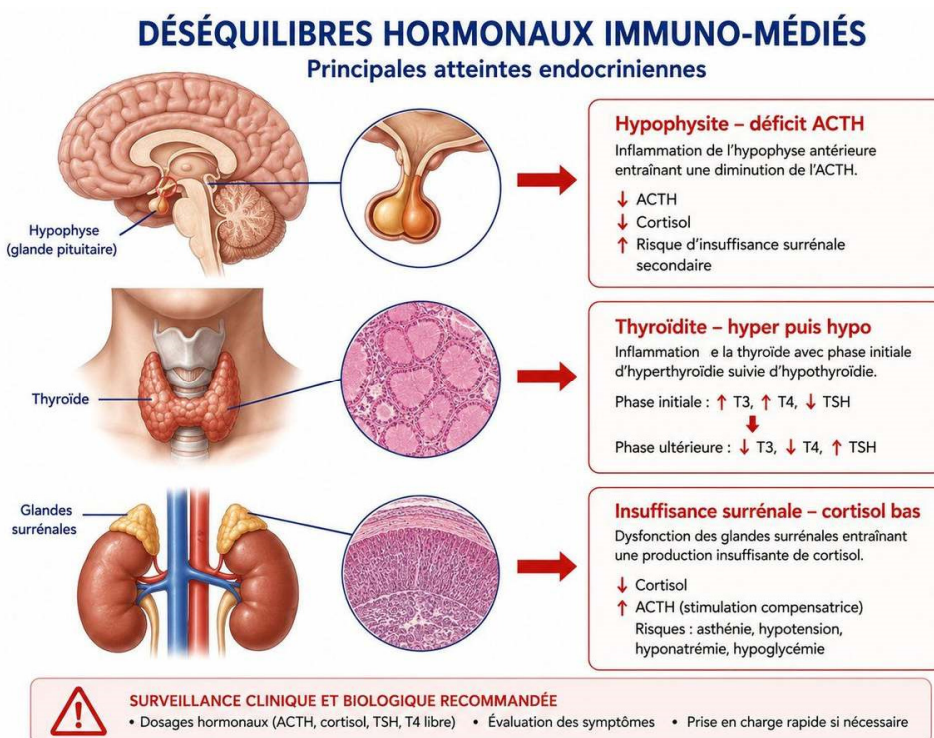


Figure 13.15 – Endocrinopathies immuno-induites : hypophyse, thyroïde, surrénales.

13.12 Réactions à la perfusion (réactions liées à la perfusion)

Définition. Les réactions à la perfusion sont des effets indésirables survenant pendant ou peu après l'administration intraveineuse d'un médicament, en particulier les anticorps monoclonaux et certaines chimiothérapies. Elles peuvent survenir dès les premières minutes de la perfusion ou jusqu'à plusieurs heures après la fin de l'administration.

Mécanismes. Ces réactions résultent de plusieurs mécanismes immunologiques et non immunologiques. La **dégranulation mastocytaire** peut être déclenchée par des IgE spécifiques (véritable allergie) ou par une activation directe des mastocytes (pseudo-allergie, sans sensibilisation préalable). L'**activation du complément** par la voie classique (complexes immuns) ou alternative peut également contribuer à la réaction. Enfin, une **libération massive de cytokines** (syndrome de libération des cytokines) est observée avec certains anticorps monoclonaux, en particulier ceux qui activent les lymphocytes T de manière polyclonale.

Symptômes. Les manifestations cliniques sont variables en intensité. Les formes bénignes associent fièvre, frissons, urticaire, prurit et tachycardie. Les formes modérées à sévères se caractérisent par une hypotension artérielle et un bronchospasme, pouvant évoluer vers une anaphylaxie avec arrêt cardiorespiratoire dans les cas les plus graves. La reconnaissance précoce des premiers signes est essentielle pour éviter la progression vers une forme sévère.

Prémédication. Selon le médicament administré et le risque individuel du patient, une prémédication est systématiquement réalisée avant la perfusion. Elle associe généralement un **antihistaminique** (diphénhydramine), du **paracétamol** et parfois des **corticostéroïdes** (méthylprednisolone ou

hydrocortisone) dans les situations à haut risque. Cette préparation permet de réduire l'incidence et la sévérité des réactions.

Gradation et intervention. La prise en charge est graduée selon la sévérité de la réaction. Au **grade 1** (léger, symptômes cutanés ou fièvre isolée), il suffit de réduire la vitesse de perfusion et d'administrer un antihistaminique. Au **grade 2** (modéré, avec hypotension ou bronchospasme répondant aux mesures simples), la perfusion est temporairement interrompue ; on administre un antihistaminique, du paracétamol et un corticoïde, puis on reprend la perfusion à vitesse réduite si l'évolution est favorable. Aux **grades 3 et 4** (sévère, hypotension sévère, bronchospasme réfractaire ou arrêt respiratoire), la perfusion est arrêtée définitivement ; le traitement repose sur l'adrénaline, l'oxygénothérapie, les corticoïdes intraveineux et un support vital en réanimation.

Rôle du pharmacien. Le pharmacien, qu'il exerce en officine ou à l'hôpital, a un rôle clé dans la gestion de ces réactions. Il doit **vérifier la prémédication** prescrite et s'assurer de son administration avant la perfusion. Il veille à la **disponibilité immédiate des médicaments d'urgence** (adrénaline, antihistaminiques, corticoïdes) dans le service ou l'unité de soins. Enfin, il participe à la **surveillance du patient** pendant toute la durée de la perfusion et jusqu'à une heure après, afin de détecter précocement tout signe d'alarme et d'intervenir sans délai.

La figure 13.16 présente un arbre de prise en charge en fonction de la sévérité.

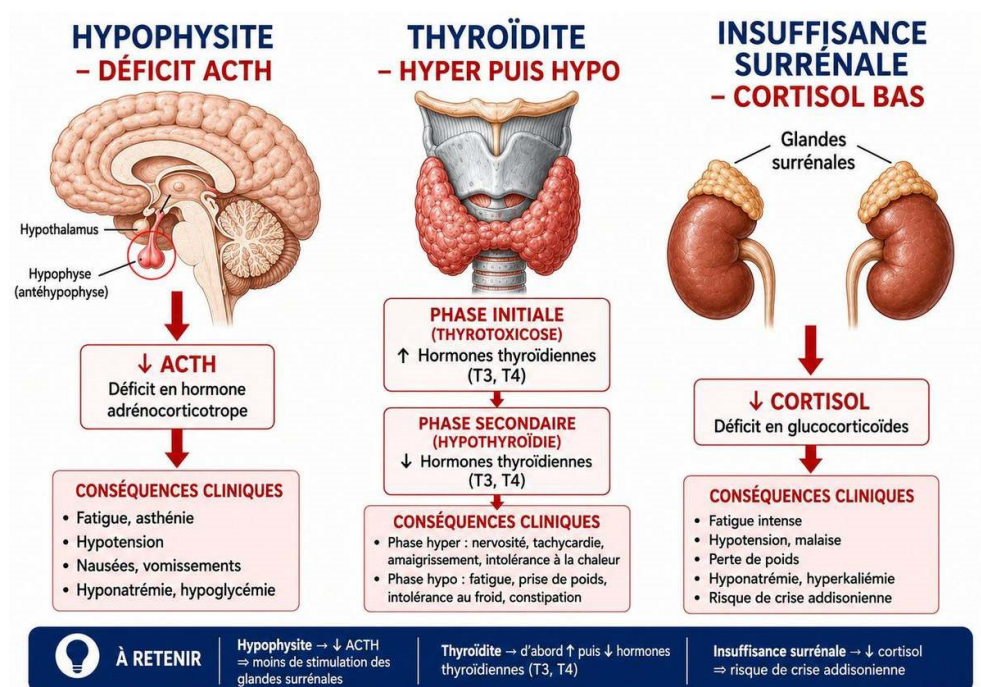


Figure 13.16 – Gestion des réactions à la perfusion

13.13 Syndrome de libération des cytokines (CRS)

Définition et mécanisme. Le syndrome de libération des cytokines est une réaction systémique sévère causée cytokines pro-inflammatoires, principalement l'IL $\square$ 6, l'IFN $\square$ γ et le TNF $\square$ α , à la suite d'une activation immunitaire excessive. Cette cascade inflammatoire résulte de l'activation polyclonale des lymphocytes T et des cellules myéloïdes, qui sécrètent des quantités massives de cytokines dans la circulation sanguine, provoquant une tempête inflammatoire généralisée.

Contexte d'apparition. Le CRS est le plus fréquemment observé après l'administration de thérapies cellulaires CAR $\square$ T, où l'activation massive des lymphocytes T génétiquement modifiés entraîne une libération cytokinique explosive. Il peut également survenir avec les anticorps bispécifiques (comme

le blinatumomab) qui rapprochent les lymphocytes T des cellules tumorales, provoquant une activation polyclonale. Bien que plus rare, le CRS a également été rapporté avec les inhibiteurs de points de contrôle, en particulier en cas d'association anti- PD-1 /anti- CTLA-4 ou chez des patients présentant une charge tumorale élevée.

Manifestations cliniques. Le tableau clinique du CRS est dominé par une fièvre élevée, une hypotension artérielle, une tachycardie et une hypoxie. L'atteinte systémique peut s'étendre à de nombreux organes : une coagulopathie (CIVD), une dysfonction hépatique (élévation des transaminases, cholestase) et une insuffisance rénale aiguë sont fréquentes. La sévérité du CRS est variable, allant d'une fièvre isolée (grade 1) à un tableau de défaillance multiviscérale engageant le pronostic vital (grade 4). L'association à une neurotoxicité (ICANS) est fréquente, compliquant la prise en charge et nécessitant une surveillance neurologique rapprochée.

Gradation (ASTCT) :

Le tableau 13.2 détaille la gradation ASTCT du syndrome de libération des cytokines (CRS).

Tableau 13.2 – Gradation ASTCT du syndrome de libération des cytokines (CRS).

Grade	Fièvre	Hypotension	Hypoxie
1	Oui	Sans hypotension	Sans hypoxie
2	Oui	Nécessite vasopresseurs (faible dose)	Nécessite O_2 à faible débit (≤ 6 L/min)
3	Oui	Nécessite vasopresseurs (dose élevée)	Nécessite O_2 à haut débit (≥ 6 L/min)
4	Oui	Nécessite vasopresseurs multiples	Nécessite ventilation mécanique

Gestion du CRS :

Gestion graduée du CRS. La prise en charge du syndrome de libération des cytokines est strictement gradée selon la sévérité, définie par les critères ASTCT. Au grade 1, caractérisé par une fièvre isolée sans hypotension ni hypoxie, un traitement symptomatique par antipyrétiques et une hydratation suffisent, associés à une surveillance clinique et biologique rapprochée. Au grade 2, apparaissent une hypotension nécessitant des vasopresseurs à faible dose ou une hypoxie requérant de l'oxygène à faible débit (≤ 6 L/min). Le traitement de référence est alors le tocilizumab, un anticorps monoclonal anti-IL-6, administré à la dose de 8 mg/kg par voie intraveineuse (dose maximale de 800 mg), renouvelable jusqu'à 4 fois si nécessaire, associé à un support vasopresseur et à l'oxygénothérapie. Aux grades 3 et 4, le tableau est sévère, avec des besoins en vasopresseurs à doses élevées et une hypoxie nécessitant une oxygénothérapie à haut débit (≥ 6 L/min) ou une ventilation mécanique. Le tocilizumab est associé d'emblée à une corticothérapie à forte dose : dexaméthasone 10 mg par voie intraveineuse toutes les 6 heures ou méthylprednisolone à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour. Un support en réanimation est indispensable, avec une prise en charge hémodynamique, respiratoire et rénale adaptée à la défaillance d'organe.

Rôle du pharmacien. Le pharmacien hospitalier joue un rôle central dans la prévention et la gestion du CRS. Il doit assurer la disponibilité immédiate du tocilizumab, un médicament d'urgence dont l'administration ne doit souffrir d'aucun délai. Il calcule précisément la dose en fonction du poids du patient (8 mg/kg) et vérifie l'absence d'interactions médicamenteuses, notamment avec les autres traitements immunosuppresseurs ou les médicaments hépatotoxiques. Le pharmacien a également un rôle éducatif majeur auprès de l'équipe soignante : il forme les infirmiers et les médecins à la reconnaissance précoce

des signes de CRS (fièvre, hypotension, tachycardie, hypoxie) et à l'utilisation correcte du tocilizumab. Il participe enfin à l'élaboration des protocoles locaux de prise en charge et à la traçabilité des doses administrées, dans le cadre de la pharmacovigilance.

La figure 13.17 résume l'algorithme de traitement du CRS.

