

MÉCANISME D'ACTION DES IMMUNOSUPPRESSEURS ET IMPACT SUR LA RÉPONSE IMMUNITAIRE

Dr LAADHAR Lilia

8 janvier 2026, Faculté de Médecine de Sousse



B O N N E A N N É E

2026

M E I L L E U R S V Œ U X

Aucun conflit d'intérêt

Introduction



IS classiques « anciens »

Corticoïdes
Anti-métabolites
Anti-calcineurines
Agents alkylants
....

Nouveaux IS

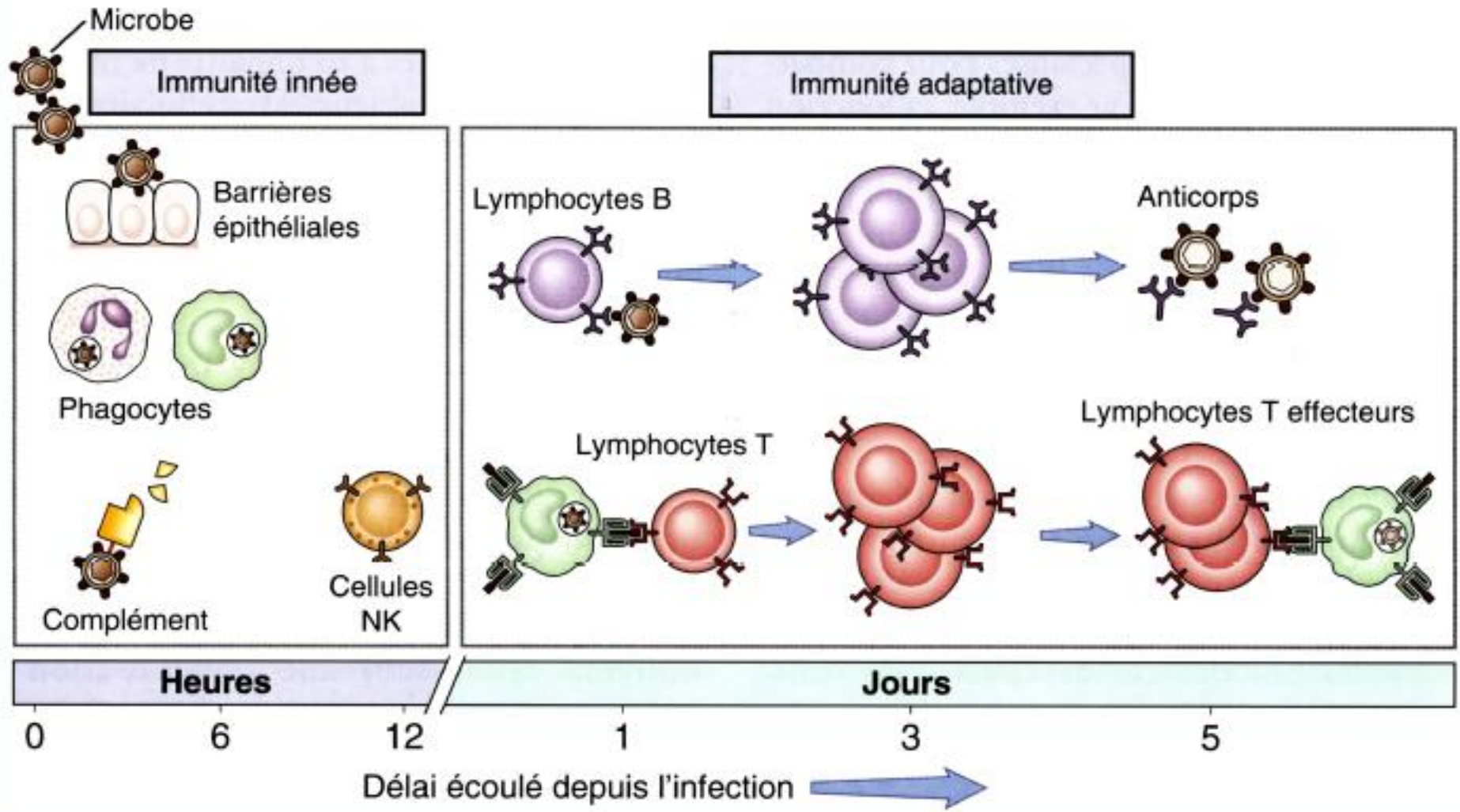
Anti-cytokines
Anti-cellules

LB: anti-CD20, ...

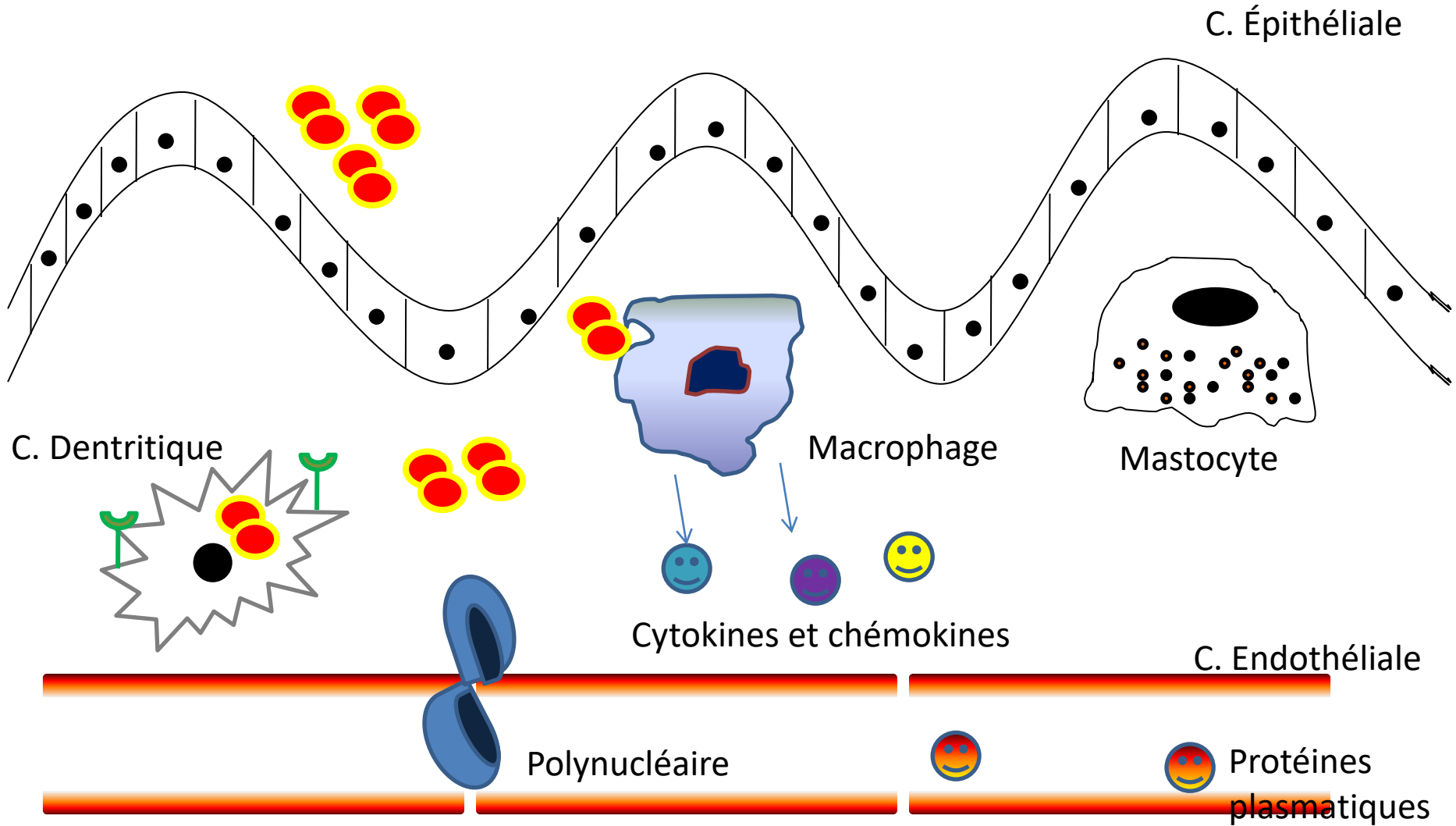
LT: anti-CD3,
CTLA4-Ig,...

Molécules d'adhésion:
Anti-intégrine,...

Introduction

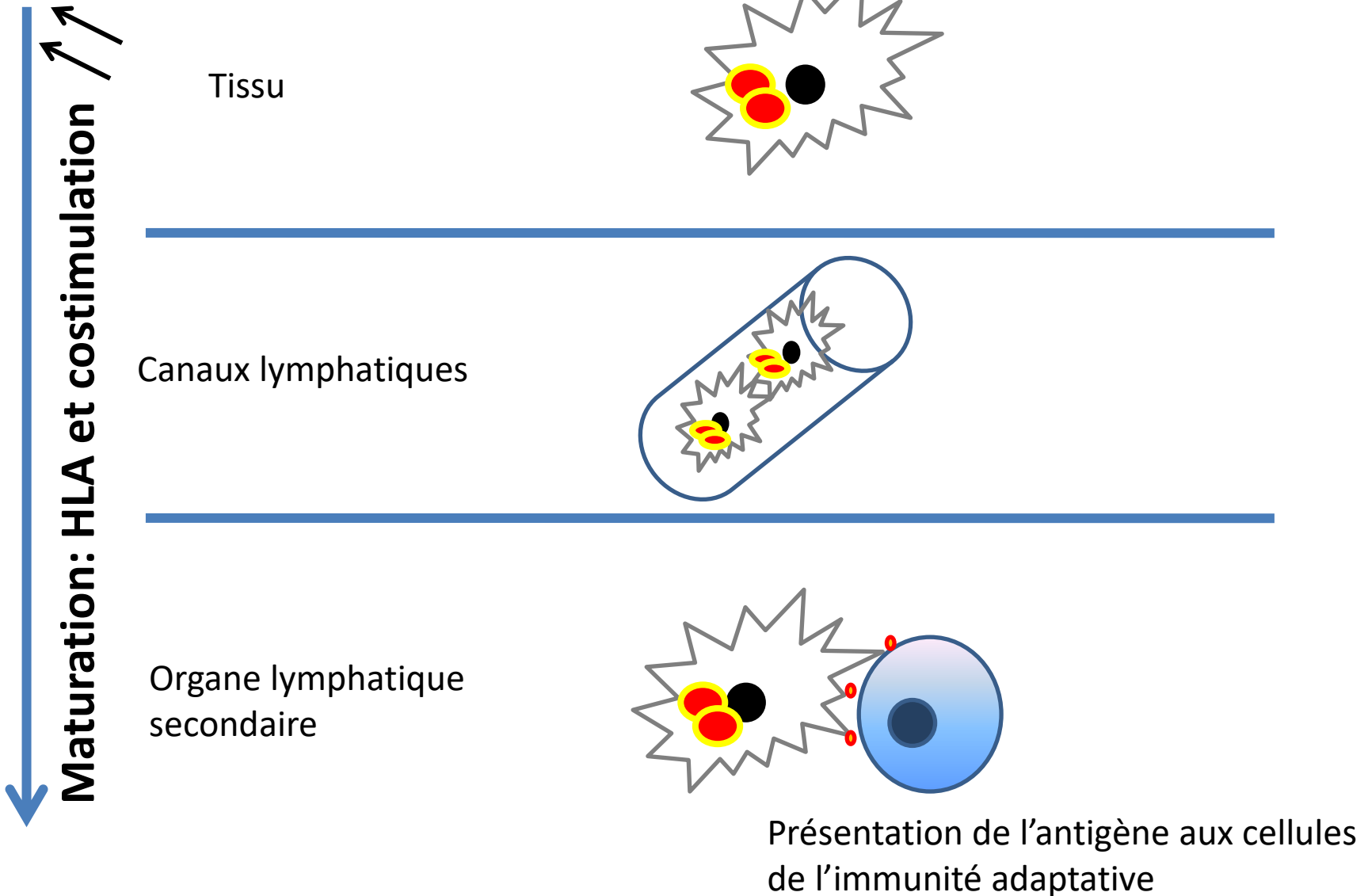


Réponse immunitaire innée

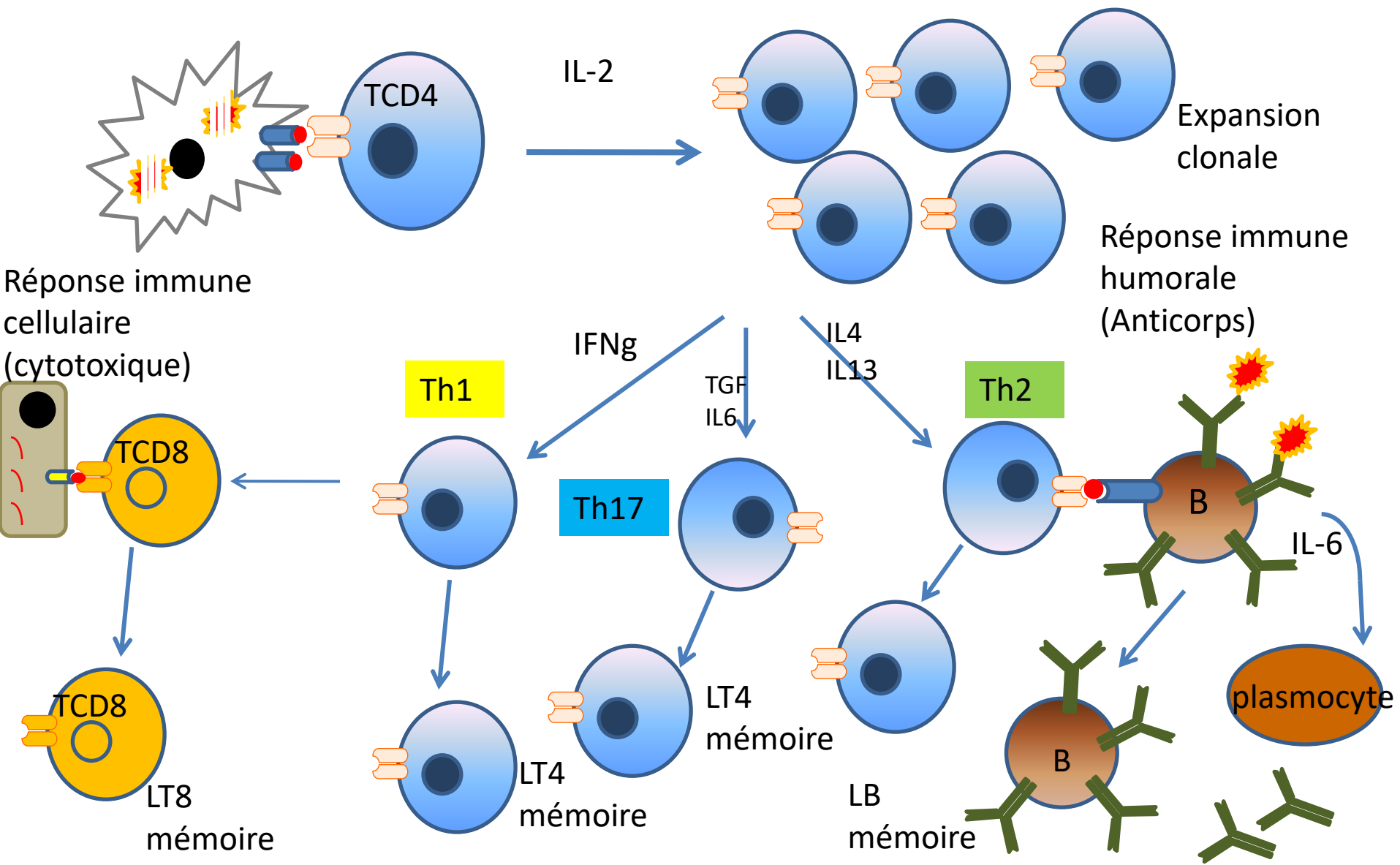


 PRR: Pattern Recognition Receptor (TLR, NLR,...)

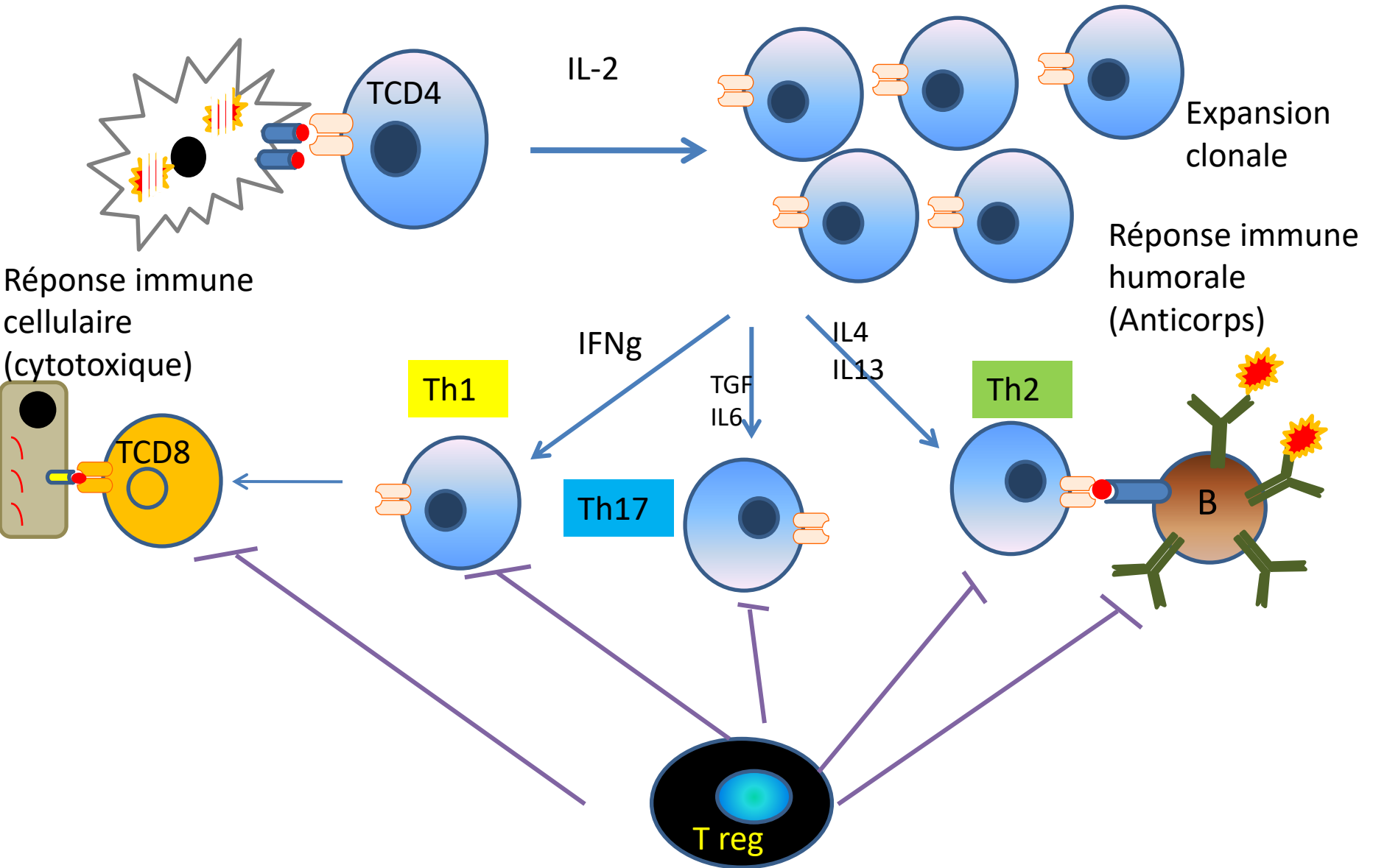
Cellule dendritique: lien entre l'immunité innée et adaptative



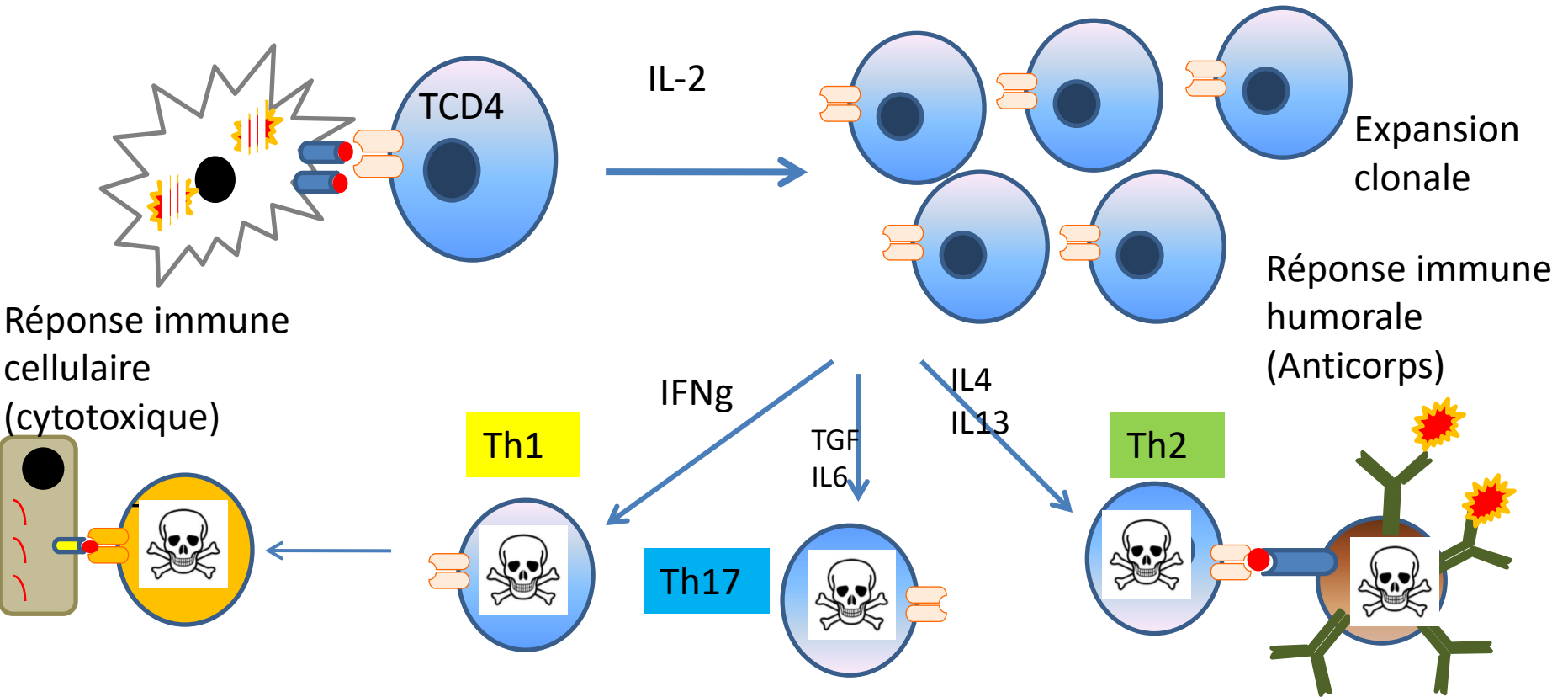
Réponse immunitaire adaptative



Réponse immunitaire adaptative



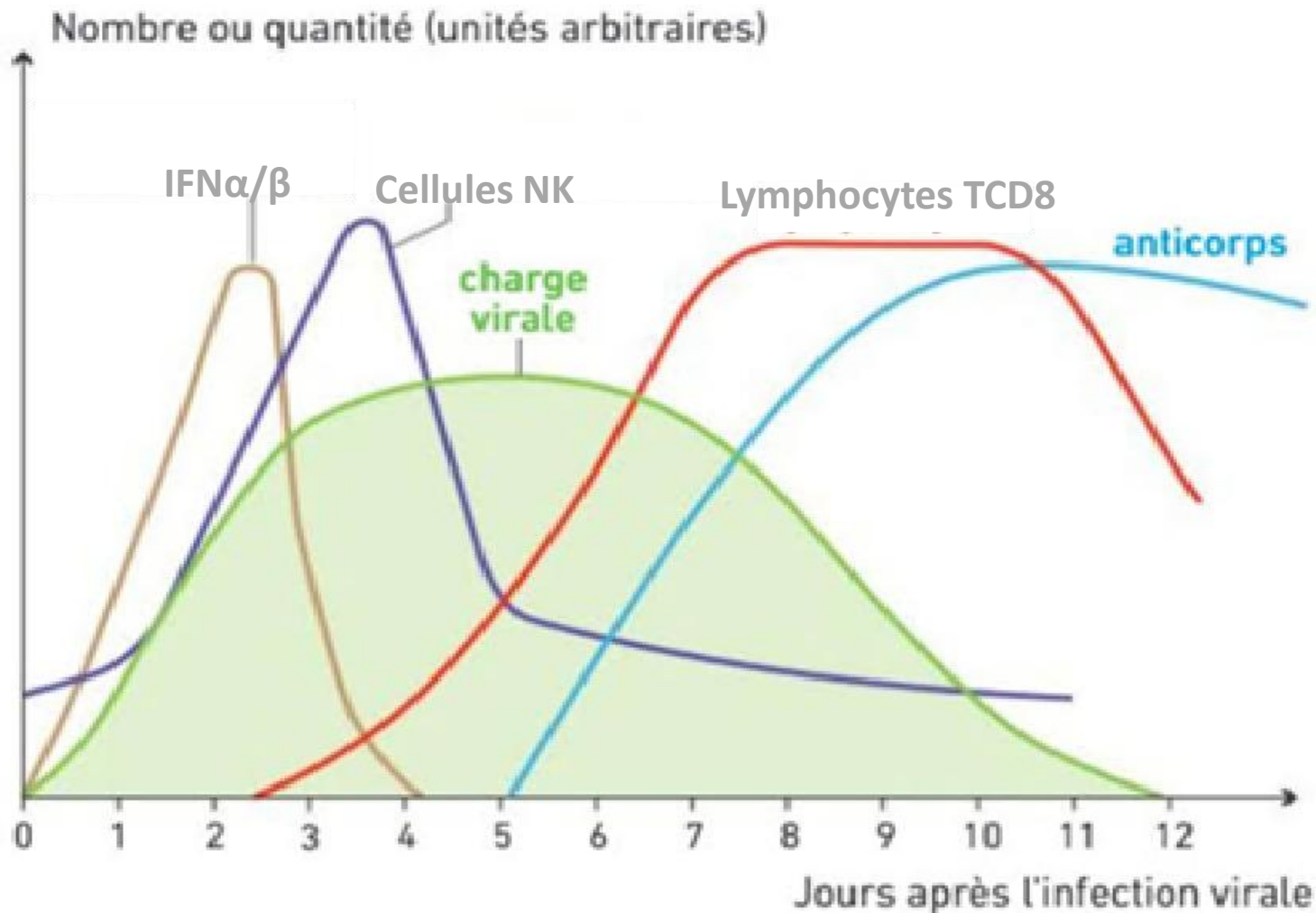
Réponse immunitaire adaptative



**Mort des cellules effectrices par apoptose
régulation de la réponse immunitaire**

Réponse immune anti-infectieuse

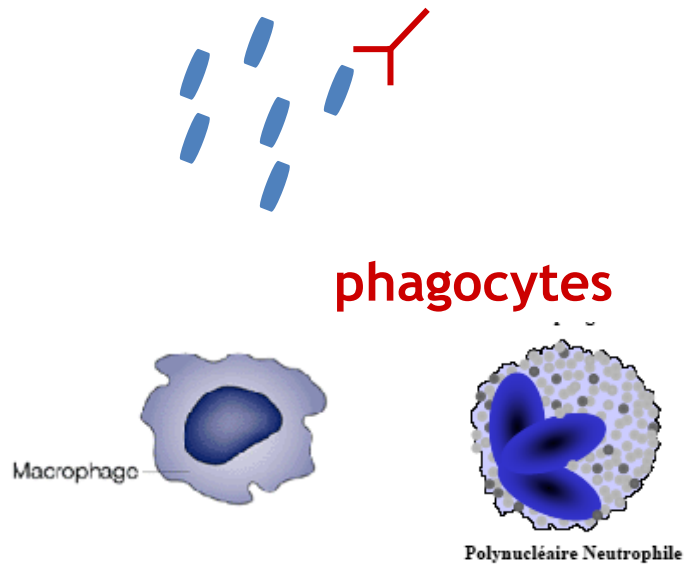
Réponse anti-virale



Réponse immune anti-infectieuse

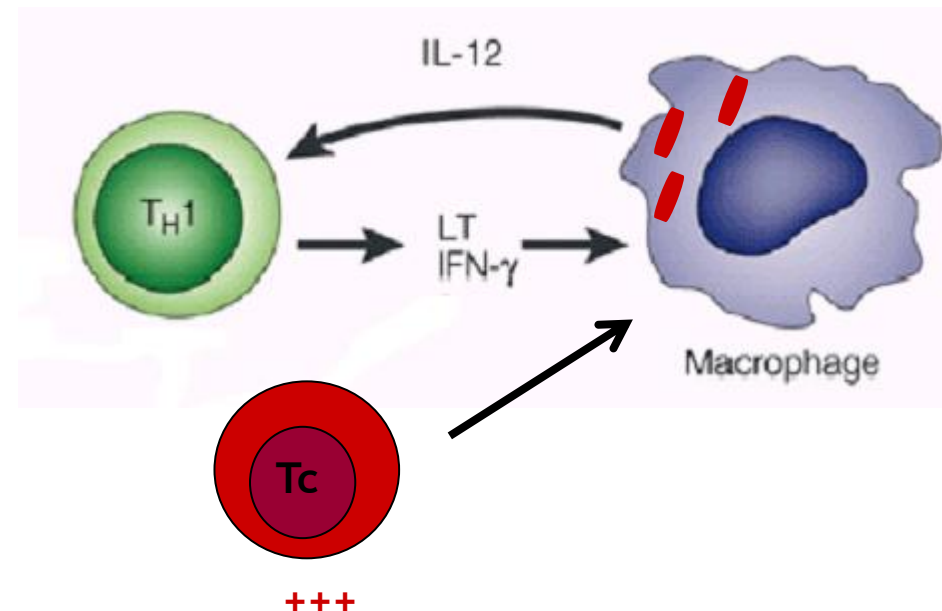
Réponse anti-bactérienne

Bactérie extra-cellulaire



Complément

Bactérie intra-cellulaire

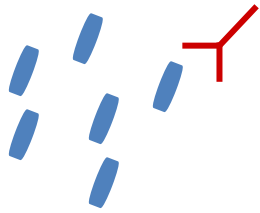
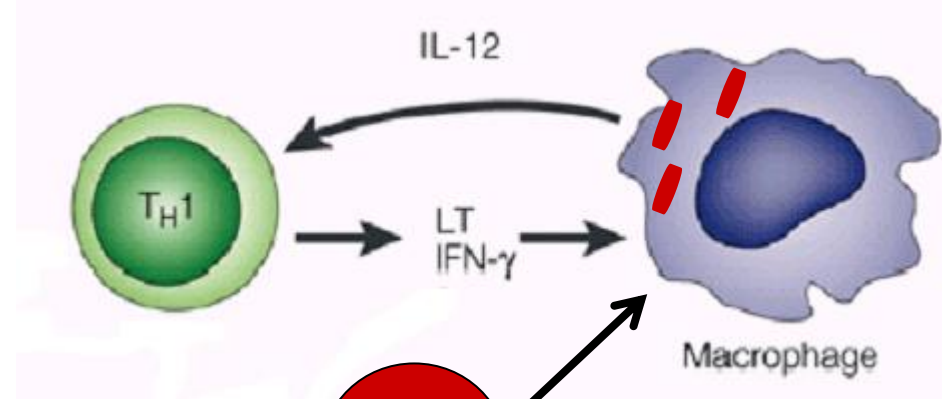


