

ANTIBIOTIQUES ET IMMUNOMODULATION

Noureddine BOUZOUAÏA

Service des Maladies infectieuses – CHU F. Bourguiba. Monastir

En plus de leurs effets antibactériens bactériostatiques ou bactéricides, plusieurs antibiotiques semblent posséder la capacité de moduler les mécanismes de défenses contre l'infection bactérienne, elle-même un événement immunomodulé. Ceci est dû au fait que leur action sur la paroi bactérienne, l'acide nucléique ou la synthèse protéiques n'est pas spécifique des bactéries.

Les études sur les effets des antibiotiques sur le système immunitaire sont à leur état "enfantin". Ces effets demeurent, généralement, ignorés en pratique clinique quoique nombre d'entre eux aient été démontrés, *in vitro*, *ex vivo* et *in vivo*.

La première observation qui soulève la question de l'immunomodulation par les antibiotiques est celle de MUNOZ et GEISTER (Proc Soc Exp Biol Med 1950 ; 75 : 367-370). Ils constatèrent que la chlortétracycline, à une concentration basse de l'ordre de 0,01 µg/ml, diminue nettement la phagocytose de *Staphylococcus albus* par des leucocytes normaux, *in vitro*. Mais, la méthodologie de ce travail a soulevé des objections (HOEPRICH. Clin Pharmacol Ther 1969 ; 11 : 418-422) ; dès lors, d'autres études sont devenues nécessaires, leur objectif étant de répondre à cette question : « l'antibiotique peut-il modifier les fonctions immunitaires ? »

Cette question a été étudiée afin de pouvoir classer les antibiotiques, non plus seulement sur leur activité antibactérienne mais, aussi, selon leur immunopharmacodynamie. C'est la naissance de l'**antibiologie**. Jusqu'à ce jour, ces actions restent plus théoriques que pratiques. C'est ainsi que l'intérêt de telles constatations semble être accessoire, compte tenu des durées de plus en plus courtes des traitements antibiotiques. En revanche, ces effets pourraient jouer un rôle lors du traitement long de certaines infections comme la tuberculose, la lèpre, les infections ostéo-articulaires et lors de l'antibioprophylaxie d'autres infections. De ce fait, il apparaît intéressant de connaître les effets potentiels de ces molécules sur le système immunitaire.

La compréhension des mécanismes biochimiques sous-jacents permet une approche plus fondamentale de ces phénomènes, de même que la définition des structures chimiques impliquées, soulignant l'intérêt des études de type "relation structure-effet".

Les résultats des nombreuses études cliniques en cours combinés avec ceux de la recherche fondamentale, devraient éclairer certaines des questions soulevées dans cet article. Cette revue a pour but de résumer l'état actuel de nos connaissances dans ce domaine très vaste et en pleine expansion. Elle n'a aucune prétention d'être exhaustive.

MODULATION DES MECANISMES DE DEFENSES PAR LES ANTIBIOTIQUES

Trois facteurs participent à l'efficacité d'une antibiothérapie : la bactérie, l'antibiotique et le système immunitaire. Depuis plusieurs années, de nombreuses études se sont penchées sur les interactions entre ces trois acteurs. L'effet des antibiotiques a été étudié sur les défenses immunitaires non spécifiques, particulièrement sur les cellules phagocytaires, et sur le système immunitaire spécifique.

Les défenses non immunitaires contre l'infection par des systèmes de barrière sur la peau et les muqueuses (mucus, flore saprophyte, facteurs chimiques locaux et turnover des cellules épithéliales) et par les cellules phagocytaires participent à la prévention des stades de début d'une infection : l'invasion. Au stade ultérieur, les défenses immunitaires sont médiées par les interactions complexes entre l'antigène et les réponses immunes spécifiques médiées par les lymphocytes T et B.