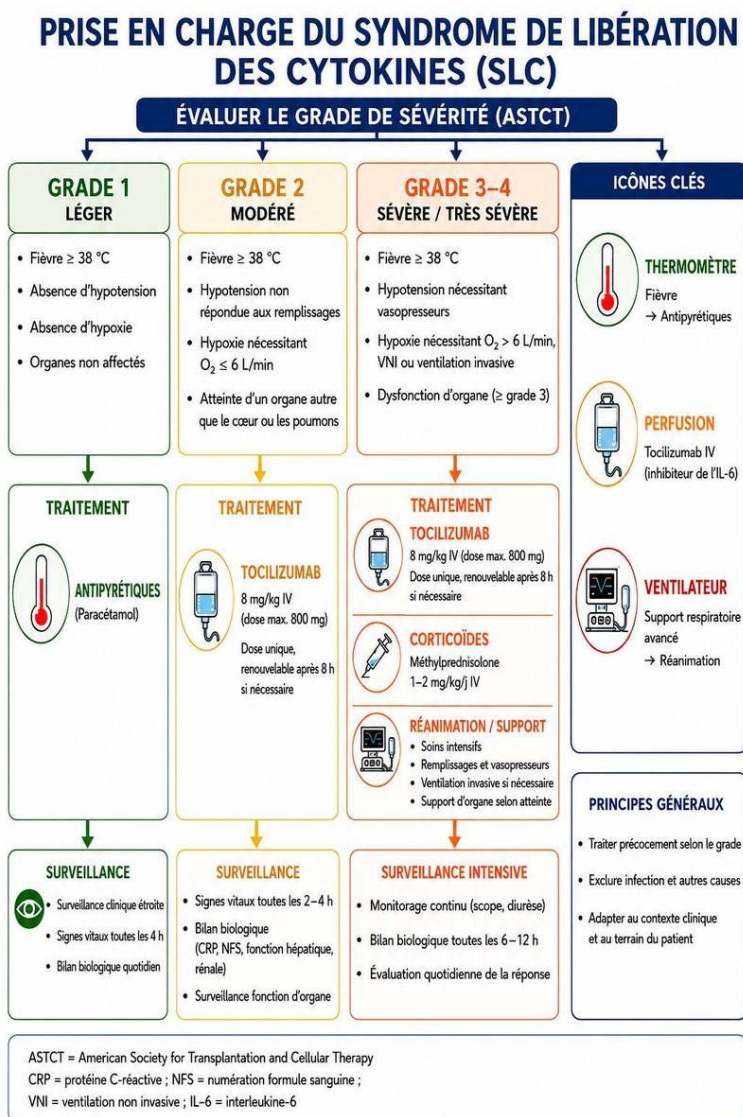


Figure 13.17 – Prise en charge du CRS par grade (ASTCT)

13.14 Neurotoxicité associée (ICANS)

Définition et contexte. L'ICANS est un syndrome neurotoxique fréquent après les thérapies CAR-T et les anticorps bispécifiques. Souvent associé au CRS, il peut cependant survenir indépendamment, voire après la résolution du CRS. Les manifestations cliniques incluent une **confusion**, une **aphasie** (troubles du langage), des **tremblements**, une **ataxie** et des **convulsions**. L'**œdème cérébral** est une complication rare mais extrêmement grave, engageant le pronostic vital.

Gradation. La sévérité de l'ICANS est évaluée par le **score ICE** (Immune Effector Cell Encephalopathy) et la présence de signes neurologiques. Au **grade 1** (score ICE 7-9), on observe une somnolence légère sans trouble du langage significatif. Au **grade 2** (score 3-6), la somnolence est modérée avec une aphasie légère. Au **grade 3** (score 0-2), la somnolence est sévère, l'aphasie marquée et des convulsions peuvent survenir. Au **grade 4** (score 0, patient inévaluable), le patient présente un status epilepticus ou un œdème cérébral.

Prise en charge. Le traitement repose sur les **corticoïdes** (dexaméthasone), les **anticonvulsivants** (lévétiracétam) et un support ventilatoire dans les formes sévères. L'évolution est généralement favorable avec une prise en charge rapide, mais les formes compliquées d'œdème cérébral peuvent être fatales.

Gradation (ASTCT) :

Le tableau 13.3 détaille la gradation de la neurotoxicité associée (ICANS) selon le score ICE.

Tableau 13.3 – Gradation de l'ICANS selon le score ICE et les signes neurologiques.

Grade	Score ICE	Somnolence	Aphasie	Convulsions	Œdème cérébral
1	7-9	Légère	–	–	–
2	3-6	Modérée	Légère	–	–
3	0-2	Sévère	Sévère	Oui	–
4	0 (patient inévaluable)	–	–	Status epilepticus	Oui

La figure 13.18 présente les critères de sévérité de l'ICANS.



Figure 13.18 – Gradation de l'ICANS (score ICE et signes neurologiques)

13.15 Notification des effets indésirables – responsabilité du pharmacien

Obligations légales. Les pharmaciens, qu'ils exercent en officine ou en établissement hospitalier, ont l'obligation réglementaire de notifier tout effet indésirable suspecté lié à un médicament. Cette obligation s'inscrit dans le

cadre de la pharmacovigilance et repose sur le code de la santé publique. Les délais de notification sont impératifs : 15 jours pour les effets indésirables sévères (ceux qui mettent la vie en danger, nécessitent une hospitalisation ou en prolongent la durée, entraînent une invalidité ou une anomalie congénitale) et 90 jours pour les effets non sévères. La notification doit être effectuée dès que le pharmacien a connaissance de l'événement indésirable, sans attendre la confirmation diagnostique.

Ce qui doit être notifié. La notification concerne en premier lieu tout effet indésirable **non mentionné** dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), car il s'agit d'un signal potentiel de sécurité nouveau. Les effets indésirables **sévères** (hospitalisation, prolongation d'hospitalisation, danger de décès, invalidité, anomalies congénitales) doivent systématiquement être déclarés, même s'ils sont déjà connus. Enfin, les effets indésirables survenant avec des médicaments récents, identifiés par un **triangle noir** sur le conditionnement, font l'objet d'une surveillance renforcée et doivent être notifiés dès qu'ils sont suspectés, qu'ils soient sévères ou non.

Comment notifier. La déclaration d'un effet indésirable suspecté suit le circuit défini par l'autorité compétente du pays d'exercice. Le rapport doit être factuel, complet, daté et proportionné à la gravité de la situation. Les repères pratiques pour la Roumanie, le Maroc et la Tunisie figurent dans les annexes locales.

Importance de la notification. La notification spontanée des effets indésirables permet la détection précoce de signaux de sécurité et l'amélioration continue du rapport bénéfice-risque. Elle est transmise selon le circuit de l'autorité compétente du pays d'exercice et contribue aux mesures de sécurité, à l'information des professionnels et à la protection des patients.

La figure 13.19 montre un exemple de fiche de notification d'un effet indésirable suspecté.

ANSM
Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE
à un médicament ou produit de santé

Aide ?

1 INFORMATIONS SUR LE PATIENT ✓
Patient n° 12345

2 EFFET INDÉSIRABLE
Description et sévérité

3 MÉDICAMENT(S) SUSPECT(S)
Traitement en cause

4 ÉVOLUTION
Issue de l'effet indésirable

5 DÉCLARANT
Vos coordonnées

6 RÉCAPITULATIF
Vérification et envoi

Vos données sont sécurisées et uniquement utilisées par l'ANSM dans le cadre de la pharmacovigilance.

EFFET INDÉSIRABLE

Description de l'effet indésirable * ⓘ
Décrire l'effet indésirable observé (signes, symptômes, contexte...) 0 / 2000

Date de début de l'effet indésirable *
jj / mm / aaaa

Nature de l'effet indésirable * ⓘ
Sélectionner ou saisir

SÉVÉRITÉ

Sévérité de l'effet indésirable * ⓘ

☒ **Non sévère**
Aucune des conditions ci-contre non remplie

☐ **Sévère**
Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation nécessaire

☐ **Grave**
Met en jeu le pronostic vital ou entraîne une incapacité ou invalidité

☐ **Décès**
Décès lié ou possiblement lié à l'effet indésirable

ÉVOLUTION DE L'EFFET INDÉSIRABLE

Issue de l'effet indésirable * ⓘ
Sélectionner l'évolution

Date de fin (si connue)
jj / mm / aaaa

Commentaires (évolution, séquelles, examens complémentaires, etc.) ⓘ
Informations complémentaires sur l'évolution 0 / 1000

← Précédent Enregistrer le brouillon Suivant →

ANSM 143/147, boulevard Anatole France 93285 Saint-Denis Cedex - France Tél. : +33 (0)1 55 87 30 00 www.ansm.sante.fr Version : 1.0.0 - 15/05/2024

Figure 13.19 – Fiche de notification d'un effet indésirable suspecté (éléments clés)

13.16 Vaccination chez les patients immunodéprimés

La vaccination des patients immunodéprimés repose sur des principes stricts, dictés par la nature du déficit immunitaire et le type de vaccin. Deux grandes catégories de vaccins doivent être distinguées : les vaccins inactivés, qui sont systématiquement sûrs, et les vaccins vivants atténués, qui sont contre-indiqués dans la majorité des situations en raison du risque de maladie disséminée. Le moment de l'administration est également crucial pour optimiser la réponse immunitaire tout en minimisant les risques.

Vaccins inactivés : sûrs et recommandés. Les vaccins inactivés ne contiennent pas de micro-organismes vivants et ne présentent donc aucun risque infectieux, même chez les patients profondément immunodéprimés. Ils

sont systématiquement recommandés dans cette population. Les principaux vaccins concernés sont le vaccin grippal injectable (inactivé), les vaccins contre le pneumocoque (conjugué PCV13 puis polysaccharidique PPSV23), le vaccin contre le méningocoque (conjugué), le vaccin contre l'hépatite B et le vaccin contre les papillomavirus humains (HPV). La réponse à ces vaccins peut être diminuée chez les patients immunodéprimés, d'où l'importance de respecter les schémas complets et de réaliser des contrôles sérologiques post-vaccinaux lorsque c'est possible.

Vaccins vivants : contre-indiqués dans la majorité des cas. Les vaccins vivants atténués utilisent des micro-organismes dont la virulence a été réduite, mais qui conservent la capacité de se répliquer. Chez un patient immunodéprimé, cette réplication peut échapper au contrôle immunitaire et provoquer une infection disséminée, parfois mortelle. Sont formellement contre-indiqués le BCG, le ROR (rougeole-oreillons-rubéole), le vaccin vivant contre la varicelle, le rotavirus, le polio oral (VPO) et le zona vivant (Zostavax, désormais remplacé par le vaccin inactivé Shingrix). Les seules exceptions concernent les patients infectés par le VIH avec un taux de CD4 > 200/mm³ et une charge virale indétectable, chez qui le ROR peut être administré après évaluation spécialisée.

Exception pour la varicelle dans les déficits humoraux isolés. Une exception notable concerne le vaccin vivant contre la varicelle, qui peut être envisagé chez certains patients présentant un déficit humoral isolé (par exemple, un déficit sélectif en IgA ou une agammaglobulinémie bien substituée par immunoglobulines), après évaluation spécialisée par un immunologiste. Le risque de varicelle disséminée est très faible dans cette situation, car l'immunité cellulaire est préservée. La décision est prise au cas par cas, en pesant le bénéfice de la protection contre la varicelle par rapport au risque théorique, et après information éclairée du patient.

Moment idéal : avant l'initiation de l'immunosuppression. La stratégie optimale consiste à administrer les vaccins avant le début du traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur. Un délai d'au moins 2 à 4 semaines est recommandé pour permettre le développement d'une réponse immunitaire primaire satisfaisante avant que le système immunitaire ne soit altéré par le traitement. Cette approche est particulièrement importante pour les vaccins vivants, qui doivent impérativement être administrés avant l'immunosuppression, jamais pendant. Elle s'applique aux patients candidats à une transplantation, à une chimiothérapie, à une biothérapie (anti-CD20, anti-TNF) ou à une corticothérapie prolongée.

Pendant le traitement immunosuppresseur. Les vaccins inactivés peuvent être administrés à tout moment pendant le traitement immunosuppresseur, car ils ne présentent aucun risque infectieux. En revanche, leur efficacité peut être réduite, en particulier chez les patients recevant du rituximab (qui déplete les lymphocytes B), des anti-TNF ou des corticoïdes à forte dose. La réponse vaccinale est alors souvent suboptimale, ce qui justifie de vacciner dès que possible avant l'initiation du traitement et de réaliser des rappels après l'arrêt de l'immunosuppression. Les vaccins vivants sont strictement contre-indiqués pendant toute la durée du traitement immunosuppresseur.

Après l'arrêt de l'immunosuppression. La reprise des vaccins vivants après l'arrêt du traitement immunosuppresseur nécessite un délai suffisant pour permettre la reconstitution immunitaire. Ce délai est généralement de 3 à 6 mois pour la plupart des immunosuppresseurs. En revanche, après un traitement par rituximab (anti-CD20) ou une thérapie CAR-T, un délai plus long de 6 mois est recommandé, car la reconstitution des lymphocytes B est plus lente. Chez les patients transplantés, la reprise des vaccins vivants est

souvent déconseillée, même à distance de la greffe, en raison du maintien d'une immunosuppression au long cours.

Le **tableau 13.4** liste les vaccins vivants avec leurs contre-indications spécifiques.

Tableau 13.4 – Vaccins vivants contre-indiqués chez l’immunodéprimé

Vaccin vivant	Contre-indication absolue	Exception possible
BCG	Oui (toute immunodéficience sévère)	Non
ROR (rougeole, oreillons, rubéole)	Oui (déficit T sévère, SCID)	Sujets VIH avec CD4 >200 et charge virale indétectable
Varicelle (vivant)	Oui (déficit T, déficit combiné)	Déficit humoral isolé (après avis)
Rotavirus	Oui (SCID)	Non
Polio oral (VPO)	Oui (toute immunodépression)	Non (utiliser VPI)
Zona vivant (Zostavax)	Oui	Remplacé par Shingrix (inactivé)
Fièvre jaune	Oui (déficit T sévère)	Évaluation risque/bénéfice

13.17 Vaccination chez les patients sous immunothérapie spécifique

Les patients traités par immunothérapie spécifique (inhibiteurs de points de contrôle, CAR-T, anticorps monoclonaux ou corticoïdes) présentent des modalités de réponse vaccinale particulières, conditionnées par le mécanisme d'action du traitement et son impact sur le système immunitaire. La distinction entre vaccins inactivés (sûrs) et vaccins vivants (contre-indiqués dans la majorité des cas) reste la règle d'or, mais les délais et les recommandations varient selon la thérapie.

Inhibiteurs de points de contrôle (anti-PD-1, anti-CTLA-4). Les vaccins inactivés sont parfaitement sûrs et recommandés chez les patients traités par inhibiteurs de checkpoint, car ils ne comportent aucun risque infectieux et leur efficacité est généralement conservée. En revanche, les vaccins vivants atténués sont formellement contre-indiqués pendant toute la durée du traitement, en raison du risque théorique de dissémination infectieuse lié à l'activation immunitaire induite par ces thérapies. Le vaccin antigrippal saisonnier inactivé peut être administré sans inquiétude, y compris pendant les cures d'immunothérapie, et est même recommandé chez ces patients souvent âgés ou fragiles.