Réponse immune anti-infectieuse

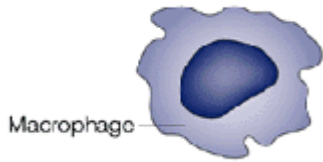
Réponse anti-parasitaire/fongique

Protozoaire/champignon intra-cellulaire

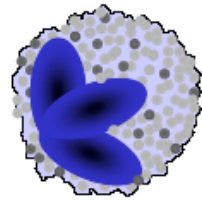
Protozoaire/champignon extra-cellulaire



phagocytes



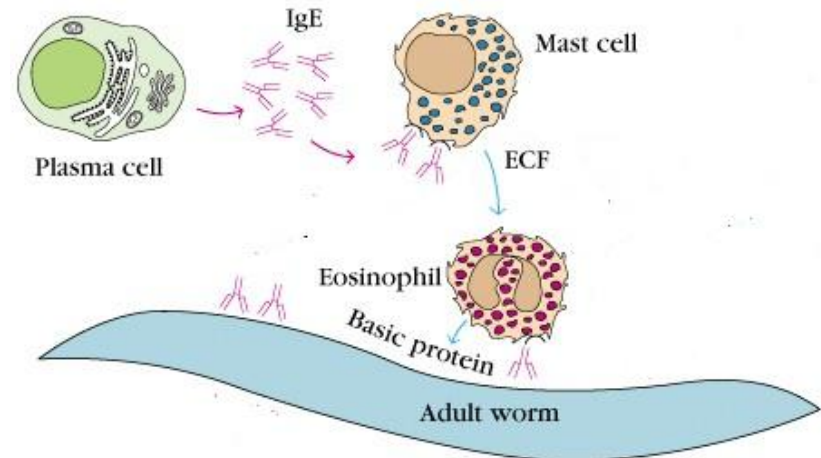
Macrophage



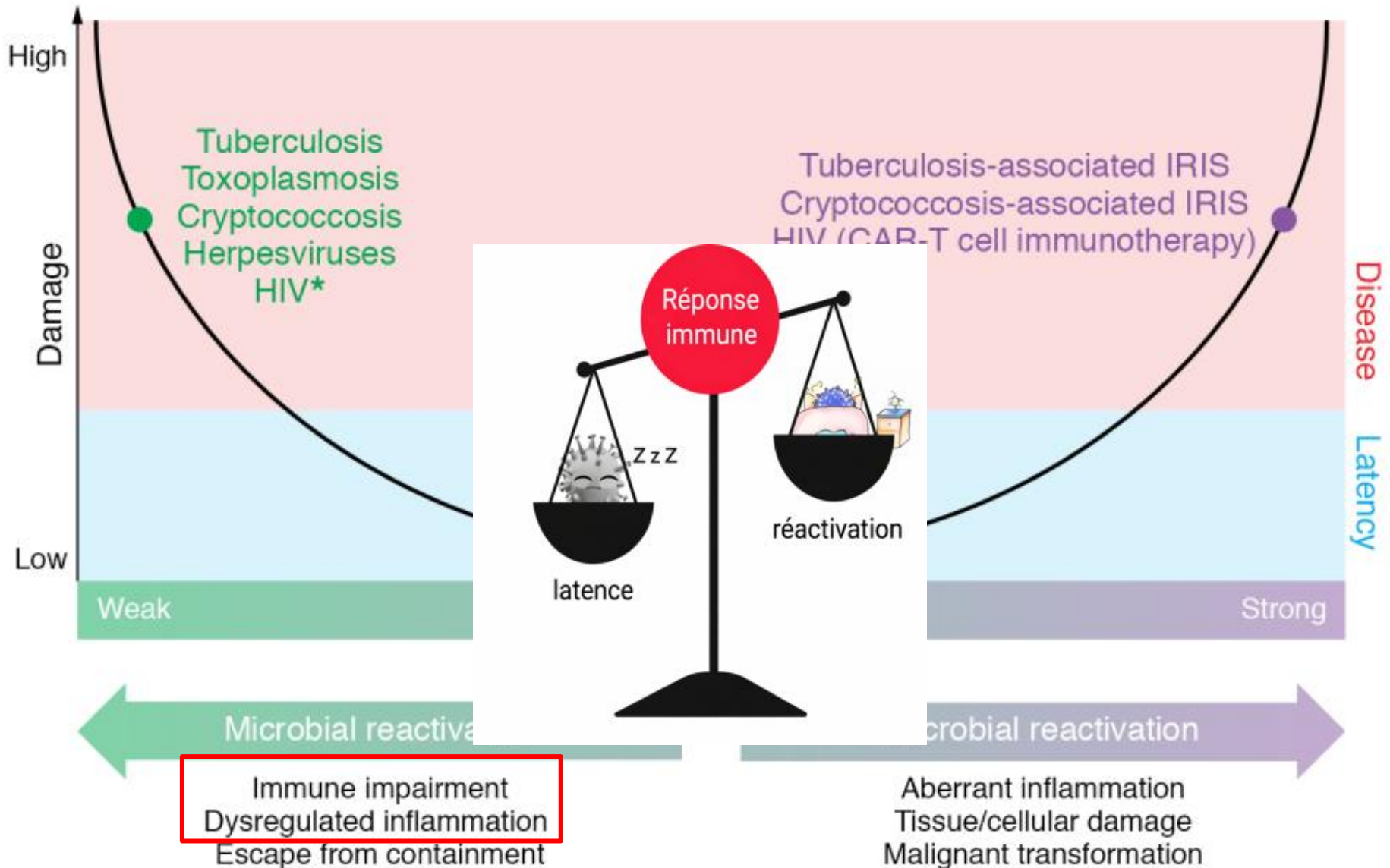
Polynucléaire Neutrophile

Complément

Helminthes



Interaction hôte/micro-organisme



Immunosuppresseurs et risque infectieux

Médicament / classe	Risque infectieux global	HSV / VZV	CMV	VHB	Tuberculose
Corticoïdes systémiques	Majeur (dose-dépendant, ≥ 20 mg/j)	Oui	Oui	Oui (réactivation)	Oui
Azathioprine (AZA)	Modéré	Oui	Oui	Oui	Non
Mycophénolate mofétil (MMF)	Modéré à majeur	Oui	Oui	Non	Non
Ciclosporine	Modéré	Oui	Non	Non	Non
Tacrolimus	Modéré	Oui	Non	Non	Non
Anti-TNFα (infliximab, adalimumab, etc.)	Majeur	Oui	Non	Oui (réactivation)	Oui
Anti-CD20 (rituximab, obinutuzumab)	Modéré à majeur	Oui	Oui	Oui (réactivation)	Oui
Inhibiteurs de JAK (tofacitinib, ruxolitinib...)	Majeur	Oui (zona++)	Oui	Oui	Oui

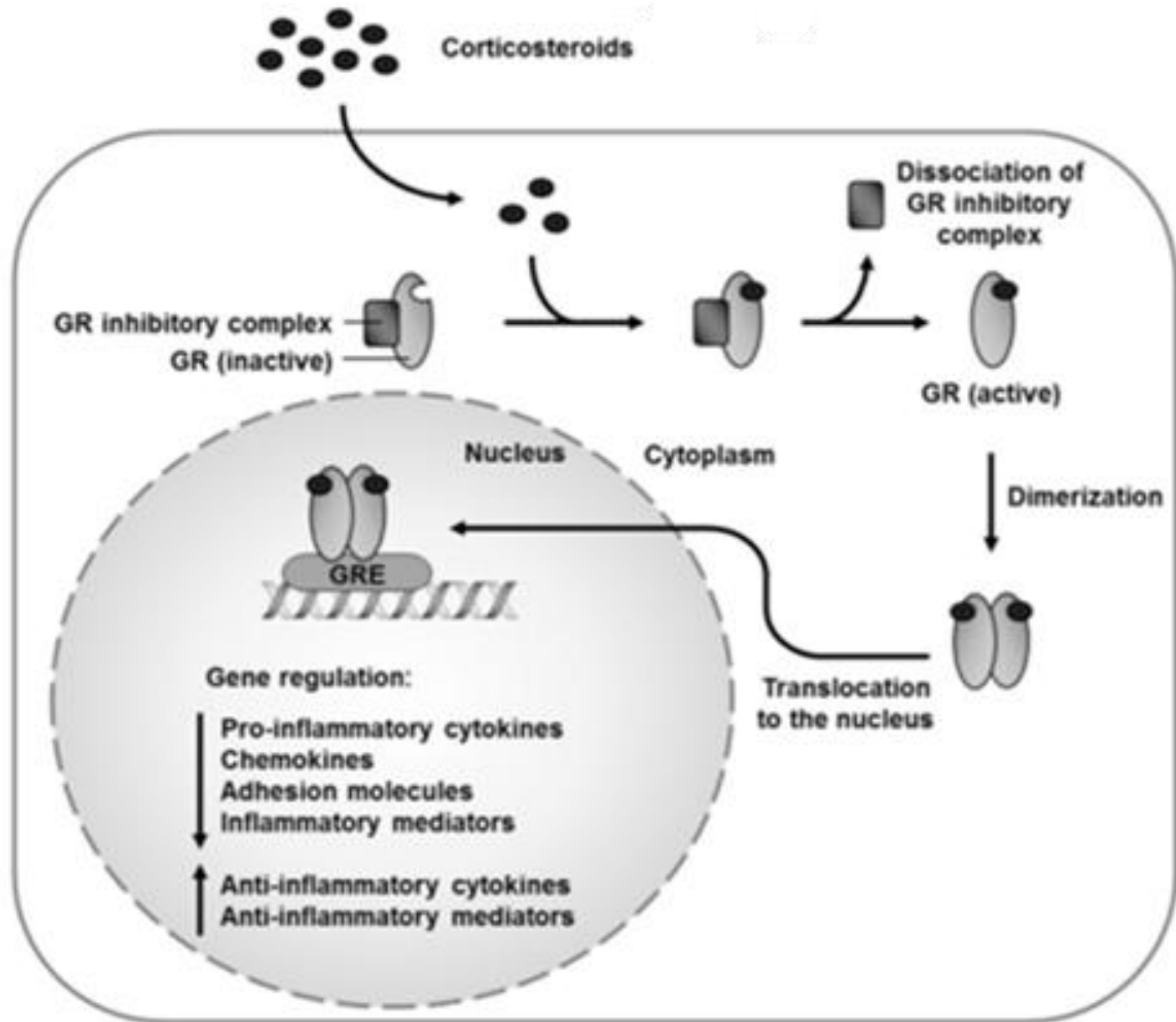
Adapté de Rochat Steller et al, Rev Med Suis 2020

Immunosuppresseurs et risque infectieux

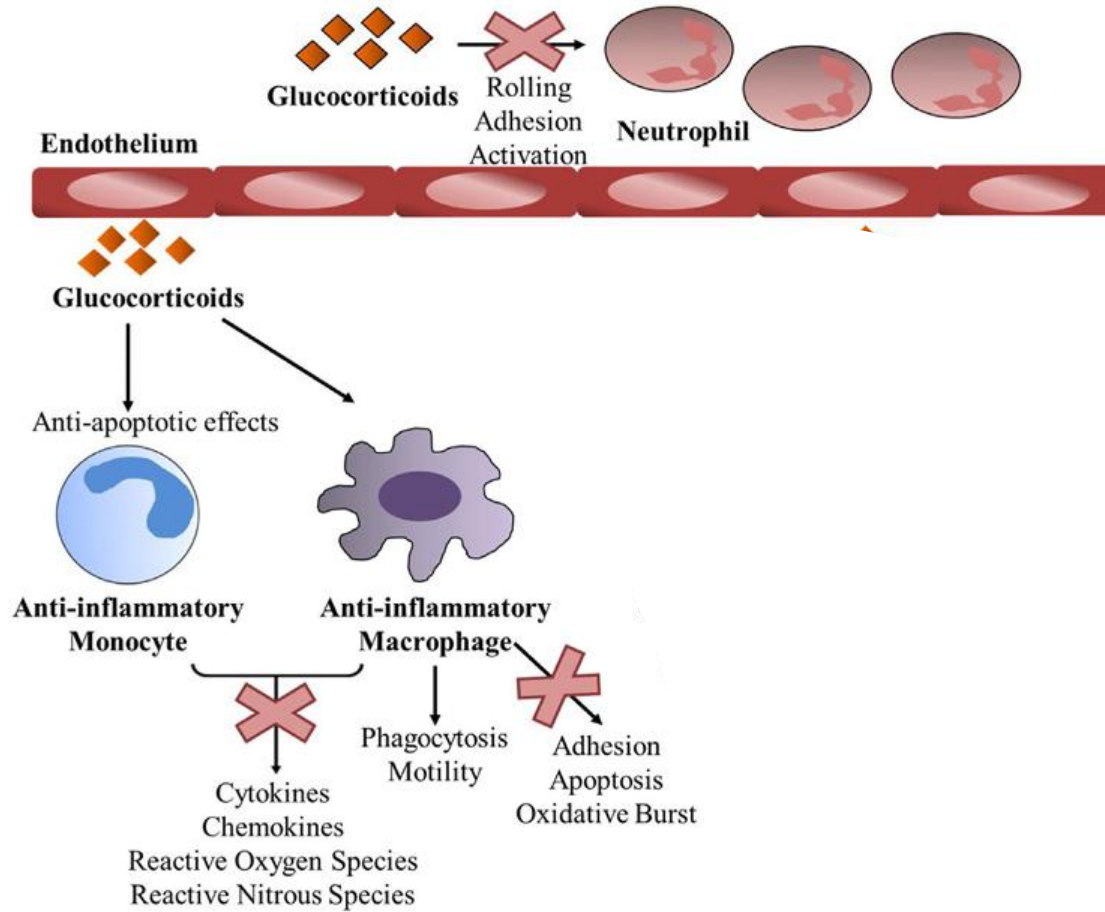
Pathologie sous-jacente	IS typique	Infections bactériennes	Virales opportunistes	Fongiques	Mycobactériennes
LES	Stéroïdes, CYC, MMF, AZA, RTX	↑ élevé	↑ HSV/VZV	↑ si GC forts	↑ si combiné
Vascularites (ANCA)	Stéroïdes, CYC, rituximab	↑ élevé	oui	oui opportunistes	oui
MICI	Anti-TNF, thiopurines, methotrexate	modéré à élevé	oui (zona)	rare	possible
Transplantation (rein/foie)	MMF, tacrolimus, ciclosporine, stéroïdes	élevé	virus répétés (CMV)	opportunistes possibles	x
PR	Methotrexate, anti-TNF, JAK	modéré	virus opportunistes	PCP rare	possible
Cancer hématologique greffe moelle	Multi-agents IS	très élevé	virus opportunistes fréquents	fréquent	très fréquent

Immunosuppresseurs classiques « anciens »