Thérapie CAR-T. La thérapie CAR-T consiste à prélever des lymphocytes T autologues, à leur conférer ex vivo un récepteur antigénique chimérique (CAR), puis à les amplifier et les réinjecter. Le CAR associe un domaine de reconnaissance d'un antigène de surface, souvent CD19 dans certaines hémopathies B, à des domaines de signalisation qui activent le lymphocyte T sans présentation par le CMH.

Après reconnaissance de la cellule cible, les lymphocytes CAR-T prolifèrent, libèrent des cytokines et exercent une cytotoxicité. Cette stratégie est réservée à des indications spécialisées ; son bénéfice doit être mis en balance avec les risques de syndrome de libération de cytokines, de neurotoxicité et d'aplasie B lorsque la cible est partagée par les lymphocytes B normaux.

La planche ci-dessous (figure 13.20) présente les étapes de fabrication et le mécanisme de ciblage tumoral des cellules CAR-T.

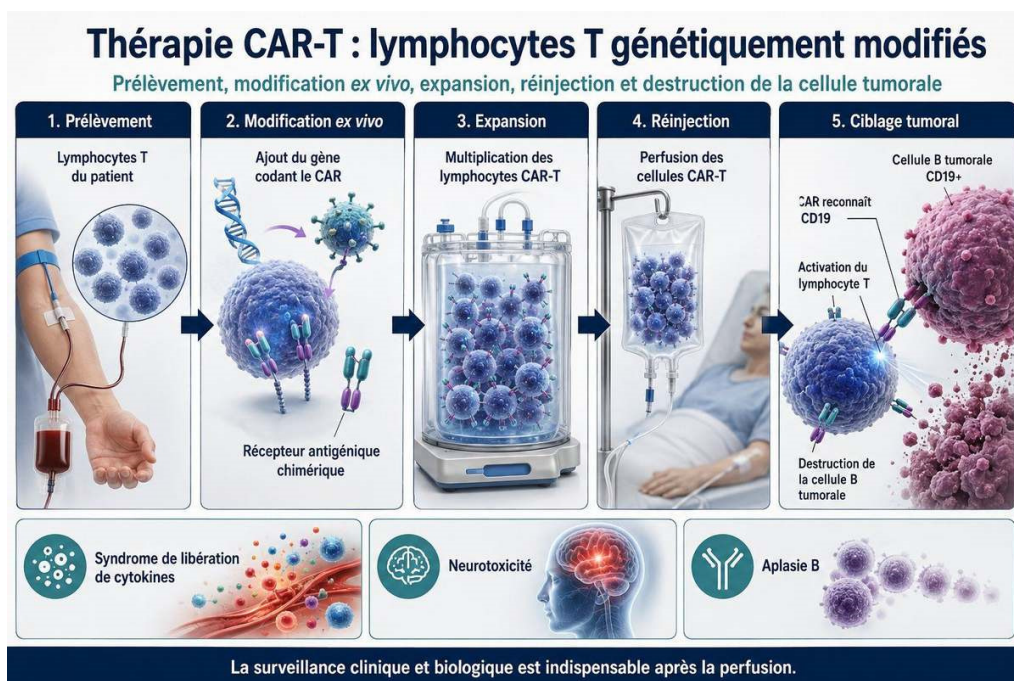


Figure 13.20 – Thérapie CAR-T : préparation, ciblage antigénique et principaux risques.

Description du mécanisme : Planche 3D en français : prélèvement, modification génétique, expansion, perfusion, ciblage CD19 et surveillance des toxicités. Source : planche originale générée pour cette édition académique ; validation scientifique et éditoriale requise avant publication.

Anticorps monoclonaux (rituximab, anti-TNF). Le rituximab, en déplaçant les lymphocytes B, réduit considérablement la réponse aux vaccins inactivés, en particulier ceux dépendant d'une réponse humorale (hépatite B, pneumocoque, etc.). Ces vaccins restent recommandés, mais leur efficacité est souvent diminuée, ce qui justifie de vacciner avant l'initiation du traitement chaque fois que possible et de réaliser des contrôles sérologiques post-vaccinaux. Les vaccins vivants sont contre-indiqués pendant toute la durée du traitement par rituximab, et un délai de 6 mois après l'arrêt est recommandé avant de les administrer. Chez les patients sous anti-TNF (infliximab, adalimumab), les vaccins inactivés sont également sûrs et

recommandés, tandis que les vaccins vivants sont contre-indiqués en raison du risque infectieux lié à l'immunosuppression induite par ces biothérapies.

Corticoïdes à forte dose et prolongés. Les corticoïdes, utilisés à des doses supérieures à 20 mg de prednisone par jour pendant plus de 14 jours, sont considérés comme une immunosuppression significative. Dans cette situation, les vaccins vivants sont formellement contre-indiqués, car la réplication virale ou bactérienne pourrait échapper au contrôle immunitaire. En cas de nécessité impérieuse de vacciner avec un vaccin vivant, il est recommandé d'attendre l'arrêt des corticoïdes (ou la réduction à une dose inférieure à 20 mg/jour) pendant au moins 1 mois. Les vaccins inactivés peuvent être administrés à tout moment, même sous corticothérapie, même si leur efficacité peut être réduite.

La figure 13.21 présente un exemple de calendrier (vaccins inactivés recommandés, vivants contre-indiqués).

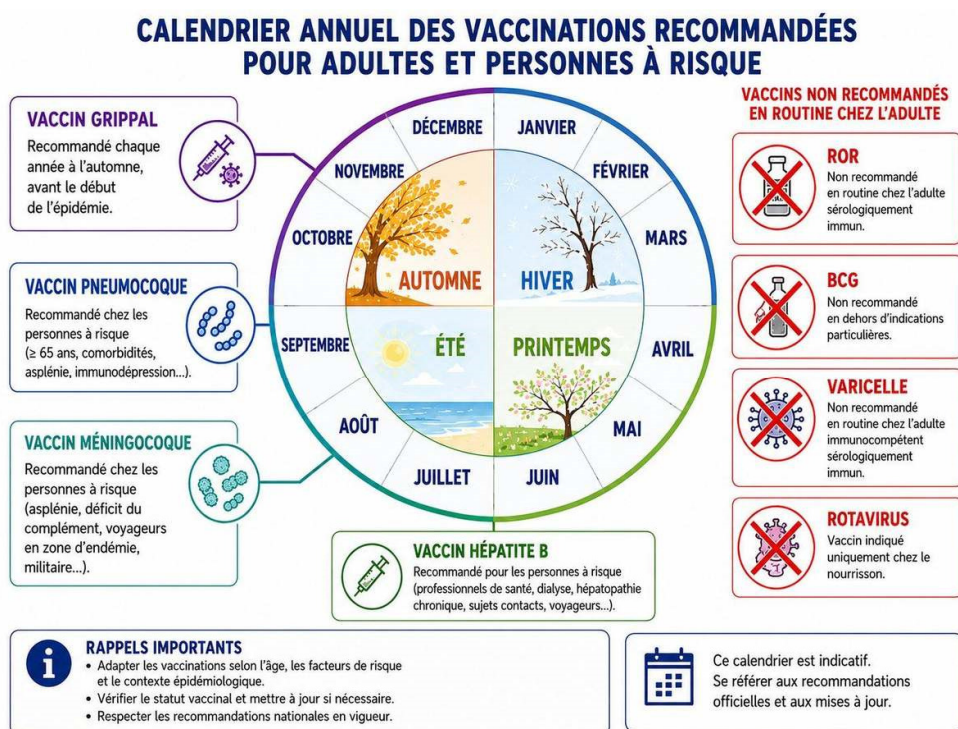


Figure 13.21 – Calendrier vaccinal chez le patient immunodéprimé

13.18 Interactions médicamenteuses en immunosuppression

Les immunosuppresseurs utilisés en transplantation et dans les maladies auto-immunes présentent des fenêtres thérapeutiques étroites, rendant le risque de sous-dosage ou de surdosage particulièrement élevé. La plupart sont des substrats du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4), ce qui les expose à des interactions médicamenteuses significatives avec des inhibiteurs ou des inducteurs de cette enzyme. Une connaissance approfondie de ces interactions est essentielle pour le pharmacien, qui doit vérifier systématiquement les associations médicamenteuses et adapter les posologies en conséquence.

Inhibiteurs de la calcineurine (tacrolimus, ciclosporine). Ces immunosuppresseurs de référence sont des substrats du CYP3A4, et leur métabolisme hépatique est donc très sensible aux variations d'activité de cette enzyme. Les inhibiteurs puissants du CYP3A4, tels que les antifongiques azolés (fluconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole), les macrolides (érythromycine, clarithromycine), l'amiodarone, le diltiazem, le vérapamil et le jus de pamplemousse, entraînent une augmentation significative des concentrations sanguines. Cette hausse expose le patient à une néphrotoxicité (insuffisance rénale aiguë ou chronique) et à une neurotoxicité (tremblements, céphalées, confusion, voire convulsions). À l'inverse, les inducteurs du CYP3A4, comme la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne et le millepertuis, accélèrent le métabolisme des inhibiteurs de la calcineurine, entraînant une baisse de leurs concentrations et un risque majeur de rejet de greffe. Toute association avec ces médicaments impose une surveillance rapprochée des taux résiduels et une adaptation posologique.

Mycophénolate mofétil. Le mycophénolate mofétil, un antimétabolite largement utilisé, est métabolisé par les glucuronosyltransférases (UGT) et non

par le CYP450, ce qui lui confère un profil d'interactions différent. L'association avec des antiviraux comme le valaciclovir ou le ganciclovir peut majorer le risque de toxicité rénale et hématologique, car ces médicaments sont également éliminés par voie rénale et peuvent entrer en compétition pour la sécrétion tubulaire. Les anti-acides (sels de magnésium, d'aluminium ou de calcium) réduisent l'absorption digestive du mycophénolate; il est recommandé d'espacer leur administration d'au moins 2 heures. Enfin, la cholestyramine, un chélateur des acides biliaires, interrompt le cycle entérohépatique du mycophénolate en liant son métabolite actif (l'acide mycophénolique) dans l'intestin, ce qui diminue significativement l'exposition au médicament. Une surveillance clinique et biologique est indispensable lors de l'introduction ou de l'arrêt de ces médicaments associés.

Sirolimus et évérolimus (inhibiteurs mTOR). Ces immunosuppresseurs, comme les inhibiteurs de la calcineurine, sont des substrats du CYP3A4. Ils sont donc soumis aux mêmes interactions : les inhibiteurs du CYP3A4 (azolés, macrolides, jus de pamplemousse) augmentent leurs concentrations sanguines, exposant à des effets indésirables tels que la dyslipidémie, l'œdème périphérique, les ulcérations buccales et la pneumopathie interstitielle ; les inducteurs (rifampicine, carbamazépine, millepertuis) réduisent leur efficacité. Par ailleurs, les inhibiteurs mTOR potentialisent l'effet des anticoagulants oraux, en particulier les antivitamines K, ce qui expose à un risque hémorragique. Une surveillance rapprochée de l'INR est impérative lors de l'initiation ou de l'arrêt du sirolimus ou de l'évérolimus chez un patient traité par warfarine, avec une adaptation posologique de l'anticoagulant si nécessaire.

Le **tableau 13.5** résume les interactions avec le CYP3A4 et les autres voies.

Tableau 13.5 – Interactions médicamenteuses majeures des immunosuppresseurs

Immunosuppresseur	Substrat	Interactions (inhibiteurs) ↗	Interactions (inducteurs) ↘
Tacrolimus, ciclosporine	CYP3A4	Azols, macrolides, jus pamplemousse, diltiazem	Rifampicine, carbamazépine, millepertuis
Mycophénolate	UGT	Valaciclovir (surdosage), anti-acides (absorption)	Cholestyramine
Sirolimus, évérolimus	CYP3A4	Mêmes inhibiteurs	Mêmes inducteurs

13.19 Interactions médicamenteuses en thérapie antirétrovirale (VIH)

Les antirétroviraux sont également des substrats/modulateurs du CYP. Ce risque est majoré chez les patients polymédiqués traités simultanément pour des comorbidités cardiovasculaires, métaboliques ou infectieuses ; une revue systématique des interactions est recommandée à chaque introduction ou arrêt d'un antirétroviral.

Inhibiteurs de protéase (darunavir, atazanavir) :

Inhibiteurs puissants du CYP3A4.

augmentation de la concentration des statines, tacrolimus, sirolimus, inhibiteurs de la calciurie.

Nécessité de réduire les doses ou d'éviter certaines associations.

Une surveillance clinique et biologique renforcée (bilan lipidique, fonction rénale, dosage des taux résiduels si disponible) est recommandée lorsque l'association ne peut être évitée.

Inhibiteurs de l'intégrase (dolutégravir, bictégravir, elvitégravir) :

Chélation des cations (anti-acides, suppléments de calcium, magnésium, fer, zinc) → réduction de l'absorption.

Administer le dolutégravir à 2 heures d'intervalle des anti-acides ou des suppléments.

Alternative : privilégier la prise des cations en dehors de la fenêtre d'absorption du dolutégravir, ou orienter vers un schéma d'administration mieux toléré après avis pharmaceutique.

Inhibiteurs NNRTI (éfavirenz, rilpivirine) :

Éfavirenz : inducteur du CYP3A4 et du CYP2B6.

Rilpivirine : substrat du CYP3A4.

Une réévaluation de l'efficacité du traitement co-administré (contraception, antiépileptique) est recommandée en cas d'introduction ou d'arrêt de l'éfavirenz.

Rôle du pharmacien : vérification des interactions avant l'initiation de tout nouveau médicament, recommandation d'adaptation des doses ou d'alternatives thérapeutiques, conseil sur l'administration correcte (espacement avec les anti-acides). Il assure également l'éducation thérapeutique du patient sur les signes d'alerte et l'importance de signaler toute automédication ou prise de compléments alimentaires susceptible d'interagir avec son traitement antirétroviral.

La figure 13.22 illustre les principales interactions.