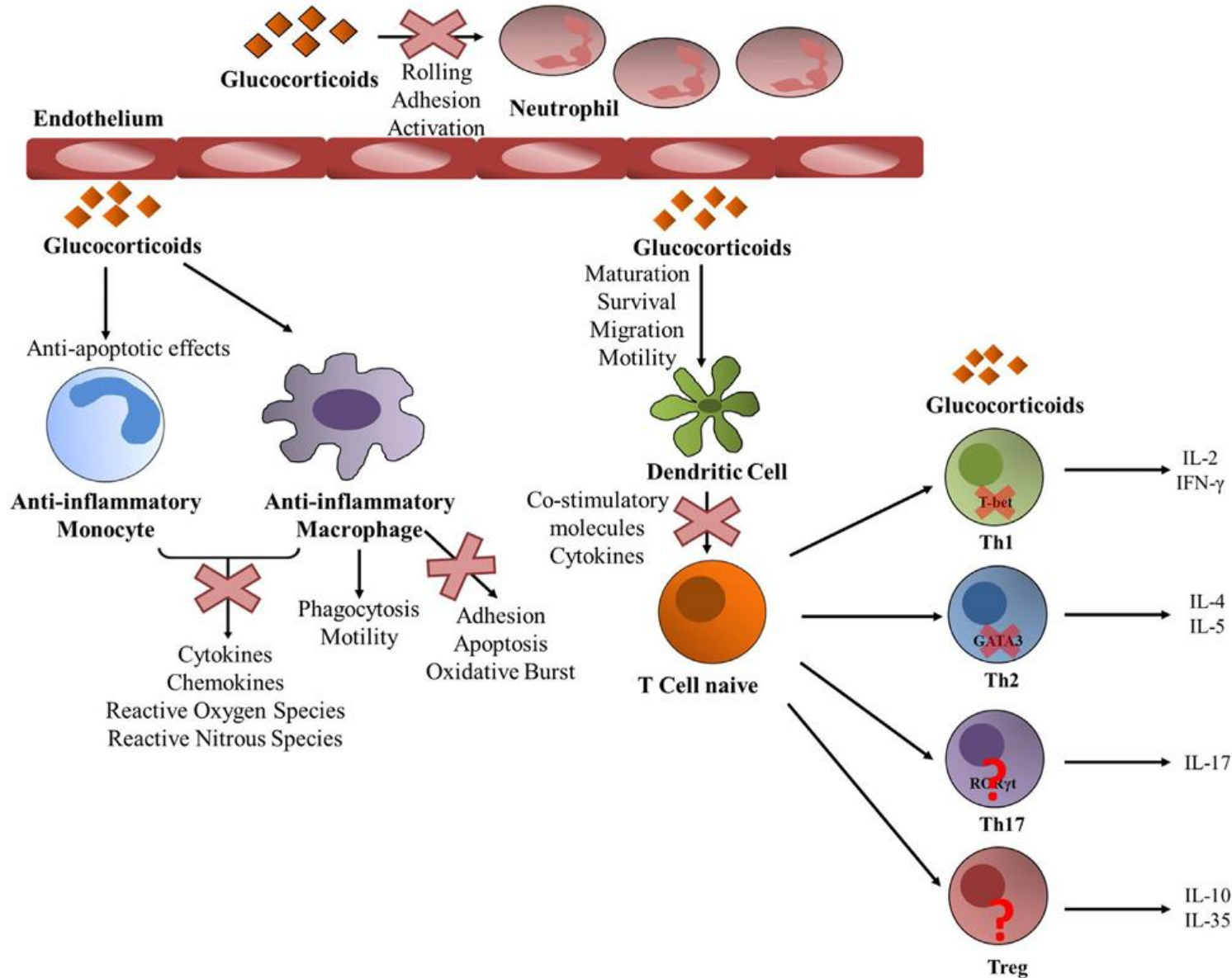
Corticoides: mode d'action



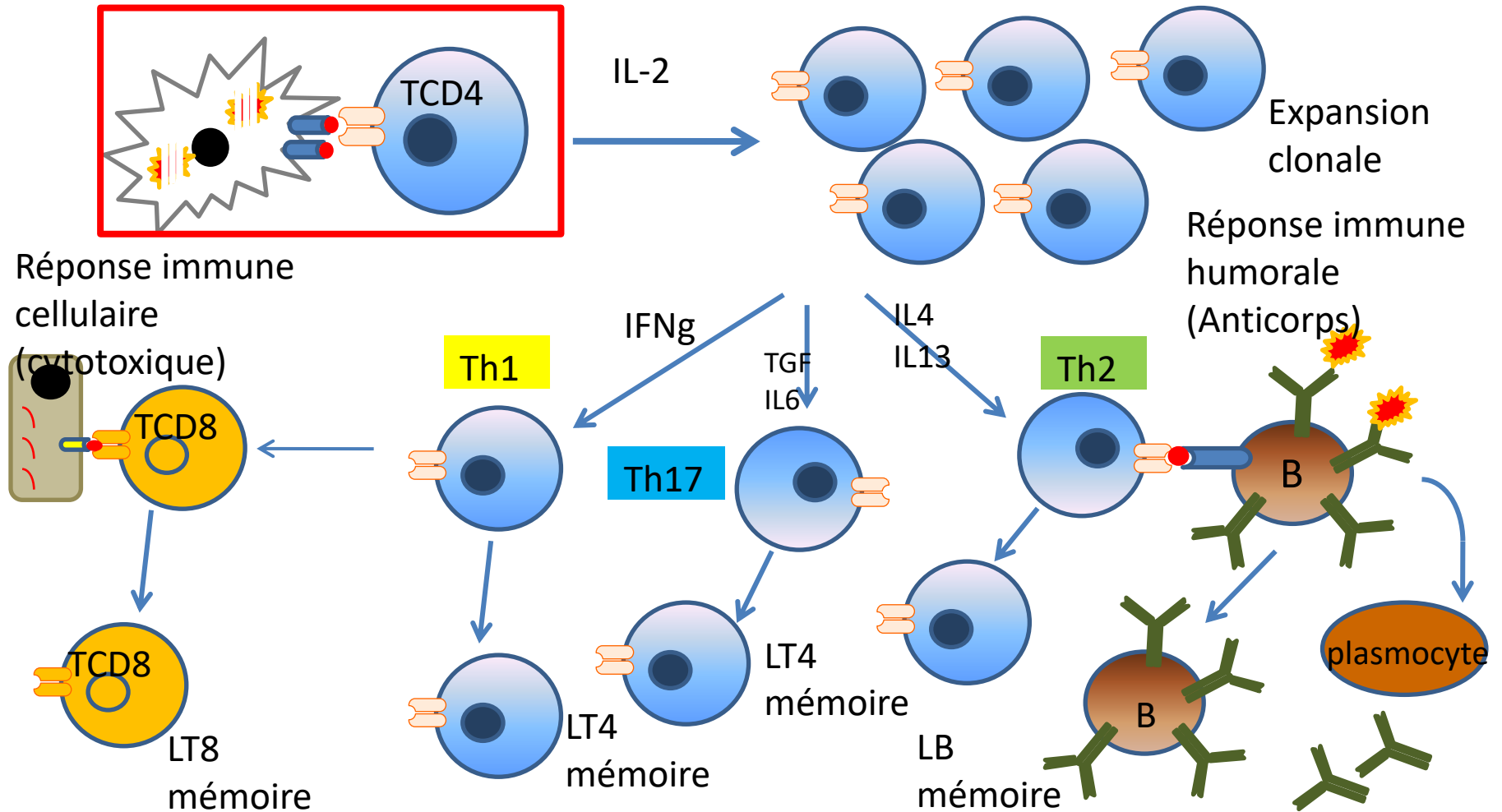
Corticoides: mode d'action



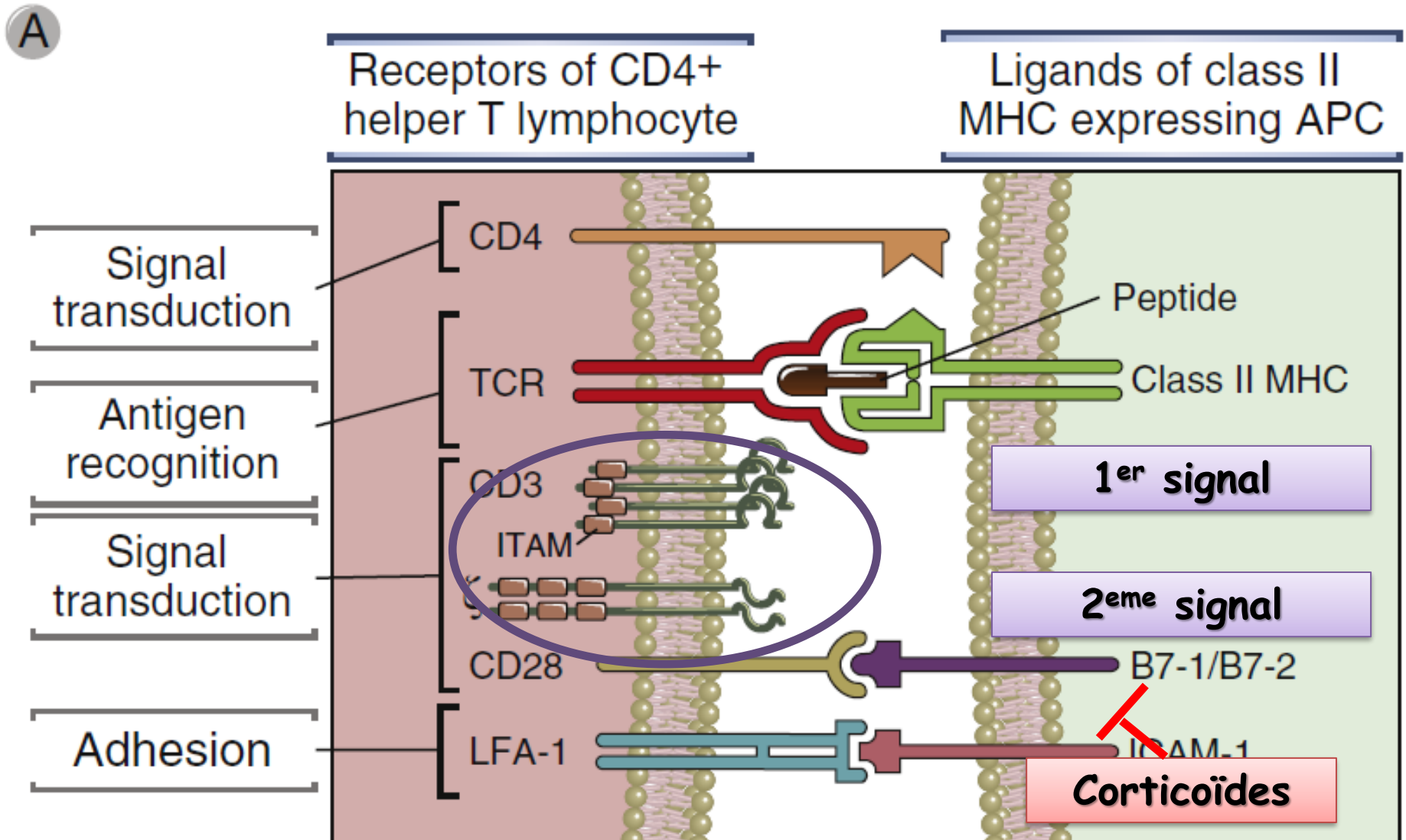
Corticoides: mode d'action

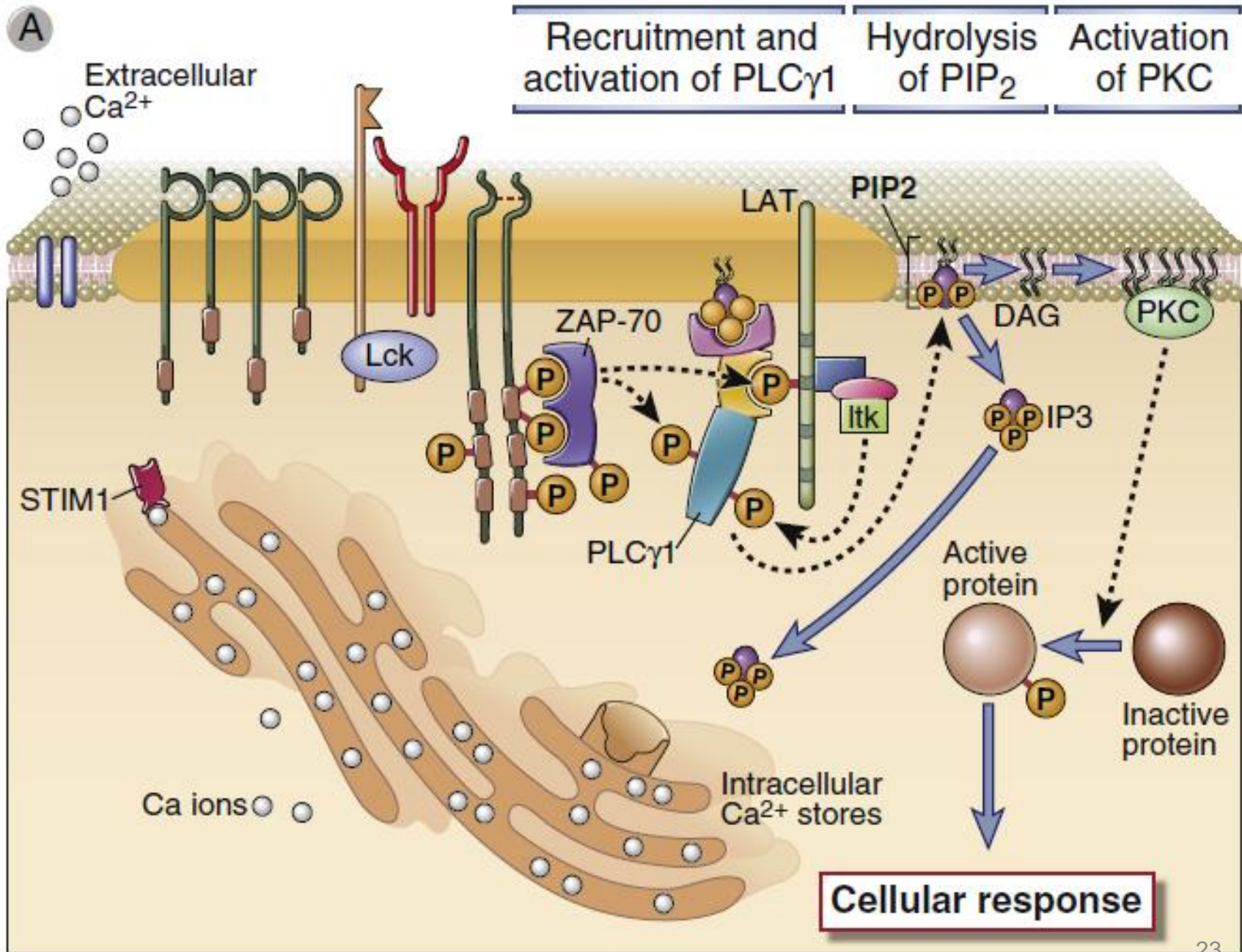


Corticoïdes: mode d'action



Corticoïdes: mode d'action



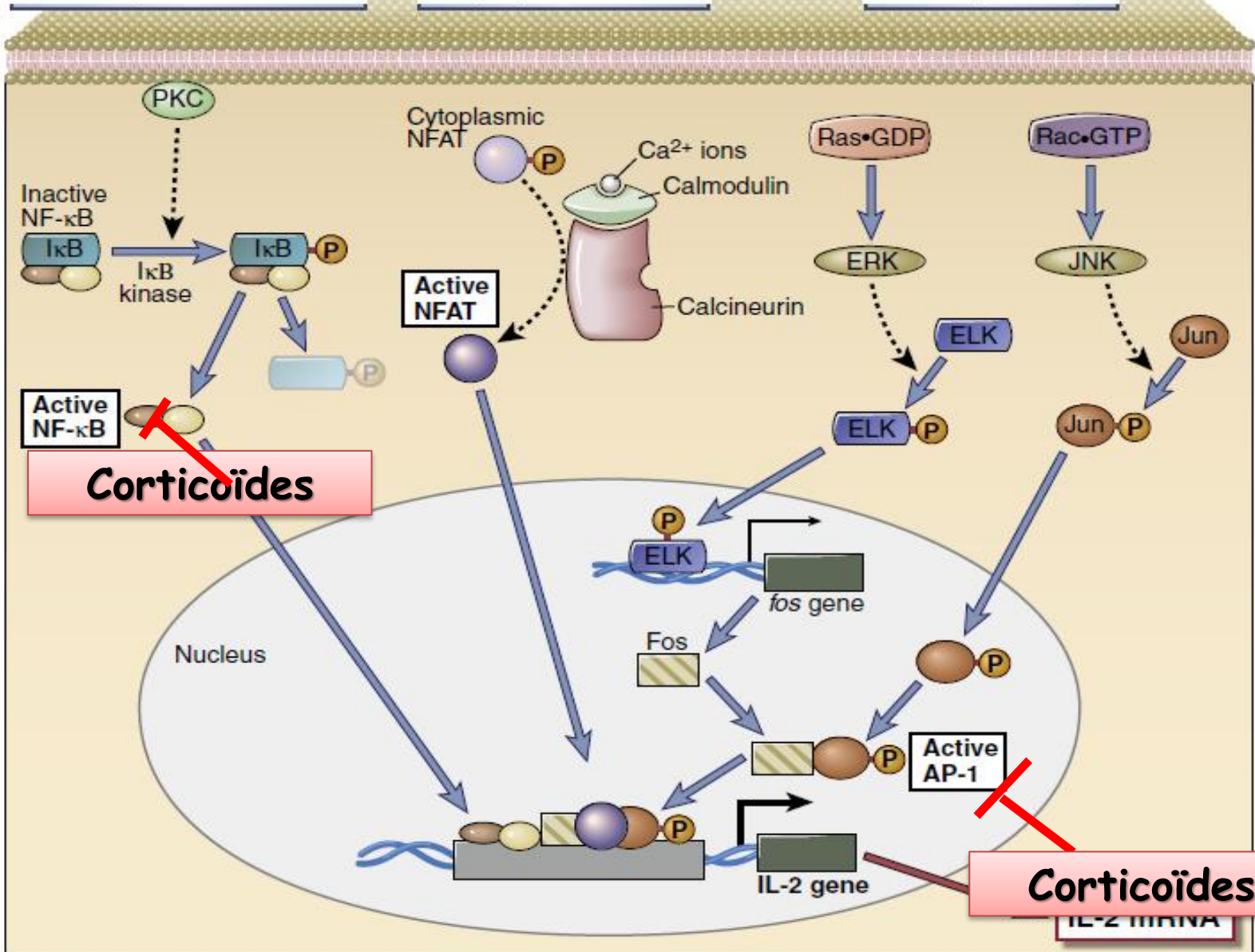


Corticoides: mode d'action

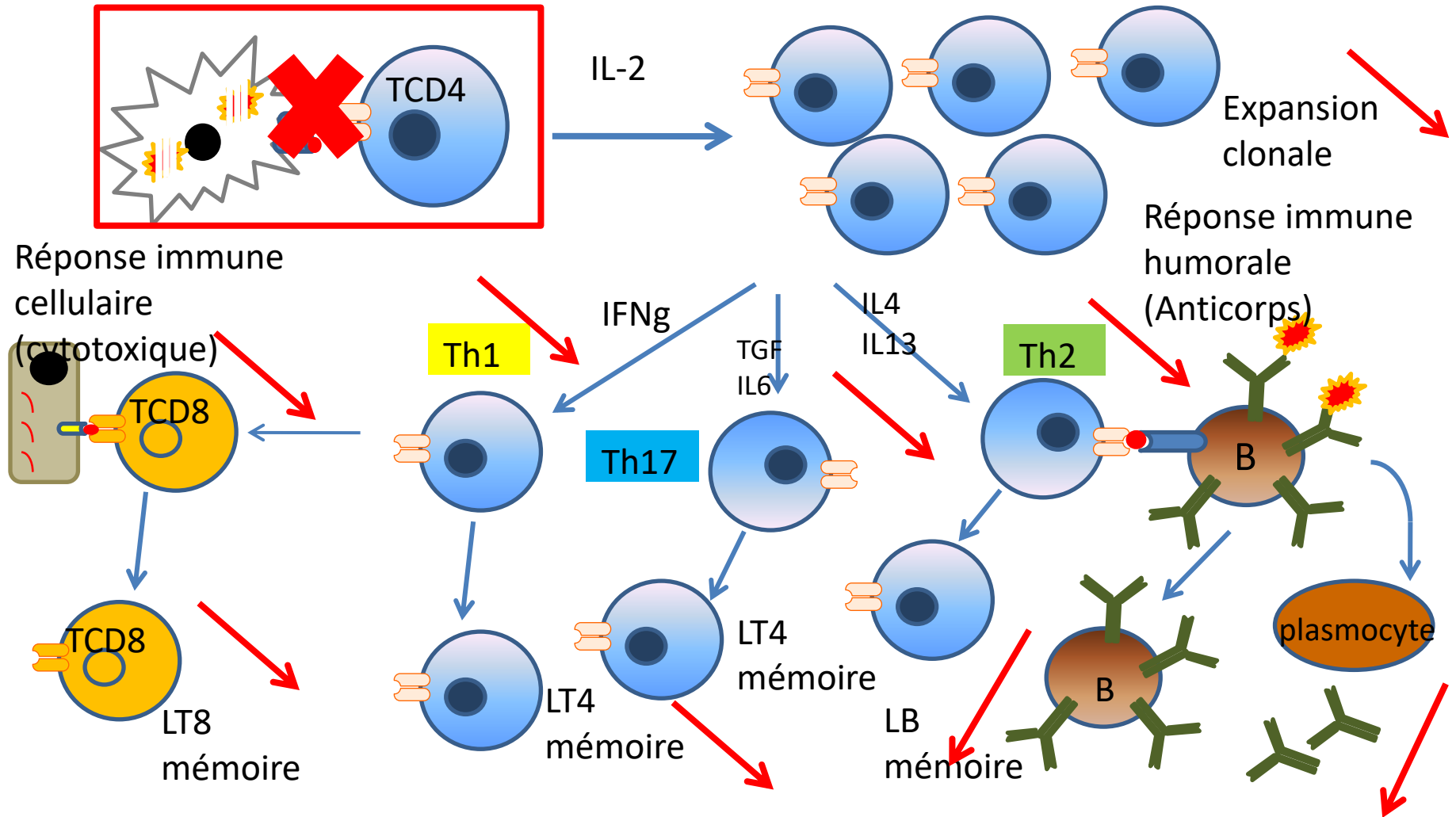
Phosphorylation, release, and degradation of I κ B

Dephosphorylation of cytoplasmic NFAT

MAP kinase, SAP kinase pathways



Corticoïdes et risque infectieux

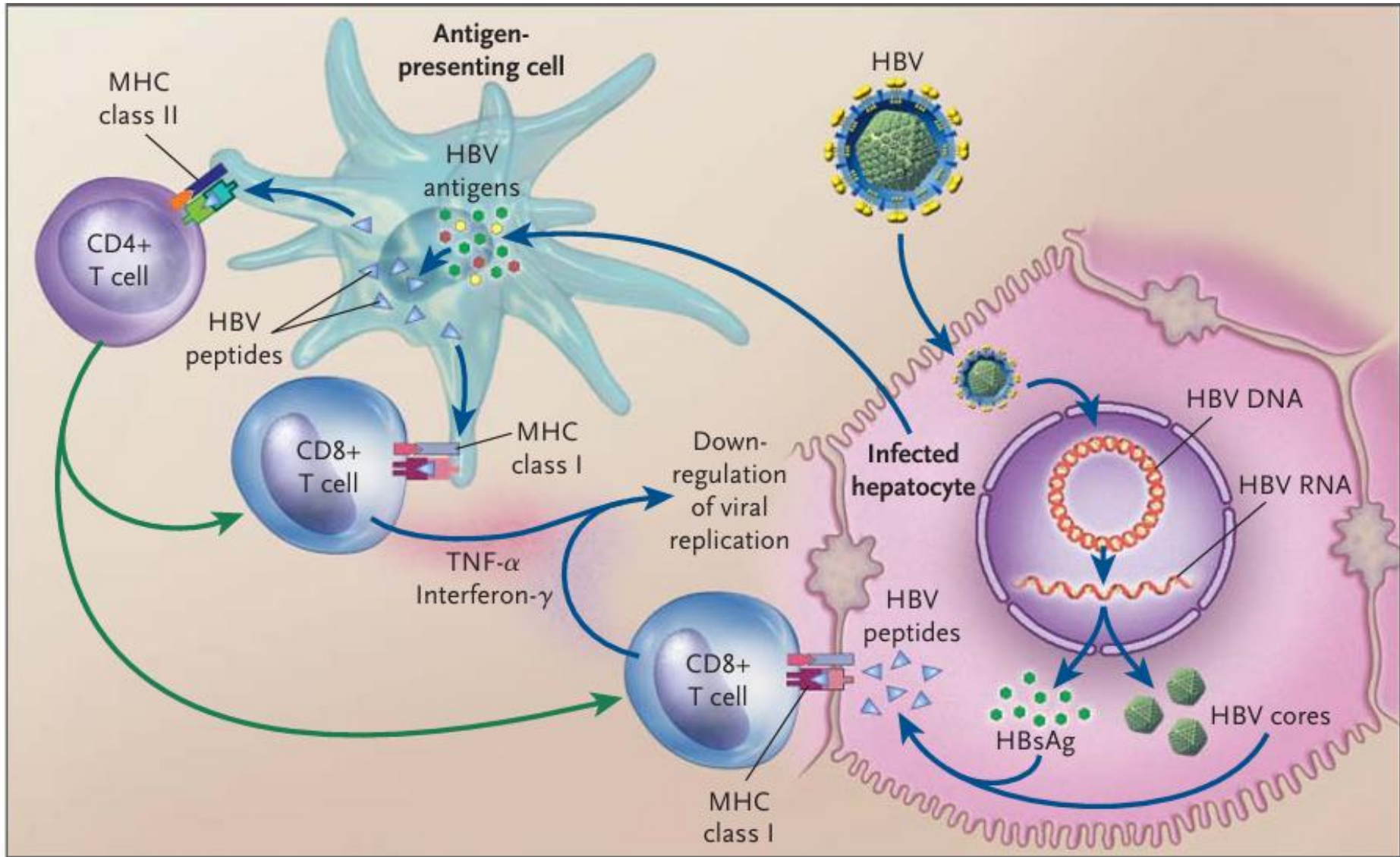


Corticoïdes et risque infectieux

- Infections bactériennes communes
- Infections virales : Herpès, CMV, HVB

Corticoïdes et risque infectieux

Exemple: réactivation du virus de l'hépatite B

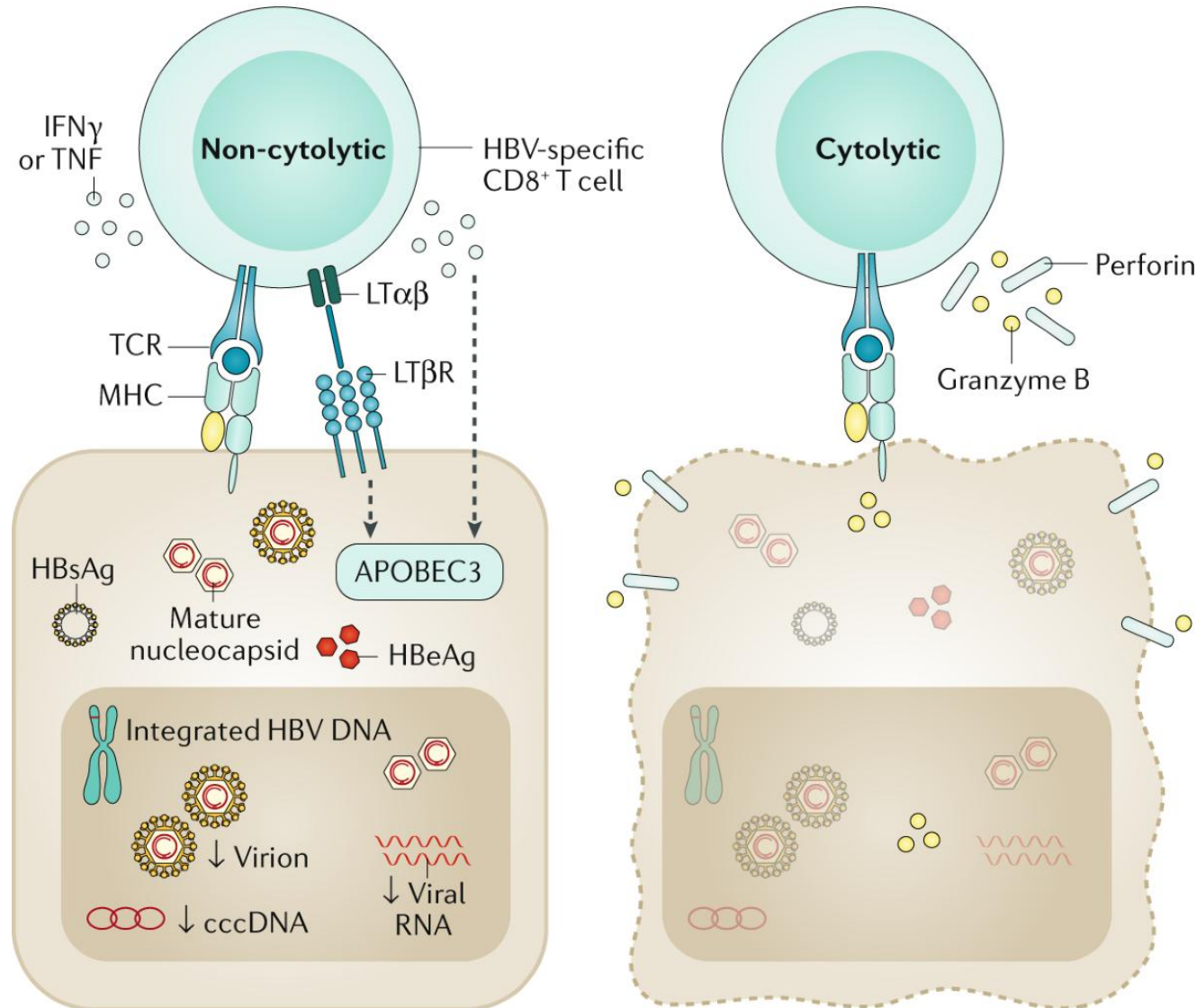


Corticoïdes et risque infectieux

Exemple: réactivation du virus de l'hépatite B

a Non-cytolytic antiviral activity

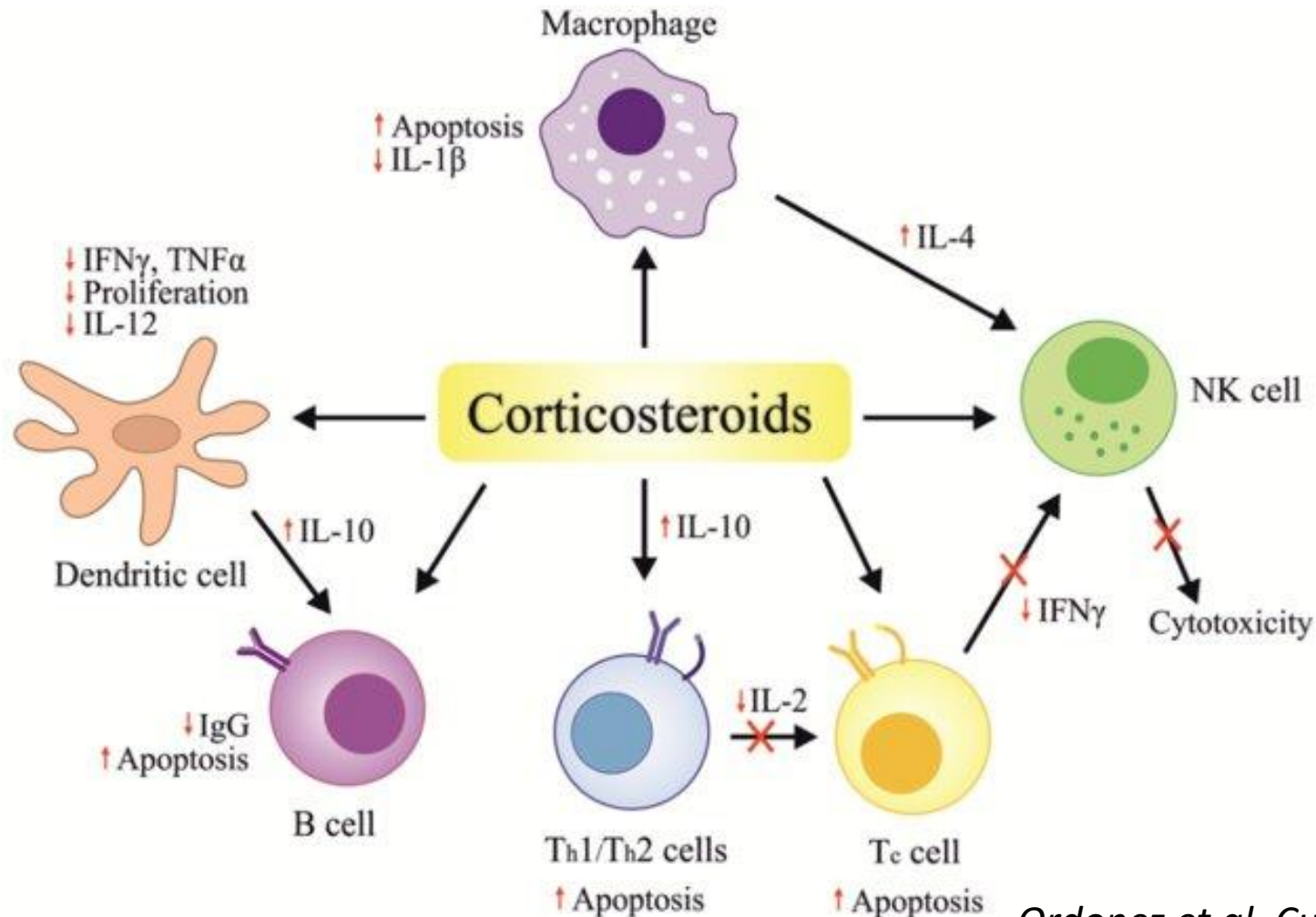
b Elimination of infected hepatocytes



Corticoïdes et risque infectieux

Exemple: réactivation du virus de l'hépatite B: 2 mécanismes

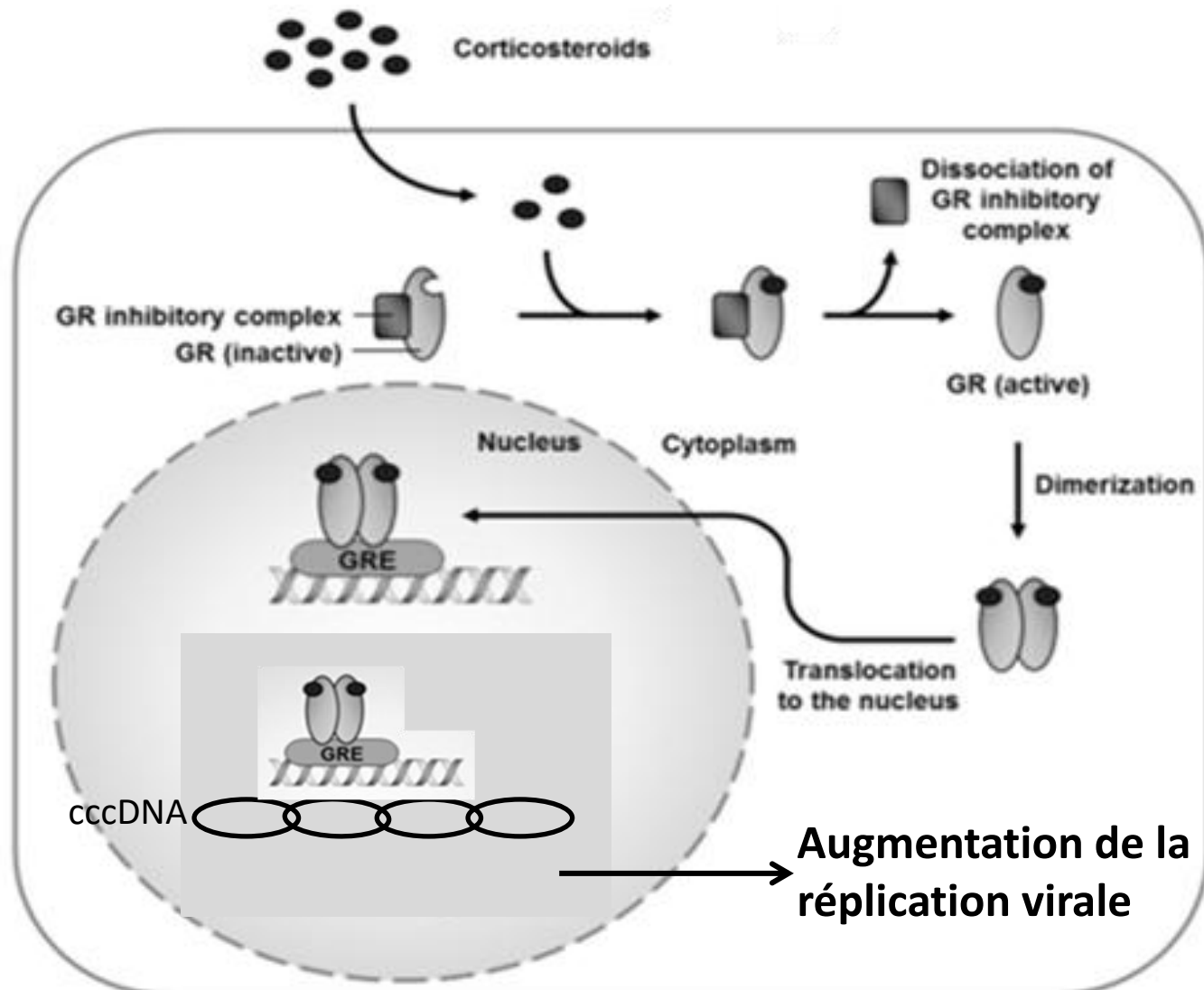
Le 1^{er} commun à tous les germes



Corticoïdes et risque infectieux

Exemple: réactivation du virus de l'hépatite B: 2 mécanismes

Le 2^{ème} spécifique du VHB (et CMV)



Anti-calcineurine: mode d'action

Calcineurine : protéine phosphatase dépendante du calcium et de la calmoduline

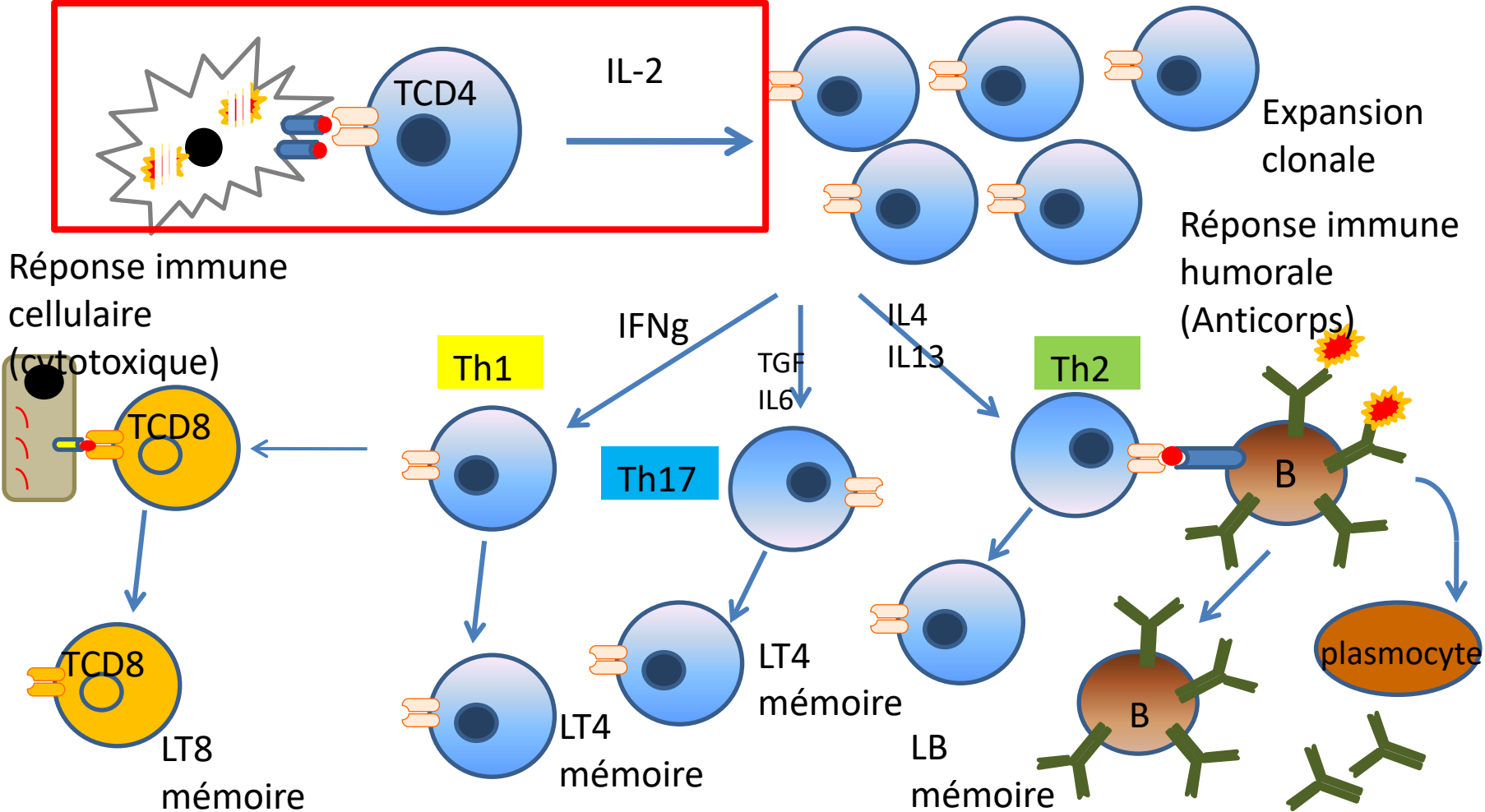
Rôle : déphosphoryler le facteur de transcription NFAT (Nuclear Factor of Activated T-cells).

NFAT déphosphorylé → translocation dans le noyau → activation des gènes codant pour **IL-2** et autres cytokines essentielles à la prolifération et l'activation des lymphocytes T.

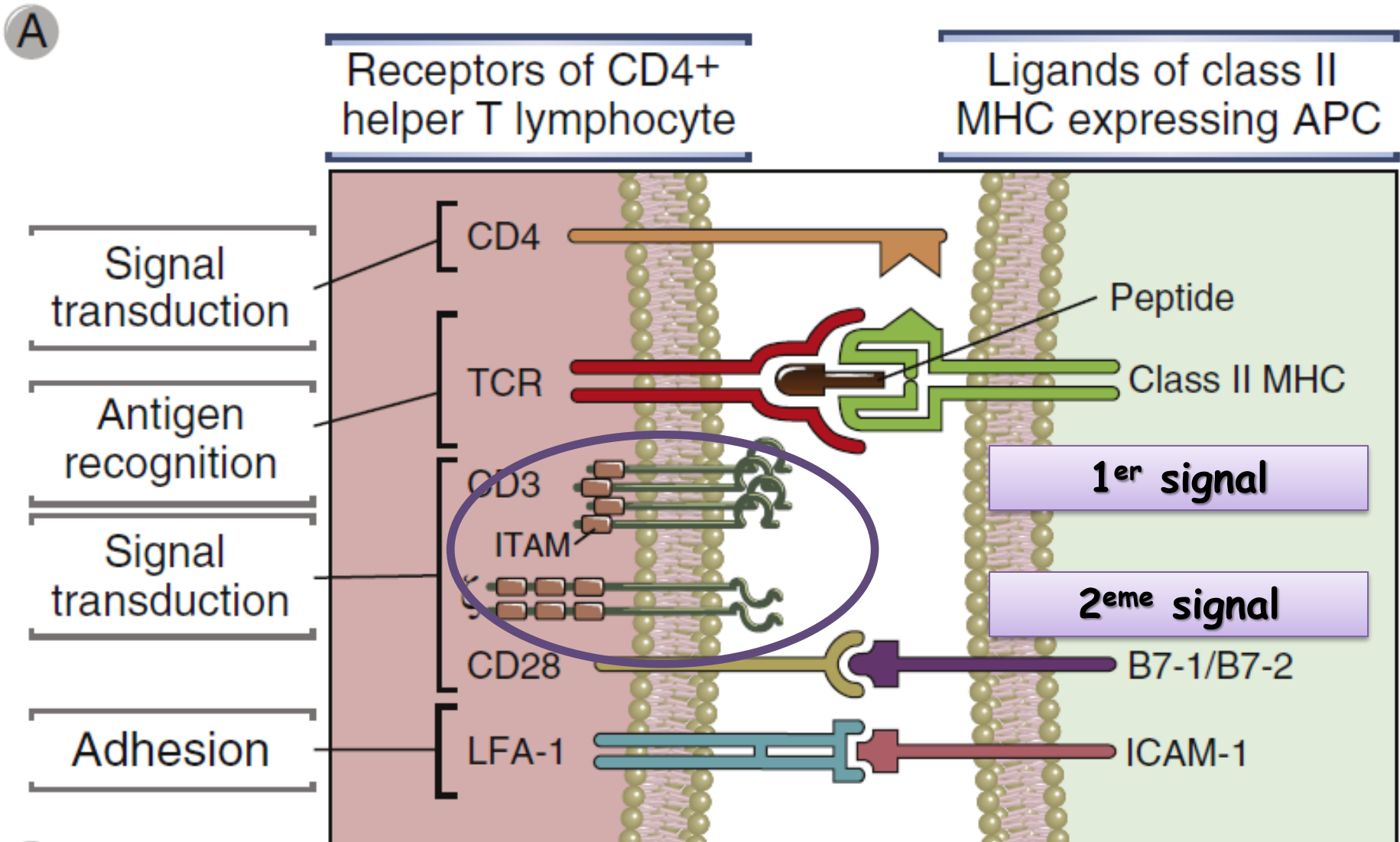
Anti-calcineurine: Ciclosporine

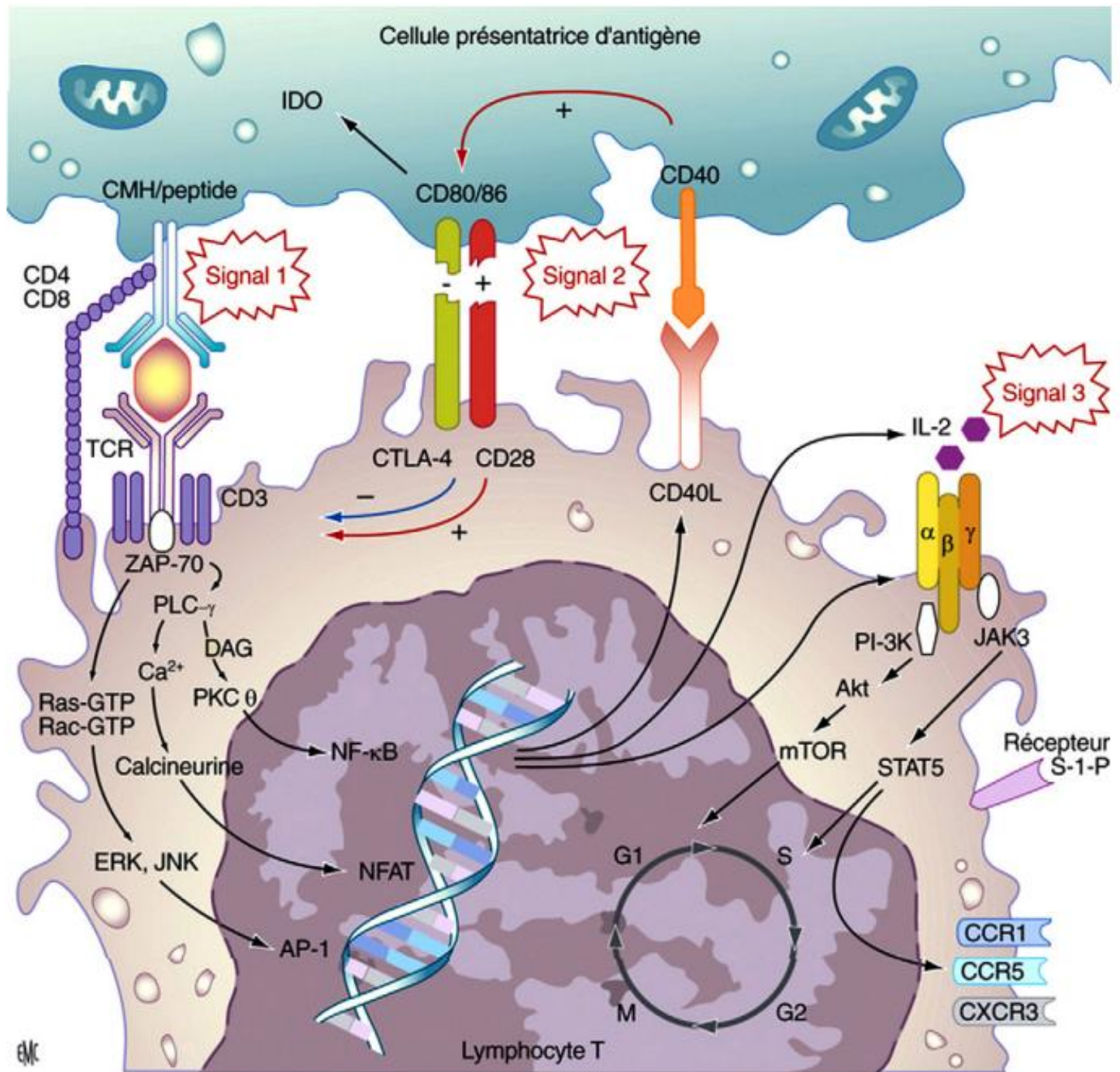
Tacrolimus

Anti-calcineurine: mode d'action



Anti-calcineurine: mode d'action

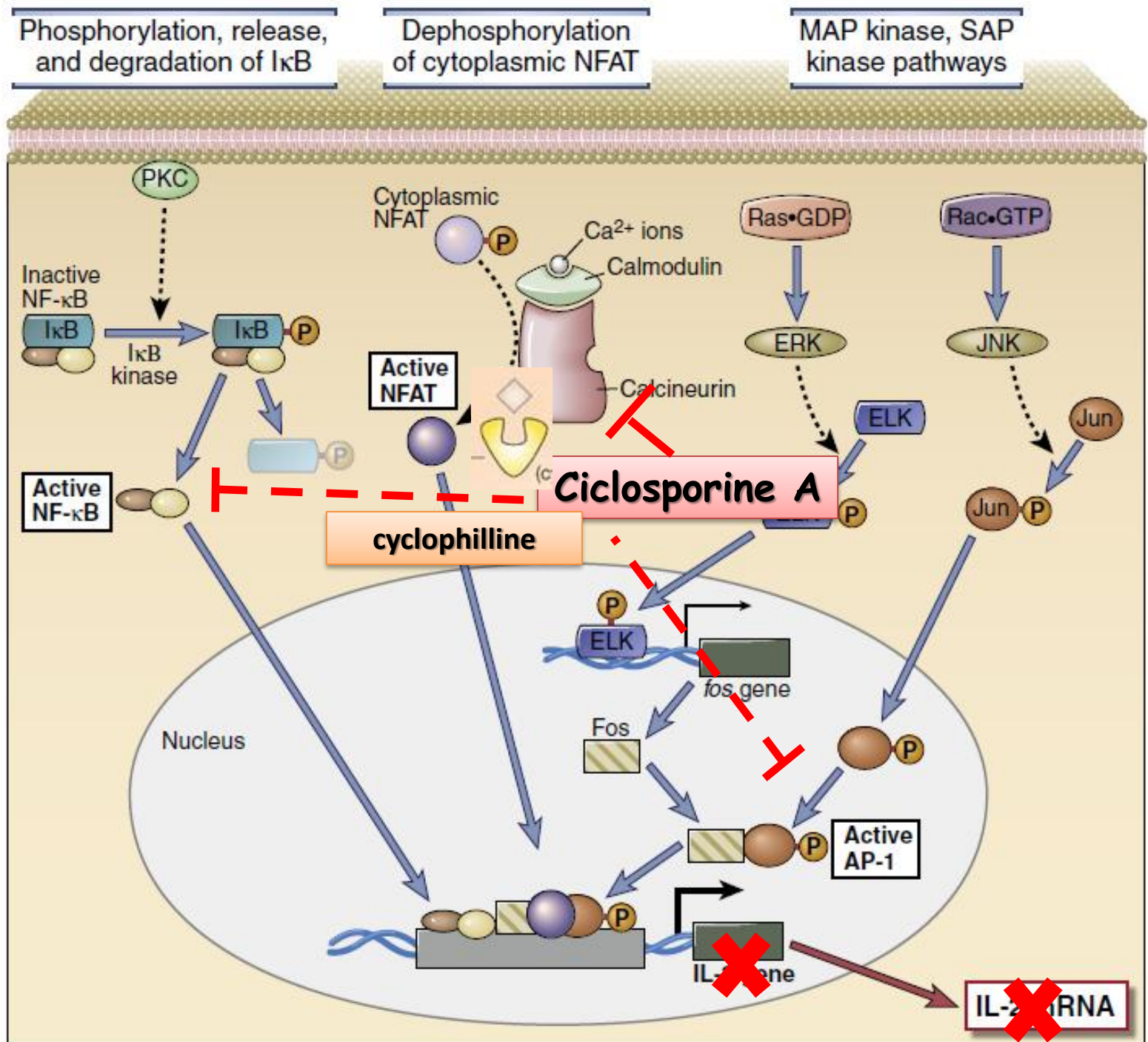




Phosphorylation, release, and degradation of I κ B

Dephosphorylation of cytoplasmic NFAT

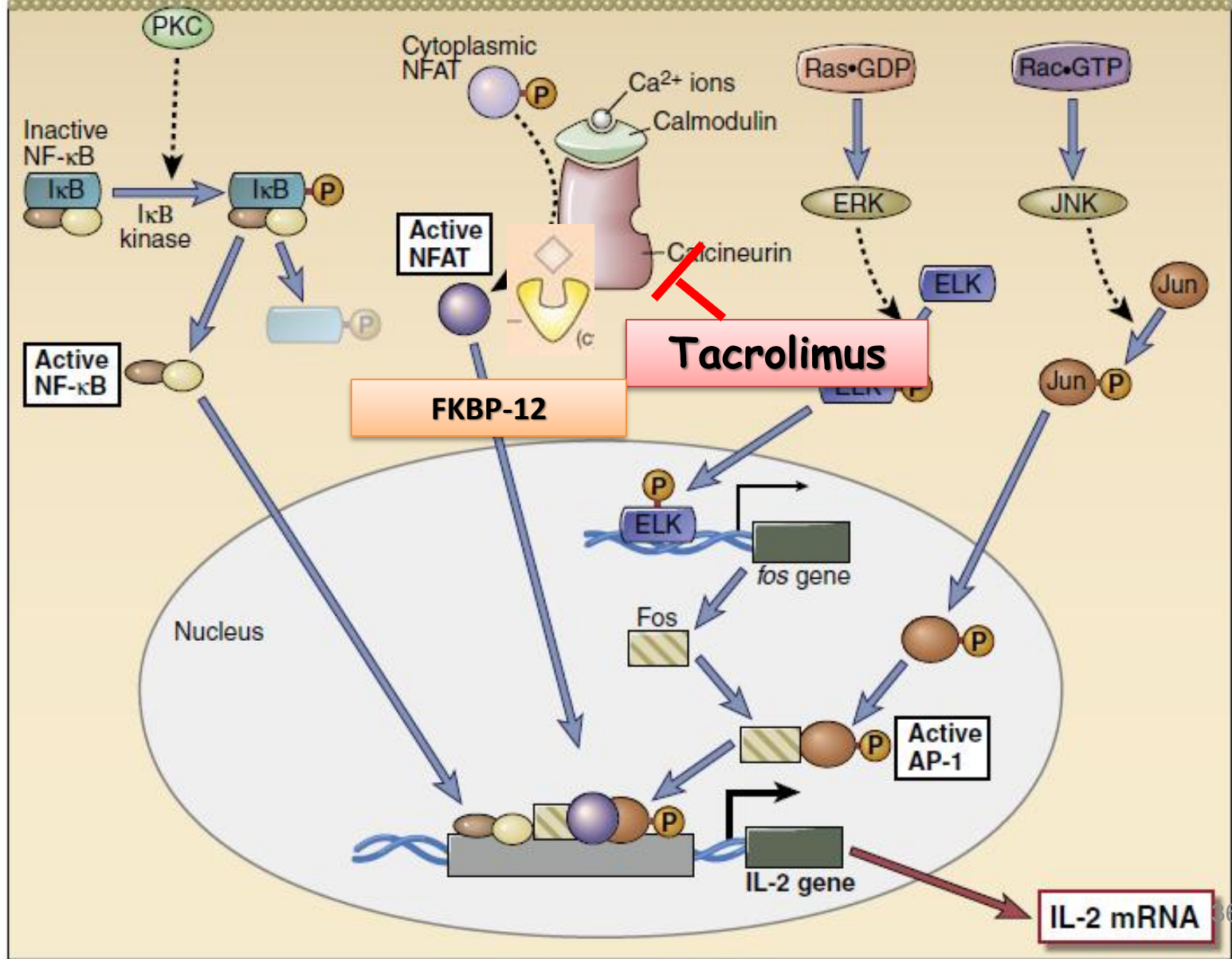
MAP kinase, SAP kinase pathways



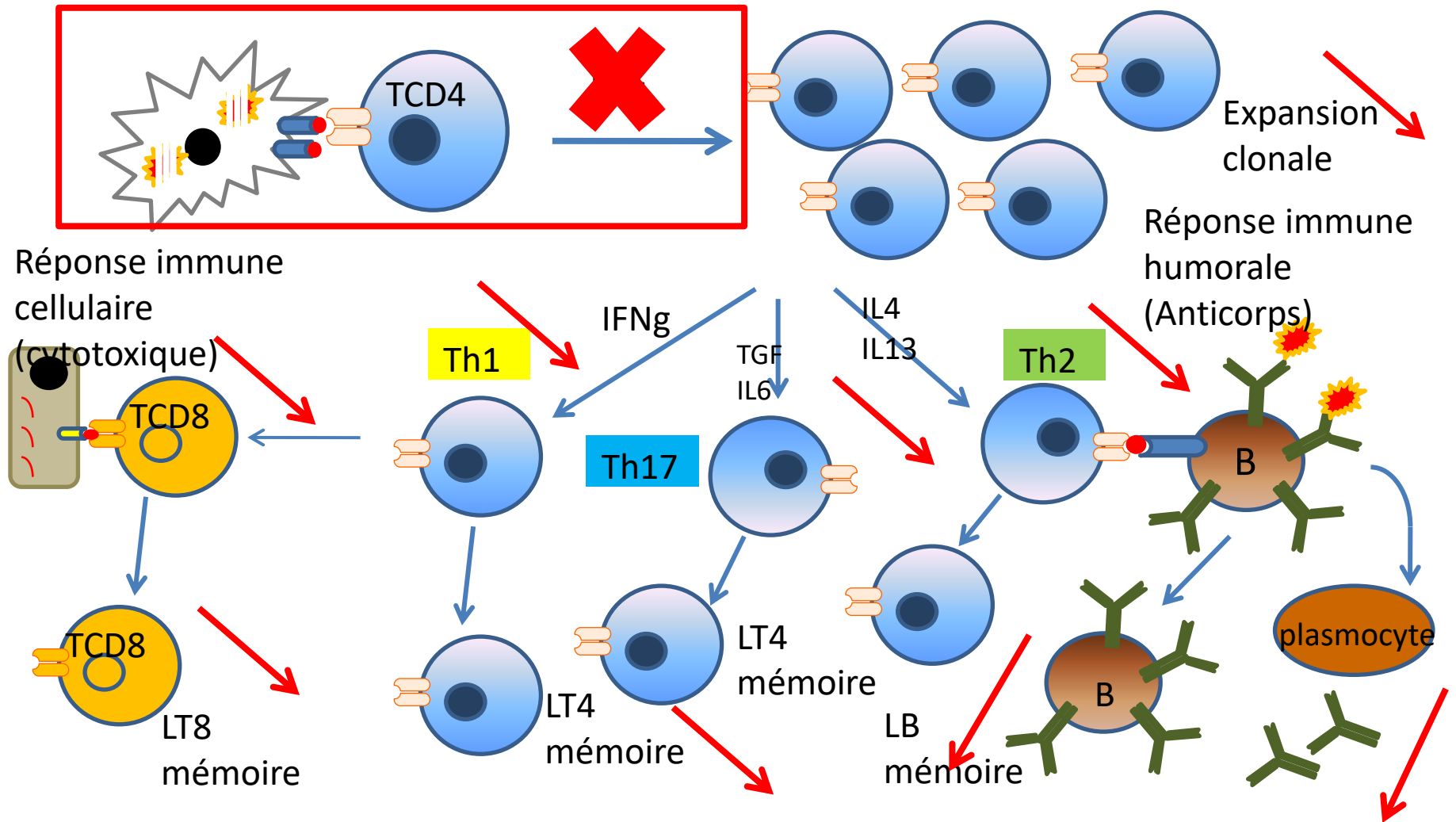
Phosphorylation, release, and degradation of IκB

Dephosphorylation of cytoplasmic NFAT

MAP kinase, SAP kinase pathways



Anti-calcineurine et risque infectieux

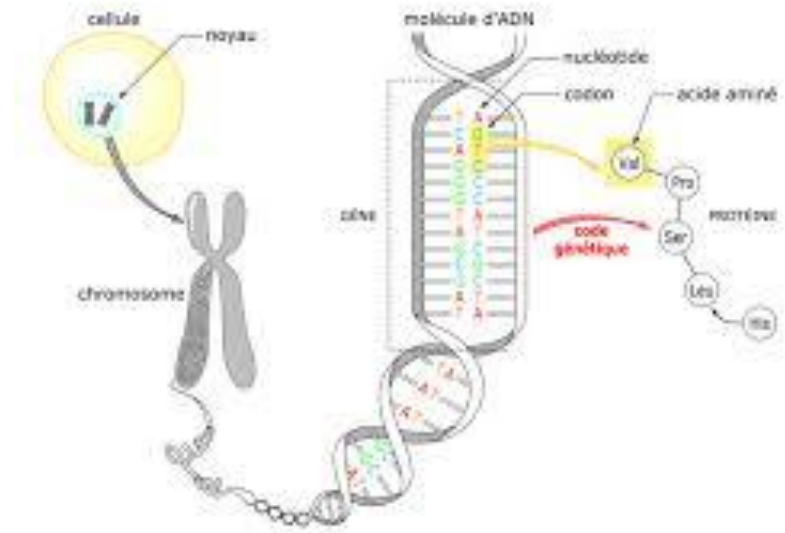
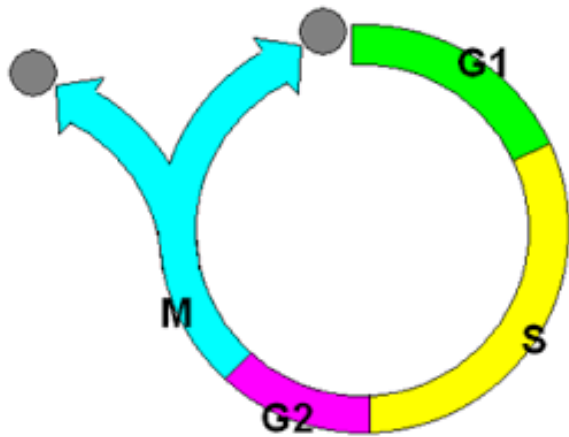


Anti-calcineurine et risque infectieux

- Infections virales : CMV +++, HSV, EBV, BK virus (transplantation rénale), ...
- Infections bactériennes intra-cellulaires: *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*, ...
- Infection fongiques opportunistes: *Pneumocystis jirovecii*, *Aspergillus* (formes sévères)

Anti-métabolites: mode d'action

Inhibiteurs des acides nucléiques



Type de base	Bases	Présentes dans
Puriques	Adénine (A), Guanine (G)	ADN et ARN
Pyrimidiques	Cytosine (C), Thymine (T), Uracile (U)	ADN / ARN

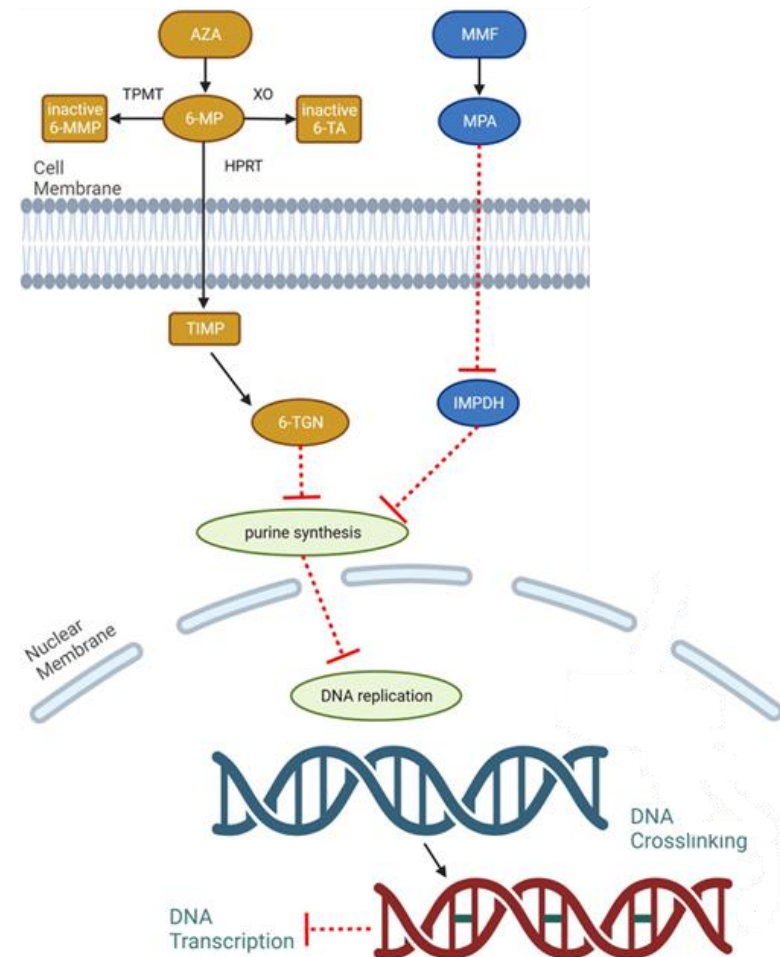
Anti-métabolites: mode d'action

Azatioprine: Inhibition de la synthèse des purines

Mycophénolate mofétil: Inhibition de la synthèse des guanines

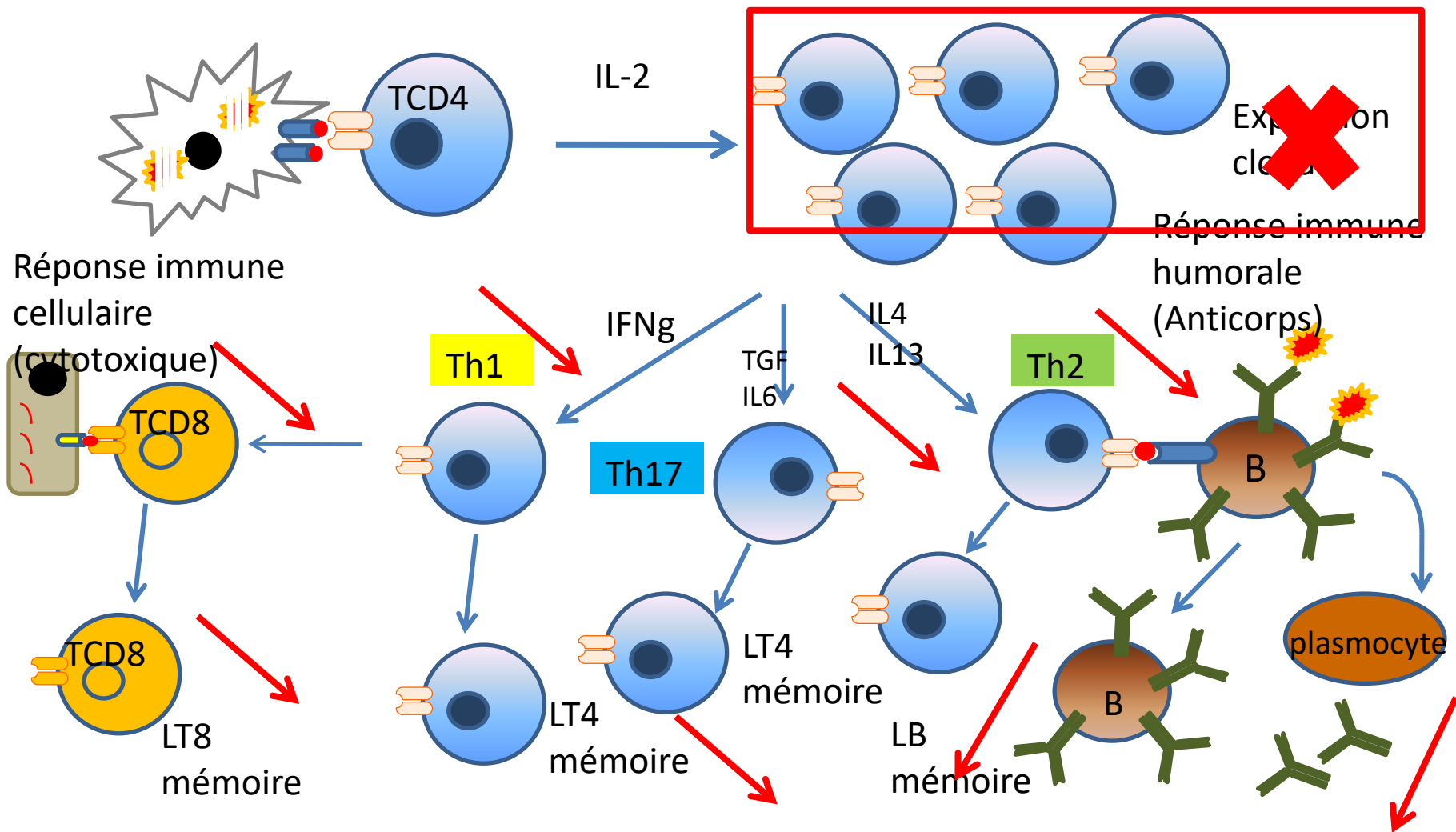
Leflunomide : Inhibition de la dihydro-orotate déshydrogénase d'où blocage de la synthèse des pyrimidines