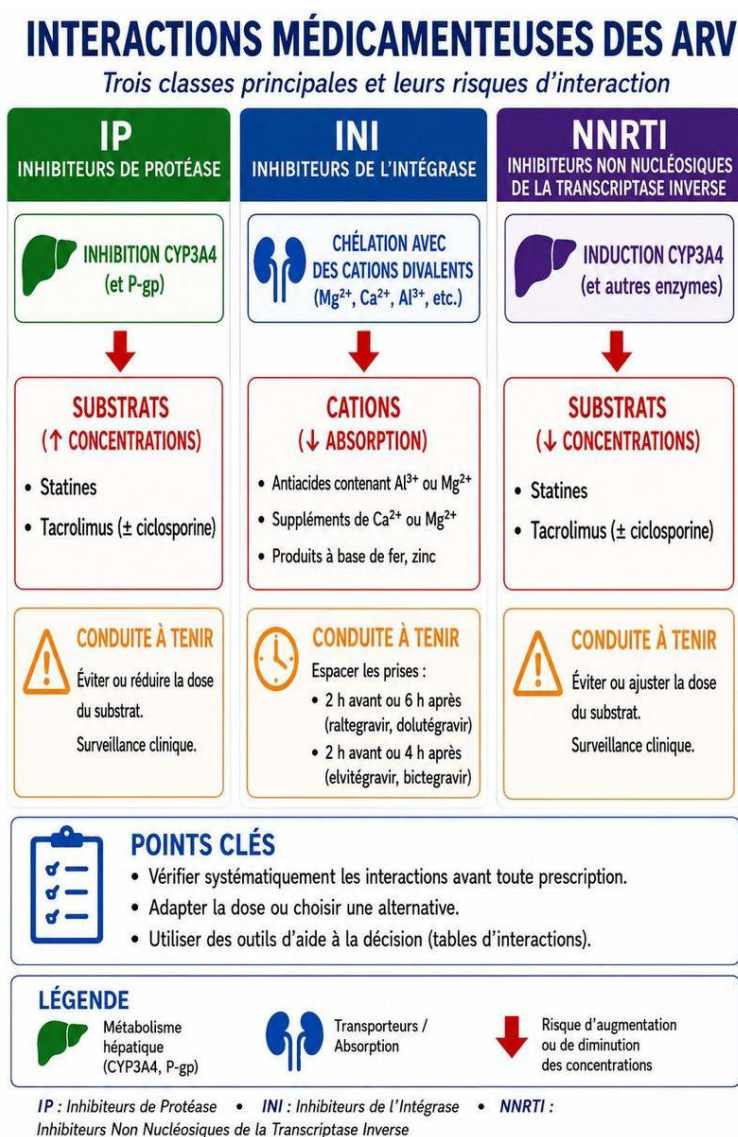


Figure 13.22 – Interactions antirétroviraux – schéma récapitulatif

13.20 Conseil au patient immunodéprimé

Le conseil au patient immunodéprimé est une mission essentielle du pharmacien, qu'il exerce en officine ou à l'hôpital. Ces patients, fragilisés par leur pathologie ou par les traitements immunosuppresseurs, doivent être

informés des signes d'alerte qui doivent les conduire à consulter rapidement, des mesures prophylactiques pour limiter le risque infectieux, des modalités d'administration de leurs traitements et de l'importance cruciale de l'observance. Un conseil clair, répété et adapté au niveau de compréhension du patient améliore la sécurité et la qualité de vie.

Signes d'alerte nécessitant de contacter le médecin. Le patient immunodéprimé doit être informé des symptômes qui imposent une consultation rapide, voire une prise en charge en urgence. Une fièvre supérieure à 38°C est un signal d'alarme majeur, car elle peut révéler une infection sévère chez un sujet dont les défenses sont diminuées. Une dyspnée ou une toux persistante doit faire évoquer une pneumopathie, en particulier chez les patients sous inhibiteurs de points de contrôle (pneumopathie interstitielle) ou sous chimiothérapie (infection opportuniste). Une diarrhée de plus de 6 selles par jour ou la présence de sang dans les selles oriente vers une colite immuno-médiée ou une infection digestive. Les éruptions cutanées sévères, les vésicules ou la desquamation sont des signes d'hypersensibilité sévère (DRESS, syndrome de Stevens-Johnson) et imposent une consultation urgente. Un ictère (jaunisse) ou des urines foncées témoignent d'une atteinte hépatique. Des céphalées sévères, des troubles visuels ou une confusion peuvent révéler une encéphalite, une méningite ou une hypophysite chez les patients sous immunothérapie. Enfin, des saignements inhabituels ou des ecchymoses spontanées sont des signes de thrombopénie ou de coagulopathie, fréquents sous chimiothérapie ou sous certains anticorps monoclonaux. Le pharmacien doit insister sur la nécessité de ne pas attendre et de contacter rapidement le médecin traitant ou l'équipe spécialisée.

Prophylaxie des infections – conseils non médicamenteux. La prévention des infections est un volet fondamental de la prise en charge des patients immunodéprimés. Le lavage des mains, avant les repas et après les toilettes, est la mesure la plus simple et la plus efficace pour limiter la transmission des germes. Le patient doit éviter les contacts avec des personnes présentant des infections actives (grippe, zona, rhume, gastro-entérite), particulièrement en période épidémique. L'alimentation fait l'objet de précautions strictes : il faut éviter les aliments crus ou insuffisamment cuits (viande, poisson, œufs, fruits de mer) qui peuvent transmettre la toxoplasmose ou la listériose ; la viande doit être bien cuite et les fruits et légumes soigneusement lavés. Le jardinage sans gants est déconseillé, car la terre peut contenir des champignons comme *Aspergillus* ou *Nocardia* responsables d'infections graves. Enfin, il faut éviter les réservoirs d'eau stagnante (climatiseurs, humidificateurs, fontaines décoratives) qui peuvent héberger *Legionella*, une bactérie responsable de pneumopathies sévères. Ces conseils, répétés régulièrement, participent à la réduction du risque infectieux.

Conseil sur l'administration correcte des immunoglobulines. Les immunoglobulines peuvent être administrées par voie intraveineuse (IVIG) ou sous-cutanée (SCIG). En IVIG, la perfusion est réalisée à l'hôpital ou à domicile par un infirmier formé. Une hydratation abondante avant la perfusion (500 à 1000 mL d'eau) permet de limiter les céphalées, un effet secondaire fréquent lié à l'hyperviscosité sanguine et à la méningite aseptique. En SCIG, l'administration est hebdomadaire et peut être réalisée par le patient lui-même après une formation initiale. Les sites d'injection (abdomen, cuisses, bras) doivent être alternés pour éviter les réactions locales. Un œdème, une rougeur ou un prurit au point d'injection sont fréquents et bénins, disparaissant en

quelques heures ; une consultation est nécessaire en cas d'œdème extensif, de douleur intense ou de signes d'infection locale.

Conseil sur l'administration correcte des immunosuppresseurs oraux. Le tacrolimus et la ciclosporine doivent être administrés à heures fixes, de préférence à distance des repas (à jeun ou 1 heure avant ou 2 heures après) pour éviter les variations d'absorption liées aux aliments. Le jus de pamplemousse est formellement contre-indiqué, car il inhibe le CYP3A4 et majore le risque de néphrotoxicité et de neurotoxicité. Le mycophénolate mofétil doit être pris en dehors des repas pour réduire les nausées, un effet indésirable fréquent. Un point crucial concerne les femmes en âge de procréer : le mycophénolate est un tératogène majeur, et toute grossesse sous ce traitement expose à des malformations fœtales. La contraception est obligatoire, et le traitement ne doit jamais être interrompu sans avis médical, même en cas de grossesse non planifiée (une substitution par un autre immunosuppresseur doit être envisagée en urgence). Le pharmacien doit s'assurer que la patiente est bien informée de ce risque et qu'elle bénéficie d'un suivi gynécologique adapté.

Adhésion au traitement. L'observance thérapeutique est un facteur déterminant du succès du traitement chez le patient immunodéprimé. Le pharmacien doit expliquer clairement les conséquences de la non-adhésion : chez le transplanté, le risque de rejet de greffe ; chez le patient VIH, le risque de réactivation virale et d'émergence de résistances ; chez le patient sous immunothérapie, le risque de progression tumorale. Pour favoriser l'observance, des outils pratiques sont disponibles : le pilulier (quotidien ou hebdomadaire) facilite la prise régulière ; les rappels téléphoniques ou les applications mobiles aident les patients à ne pas oublier leurs prises ; enfin, la coordination avec le médecin traitant permet d'anticiper les difficultés et

d'adapter le traitement si nécessaire. Le pharmacien a un rôle de soutien et d'éducation, en répétant les consignes et en répondant aux questions du patient, pour instaurer une relation de confiance et améliorer l'observance à long terme.

La figure 13.23 présente une affiche de conseils (lavage des mains, aliments cuits, éviction des foules).

PRÉVENTION DES INFECTIONS

— Gestes simples, protection efficace —

1 LAVAGE DES MAINS



Lavez-vous les mains régulièrement avec du savon et de l'eau pendant au moins 20 secondes, surtout :

- avant de préparer ou de manger
- après être allé aux toilettes
- après avoir été en contact avec des animaux ou la terre

2 CONSOMMER DES ALIMENTS CUITS



Consommez uniquement des aliments bien cuits. Évitez la viande crue ou insuffisamment cuite et lavez soigneusement les fruits et légumes.

3 ÉVITER LES PERSONNES MALADES



Évitez les contacts proches avec des personnes malades (fièvre, toux, diarrhée, etc.). En cas de symptômes, restez à la maison.

4 PORTER DES GANTS AU JARDIN



Portez des gants pour jardiner ou manipuler de la terre, puis lavez-vous les mains après ces activités.

 **PROTÉGER SA SANTÉ, CHAQUE JOUR**
Ces gestes simples réduisent le risque d'infections et protègent votre entourage.

Figure 13.23 – Conseils pratiques pour le patient immunodéprimé (affiche)

13.21 Aspects pratiques – gestion de l'immunoglobulinothérapie

IVIG (intraveineuse) :

Calcul de la dose : 400–600 mg/kg toutes les 3–4 semaines (substitution) ; 1–2 g/kg dans les maladies auto-immunes (maladie de Kawasaki, purpura thrombopénique immunologique).

Administration lente : rythme escaladé pour la première dose (30 mL/h puis augmentation toutes les 30 min).

Effets indésirables : céphalées (méningite aseptique), myalgies, nausées, réaction à la perfusion.

Prophylaxie : hydratation pré-perfusion (500–1000 mL d'eau), prémédication (paracétamol, antihistaminique, corticoïde si antécédent).

SCIG (sous-cutanée) :

Administration hebdomadaire ou bi-hebdomadaire (volume total divisé).

Peut être administré à domicile par le patient.

Effets indésirables : réactions locales (œdème, érythème, prurit) – diminuent avec la rotation des sites d'injection.

Formation du patient indispensable.

Rôle du pharmacien : calcul de la dose, assurance de la chaîne du froid (conservation entre 2 et 8°C), éducation du patient pour la SCIG, suivi de la réponse (taux d'IgG résiduel, nombre d'infections).

La figure 13.24 compare les deux voies d'administration de l'immunoglobulinothérapie et le rôle du pharmacien dans leur gestion.



Figure 13.24 – Modalités d'administration de l'immunoglobulinothérapie : IVIG versus SCIG.

13.22 Aspects pratiques – gestion des biologiques (anticorps monoclonaux)

La gestion des anticorps monoclonaux en pratique pharmaceutique requiert une approche rigoureuse, structurée en trois temps : la préparation du patient avant l'initiation du traitement, les modalités d'administration et de surveillance pendant les perfusions, et le suivi à long terme des effets indésirables tardifs. Le pharmacien, qu'il exerce en officine ou à l'hôpital, est un acteur clé de cette prise en charge, de la vérification des prérequis à l'éducation du patient.

Pré-traitement : bilan infectieux et vaccinal. Avant toute initiation d'un anticorps monoclonal, un dépistage des infections est obligatoire. La recherche de tuberculose repose sur l'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) ou sur un test de libération d'interféron γ (IGRA), en particulier pour les anti-TNF α qui exposent à un risque de réactivation. Le bilan hépatique viral doit inclure la recherche de l'antigène de surface du VHB (AgHBs), des anticorps anti-HBc et anti-HBs, ainsi que des anticorps anti-VHC et anti-VIH. Par ailleurs, les vaccinations inactivées doivent être mises à jour avant le début du traitement, en particulier contre le pneumocoque, la grippe et le méningocoque. Enfin, pour le trastuzumab, une évaluation de la fonction cardiaque par échocardiographie est impérative, car ce médicament expose à un risque de cardiomyopathie, surtout en association avec les anthracyclines.

Administration : schémas, prémédication et surveillance. Les anticorps monoclonaux suivent des schémas d'administration stricts (Q2W, Q3W, Q4W, soit toutes les 2, 3 ou 4 semaines selon la molécule). La prémédication, qui associe un antihistaminique, du paracétamol et parfois un corticoïde, est administrée systématiquement avant chaque perfusion pour réduire le risque de réaction à la perfusion. La surveillance pendant l'administration est continue,

avec une attention particulière aux signes précoces d'hypersensibilité (urticaire, prurit, flush, bronchospasme). Une surveillance prolongée d'au moins une heure après la fin de la perfusion est recommandée, surtout pour les premières administrations et pour les patients ayant des antécédents de réaction. Le pharmacien doit s'assurer de la disponibilité des médicaments d'urgence (adrénaline, antihistaminiques, corticoïdes) et de la formation du personnel à leur utilisation.

Surveillance biologique et fonctionnelle. Le suivi des patients sous anticorps monoclonaux nécessite un bilan biologique régulier. Sous inhibiteurs de points de contrôle, la fonction hépatique (transaminases, bilirubine) est contrôlée avant chaque cycle pour détecter une hépatite immuno-médiée. Sous trastuzumab, la fraction d'éjection ventriculaire gauche est mesurée par échocardiographie tous les 3 mois, ou plus fréquemment en cas de facteurs de risque ou de signes d'insuffisance cardiaque. L'hémogramme est surveillé sous rituximab et sous anticorps conjugués (ADC), qui peuvent entraîner une neutropénie ou une thrombopénie. Enfin, la glycémie et la fonction thyroïdienne sont contrôlées régulièrement chez les patients traités par inhibiteurs de checkpoint, en raison du risque d'endocrinopathies.

Effets indésirables tardifs. Certains effets indésirables surviennent à distance de l'administration et nécessitent une surveillance prolongée. L'hypogammaglobulinémie post-rituximab est une complication fréquente, résultant de la déplétion durable des lymphocytes B. Lorsque le taux d'IgG total descend en dessous de 4-5 g/L et que le patient présente des infections récurrentes (sinusites, bronchites, pneumonies), une substitution par immunoglobulines intraveineuses ou sous-cutanées est indiquée, selon les mêmes modalités que les déficits immunitaires primaires. Les

endocrinopathies induites par les inhibiteurs de points de contrôle (hypophysite, thyroïdite, insuffisance surrénalienne, diabète de type 1) sont le plus souvent définitives et nécessitent une substitution hormonale à vie (hydrocortisone, lévothyroxine, insuline). Le pharmacien doit informer le patient de la nécessité d'un suivi endocrinien régulier et de la poursuite du traitement hormonal même en l'absence de symptômes, sous peine de décompensation sévère.

La figure 13.25 présente une liste de contrôle.

LISTE DE VÉRIFICATION AVANT INITIATION D'UN TRAITEMENT

Dépistages – Vaccinations – Échocardiographie – Prémédication

1. DÉPISTAGES À RÉALISER



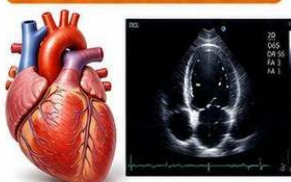
- ☐ **Tuberculose (TB) :**
Interrogatoire, radiographie thoracique ± test IGRA / IDR
- ☐ **Hépatite B (VHB) :**
Ag HBs, Ac anti-HBc, Ac anti-HBs
- ☐ **VIH :**
Sérologie VIH 1/2 (test combiné Ag/Ac)

2. VACCINATIONS



- ☐ Vaccins recommandés à jour avant le traitement :
 - Grippe saisonnière (vaccin inactivé)
 - Pneumocoque (PCV13 ± PPSV23 selon recommandations)
 - Hépatite B (si non immunisé)
 - Zona (recombinant)
 - COVID-19 (selon recommandations en vigueur)
 - Rappel tétanos – diphtérie – coqueluche
- À administrer idéalement ≥ 2 semaines avant l'initiation du traitement.

3. ÉCHOCARDIOGRAPHIE



- ☐ Échocardiographie transthoracique de référence avant initiation du traitement.
- ☐ Évaluation de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG).
- ☐ Rechercher une cardiopathie préexistante ou une hypertrophie ventriculaire.
- ☐ À répéter selon le protocole de suivi (ex. : tous les 3 mois si traitement à risque cardiotoxique).

4. PRÉMÉDICATION



- ☐ **Corticoïdes :** selon protocole (ex. prednisone 1 mg/kg/j la veille, le jour et le lendemain de l'infusion).
- ☐ **Antihistaminiques H1 :** ex. diphenhydramine ou cétirizine 30 à 60 min avant l'administration.
- ☐ **Antipyrétique :** ex. paracétamol 30 à 60 min avant l'administration.
- ☐ **Autres :** selon protocole spécifique (± anti-H2, ± antiémétique).



Cette liste ne remplace pas le jugement clinique.
Adapter selon le traitement prescrit, le terrain et les recommandations en vigueur.

Figure 13.25 – Checklist pré-administration pour anticorps monoclonal

13.23 Rôle du pharmacien en pharmacovigilance

immunologique – synthèse

Le pharmacien, qu'il exerce en officine ou à l'hôpital, occupe une position centrale dans la sécurisation des immunothérapies. Sa mission s'articule autour de cinq piliers : la prévention, la détection, la gestion, la notification et l'éducation thérapeutique.

Prévention. Le pharmacien assure les dépistages pré-traitement obligatoires (tuberculose, VHB, VHC, VIH) et vérifie la mise à jour des vaccinations inactivées. Il analyse systématiquement les interactions médicamenteuses, notamment avec les substrats du CYP3A4, et propose les adaptations posologiques ou alternatives nécessaires.

Détection. Il doit savoir reconnaître précocement les signes d'alerte des irAE (éruptions cutanées, diarrhée, dyspnée, hépatite, endocrinopathies), des réactions à la perfusion et du syndrome de libération des cytokines. Cette vigilance s'exerce lors des délivrances, des consultations ou des administrations hospitalières.

Gestion. Le pharmacien prépare la prémédication, assure la disponibilité des médicaments d'urgence (adrénaline, tocilizumab) et calcule les doses. Il participe à la décision d'interrompre ou de poursuivre l'immunothérapie et à l'instauration des traitements de rattrapage (corticoïdes, immunosuppresseurs).

Notification. Le pharmacien applique le circuit de notification défini par l'autorité compétente et par son établissement. Il documente sans délai les éléments cliniques utiles, oriente le patient selon la gravité et participe à la détection des signaux de sécurité.

Éducation. Enfin, le pharmacien informe le patient sur les signes d'alerte, les modalités d'administration, les mesures prophylactiques anti-infectieuses et l'importance de l'observance. Il propose des outils (pilulier, rappels) pour faciliter l'adhésion au traitement, améliorant ainsi la sécurité et la qualité de vie.

13.24 Pertinence de l'immunologie pour la pharmacie – exemples concrets

Le pharmacien est quotidiennement confronté à des situations relevant de l'immunologie.

Exemple 1 – Délivrance d'un immunosuppresseur.

Un patient transplanté rénal présente une ordonnance de **tacrolimus** (Prograf). Le pharmacien vérifie l'absence d'interaction avec des antifongiques azolés (fluconazole, voriconazole), qui augmentent les taux de tacrolimus (risque de néphrotoxicité). Il conseille une prise à heures fixes, à distance des repas, et d'éviter le jus de pamplemousse. Il explique les signes d'alerte : fièvre, dyspnée, diarrhée, éruption cutanée.

Exemple 2 – Réaction allergique aux antibiotiques.

Une patiente signale une urticaire généralisée après prise d'amoxicilline. Le pharmacien suspecte une hypersensibilité de type I (IgE-médiée). Il enregistre l'allergie dans le dossier pharmaceutique. Il conseille d'éviter toutes les pénicillines et oriente vers un allergologue pour un test cutané. Il explique les signes d'anaphylaxie (difficulté à respirer, gonflement du visage, chute de tension) et l'utilisation d'un stylo d'adrénaline si le patient est à risque.

Exemple 3 – Vaccination chez un immunodéprimé.

Un patient sous **rituximab** (anti-CD20) pour un lymphome demande s'il peut recevoir le vaccin contre la varicelle. Le pharmacien lui explique que le vaccin vivant (varicelle) est **contre-indiqué** en raison du risque de varicelle disséminée. Il propose à la place les vaccins inactivés : grippe, pneumocoque (conjugué puis polysaccharidique), et vaccin recombinant contre le zona (Shingrix). Il rappelle l'importance de se faire vacciner **avant** la prochaine cure de rituximab si possible.

Exemple 4 – Effet indésirable immuno-médié sous anti-PD-1.

Un patient traité par **pembrolizumab** pour un mélanome se plaint d'une diarrhée aqueuse (5 à 6 selles/jour), sans fièvre. Le pharmacien hospitalier suspecte une **colite** de grade 2 (irAE). Il alerte l'équipe médicale. La conduite sera : interruption temporaire du pembrolizumab, corticothérapie (prednisone 1 mg/kg/j), et surveillance. Si la diarrhée devient sévère (>7 selles/jour) ou hémorragique (grade 3-4), on ajoutera un anti-TNF α (infliximab) après exclusion d'une infection (CMV, Clostridium difficile).

Exemple 5 – Conseil sur les immunoglobulines.

Un patient atteint d'un déficit immunitaire commun variable (DICV) reçoit des **IgIV** en perfusion mensuelle. Le pharmacien lui explique les effets secondaires possibles : céphalées, myalgies, réaction à la perfusion (fièvre, frissons). Il lui conseille une bonne hydratation avant la perfusion pour limiter les céphalées. Pour un patient en **IgSC** (sous-cutanées), il montre comment préparer le matériel, administrer à domicile et reconnaître un œdème local bénin. La maîtrise de ces notions est indispensable pour une pratique pharmaceutique sécuritaire et performante.

13.25 QCM de fin de chapitre

Pour chaque question, cochez la ou les réponse(s) correcte(s) parmi les cinq propositions (une question peut avoir une ou plusieurs bonnes réponses).

Question 1. Parmi les propositions suivantes concernant la pathologie iatrogène d'origine immunologique, lesquelles sont exactes ?

- a) Les quatre types d'hypersensibilité de Gell et Coombs peuvent s'appliquer aux réactions indésirables médicamenteuses.
- b) L'incompatibilité ABO relève d'un mécanisme d'hypersensibilité de type II.
- c) Toutes les réactions indésirables médicamenteuses sont d'origine immunologique.
- d) Le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et la nécrolyse épidermique toxique (TEN) n'ont, selon la surface corporelle atteinte, strictement aucun lien immunologique commun.
- e) Les syndromes auto-immuns induits par les médicaments sont toujours irréversibles.

Question 2. Parmi les propositions suivantes concernant les réactions transfusionnelles et vaccinales, lesquelles sont exactes ?

- a) Une incompatibilité ABO peut entraîner une agglutination et une hémolyse aiguë par activation du complément.
- b) Les réactions indésirables aux vaccins peuvent, dans de rares cas, impliquer des mécanismes immunologiques.
- c) Les réactions transfusionnelles immunologiques sont toujours bénignes et sans risque vital.
- d) La vaccination ne peut jamais s'accompagner d'une réaction d'hypersensibilité.
- e) L'incompatibilité ABO est un mécanisme purement chimique, sans intervention du système immunitaire.

Question 3. Parmi les propositions suivantes concernant les effets indésirables immuno-médiés (irAE) des immunothérapies, lesquelles sont exactes ?

- a) Les irAE résultent d'une levée d'inhibition des lymphocytes T pouvant conduire à une attaque des tissus sains.
- b) Les irAE peuvent toucher pratiquement tout organe, notamment la peau, le côlon, le poumon, le foie ou les glandes endocrines.
- c) Les irAE sont exclusivement cutanés et ne touchent jamais les organes internes.
- d) Les irAE ne surviennent jamais avec les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires.
- e) Les irAE endocriniens sont toujours transitoires et ne nécessitent jamais d'hormonothérapie substitutive.

Question 4. Parmi les propositions suivantes concernant la gestion des irAE, du CRS et de l'ICANS, lesquelles sont exactes ?

- a) La gestion des irAE repose sur une gradation de sévérité guidant la conduite thérapeutique.
- b) Le syndrome de libération des cytokines (CRS) est pris en charge selon une gradation, par exemple celle de l'ASTCT.
- c) L'ICANS (neurotoxicité associée aux thérapies cellulaires) peut être évalué à l'aide du score ICE et de signes neurologiques.
- d) Les réactions à la perfusion nécessitent une gestion spécifique, incluant parfois un ralentissement ou un arrêt de la perfusion.
- e) La sévérité du CRS et de l'ICANS est toujours identique d'un patient à l'autre, sans variabilité individuelle.

Question 5. Parmi les propositions suivantes concernant la pharmacovigilance et la pratique pharmaceutique en immunologie, lesquelles sont exactes ?

- a) Le pharmacien a un rôle dans la notification des effets indésirables suspectés liés à une immunothérapie.
- b) La vaccination chez le patient immunodéprimé nécessite des précautions particulières, notamment concernant les vaccins vivants atténués.
- c) Les interactions médicamenteuses en immunosuppression, par exemple avec les antirétroviraux ou en transplantation, doivent être anticipées par le pharmacien.
- d) Le conseil au patient immunodéprimé porte notamment sur les signes d'alerte et l'observance thérapeutique.
- e) La pharmacovigilance en immunologie ne concerne que les essais cliniques, jamais la pratique courante.

Solutions

Question 1 — Réponses correctes : a, b. *Les réactions indésirables médicamenteuses à composante immunologique s'expliquent par les quatre types de Gell et Coombs, dont un exemple type II est l'incompatibilité ABO.*

Question 2 — Réponses correctes : a, b. *L'incompatibilité ABO active le complément (hémolyse aiguë) et certaines réactions vaccinales rares impliquent bien des mécanismes immunologiques (hypersensibilité).*

Question 3 — Réponses correctes : a, b. *Les irAE, conséquence directe de la levée d'inhibition T induite par les inhibiteurs de checkpoint, touchent potentiellement tout organe.*

Question 4 — Réponses correctes : a, b, c, d. *Gradation des irAE, gradation ASTCT du CRS, score ICE pour l'ICANS et gestion adaptée des réactions à la perfusion sont quatre éléments corrects et complémentaires de la prise en charge.*

Question 5 — Réponses correctes : a, b, c, d. *Notification, précautions vaccinales, anticipation des interactions et conseil au patient immunodéprimé résument le rôle central du pharmacien en pharmacovigilance immunologique courante.*

Section IV : Intégration et applications

14. Récapitulation et synthèse

14.1 Objectifs du cours de synthèse

Ce chapitre final a pour ambition de **relier entre elles** l'ensemble des notions abordées au fil des 13 cours précédents. Il ne s'agit pas d'une simple énumération, mais d'une **intégration progressive** des concepts fondamentaux, des mécanismes effecteurs, des pathologies et des stratégies thérapeutiques, avec un fil conducteur constant : la **pertinence pour l'exercice du pharmacien**. La synthèse est organisée en six grandes parties thématiques, suivies de tableaux comparatifs et d'une autoévaluation.