Méthotrexate: inhibiteur compétitif de la dihydrofolate réductase d'où diminution de la synthèse des bases puriques et pyrimidiques



Diminution de la prolifération cellulaire

Anti-métabolites: risque infectieux

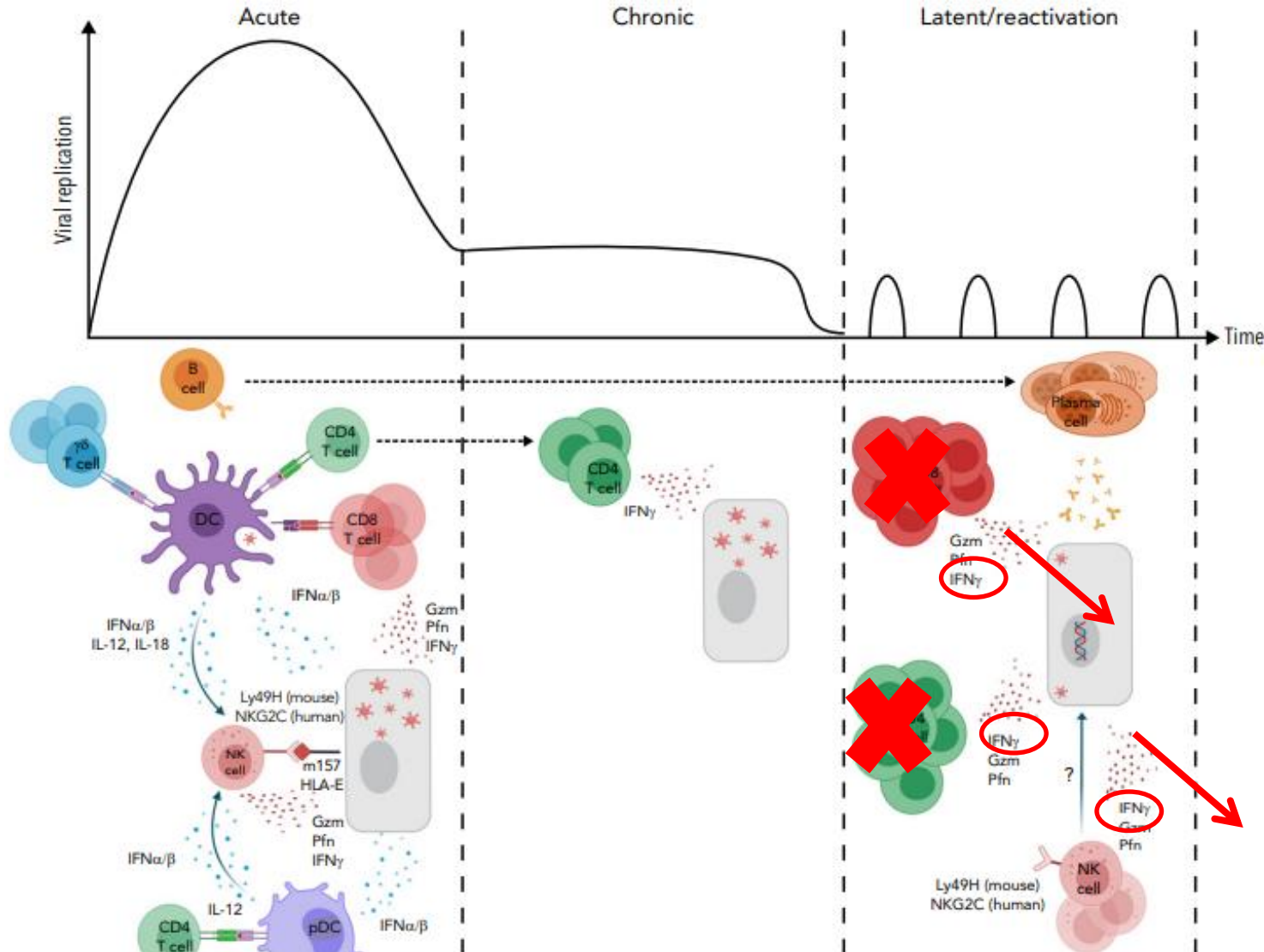


Anti-métabolites: risque infectieux

- Infections virales: CMV+++ (réactivation ou primo-infection), EBV, HSV, VZV
- Infections bactériennes:
Extra-cellulaires (si neutropénie): *Strepto*, *Staph*, ...
Intra-cellulaires: *Listeria*, *Mycobacterium* (plus rare)
- Champignons opportunistes: *Pneumocystis jirovecii* ,
Aspergillus (formes sévères)

Anti-calcineurine/Anti-métabolites et risque infectieux

Exemple: réactivation du cytomegalovirus

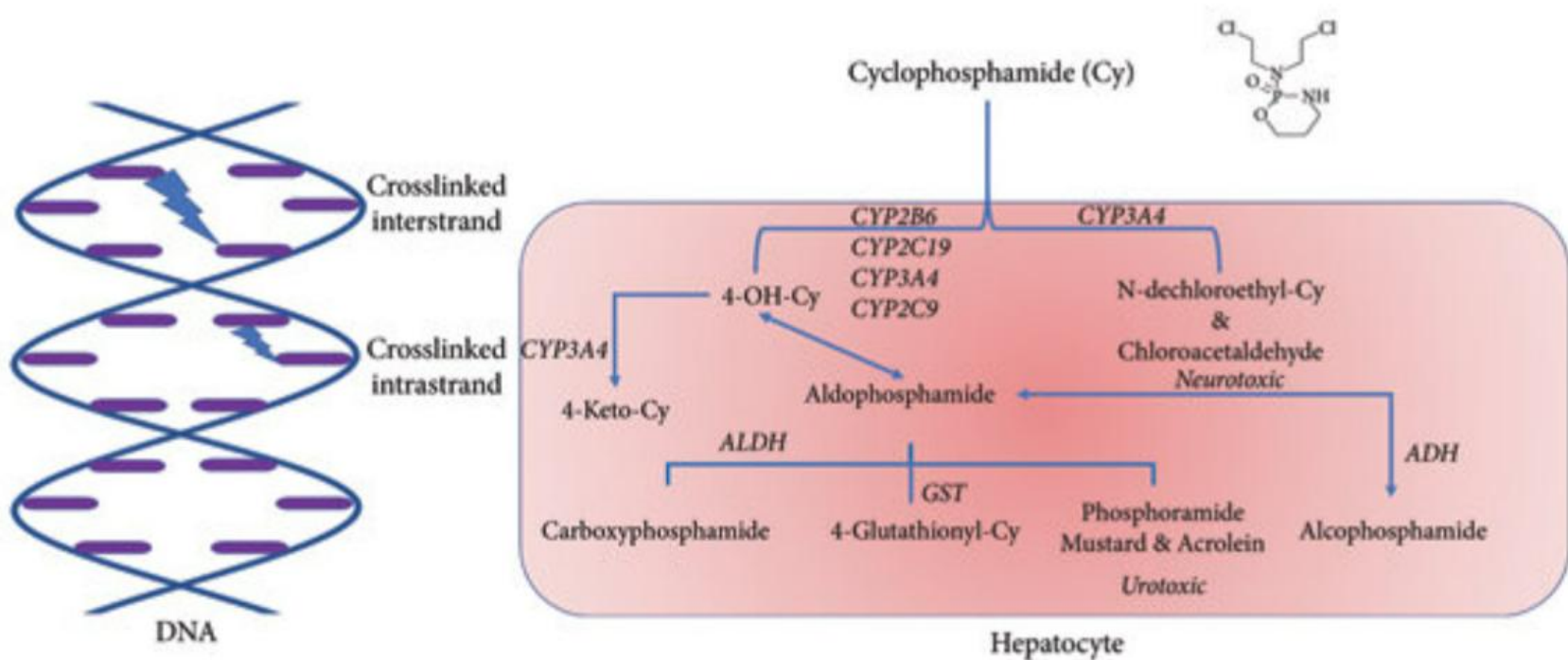


QFT-CMV?

*Degli-Esposti et al,
Blood 2022*

Cyclophosphamide : mode d'action

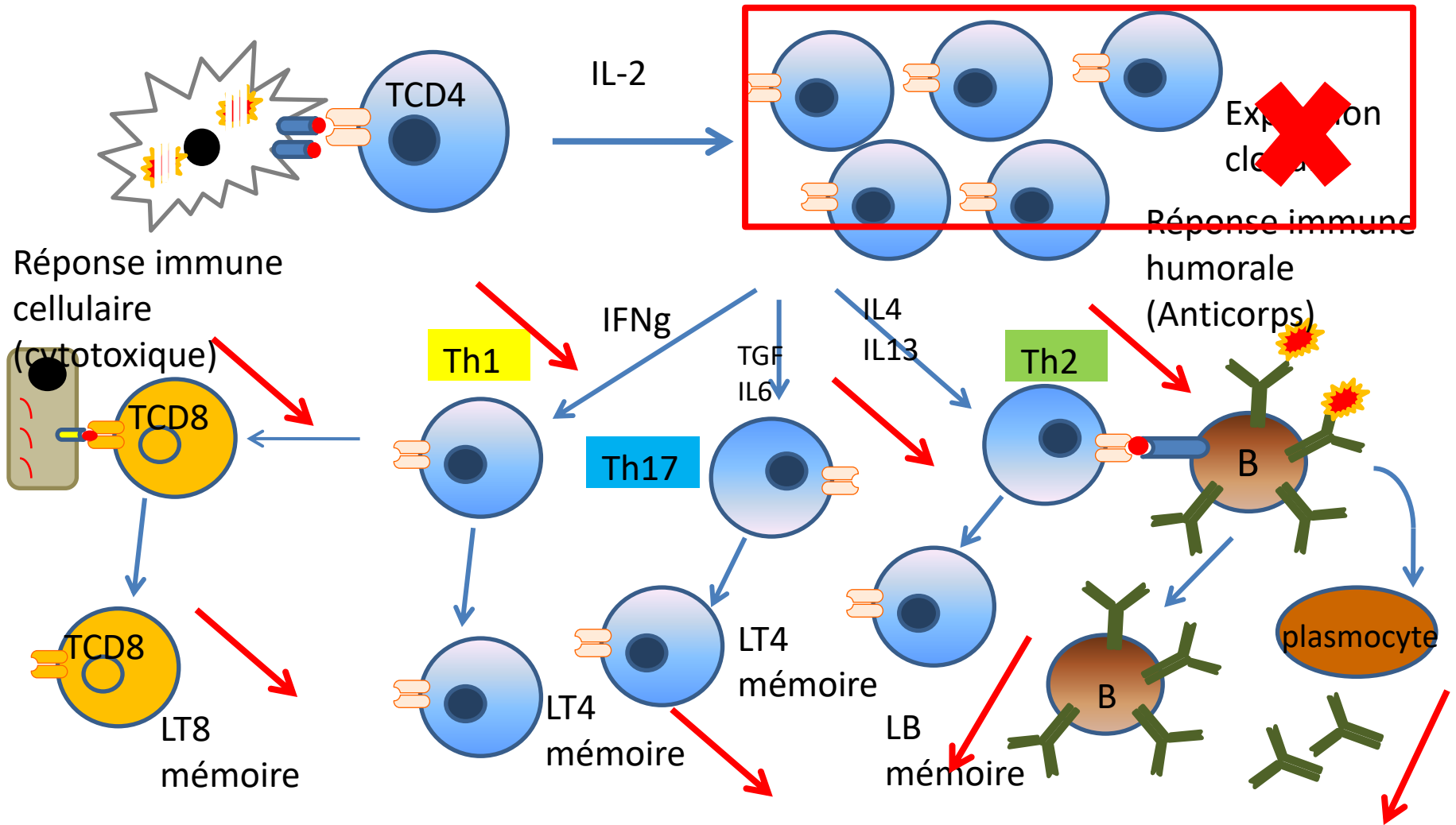
Agent alkylant → destruction de l'ADN



➡ Cytotoxicité sur les cellules à division rapide

PNN+++ / LT et LB

Cyclophosphamide : mode d'action



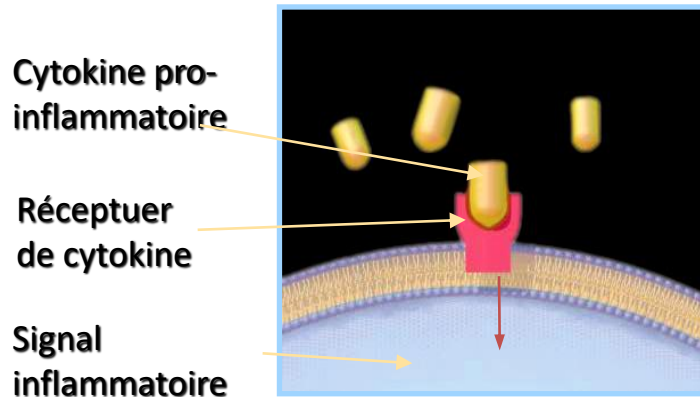
Cyclophosphamide et risque infectieux

- Infections bactériennes (les plus fréquentes): *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus*, ...
- Virales (moins fréquentes): réactivation HSV, VZV, CMV surtout si association à d'autres IS
- Fongiques (formes sévères): *Candida*, *Aspergillus* (si neutropénie prolongée)

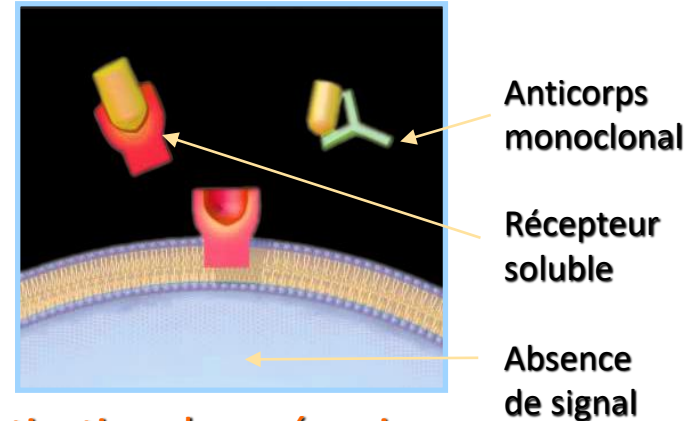
Immunosupresseurs nouveaux

Cytokines : cibles thérapeutiques

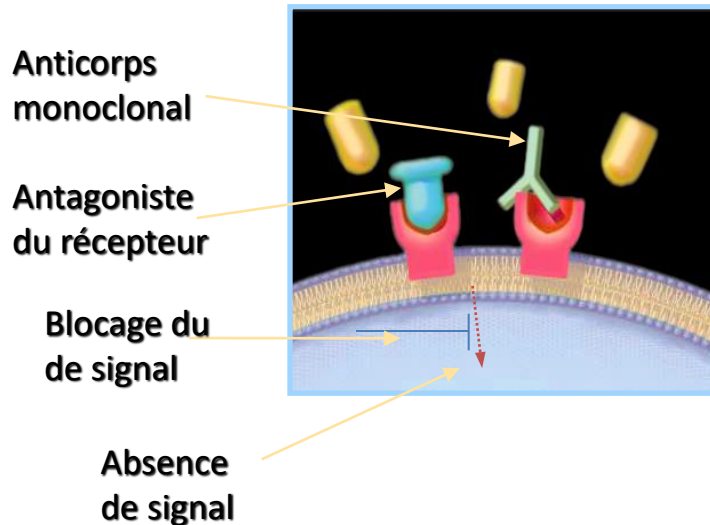
Interaction normale



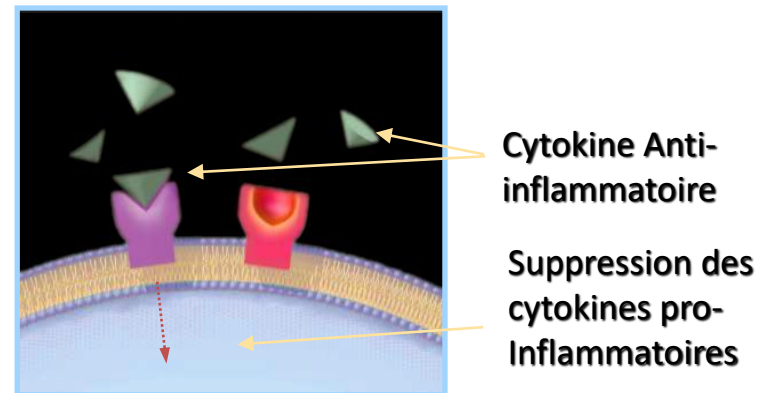
Neutralisation des Cytokines



Blocage du récepteur



Activation des mécanismes anti-inflammatoires



TNF: Tumor Necrosis Factor

Nomenclature: TNF α = cachectine

TNF β = lymphotoxine

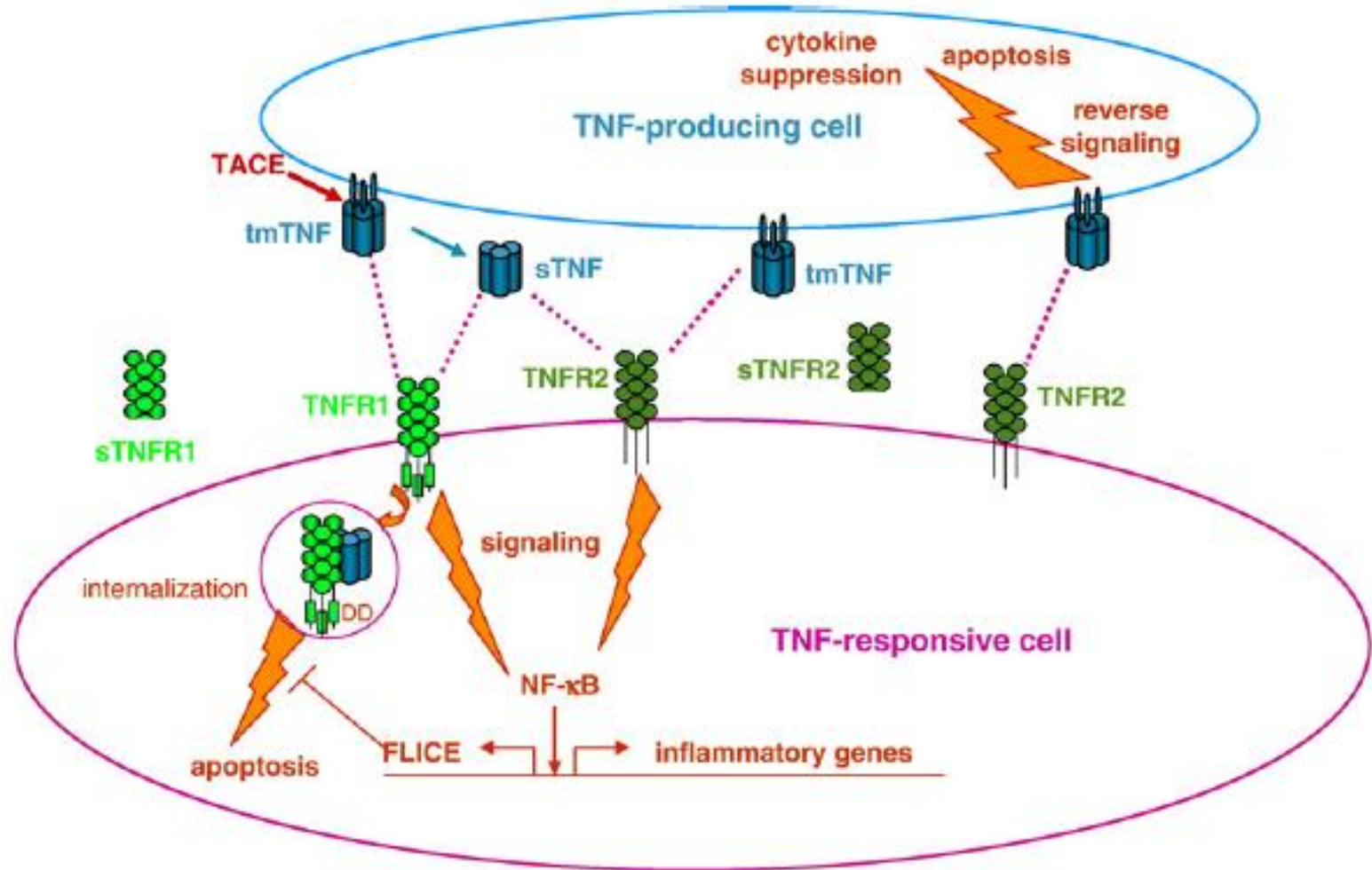
Structure: molécule trimérique

Synthèse: Formes soluble et membranaire

Produit par monocytes, macrophages, lymphocytes,
fibroblastes,...

Action sur récepteurs

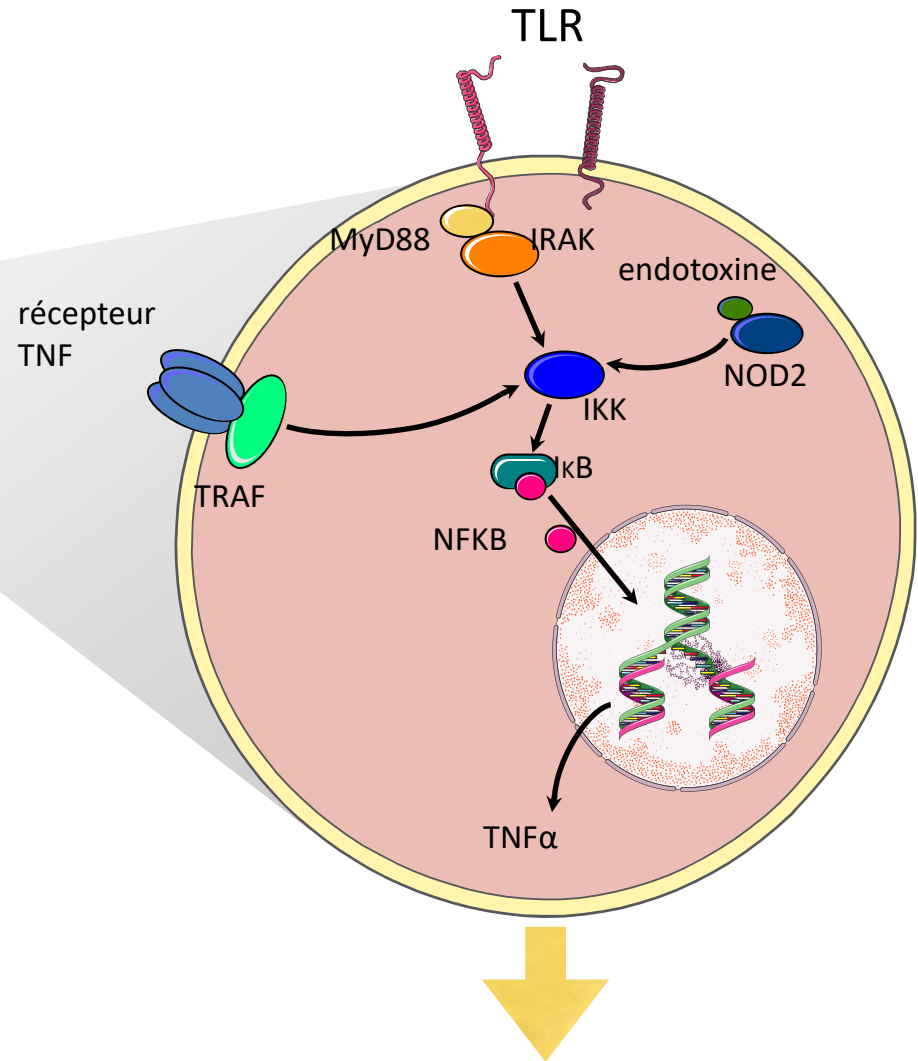
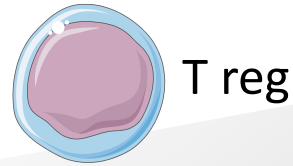
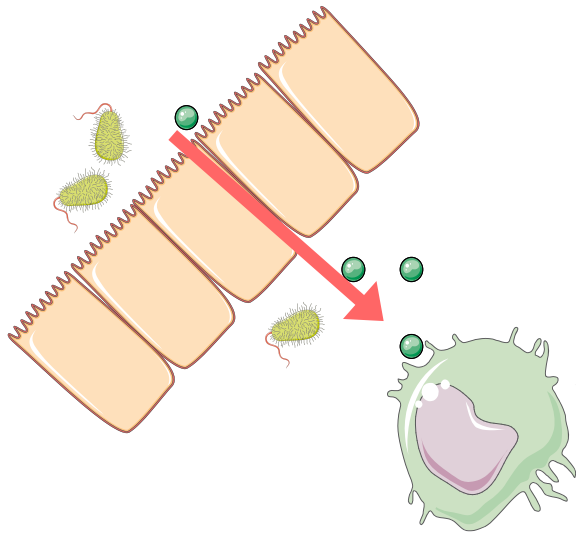
TNF et Récepteurs



Activités biologiques du TNF

- **Lyse des cellules tumorales**
- **Actions pro-inflammatoires**
 - activation macrophagique et lymphocytaire
 - attraction des cellules inflammatoires au site de 'agression**
 - augmentation de la synthèse de l'L1, IL6, IL18**
- **Activité cachéctisante: effets métaboliques (lipolyse, glycogénolyse, résorption osseuse)**