14.2 Synthèse thématique des 14 chapitres

1. Fondements du système immunitaire (chapitres 1 et 2)

Le système immunitaire se divise en deux branches complémentaires : l'**immunité innée**, rapide et non spécifique, qui reconnaît des motifs moléculaires conservés (PAMP) via des récepteurs PRR ; et l'**immunité adaptative**, lente lors du premier contact mais dotée d'une spécificité extrême (recombinaison V(D)J) et d'une **mémoire** qui amplifie et accélère les réponses secondaires. La distinction entre le **soi** et le **non-soi** est acquise par la **tolérance centrale** (thymus et moelle osseuse) et maintenue par la **tolérance périphérique**.

Les **organes lymphoïdes primaires** (moelle osseuse et thymus) assurent la production et la maturation des lymphocytes. La moelle osseuse est le site de l'hématopoïèse et de la maturation des lymphocytes B ; le thymus est le lieu de la sélection positive (restriction par le CMH) et négative (élimination des autoréactifs) des lymphocytes T. Les **organes secondaires** (ganglions, rate,

MALT, SALT) sont les lieux de rencontre entre les antigènes et les lymphocytes naïfs, déclenchant l'activation, l'expansion clonale et la différenciation en cellules effectrices et mémoire. La **recirculation** des lymphocytes via les HEV et le canal thoracique assure une surveillance constante de tout l'organisme.

2. Cellules, immunité innée, immunité adaptative et mécanismes intégrés de défense (chapitres 3 à 6)

L'immunité innée mobilise des barrières physico-chimiques, des cellules (phagocytes, cellules NK, cellules dendritiques) et des molécules humorales. L'inflammation, avec ses signes cardinaux (rougeur, chaleur, œdème, douleur, perte de fonction), est la réponse vasculaire et cellulaire à l'agression, orchestrée par l'histamine, les prostaglandines, les leucotriènes et les cytokines (TNF α , IL β 1, IL β 6). Les cellules NK éliminent les cellules infectées ou tumorales par le mécanisme du soi manquant (missing self) (absence de CMH I). Les NETs sont des pièges extracellulaires de chromatine libérés par les neutrophiles qui capturent et tuent les micro-organismes.

Sur le plan humoral, les **PRR** (TLR, NLR, RLR) détectent les PAMP et déclenchent la production de cytokines et d'interférons. Le **système du complément**, via les voies alternatives et des lectines (innées) ou classique (adaptative), génère des opsonines (C3b), des anaphylatoxines (C3a, C5a) et le complexe d'attaque membranaire (MAC). Les **interférons de type I** (IFN α/β) induisent un état antiviral dans les cellules voisines. Les **peptides antimicrobiens** (défensines, cathélicidines) et les **protéines de phase aiguë** (CRP, SAA, fibrinogène) complètent ce dispositif.

Les mécanismes intégrés font le pont entre inné et adaptatif : l'**opsonisation** par IgG et C3b facilite la phagocytose ; la **voie classique du complément** amplifie l'inflammation et la lyse ; l'**ADCC** permet aux cellules NK de tuer

les cellules opsonisées par des anticorps ; la **coopération T $\square$ macrophage** (via l'IFN $\square$ γ) active les macrophages contre les bactéries intracellulaires ; et la **présentation antigénique par les cellules dendritiques** est le signal initiateur de toute réponse adaptative, nécessitant les trois signaux (TCR, costimulation, cytokines).

3. Hypersensibilité, auto-immunité et déficits immunitaires (chapitres 7 à 9)

L'**hypersensibilité** correspond à une réponse immunitaire excessive ou inappropriée. La classification de Gell et Coombs distingue :

Type I (IgE, mastocytes) : anaphylaxie, asthme, urticaire.

Type II (IgG/IgM, complément) : anémies hémolytiques, Goodpasture.

Type III (complexes immuns) : maladie sérique, lupus, vascularites.

Type IV (lymphocytes T) : dermatite de contact, diabète de type 1, test Mantoux.

L'**auto $\square$ immunité** résulte d'une rupture de la tolérance, favorisée par des facteurs génétiques (associations HLA), environnementaux (mimétisme moléculaire, infections, médicaments) et immunologiques (défaut des Treg). Les maladies sont soit **organo $\square$ spécifiques** (thyroïdite de Hashimoto, diabète de type 1, sclérose en plaques), soit **systémiques** (lupus, polyarthrite rhumatoïde, sclérodermie). Le diagnostic repose sur les auto $\square$ anticorps (ANA, anti $\square$ CCP, anti $\square$ TPO, etc.) et l'imagerie ; le traitement associe anti $\square$ inflammatoires, immunosuppresseurs classiques (méthotrexate, mycophénolate) et biothérapies (anti $\square$ TNF, anti $\square$ CD20, anti $\square$ IL $\square$ 6, inhibiteurs de JAK).

Les **déficits immunitaires** peuvent être primaires (congénitaux, >450 formes) ou secondaires (acquis). Les **primaires** touchent l'immunité humorale

(agammaglobulinémie de Bruton, DICV), cellulaire (syndrome de DiGeorge, déficits en cytokines), combinée (SCID), phagocytaire (maladie granulomateuse chronique) ou le complément. Leur traitement repose sur les IgIV/IgSC, la prophylaxie anti-infectieuse (TMP-SMX) et, dans les formes sévères, la transplantation de cellules souches hématopoïétiques ou la thérapie génique. Les **secondaires** sont dominés par l'infection par le VIH (destruction des CD4, SIDA) et les traitements immunosuppresseurs ou chimiothérapeutiques. La vaccination chez l'immunodéprimé obéit à des règles strictes : vaccins inactivés systématiquement recommandés, vaccins vivants contre-indiqués sauf exceptions.

4. Immunologie de la transplantation et des tumeurs (chapitres 10 et 11)

La **transplantation** est limitée par le rejet, dirigé contre les molécules HLA du donneur. Le **rejet hyperaigu** (minutes) est dû à des anticorps pré-existants (incompatibilité ABO ou HLA) ; le **rejet aigu** (jours-semaines) est cellulaire (lymphocytes T alloréactifs) ; le **rejet chronique** (mois-années) est dominé par les anticorps anti-HLA et la fibrose. La prévention repose sur le typage HLA, le cross-match, et l'immunosuppression (induction par ATG ou basiliximab ; maintenance par inhibiteurs de calcineurine, antimétabolites, corticoïdes, parfois mTOR). La **GVHD** (maladie du greffon contre l'hôte) est une complication des allogreffes de CSH.

L'**immunologie des tumeurs** repose sur le concept d'**immuno-édition** en trois phases : **élimination** (destruction des cellules tumorales naissantes), **équilibre** (pression immunitaire sélective, latence) et **évasion** (prolifération des clones résistants). Les mécanismes d'évasion sont multiples : perte d'antigénicité, perte du CMH I, expression de PD-L1, recrutement de cellules suppressives (Treg, TAM, MDSC), sécrétion de cytokines immunosuppressives (TGF- β , IL-10, VEGF), immunométabolisme (effet

Warburg, IDO). L'**immunothérapie** exploite ces failles : inhibiteurs de points de contrôle (anti-PD-1/PD-L1, anti-CTLA-4), anticorps monoclonaux non-checkpoint, anticorps conjugués (ADC), thérapies CAR-T et cytokines (IL-2, IFN- α).

5. Anticorps monoclonaux et pharmacologie immunologique (chapitre 12)

Les **anticorps monoclonaux** sont produits par la technologie de l'hybridome (Köhler et Milstein). Leur nomenclature reflète leur degré d'humanisation : **ximab** (chimériques, 60-70 % humains), **zumab** (humanisés, 90-95 %) et **mumab** (entièrement humains). Leurs mécanismes d'action comprennent le **blocage de récepteurs/ligands** (infliximab, trastuzumab), l'**ADCC** (rituximab), la **CDC** (ofatumumab), le **transport de cytotoxiques** (ADC) et la **modulation des checkpoints** (pembrolizumab).

Les effets indésirables sont spécifiques : réactions à la perfusion (prémédication), immunogénicité (anticorps anti-anticorps), infections (tuberculose sous anti-TNF, réactivation VHB sous rituximab), cardiotoxicité (trastuzumab), et irAE (colite, pneumopathie, endocrinopathies) avec les inhibiteurs de checkpoints. Le pharmacien doit assurer la surveillance biologique, la prévention des interactions et l'éducation du patient.

6. Pathologie iatrogène, pharmacovigilance et pratique pharmaceutique (chapitre 13)

La **pathologie iatrogène** regroupe les effets indésirables médicamenteux (ADR) d'origine immunologique. Leurs mécanismes incluent la **formation de néo-antigènes** (haptènes), le **mimétisme moléculaire** (lupus induit), l'**activation directe** des mastocytes (pseudo-allergies) et l'**altération de la tolérance** (anti-PD-1). Les ADR de type I-IV (Gell et Coombs) ont des exemples médicamenteux marquants (anaphylaxie aux pénicillines, DRESS à l'allopurinol, SJS/TEN). Les **syndromes auto-immuns induits** (lupus,

vascularite à ANCA, pemphigus, hépatite) régressent généralement à l'arrêt du médicament. Les **réactions transfusionnelles** (hémolytique aiguë, TRALI, TA-GVHD) sont également abordées.

La **pharmacovigilance** est un pilier de la pratique pharmaceutique. Les **irAE** des immunothérapies touchent tout organe ; leur gestion est **gradée** (corticoïdes, interruption, arrêt définitif). Le **syndrome de libération des cytokines (CRS)** et la **neurotoxicité (ICANS)** associés aux CAR-T nécessitent du tocilizumab et des corticoïdes, avec une prise en charge en réanimation.

Les **interactions médicamenteuses** sont majeures en transplantation (CYP3A4 – azolés, rifampicine, jus de pamplemousse) et en thérapie antirétrovirale (inhibiteurs de protéase, inhibiteurs de l'intégrase, NNRTI). La **vaccination chez l'immunodéprimé** impose l'usage systématique des vaccins inactivés et la contre-indication des vaccins vivants, avec des délais précis après l'arrêt des traitements (3-6 mois, voire 6 mois pour rituximab et CAR-T).

Enfin, le conseil au patient immunodéprimé porte sur les signes d'alerte, les mesures prophylactiques, l'observance et l'administration correcte des traitements. Le rôle du pharmacien est transversal : prévention, détection, gestion, notification selon le circuit local et éducation.

14.3 Tableaux synoptiques de synthèse

Les tableaux 14.1 à 14.4 ci-dessous récapitulent, sous forme synoptique, les éléments clés développés dans les chapitres précédents.

Le tableau 14.1 compare les caractéristiques de l'immunité innée et de l'immunité adaptative.

Tableau 14.1 – Comparaison immunité innée vs adaptative

Caractéristique	Immunité innée	Immunité adaptative
Rapidité	Minutes – heures	Jours (réponse primaire) ; heures (secondaire)
Spécificité	Non spécifique (PAMP)	Très spécifique (épitope)
Mémoire	Non	Oui (réponse secondaire amplifiée)
Diversité	Limitée (quelques centaines de PRR)	Énorme ($10^6 \times 10^6$ par recombinaison V(D)J)
Cellules	Neutrophiles, macrophages, NK, cellules dendritiques	Lymphocytes B, lymphocytes T
Molécules	Complément (voies alt. et lectines), interférons	Anticorps, cytokines, CMH

Le tableau 14.2 récapitule les quatre types d'hypersensibilité selon la classification de Gell et Coombs.

Tableau 14.2 – Types d'hypersensibilité (Gell et Coombs)

Type	Dénomination	Méiateur principal	Délai d'apparition	Exemple clinique
I	Immédiate (IgE-médiée)	IgE, mastocytes	Minutes	Anaphylaxie, urticaire, asthme
II	Cytotoxique	IgG/IgM, complément	Heures – jours	Anémie hémolytique, Goodpasture
III	Médiée par complexes immuns	Ag-Ac, complément, neutrophiles	4 – 8 heures	Maladie sérique, lupus
IV	Retardée (cellulaire)	Lymphocytes T (Th1, Th2, Th17, CTL)	24 – 72 heures	Test Mantoux, dermatite de contact

Le tableau 14.3 synthétise les principaux immunosuppresseurs et leurs mécanismes d'action.

Tableau 14.3 – Principaux immunosuppresseurs et mécanismes

Classe	Molécule	Mécanisme d'action	Effets indésirables majeurs
Inhibiteurs de calcineurine	Tacrolimus, ciclosporine	Blocage NFAT → inhibition IL-2	Néphrotoxicité, diabète (tacrolimus), HTA, neurotoxicité
Antimétabolites	Mycophénolate mofétil, azathioprine	Blocage synthèse des purines	Leucopénie, diarrhée, tératogénicité
Inhibiteurs mTOR	Sirolimus, évérolimus	Blocage mTOR	Hyperlipidémie, retard de cicatrisation, ulcères
Corticoïdes	Prednisone, méthylprednisolone	Anti-inflammatoire large	Ostéoporose, diabète, cataracte, syndrome de Cushing

Le tableau 14.4 synthétise les principales immunothérapies et leurs mécanismes d'action.