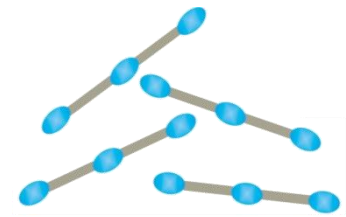
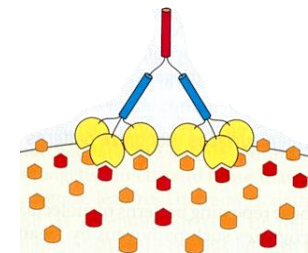
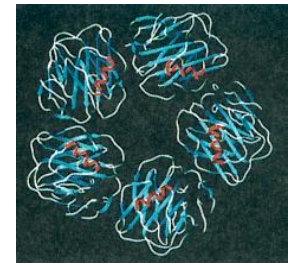
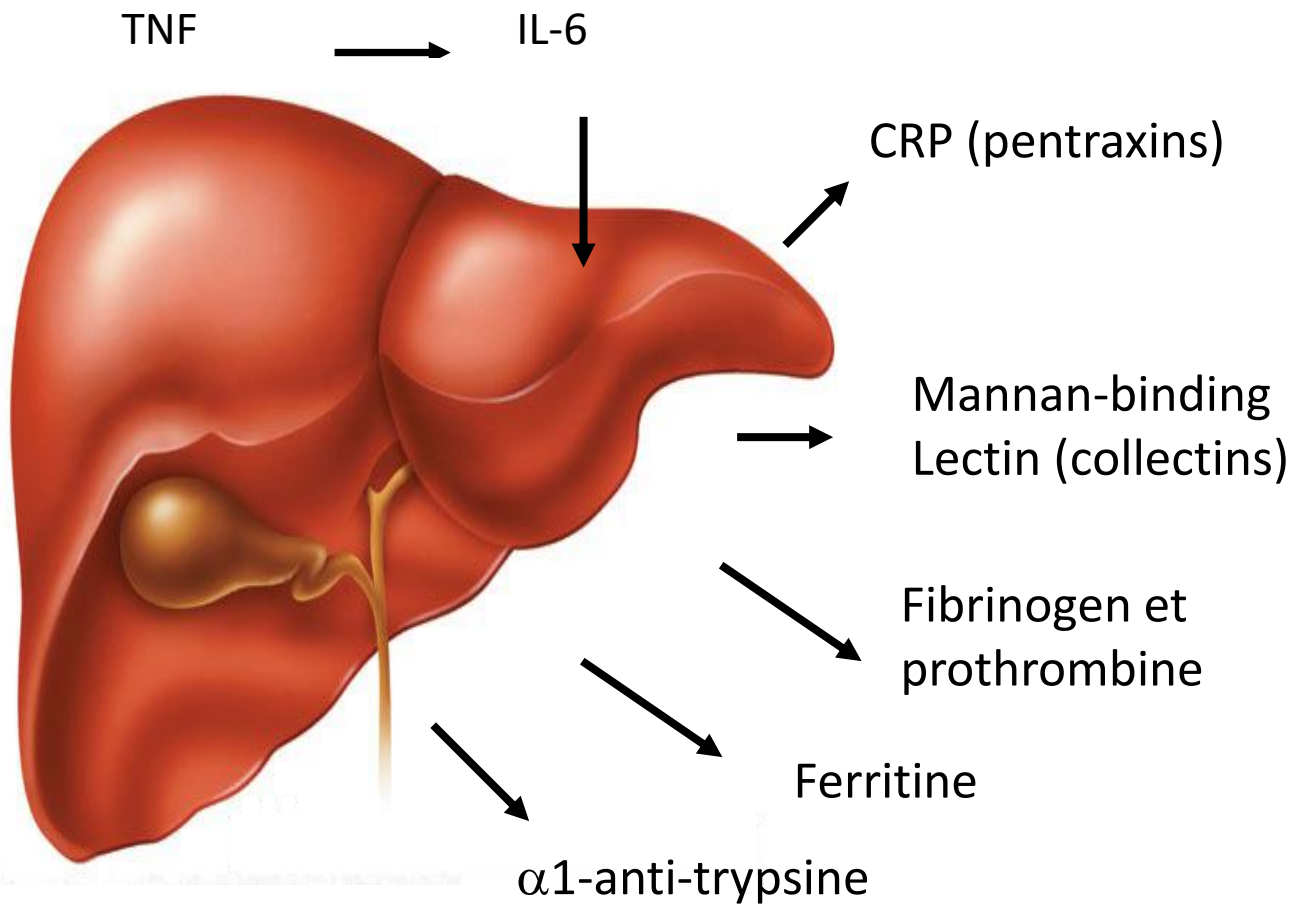
TNF et réponse immune innée



- Reconnaissance des LPS bactériens par les récepteurs TOLL
- Réaction inflammatoire TNF dépendante = première ligne de défense contre les infections

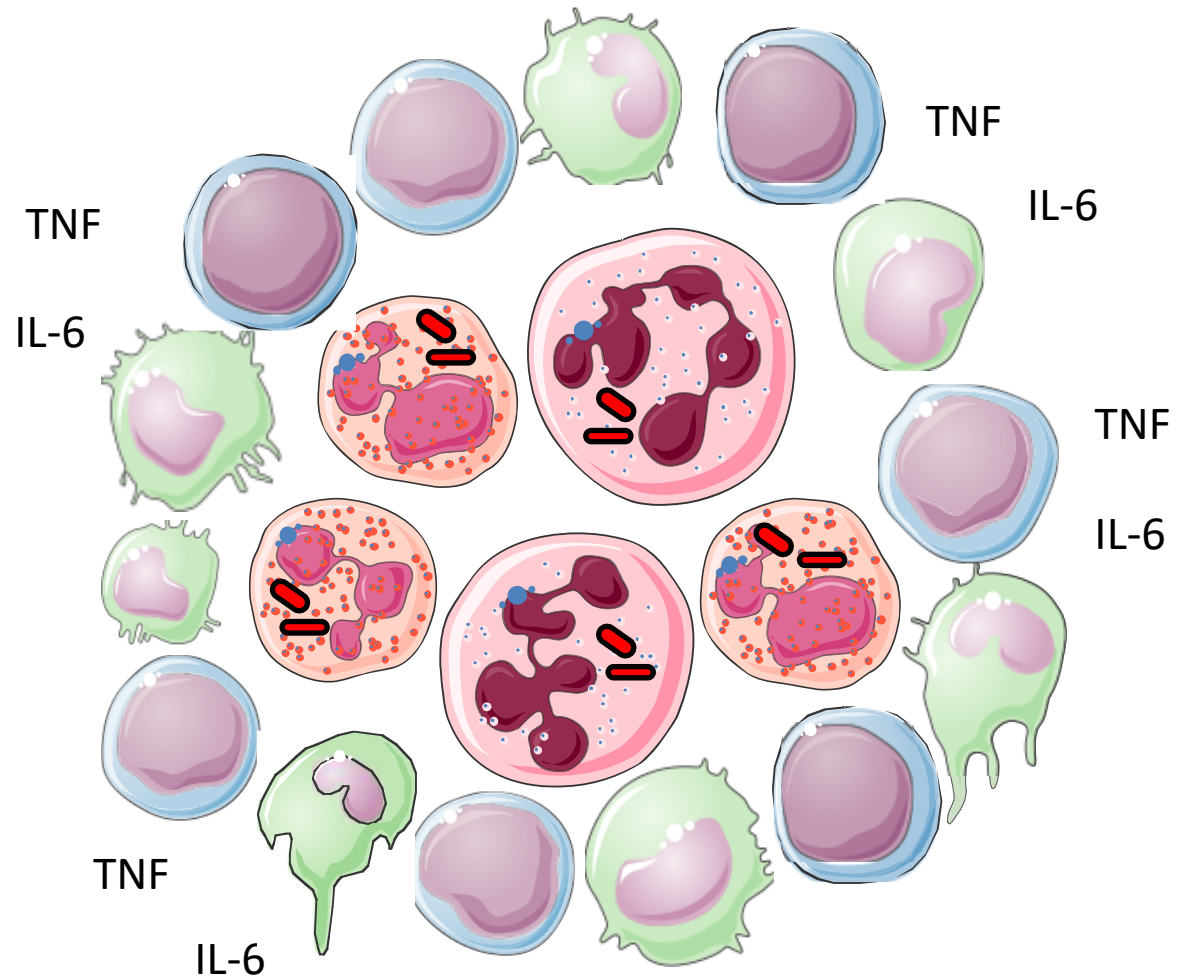
Médiateurs de l'inflammation : cytokines, PGE₂, NOsynthase...

TNF et réponse inflammatoire



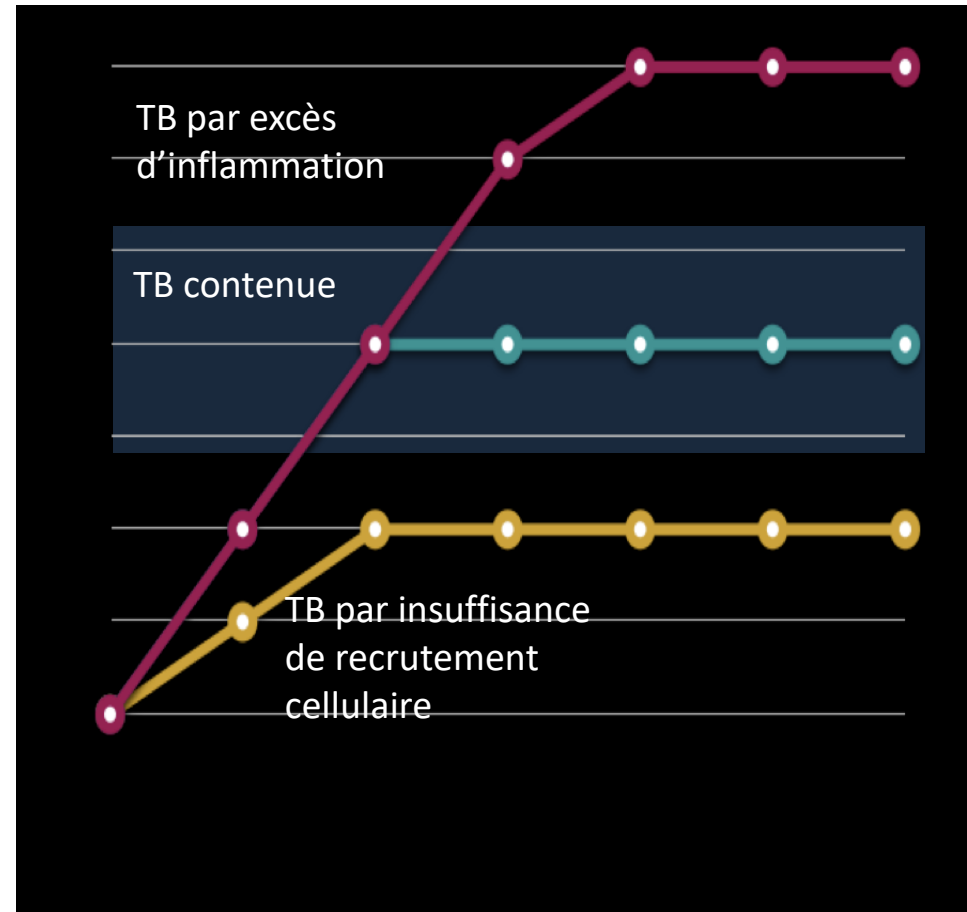
TNF et infections granulomateuses

- Activation de la bactéricidie des macrophages
- Circonscriit la réaction inflammatoire
- Barrière à la dissémination du BK
- Activation des LTh1: sécrétion d'IFN γ +++

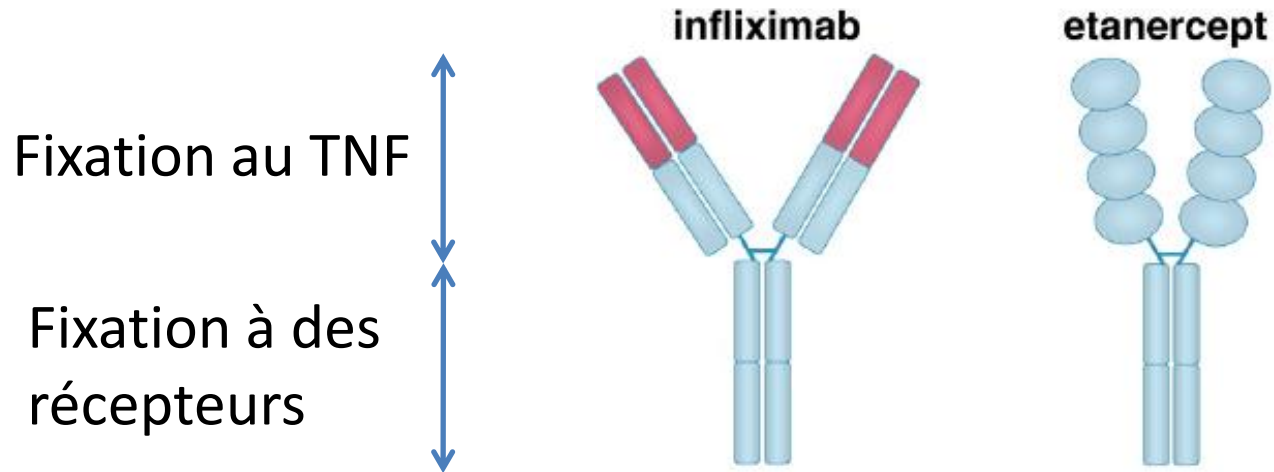


TNF et tuberculose

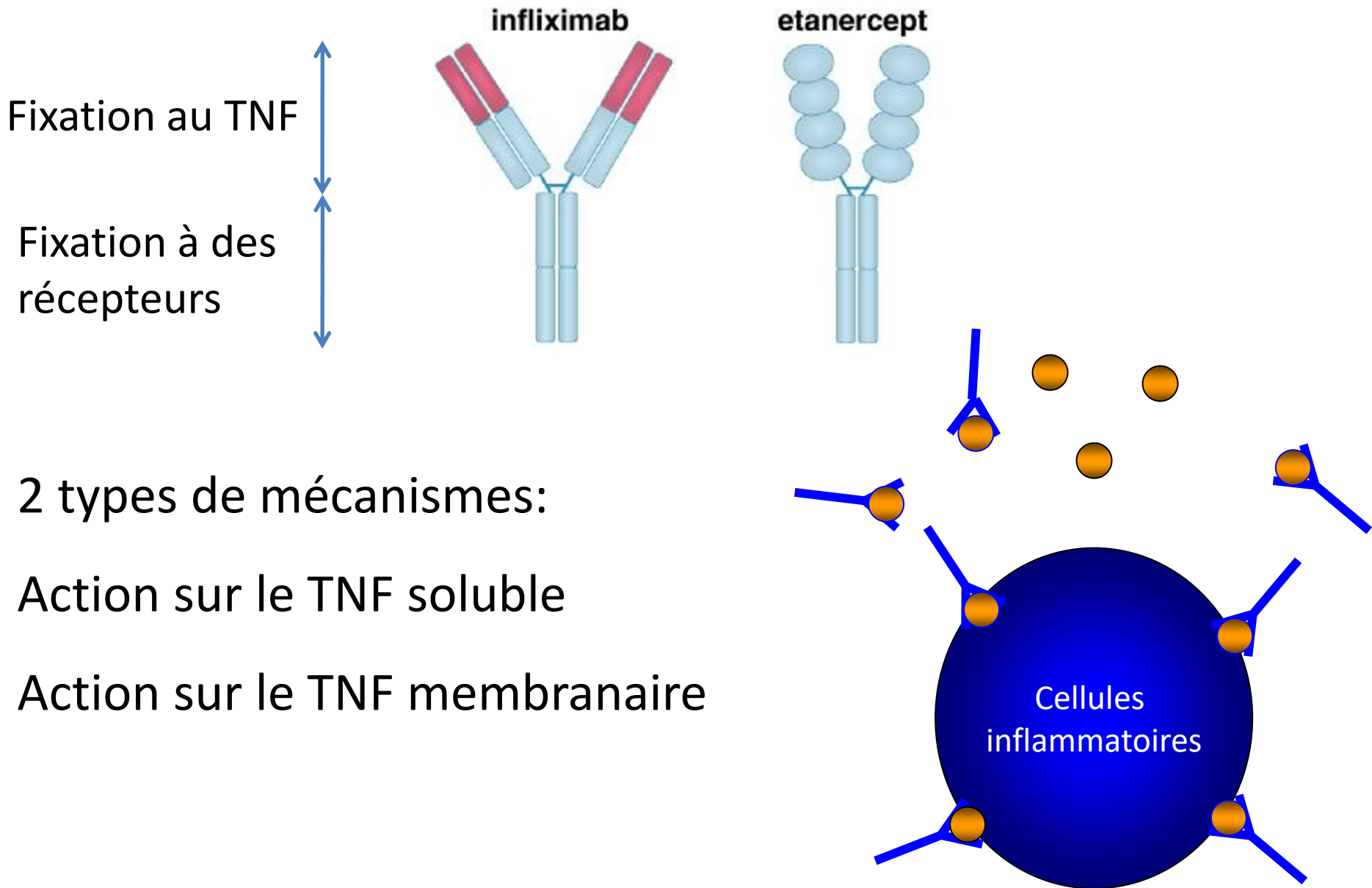
- une réponse T excessive conduit à des lésions tissulaires et à une tuberculose maladie
- Une réponse T intermédiaire permet de contenir le BK
- une réponse T insuffisante aboutit à la diffusion de l'infection



Anti-TNF: mode d'action



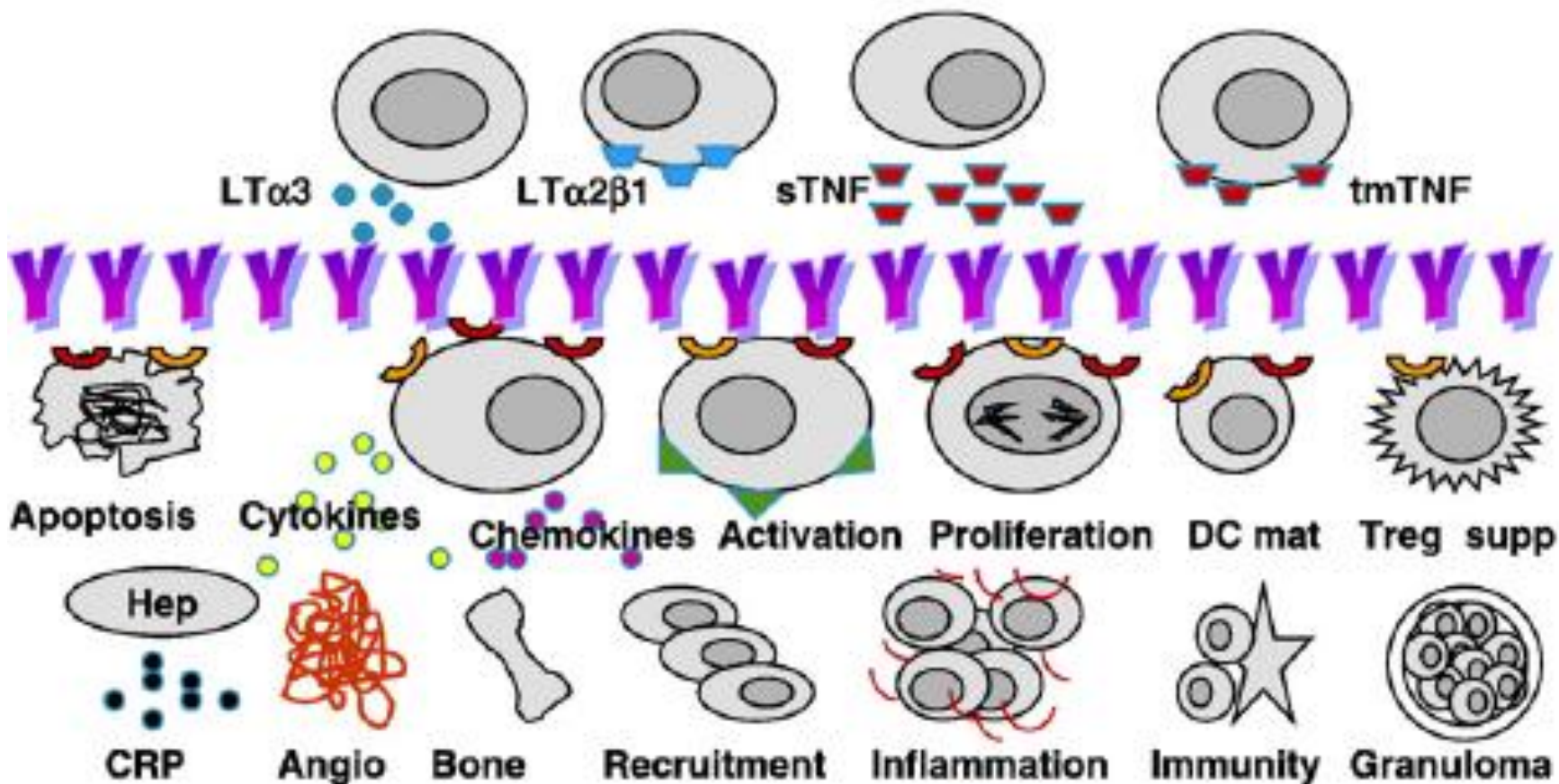
Anti-TNF: mode d'action



Anti-TNF: mode d'action

Action sur le TNF soluble : Neutralisation

Blocage des mécanismes via TNFR

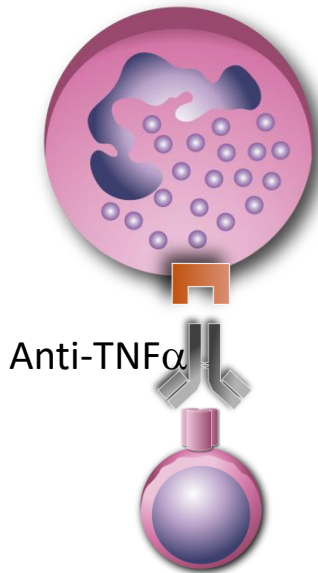


Anti-TNF: mode d'action

Action sur le TNF membranaire: Lyse cellulaire

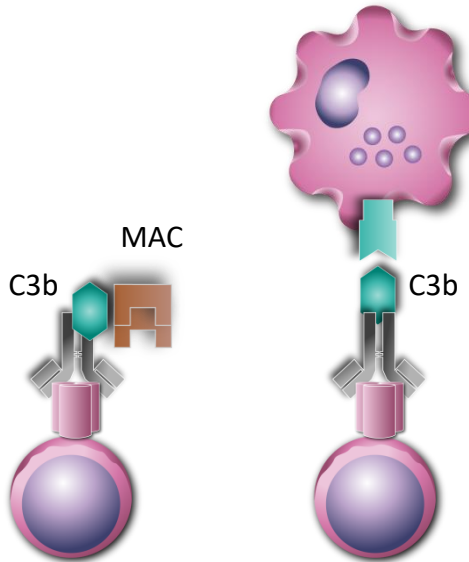
Cytotoxicité cellulaire
dépendante des anticorps :
ADCC

NK cells
Neutrophils
Macrophages

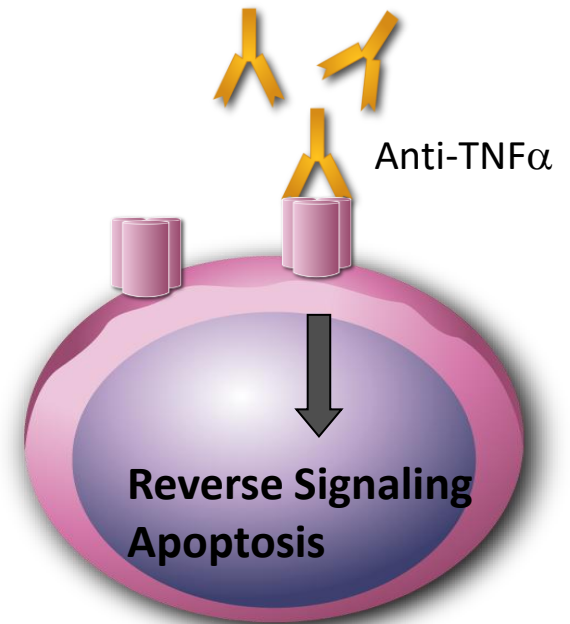


Cytotoxicité cellulaire
dépendante du complément

Neutrophils
Eosinophils
Macrophages



Apoptose par reverse signaling

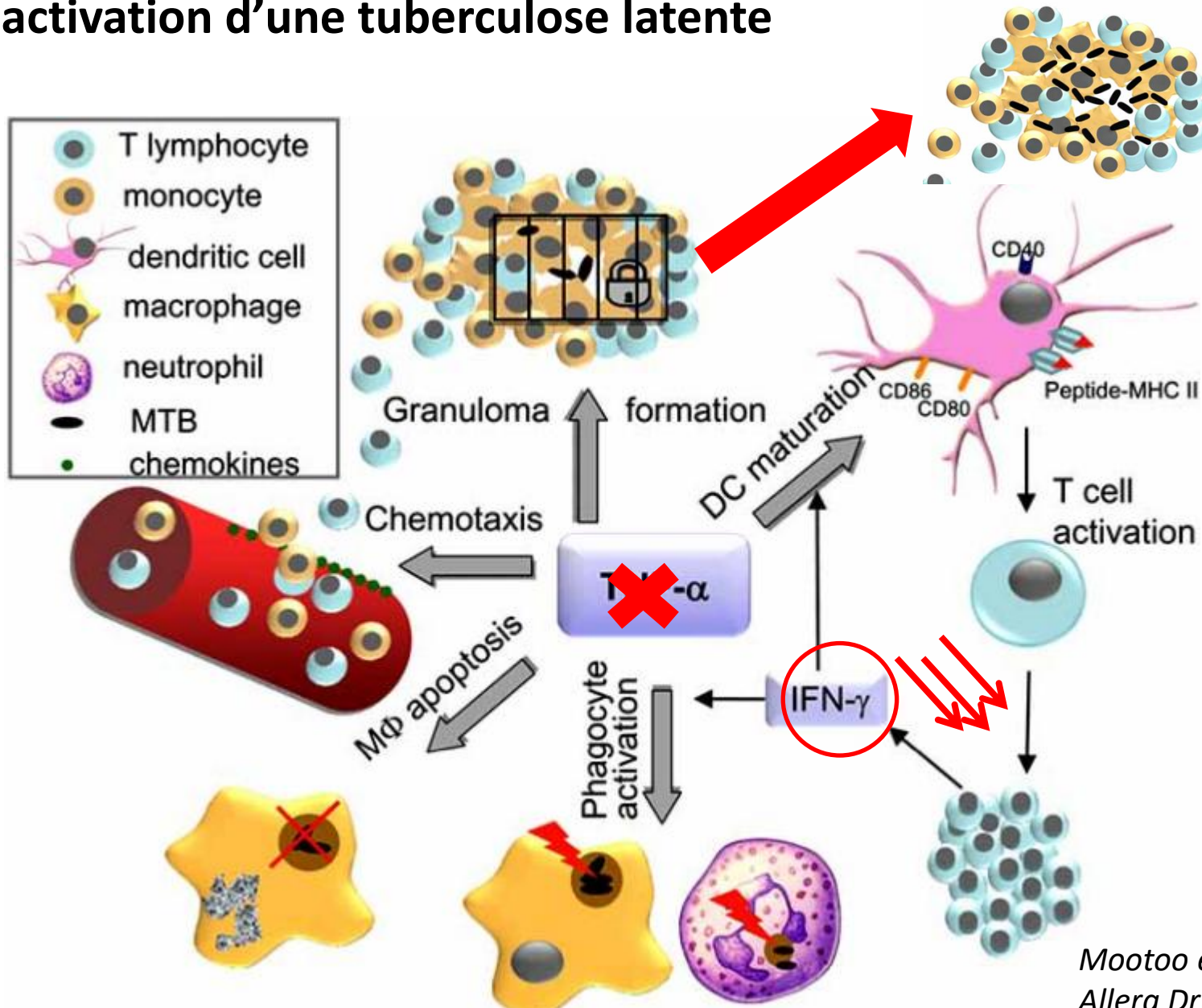


Anti-TNF et risque infectieux

- Infections bactériennes intra-cellulaires: *Mycobacterium tuberculosis* +++, *Listeria monocytogenes*, *Salmonella* (formes disséminées)
- Infections fongiques opportunistes: *Pneumocystis jirovecii* (surtout si association corticoïdes), *Histoplasma*, ...
- Infections virales: réactivation VZV (zona), HBV (plus rare mais possible), CMV (surtout si IS combinés)

Anti-TNF et risque infectieux

Réactivation d'une tuberculose latente



Interleukine 6

Structure: molécule monomérique

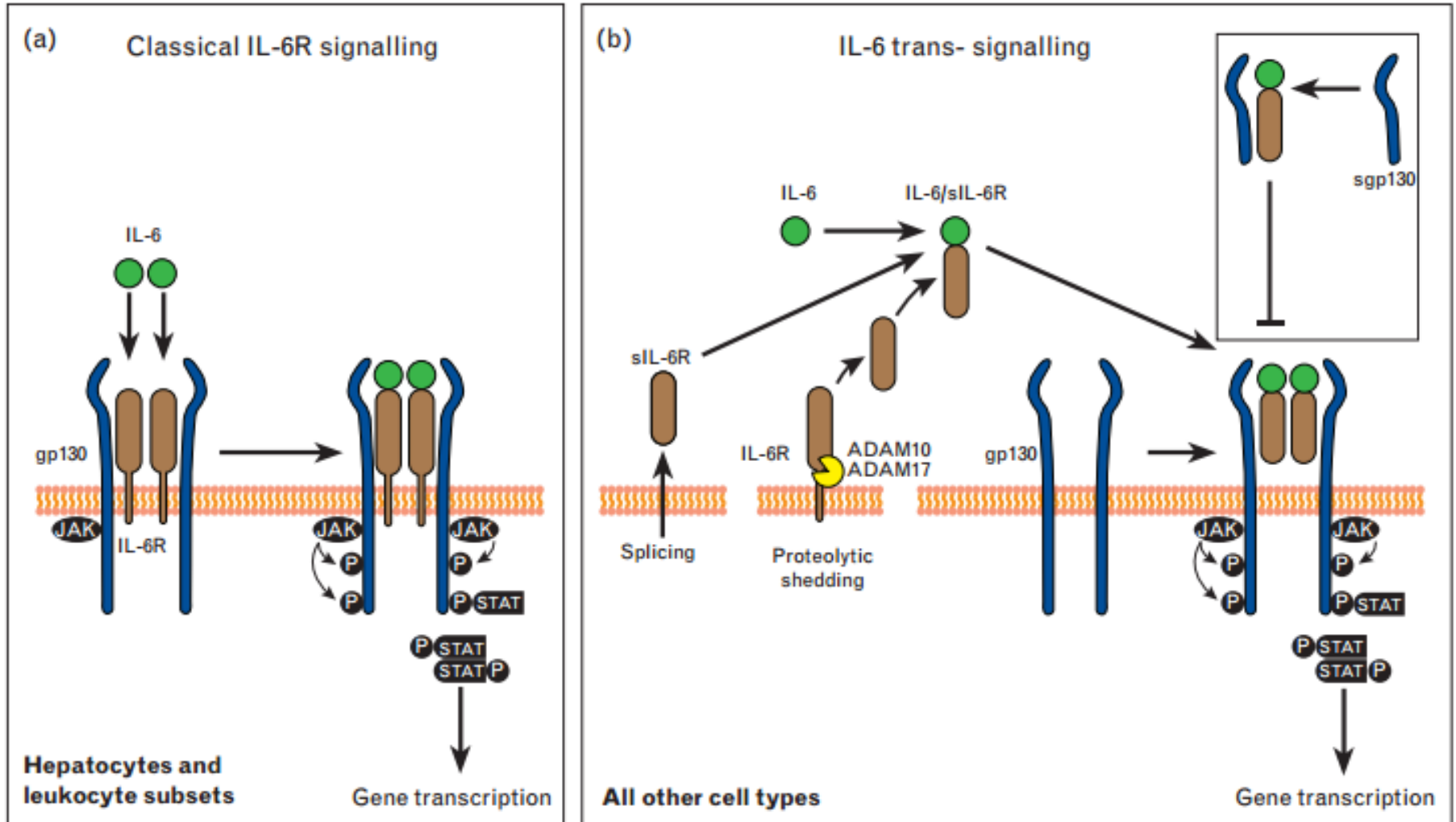
Synthèse: Formes soluble qui peut se retrouver dans la circulation générale

Produite par: macrophages, LT, LB, NK, fibroblastes, certaines cellules tumorales

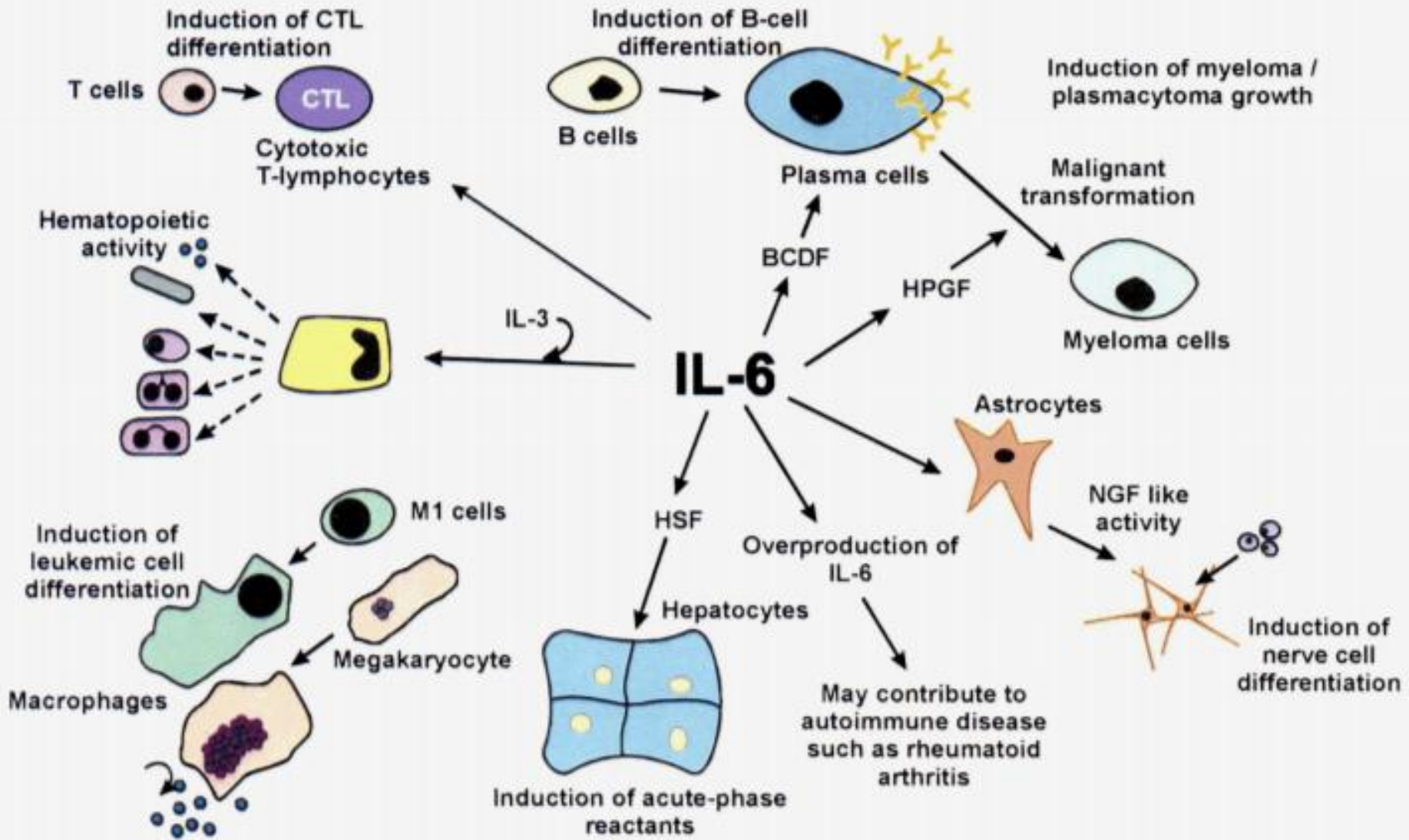
Agit localement ou à distance

Action sur un récepteur

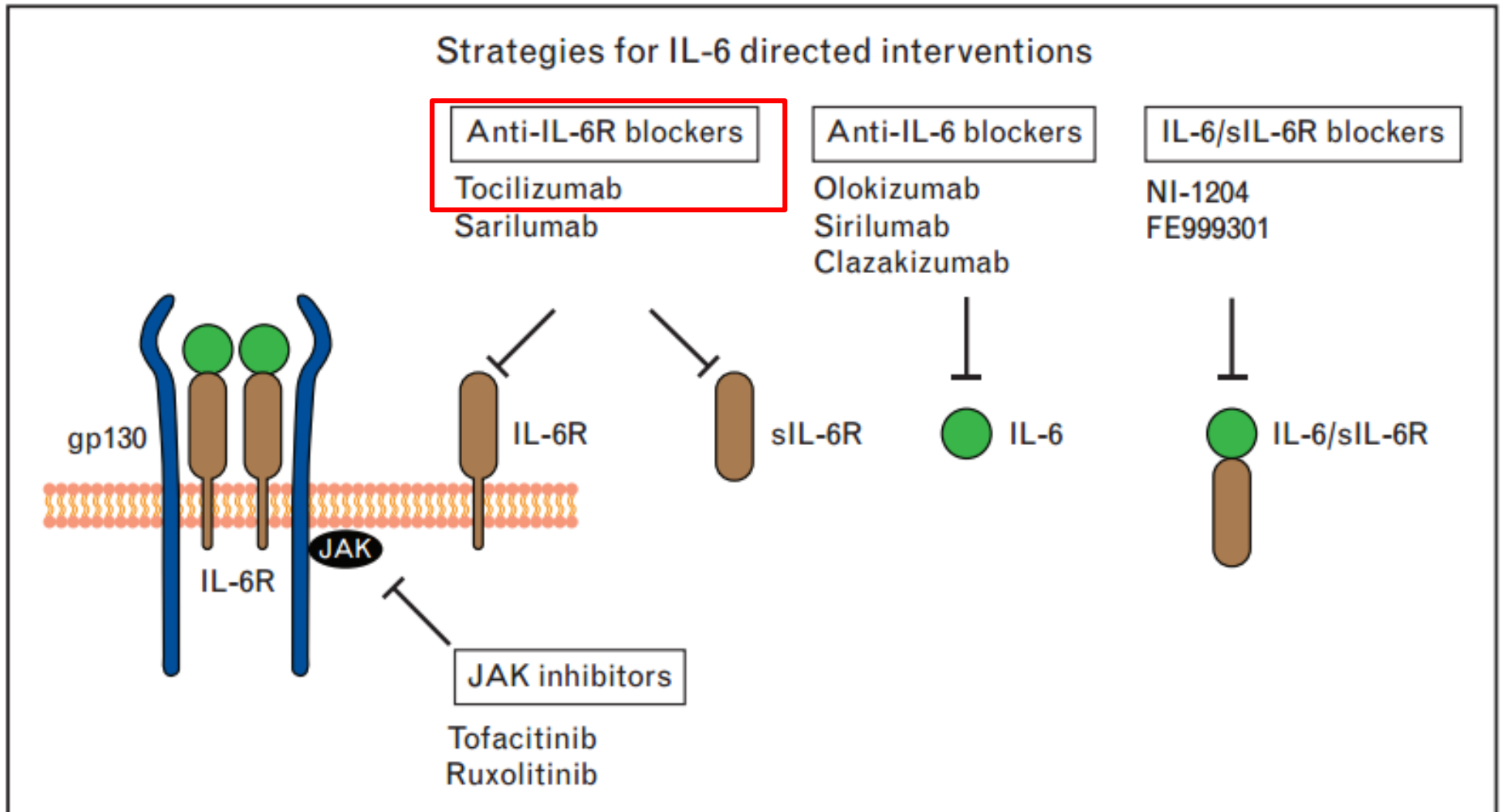
Récepteur de l'IL6



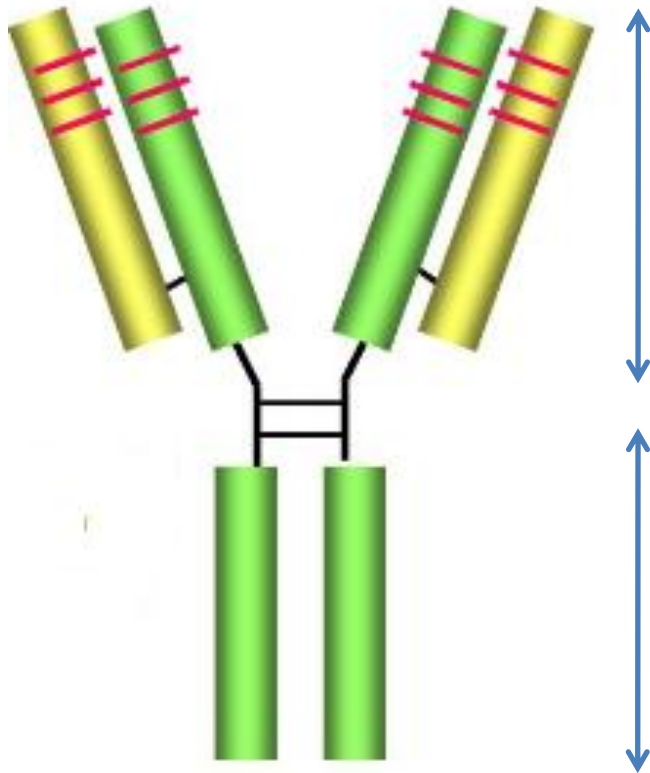
Activités biologiques de l'IL6



IL6: cible thérapeutique



Anti-IL6-R: Mode d'action



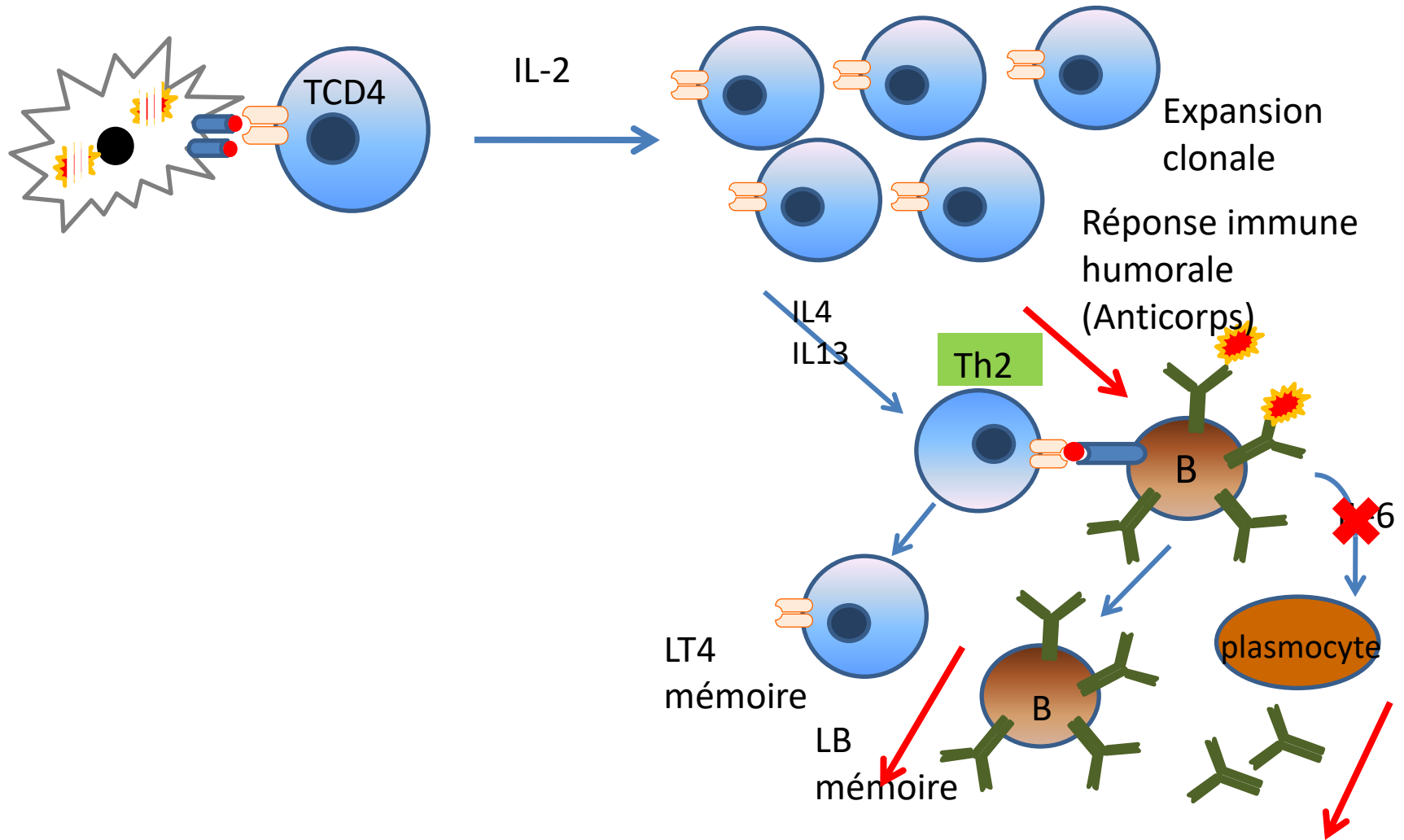
Fixation au récepteur de l'IL6 soluble et membranaire



Neutralisation

Fixation à des récepteurs cellulaires (actions mal connues)

Anti-IL6-R et risque infectieux



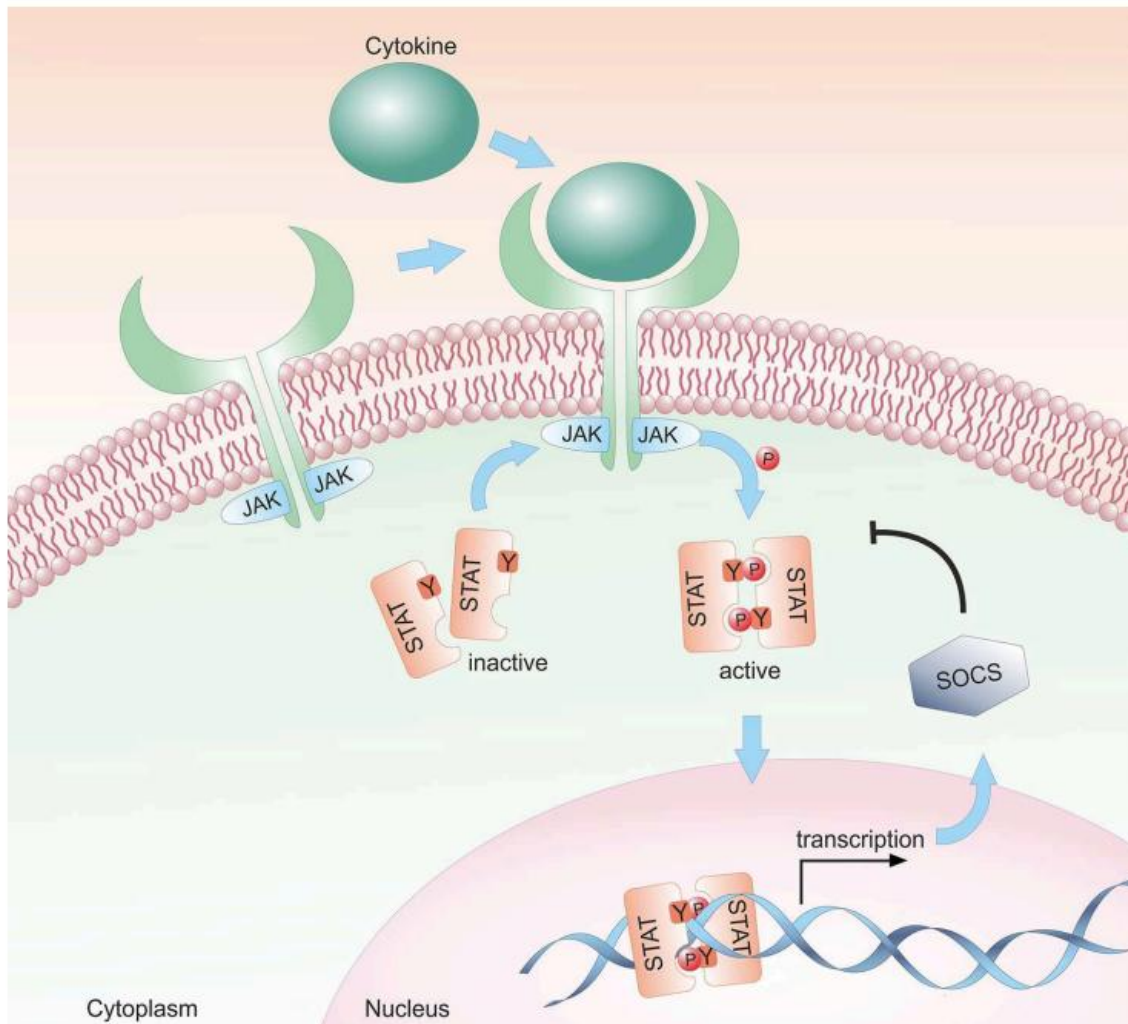
Anti-IL6-R et risque infectieux

- Infections bactériennes extra-cellulaires: les plus fréquentes
- Infections fongiques opportunistes: plus rares:
Pneumocystis jirovecii, Listeria, ...
- Infections virales: réactivation possible mais moins marquée que les autres IS

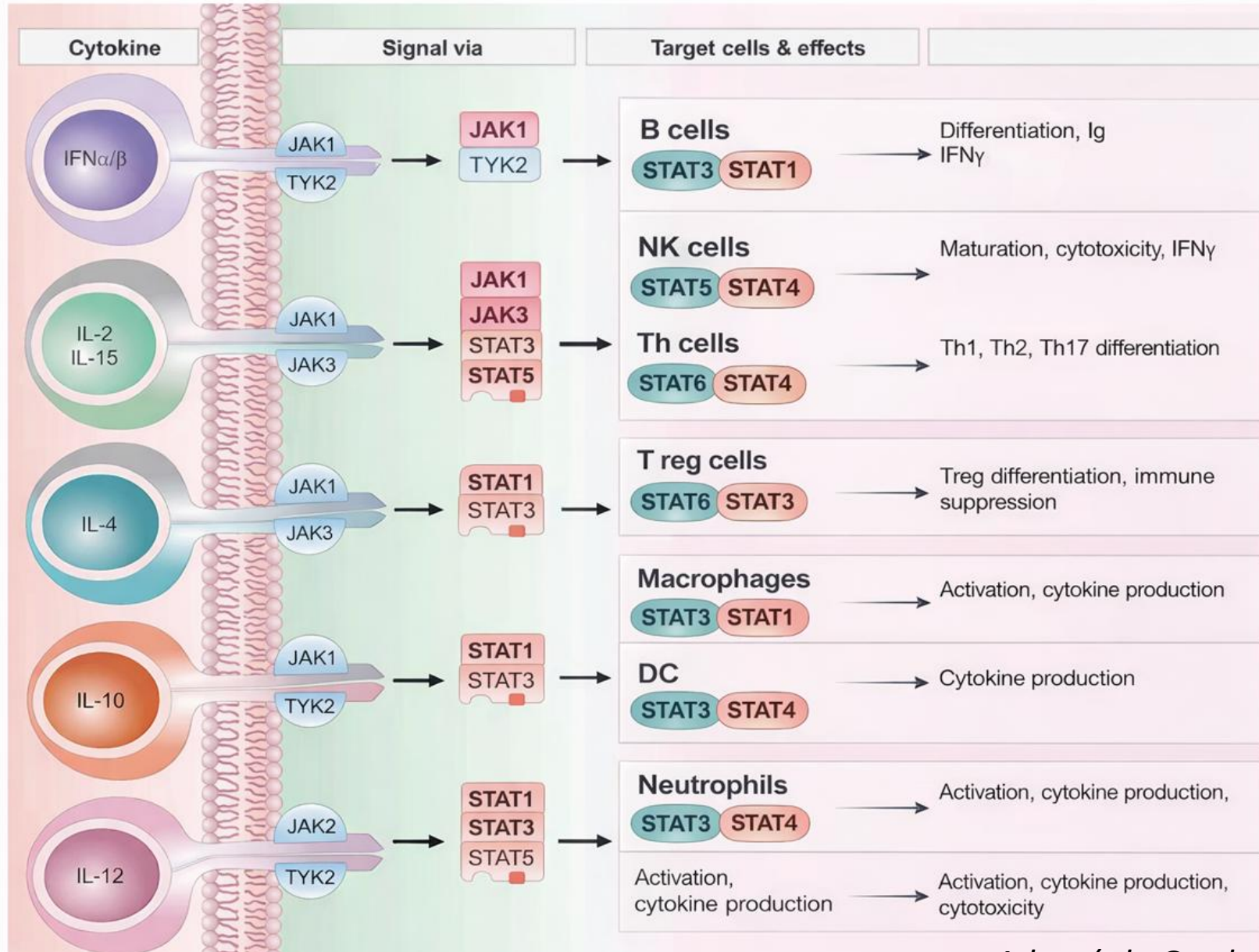
Janus Kinases: JAK

Tyrosine kinase (JAK) : JAK1, JAK2, JAK3 et TYK2

Associés à des récepteurs cellulaires des cytokines

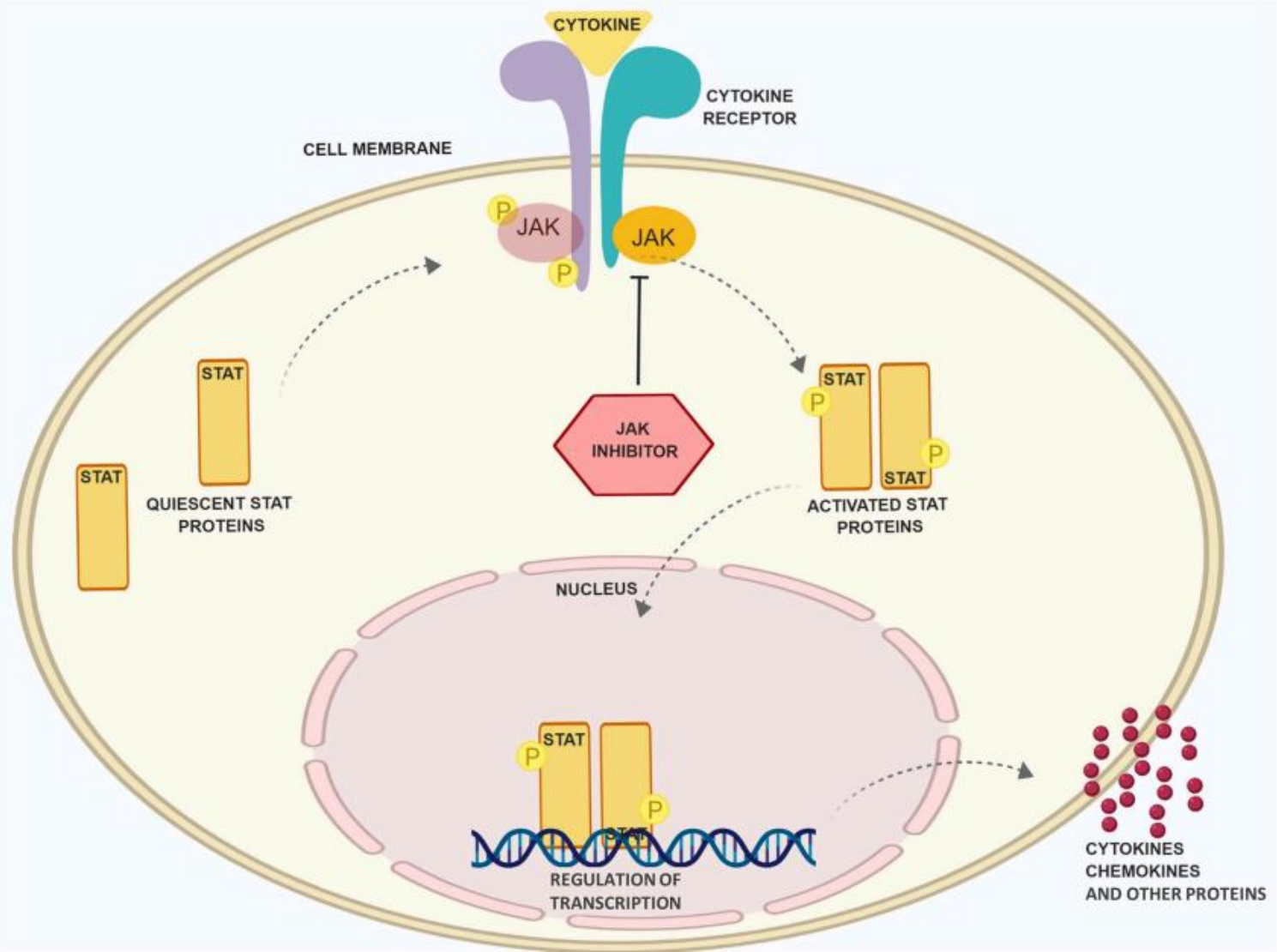


Janus Kinases: JAK



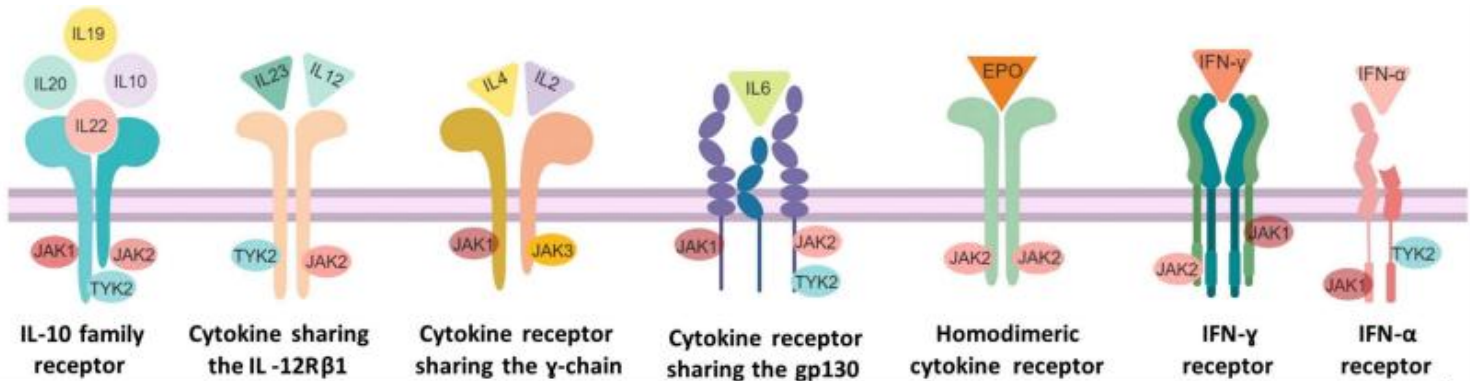
*Adapté de Gotthardt et al,
Front Immunol 2019*