Tableau 14.4 – Principales immunothérapies et leurs mécanismes

Classe	Exemples	Mécanisme d'action	irAE / toxicité spécifique
Anti-CD20	Rituximab	ADCC, CDC, apoptose	Hypogammaglobulinémie, réactivation VHB
Anti-HER2	Trastuzumab	Blocage HER2, ADCC	Cardiotoxicité (dysfonction VG)
Anti-TNFα	Infliximab, adalimumab	Neutralisation du TNF α	Tuberculose (dépistage), infections fongiques
Anti-PD-1/PD-L1	Pembrolizumab, nivolumab	Levée d'inhibition du T	Colite, pneumopathie, endocrinopathies
Anti-CTLA-4	Ipilimumab	Levée d'inhibition du T	Colite sévère, hypophysite
CAR-T	Tisagenlecleucel	Reconnaissance directe CD19	CRS, ICANS, hypogammaglobulinémie

La figure 14.1 rassemble organes primaires/secondaires, cellules, et interactions

ORGANES LYMPHOÏDES ET INTERACTIONS DES CELLULES IMMUNITAIRES

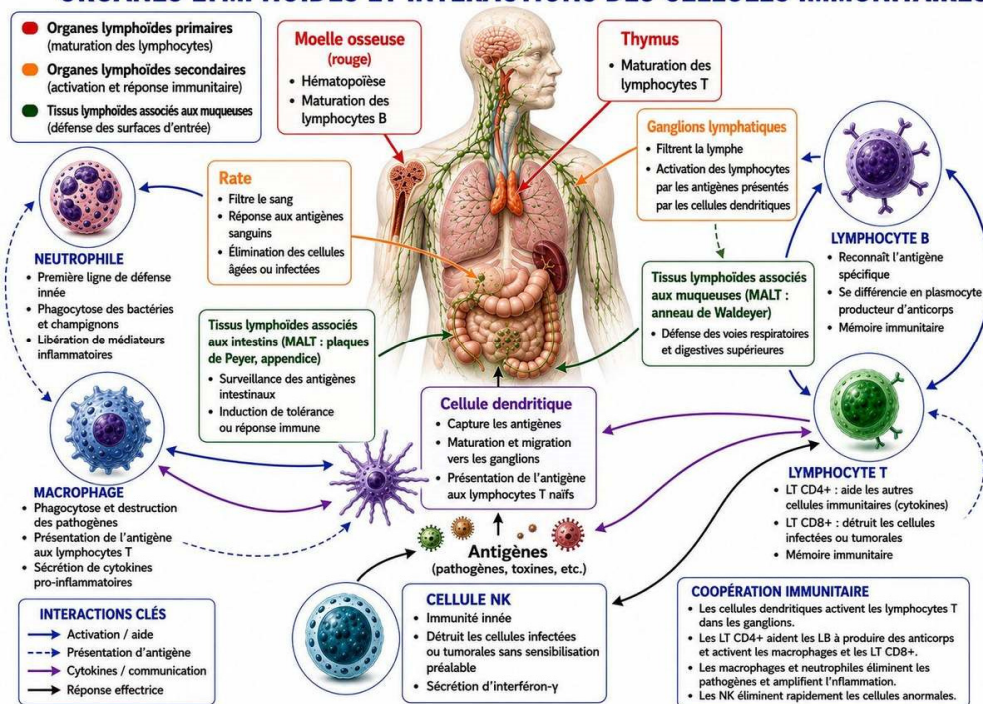


Figure 14.1 – Vue d'ensemble du système immunitaire (synthèse)

La figure 14.2 schématise la balance entre Treg et T effecteurs

TOLÉRANCE vs AUTO-IMMUNITÉ

Équilibre entre régulation et inflammation pathologique

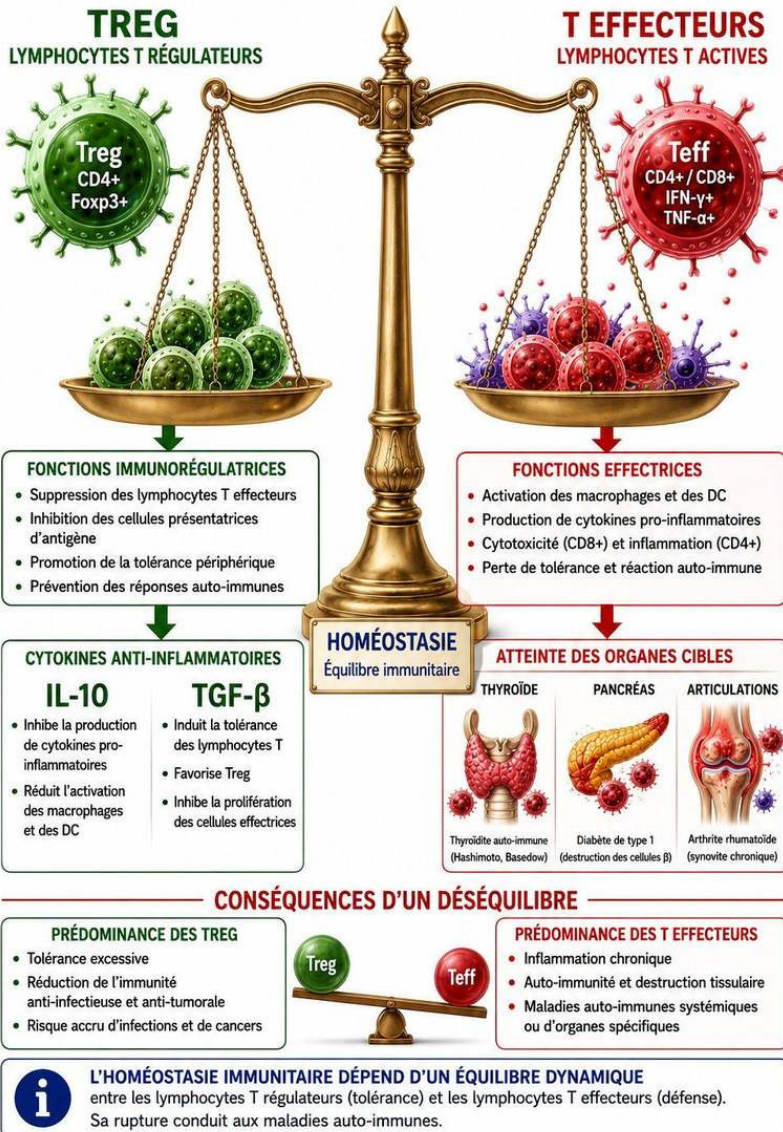


Figure 14.2 – Équilibre tolérance / auto-immunité

La figure 14.3 présente une carte des cibles (PD-1, CTLA-4, CD20, HER2, CD19, BCMA).

CARTOGRAPHIE DES CIBLES THÉRAPEUTIQUES ET DES ANTICORPS CORRESPONDANTS

Principales cibles exprimées par les lymphocytes T, les lymphocytes B et les cellules tumorales et anticorps monoclonaux associés en immunothérapie

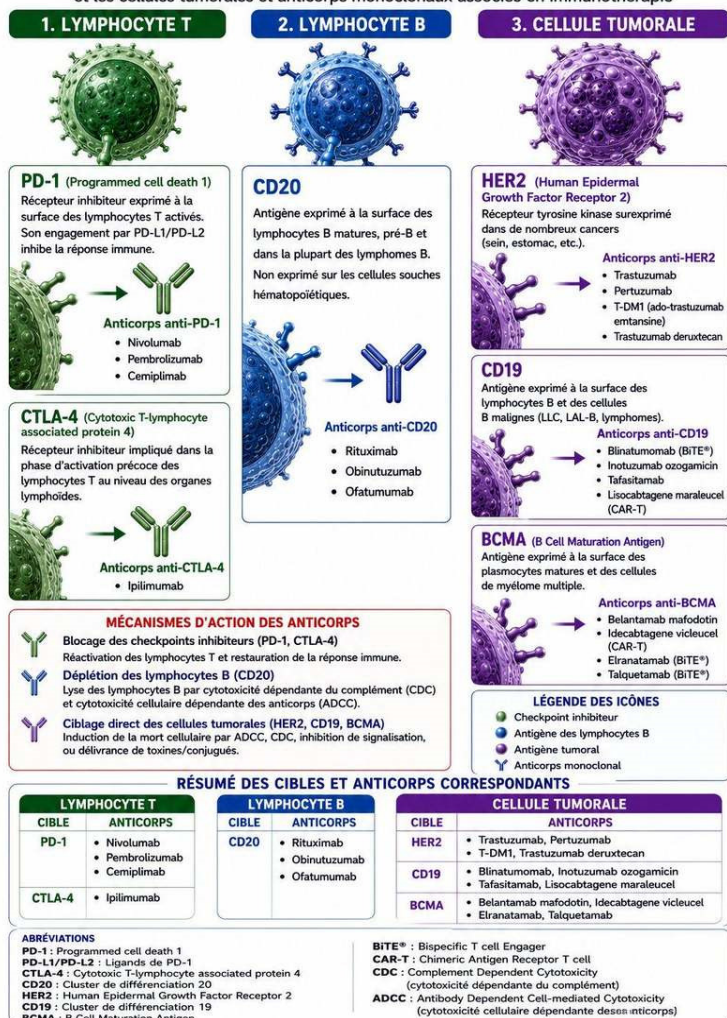


Figure 14.3 – Cibles des immunothérapies récentes

14.4 Mots clés finaux

Immunologie, réponse innée et adaptative, tolérance, auto-immunité, immunodéficiences, transplantation, immunothérapie, anticorps monoclonaux, point de contrôle immunitaire, CAR-T, irAE, pharmacovigilance, interactions médicamenteuses, vaccination spéciale, rôle du pharmacien.

14.5 QCM de fin de chapitre

Pour chaque question, cochez la ou les réponse(s) correcte(s) parmi les cinq propositions (une question peut avoir une ou plusieurs bonnes réponses).

Question 1. Parmi les propositions suivantes de synthèse, lesquelles sont exactes ?

- a) L'immunité innée et l'immunité adaptative coopèrent notamment via l'opsonisation et la présentation antigénique.
- b) La tolérance immunologique, lorsqu'elle est rompue, peut conduire à l'auto-immunité.
- c) Les immunothérapies modernes, comme les inhibiteurs de points de contrôle, exploitent la compréhension des mécanismes immunitaires fondamentaux.
- d) L'immunologie n'a aucune application en pratique pharmaceutique.
- e) La mémoire immunologique n'intervient jamais dans l'efficacité vaccinale.

Question 2. Parmi les propositions suivantes, lesquelles sont exactes ?

- a) Un équilibre rompu entre tolérance et auto-immunité peut favoriser l'émergence d'une maladie auto-immune.
- b) Les cibles des immunothérapies récentes incluent notamment les points de contrôle immunitaires comme PD-1/PD-L1.
- c) Les tableaux synoptiques de synthèse n'ont aucune utilité pédagogique en pharmacie.
- d) L'équilibre tolérance/auto-immunité est un concept dénué de pertinence clinique.
- e) Les immunothérapies récentes ne ciblent jamais de molécules immunitaires spécifiques.

Question 3. Parmi les propositions suivantes de synthèse, lesquelles sont exactes ?

- a) Le rejet de greffe et l'immuno-édition tumorale illustrent tous deux une reconnaissance immunitaire du non-soi ou de cellules altérées.
- b) Les anticorps monoclonaux thérapeutiques peuvent être utilisés aussi bien en transplantation qu'en oncologie.
- c) Les mécanismes du rejet hyperaigu et de l'évasion tumorale sont rigoureusement identiques.
- d) La compréhension des mécanismes d'hypersensibilité et d'auto-immunité éclaire la gestion clinique des irAE en oncologie.
- e) Les applications cliniques et thérapeutiques de l'immunologie se limitent à la transplantation.

Question 4. Concernant les mots-clés et le vocabulaire immunologique de synthèse, quelle proposition est exacte ?

- a) Une bonne maîtrise du vocabulaire immunologique (CMH, ADCC, irAE, opsonisation, etc.) facilite la compréhension clinique et pharmaceutique du cours.
- b) Le vocabulaire immunologique est sans utilité pour la pratique pharmaceutique quotidienne.
- c) Les mots-clés d'un chapitre de synthèse n'ont aucun lien avec les objectifs pédagogiques du cours.
- d) La terminologie immunologique est figée et n'évolue jamais avec les avancées scientifiques.
- e) La compréhension du vocabulaire immunologique est inutile pour interpréter un dossier de pharmacovigilance.

Question 5. Parmi les propositions suivantes, lesquelles sont exactes ?

- a) L'auto-évaluation par QCM permet de vérifier l'acquisition des objectifs pédagogiques du cours.

- b) Le pharmacien, de par sa formation en immunologie, peut contribuer à la sécurité des patients recevant des immunothérapies ou des vaccins.
- c) La synthèse finale du cours est dénuée de tout lien avec la pratique clinique.
- d) L'auto-évaluation finale est réservée aux étudiants se destinant à la recherche fondamentale, sans intérêt pour la pratique officinale.
- e) Aucune compétence acquise dans ce cours n'est mobilisable en pratique pharmaceutique courante.

Solutions

Question 1 — Réponses correctes : a, b, c. *Coopération innée-adaptative, rupture de tolérance menant à l'auto-immunité, et immunothérapies fondées sur la biologie fondamentale résument bien les trois grands axes du cours.*

Question 2 — Réponses correctes : a, b. *L'équilibre tolérance/auto-immunité et le ciblage de PD-1/PD-L1 par les immunothérapies récentes sont deux notions de synthèse correctes et cliniquement pertinentes.*

Question 3 — Réponses correctes : a, b, d. *Rejet et évation tumorale partagent une logique de reconnaissance immunitaire, les anticorps monoclonaux s'utilisent dans les deux domaines, et hypersensibilité/auto-immunité éclairent la gestion des irAE.*

Question 4 — Réponse correcte : a. *La maîtrise du vocabulaire technique (CMH, ADCC, irAE...) est la base d'une lecture clinique et pharmaceutique correcte du dossier patient.*

Question 5 — Réponses correctes : a, b. *L'auto-évaluation valide les acquis pédagogiques, et le rôle sécuritaire du pharmacien formé en immunologie est directement mobilisable en pratique courante.*

15. Liste des abréviations

ABO – Système de groupes sanguins ABO

ADA – Adénosine désaminase (son déficit cause un SCID)

ADC – Antibody-Drug Conjugate (conjugué anticorps-médicament)

ADCC – Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity

ADN – Acide désoxyribonucléique

ADR – Adverse Drug Reaction (réaction indésirable médicamenteuse)

ANA – Anticorps antinucléaires

ANCA – Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody (anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles)

ARN – Acide ribonucléique

ASTCT – American Society for Transplantation and Cellular Therapy

BCG – Bacille de Calmette-Guérin (vaccin vivant atténué)

BCR – B Cell Receptor

CAR-T – Chimeric Antigen Receptor T cell

CDC – Complement-Dependent Cytotoxicity

CGD – Chronic Granulomatous Disease

CMH – Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CPA (APC) – Cellule présentatrice d'antigène (Antigen-Presenting Cell)

CRP – C-Reactive Protein

CRS – Cytokine Release Syndrome

CSH – Cellule souche hématopoïétique

CTLA-4 – Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Antigen 4

DICV (CVID) – Déficit immunitaire commun variable (Common Variable Immunodeficiency)