Anti-JAK: mode d'action



Anti-JAK: mode d'action

Tofacitinib: inhibe la phosphorylation et l'activation de JAK1/JAK3



JAK1 JAK3 INHIBITORS
 tofacitinib
 ATI-501
 ATI-502

+

-

+

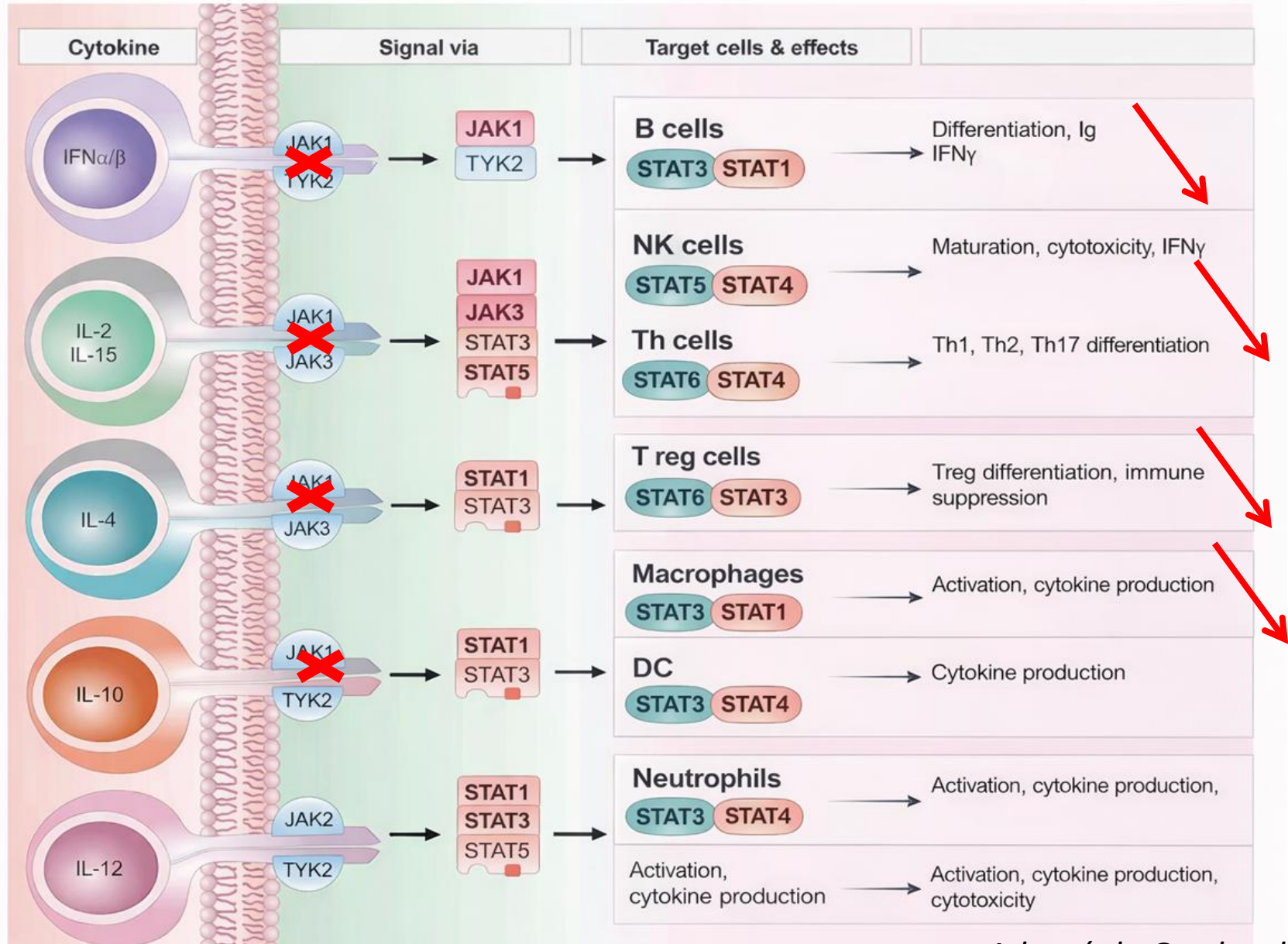
+

-

+

+

Anti-JAK : mode d'action



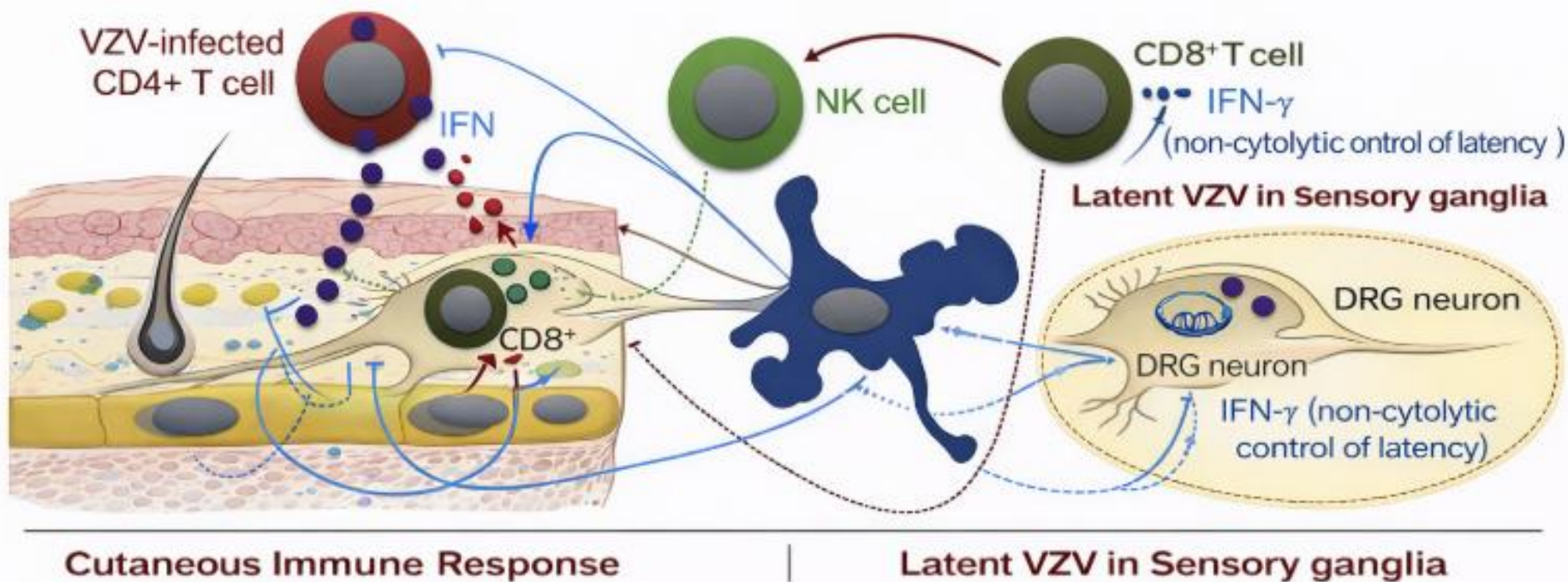
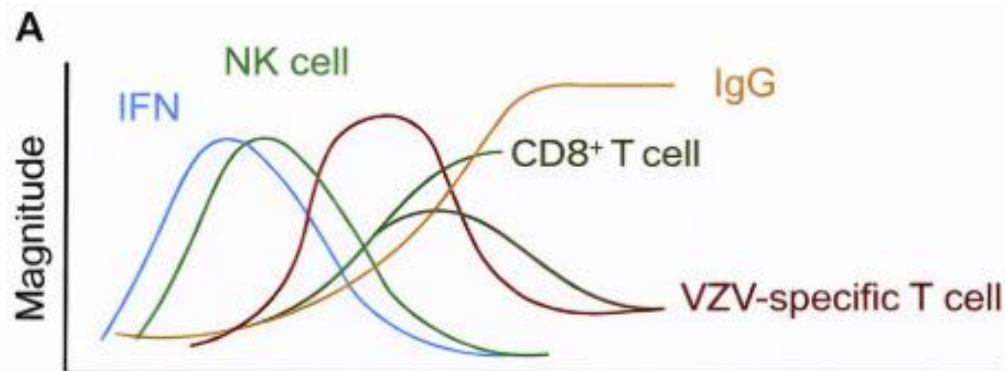
Adapté de Gotthardt et al,
Front Immunol 2019

Anti-JAK et risque infectieux

- Infections virales: zona+++, HVB
- Infections bactériennes: réactivation de la tuberculose
- Infections fongiques opportunistes: possibles si association à d'autres IS (KK++)

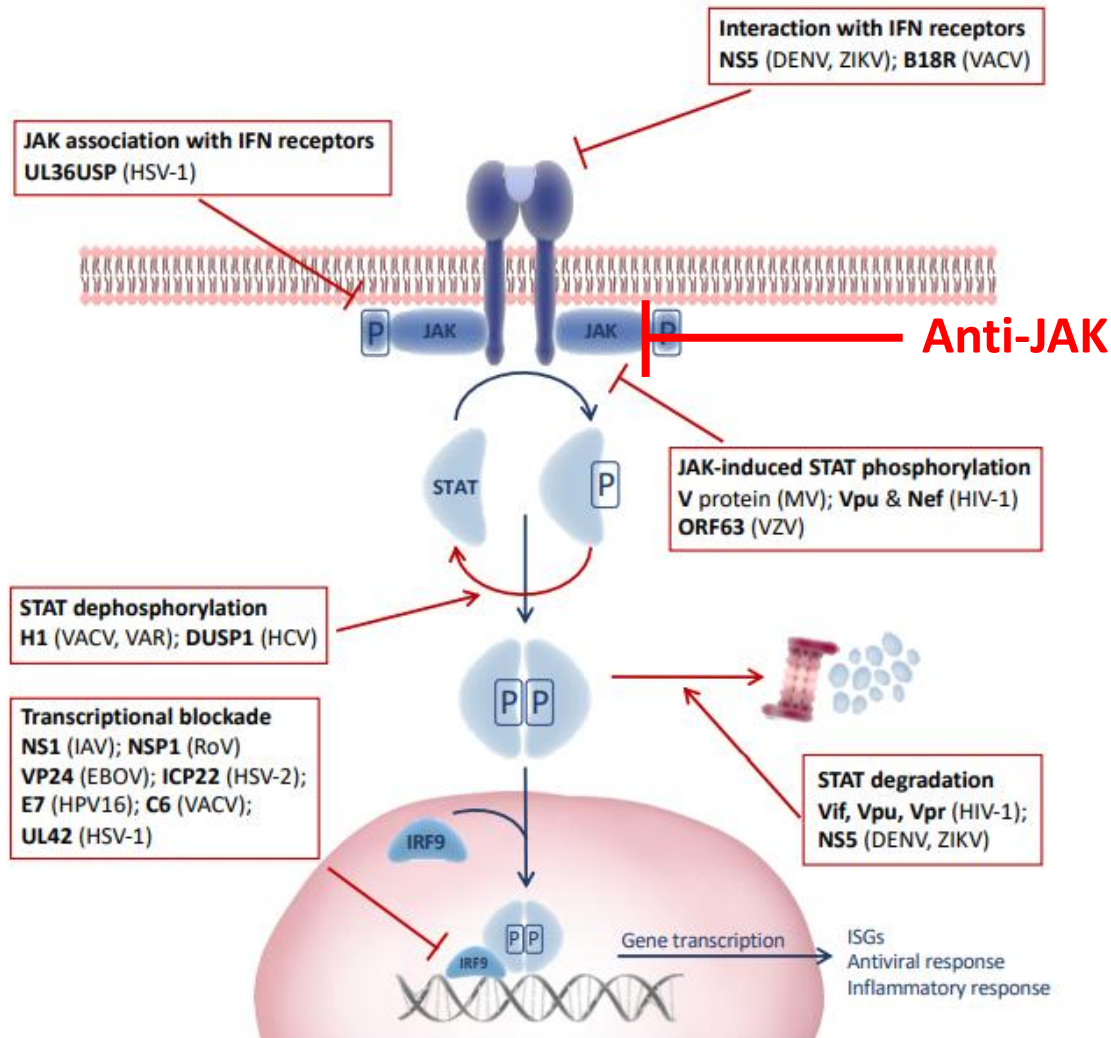
Anti-JAK et risque infectieux

Exemple: réactivation du virus Varicelle-Zona (VZV)

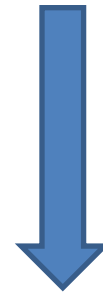


Anti-JAK et risque infectieux

Exemple: réactivation du virus Varicelle-Zona (VZV)



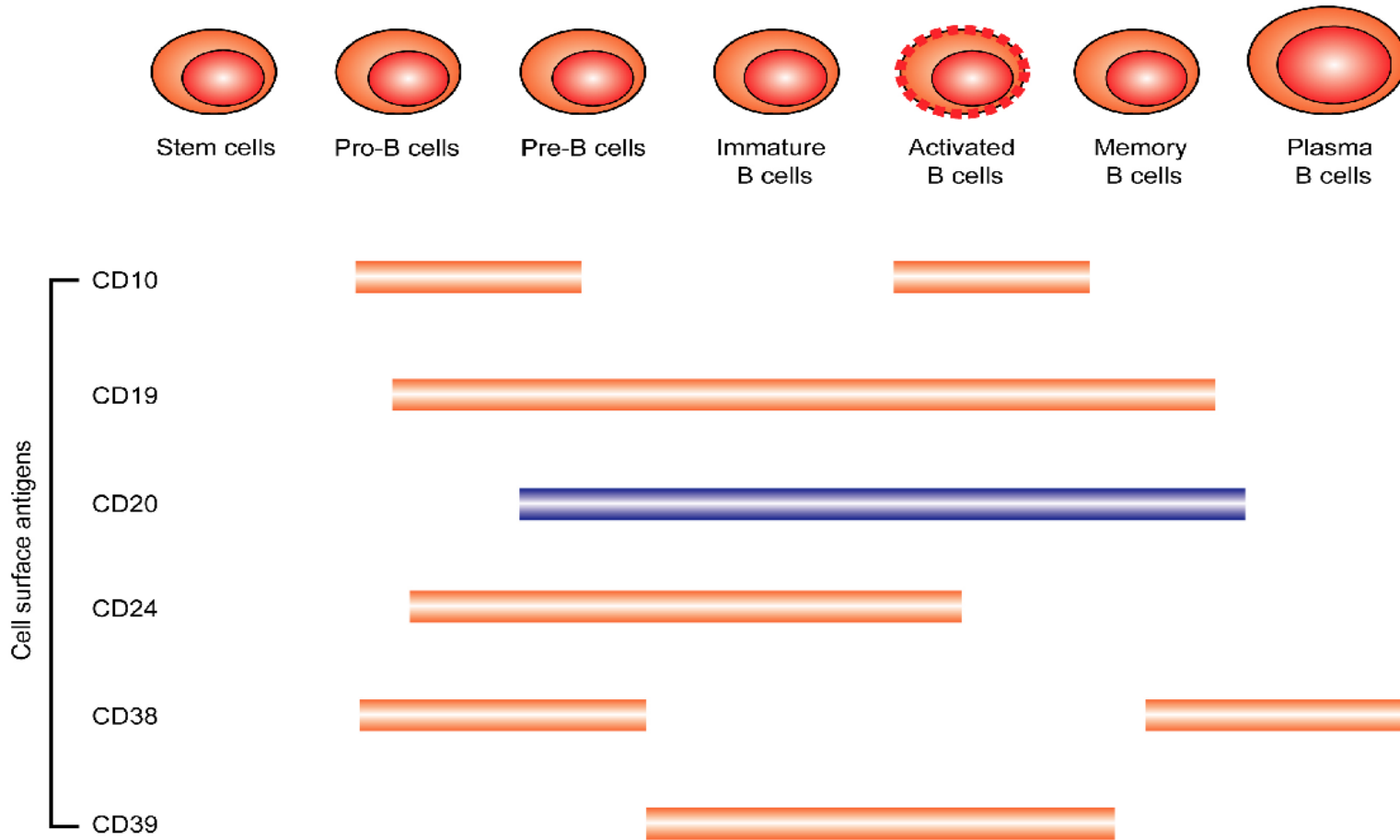
Accentuer les
mécanismes
d'échappement



Réactivation

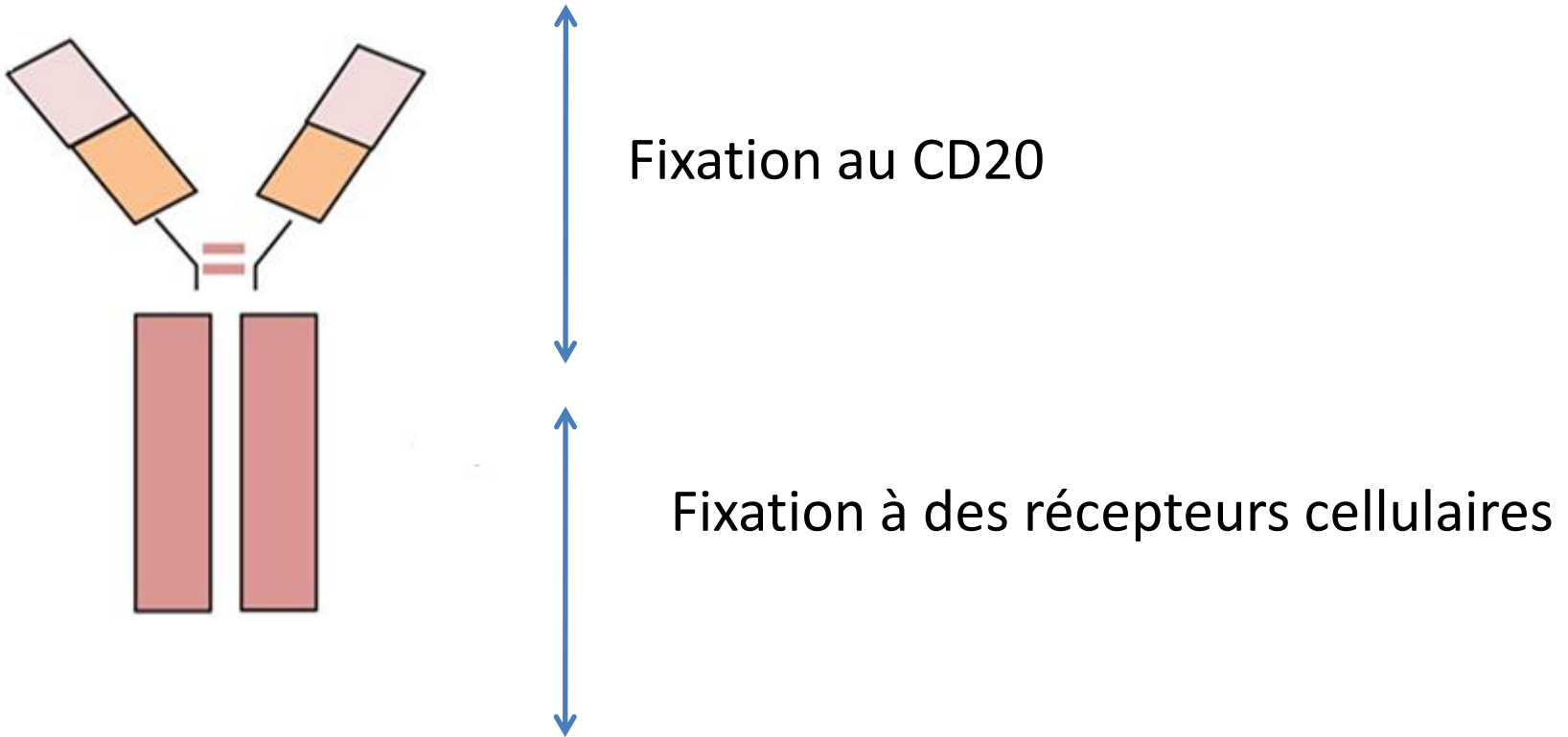
Anti-CD20: Mode d'action

CD20: molécule de surface pan-B

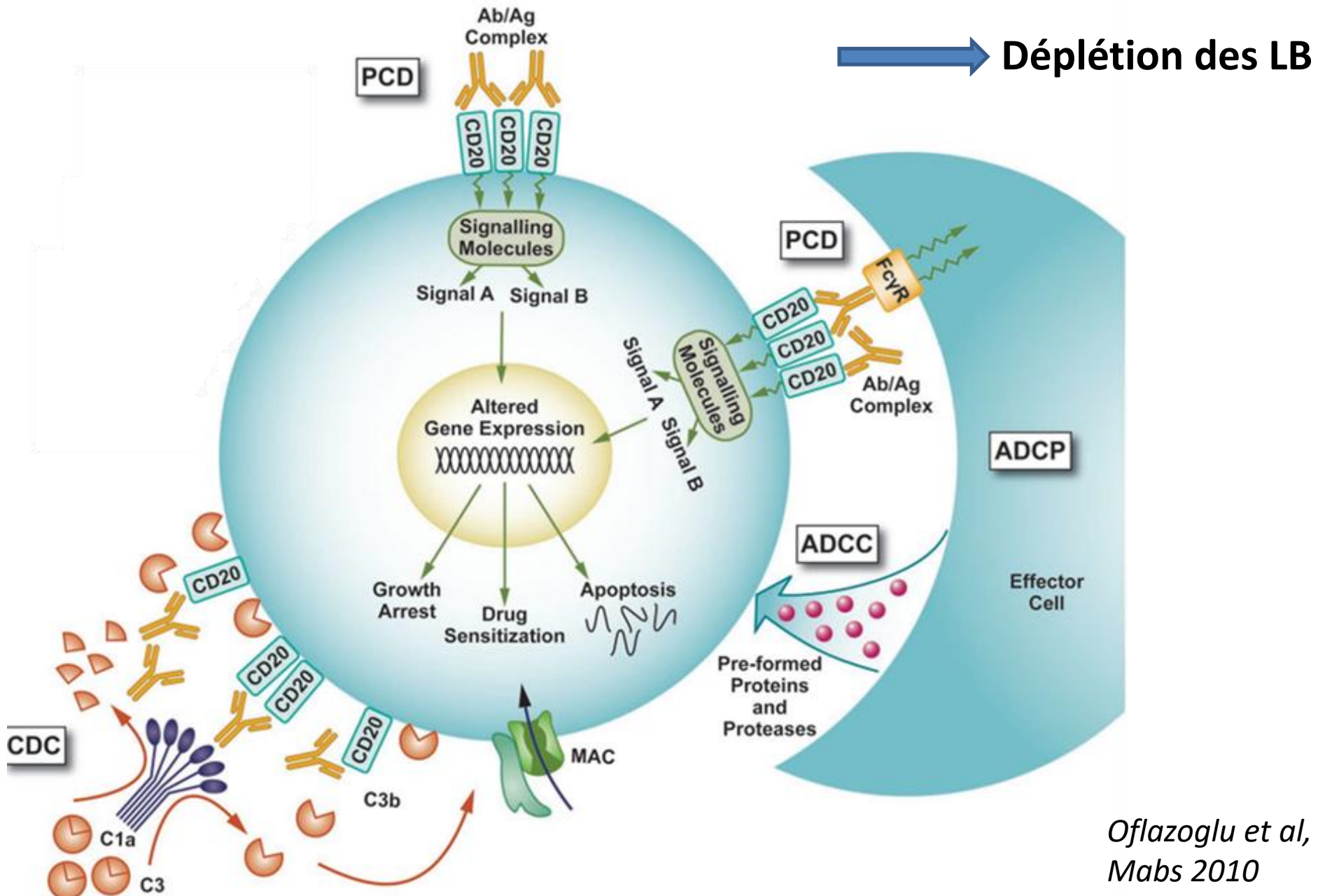


Rôle inconnu

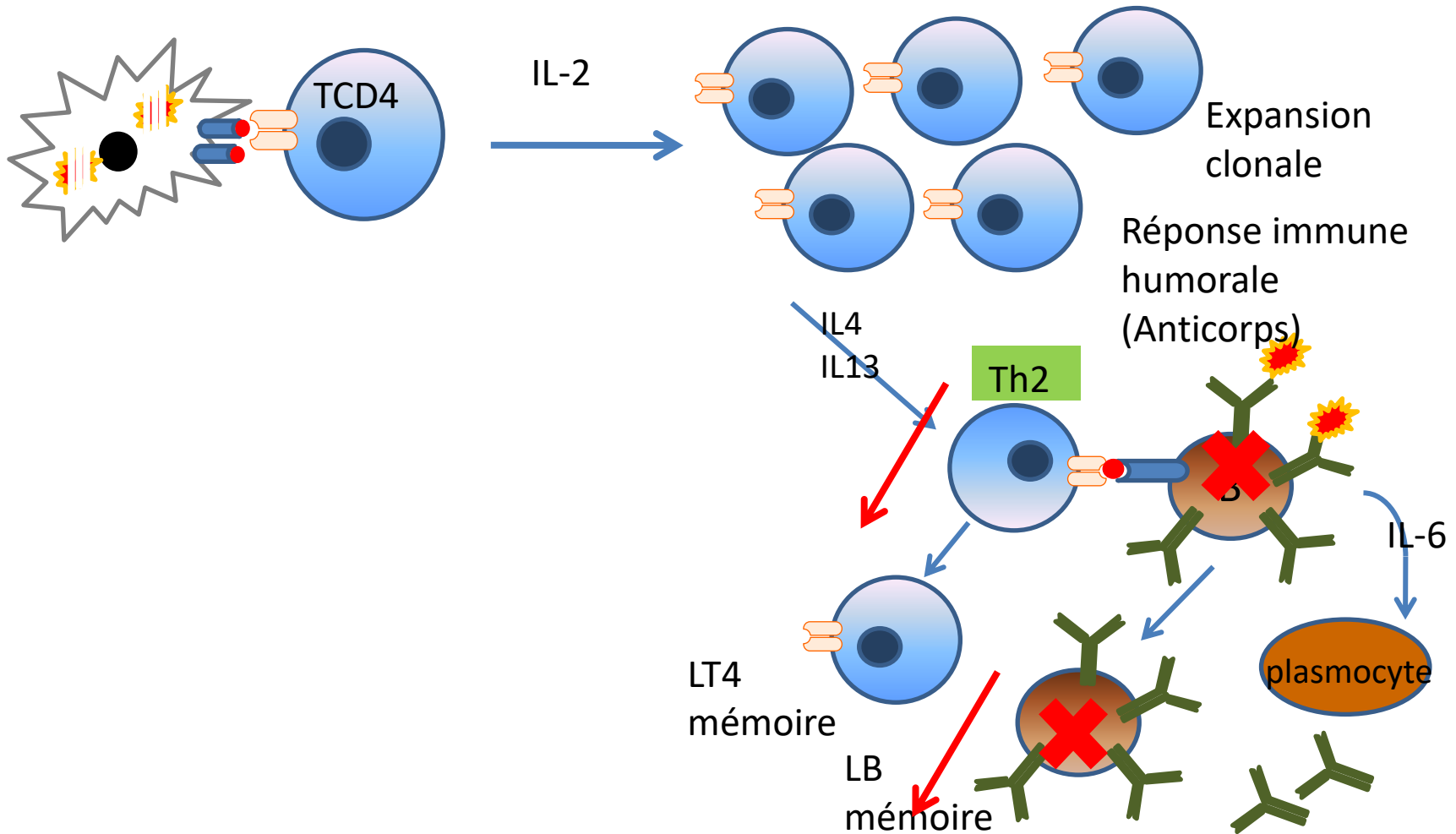
Anti-CD20: Mode d'action



Anti-CD20: Mode d'action



Anti-CD20 et risque infectieux



Anti-CD20 et risque infectieux

Risque infectieux rare

- Infections bactériennes extra-cellulaires:
Streptococcus pneumoniae +++
- Infections virales: réactivation du VHB +++, infection sévère par le Sars -CoV-2 (trois fois supérieur aux autres IS)

Conclusion

IMMUNOSUPPRESSEURS

IS classiques « anciens »

Nouveaux IS

Effets bénéfiques
sur les maladies

Risque
infectieux

MIEUX CIBLER

PRÉCAUTIONS

Meilleure compréhension de l'interaction Hôte/micro-organisme