DRESS – Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms

GVHD – Graft-Versus-Host Disease

HEV – High Endothelial Venules

HLA – Human Leukocyte Antigen

ICANS – Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome

ICE – Immune effector Cell-associated Encephalopathy (score utilisé dans la gradation de l'ICANS)

IFN – Interféron

Ig – Immunoglobuline

IgIV (IVIG) – Immunoglobulines intraveineuses (Intravenous Immunoglobulins)

IL – Interleukine

IPEX – Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked syndrome

irAE – Immune-Related Adverse Events

JAK – Janus Kinase

KIR – Killer cell Immunoglobulin-like Receptors

LPS – Lipopolysaccharide

MAC – Membrane Attack Complex

MALT – Mucosa-Associated Lymphoid Tissue

MBL – Mannose-Binding Lectin (lectine liant le mannose)

MDSC – Myeloid-Derived Suppressor Cells

MSI – Microsatellite Instability (instabilité microsatellitaire)

NADPH – Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate

NET – Neutrophil Extracellular Trap

NK – Natural Killer

NLR – NOD-Like Receptor

OMS – Organisation Mondiale de la Santé

PAMP – Pathogen-Associated Molecular Patterns

PD-1 – Programmed Death-1

PD-L1 – Programmed Death-Ligand 1

PRR – Pattern Recognition Receptor

RAG – Recombination Activating Gene
 RIG-I – Retinoic acid-Inducible Gene I
 RLR – RIG-I-Like Receptor
 ROR – Rougeole-Oreillons-Rubéole (vaccin vivant trivalent)
 ROS – Reactive Oxygen Species
 SAA – Serum Amyloid A (amyloïde sérique A)
 SALT – Skin-Associated Lymphoid Tissue
 SCID – Severe Combined Immunodeficiency
 SCIG – Subcutaneous Immunoglobulin (immunoglobulines sous-cutanées)
 SJS – Stevens-Johnson Syndrome
 SMX – Sulfaméthoxazole
 TAA – Tumor-Associated Antigen
 TCR – T Cell Receptor
 TEN – Toxic Epidermal Necrolysis
 Tfh – T follicular helper
 TGF – Transforming Growth Factor (facteur de croissance transformant)
 Th – T helper
 Th17 – Lymphocyte T auxiliaire de type 17
 TLR – Toll-Like Receptor
 TMP – Triméthoprim
 TNF – Tumor Necrosis Factor
 TREC – T-cell Receptor Excision Circle
 Treg – Regulatory T cell
 TSA – Tumor-Specific Antigen
 VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire)
 VHB – Virus de l'hépatite B
 VIH – Virus de l'immunodéficience humaine

Annexes locales — pratique pharmaceutique et pharmacovigilance

Ces fiches complètent le noyau scientifique international. Elles ne remplacent pas les procédures de l'établissement de stage ni les instructions actualisées des autorités nationales.

Annexe A — Roumanie et Union européenne

En stage en Roumanie, suivre le circuit interne de l'établissement et les instructions de l'ANMDMR pour la notification des réactions indésirables suspectées.

La base EudraVigilance soutient la surveillance européenne ; elle ne remplace pas le circuit national de déclaration pour le professionnel de santé.

Avant toute recommandation vaccinale ou thérapeutique, consulter les documents nationaux actualisés et le protocole du lieu de stage.

Annexe B — Maroc

Le Centre Antipoison et de Pharmacovigilance du Maroc (CAPM) est le repère national pour la pharmacovigilance et les déclarations d'effets indésirables.

La conduite pratique doit être adaptée au circuit de l'établissement et aux outils de déclaration accessibles au moment du stage ou de l'exercice.

Consulter les ressources institutionnelles du CAPM avant toute utilisation pédagogique d'un formulaire ou d'une procédure.

Annexe C — Tunisie

Le Centre National de Pharmacovigilance constitue le repère institutionnel pour la pharmacovigilance en Tunisie.

Les modalités de déclaration et les responsabilités professionnelles doivent être vérifiées auprès des ressources officielles actualisées avant l'exercice.

Pour les recommandations thérapeutiques, privilégier les dénominations communes internationales et vérifier la disponibilité locale des spécialités.

Ressources institutionnelles à vérifier avant chaque édition

ANMDMR — www.anm.ro ; portail de notification : adr.anm.ro.

EMA et EudraVigilance — www.ema.europa.eu.

CAPM Maroc — www.capm-sante.ma.

Centre National de Pharmacovigilance, Tunisie — portail institutionnel du ministère de la Santé.

OMS — pharmacovigilance et sécurité des vaccins : www.who.int.

Bibliographie

Manuels fondamentaux d'immunologie

- [1] A. K. Abbas, A. H. Lichtman, S. Pillai, and S. E. Henrickson, *Cellular and Molecular Immunology*, 11th ed. Elsevier, 2025.
- [2] A. K. Abbas, A. H. Lichtman, and S. Pillai, *Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System*, 7th ed. Elsevier, 2024.
- [3] K. Murphy and C. Weaver, *Janeway's Immunobiology*, 9th ed. Garland Science, 2016.
- [4] J. Punt, S. A. Stranford, P. P. Jones, and J. A. Owen, *Kuby Immunology*, 8th ed. W.H. Freeman, 2018.
- [5] P. J. Delves, S. J. Martin, D. R. Burton, and I. M. Roitt, *Roitt's Essential Immunology*, 13th ed. Wiley-Blackwell, 2017.
- [6] D. Male, R. S. Peebles, and V. Male, *Immunology*, 9th ed. Elsevier, 2020.
- [7] M. Buckland and A. Cunningham, *Immunology for Medical Students*, 4th ed. Elsevier, 2025.
- [8] G. J. Tortora, B. R. Funke, and C. L. Case, *Microbiology: An Introduction*, 13th ed. Pearson, 2018.
- [9] S. Sompayrac, *How the Immune System Works*, 7th ed. Wiley-Blackwell, 2023.

Ouvrages de référence en pharmacie et pharmacologie

- [10] D. K. Flaherty, *Immunology for Pharmacy*. Elsevier, 2019.
- [11] L. L. Brunton and B. C. Knollmann, Eds., *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 14th ed. McGraw-Hill, 2023.
- [12] B. G. Katzung and A. J. Trevor, *Basic and Clinical Pharmacology*, 15th ed. McGraw-Hill, 2020.
- [13] J. G. Hardman and L. E. Limbird, Eds., *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 13th ed. McGraw-Hill, 2017.

Ouvrages de pathologie

[14] V. Kumar, A. K. Abbas, and J. C. Aster, *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease*, 10th ed. Elsevier, 2020.

[15] V. Kumar, A. K. Abbas, and J. C. Aster, *Robbins Basic Pathology*, 10th ed. Elsevier, 2017.

Ouvrages cliniques

[16] G. Spickett, *Oxford Handbook of Clinical Immunology and Allergy*, 4th ed. Oxford University Press, 2019.

[17] A. Hall and C. Yates, *Immunology*. Oxford University Press, 2010.

Immunité innée – articles de revue

[18] "The conceptual foundations of innate immunity: Taking stock 30 years later," *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 24, no. 7, pp. 471–485, 2024.

[19] "Innate immune sensing of macromolecule homeostasis," *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 24, no. 5, pp. 345–360, 2024.

[20] "The Role of Innate Immunity in Healthy Aging Through Antimicrobial Peptides," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 26, no. 3, 2025.

[21] "Friends to remember: innate immune memory regulation by the microbiota," *Trends Immunol.*, vol. 46, no. 2, pp. 89–102, 2025.

Immunité adaptative – articles de revue

[22] "Principles and therapeutic applications of adaptive immunity," *Cell*, vol. 187, no. 9, pp. 2150–2170, 2024.

[23] "Heterologous immunity and antibody-dependent enhancement in respiratory virus infections," *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 25, no. 11, pp. 720–738, 2025.

[24] "A cold-blooded view of adaptive immunity," *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 24, no. 3, pp. 185–200, 2024.

[25] "Decoding Immunobiology Through Genetic Errors of Immunity," *Annu. Rev. Immunol.*, vol. 43, pp. 1–28, 2025.

Cellules du système immunitaire – articles de revue

[26] "Metabolic T-cell phenotypes: from bioenergetics to function," *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 25, no. 4, pp. 245–262, 2025.

[27] "Revisiting T cells: Innate actions and emerging links to innate memory response," *Cell. Mol. Immunol.*, vol. 23, no. 4, pp. 312–328, 2026.

[28] "Importance of B cells," *Int. J. Mol. Med.*, vol. 56, no. 4, 2025.

[29] "Natural Killer Cell Assays: Clinical Applications and Future Directions," *Front. Immunol.*, vol. 17, 2026.

[30] "The Biology of Dendritic Cells: In Health and Disease," *Annu. Rev. Immunol.*, vol. 42, pp. 1–28, 2024.

[31] "Macrophages: sentinels, warriors, and healers," *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 25, no. 11, pp. 689–706, 2025.

Cytokines, complément et PRR – articles de revue

[32] "The history of cytokines and growth factors development," *Cytokine Growth Factor Rev.*, vol. 80, pp. 1–14, 2025.

[33] "Complement: Functions, location and implications," *Front. Immunol.*, vol. 14, 2023.

[34] "Physiology and pathophysiology of complement: progress and trends," *Nat. Rev. Nephrol.*, vol. 20, no. 6, pp. 380–398, 2024.

[35] "Innate immune sensing of macromolecule homeostasis," *Cell*, vol. 187, no. 8, pp. 1890–1908, 2024.

Hypersensibilité et allergie – articles de revue

[36] "Regulatory T cells and their role in allergic disease," *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 154, no. 4, pp. 789–802, 2024.

[37] "Epithelial-immune interactions govern type 2 immunity at barrier surfaces," *Immunity*, vol. 57, no. 11, pp. 2550–2567, 2024.

Auto-immunité – articles de revue

[38] "Evolving understanding of autoimmune mechanisms and new therapeutic strategies of autoimmune disorders," *Signal Transduct. Target. Ther.*, vol. 9, no. 1, 2024.

[39] "Predicting autoimmune diseases: A comprehensive review of classic biomarkers and advances in artificial intelligence," *J. Autoimmun.*, vol. 148, 2024.

[40] "Immunopeptidomics for autoimmunity: unlocking the chamber of immune secrets," *Cell Rep. Med.*, vol. 6, no. 2, 2025.

Déficits immunitaires – articles de revue et lignes directrices

[41] "Common variable immunodeficiency," *Nat. Rev. Dis. Primers*, vol. 11, no. 1, 2025.

[42] "Decoding Immunodeficiencies with Artificial Intelligence: A New Era of Precision Medicine," *J. Clin. Immunol.*, vol. 45, no. 1, 2025.

[43] "A scoping review of clinical management guidelines in inborn errors of immunity," *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, vol. 13, no. 9, pp. 2180–2195, 2025.

[44] ESID and ERN RITA, "Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management," *J. Clin. Immunol.*, vol. 40, no. 4, pp. 589–607, 2020.

Immunologie de la transplantation – articles de revue

- [45] "Complement and T cell activation in transplantation," *Am. J. Transplant.*, vol. 25, no. 2, pp. 215–230, 2025.
- [46] "Circadian immune system in solid organ transplantation," *Transplant. Rev.*, vol. 39, no. 2, 2025.
- [47] "The effects of interleukin-21 in the biology of transplant rejection," *Transplantation*, vol. 109, no. 5, pp. 1020–1032, 2025.

Immunologie des tumeurs et immunothérapie – articles de revue

- [48] "Advances and challenges in cancer immunotherapy: Strategies for personalized treatment," *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, vol. 22, no. 6, pp. 385–402, 2025.
- [49] "Tumor-induced immune escape mechanisms and translational immunotherapeutic strategies," *J. Immunother. Cancer*, vol. 14, no. 7, 2026.
- [50] "Monoclonal Antibodies: Historical Perspective and Current Trends in Biological Drug Development," *Pharmaceuticals*, vol. 18, no. 9, 2025.
- [51] "A Comprehensive Review of Monoclonal Antibodies in Modern Medicine," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 25, no. 12, 2024.
- [52] "Immune checkpoint inhibitors for the treatment of solid tumors and lymphoma in the past 26 years (2000-2025)," *J. Hematol. Oncol.*, vol. 18, no. 1, 2025.
- [53] "Breaking the resistance barrier: synergistic evolution of CAR $\square$ T cells and bispecific antibodies in the era of precision immuno-oncology," *Mol. Cancer*, vol. 25, no. 1, 2026.

Pharmacovigilance et sécurité des vaccins

[54] "Comedications Associated with Immune-Related Adverse Events from Immune-Checkpoint Inhibitors," *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 118, no. 1, pp. 45–58, 2025.

[55] CIOMS/WHO, "CIOMS Guide To Vaccine Safety Communication," 2019.

[56] "French organization for the pharmacovigilance of COVID-19 vaccines: A major challenge," *Therapies*, vol. 76, no. 4, pp. 295–302, 2021.

Pathologie iatrogène et réactions indésirables

[57] "Drug-induced insulin autoimmune syndrome: a clinico-epidemiological analysis integrating pharmacovigilance data and case series," *Drug Saf.*, vol. 48, no. 10, pp. 1025–1040, 2025.

[58] "Analysis of immune checkpoint inhibitor-associated Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis using the FAERS and OpenVigil databases," *JAMA Dermatol.*, 2026.

Ressources institutionnelles en ligne

[59] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM), "Pharmacovigilance – Déclaration des effets indésirables." [En ligne]. Disponible sur : ansm.sante.fr

[60] European Society for Immunodeficiencies (ESID), "Clinical Practice Guidelines for Primary Immunodeficiencies." [En ligne]. Disponible sur : esid.org

[61] World Health Organization (WHO), "Global Vaccine Safety." [En ligne]. Disponible sur : who.int/teams/regulation-prequalification/vaccines-and-biologicals/vaccine-safety

[62] European Medicines Agency (EMA), "EudraVigilance – European database of suspected adverse drug reaction reports." [En ligne]. Disponible sur : ema.europa.eu