Il existe deux voies possibles d'action des antibiotiques comme modulateurs potentiels des réponses immunes de l'hôte. La première est celle relative à l'altération de la bactérie elle-même. Cette immunomodulation est indirecte, intervenant, en général, avec des concentrations sub-inhibitrices. Elle entraîne la modification de production des facteurs de virulence et d'immunogénicité intrinsèque de la

bactérie, les modifications de la flore saprophyte intestinale. La deuxième voie est liée à la modification du métabolisme et des fonctions des cellules impliquées dans les mécanismes non spécifiques et/ou spécifiques de la réponse immunitaire. Cette action directe porte sur la phagocytose, le chimiotactisme et les activités lymphocytaires. L'immunomodulation peut être positive (pro-hôte) ou négative et peut être quantifiée par le paramètre de "l'index immunitaire".

L'interférence des antibiotiques dans les diverses étapes sus-mentionnées est abordée par effets stimulants, dépresseurs ou nuls. Seuls les effets démontrés à des concentrations proches des zones thérapeutiques *in vitro*, *ex vivo*, *in vivo* et sur des modèles expérimentaux seront pris en considération, dans une approche que nous avons voulue schématique.

1- Modulation des mécanismes non spécifiques de défense de l'hôte

Différents antibiotiques peuvent, indirectement, influencer les réponses immunitaires non spécifiques :

- en changeant les caractéristiques physico-chimiques des surfaces bactériennes ;
- en inhibant la production des adhésines bactériennes spécifiques (bio film) servant de ligand aux cellules épithéliales muqueuses lors des phénomènes d'adhérence cellulaire (SWANBORG-EDEN E.C., SANDBERG T., ALISTEDT K. *Infection* 1978 ; 6 (suppl. 1) : 212-215 – SHIBL. *Am Rev Infect Dis* 1987 ; 9 (4) : 704-712)
 - en modifiant, avec des concentrations sub-inhibitrices, les capacités de certaines espèces bactériennes à produire des enzymes ou des toxines à activité locale. La clindamycine, par exemple, prévient la production de coagulase, d'hémolysine alpha, de DNase et d'autres exotoxines de *Staphylococcus aureus* (GEMMELL CG. *Drugs Exptl Clin Res* 1982 ; VII / 245-250). Des altérations structurales des composants de surface ont également été démontrés pour *Staphylococcus aureus* (inhibition de l'expression de la protéine A), pour *Streptococcus pyogenes* (diminution de la protéine M), ainsi que pour les entérobactéries (modification de la structure du LPS). Il a été montré que ces modifications sont associées à une amélioration des capacités d'ingestion des souches riches en protéine A de *Staphylococcus aureus* ou d'*E.Coli* capsulés par les polynucléaires neutrophiles (VERIGA EM, VERHOEF J. *Antimicrob Agents Chemother* 1986 ; 30 : 796-797)
 - en altérant la flore saprophyte qui joue un rôle de protection contre la colonisation du tube digestif par des bactéries pathogènes (VAN DER WAAAIJ D. *Eur J Clin Microbiol* 1988 ; 7 : 103-106). Elle permet aussi le développement des réponses immunitaires de l'hôte. Au cours d'une décontamination digestive sélective, la mezlocilline, utilisée PO pendant sept jours, entraînait d'une part, l'éradication rapide de la plupart des espèces bactériennes de la flore intestinale et d'autre part, des altérations fonctionnelles des macrophages péritonéaux et des lymphocytes spléniques, thymiques et des ganglions mésentériques (ROSZKOWSKI K., KO H.L., BENTH J.. *Zbi Bakt Hyg A* 1988 ; 16 : 157-167)
 - en modifiant la réaction inflammatoire de l'hôte, car parmi les mécanismes de défense non spécifiques, il faut signaler le rôle important de l'inflammation qui crée un environnement peu propice à la croissance bactérienne en provoquant l'accumulation de cellules et de produits toxiques. La réaction inflammatoire correspond à la mise en place d'une activation coordonnée et régulée de différents systèmes cellulaires (macrophages, polynucléaire, cellules endothéliales...) et biologiques (complément, coagulation...) qui sont interdépendants, aboutissant à une cascade d'événement, locaux et généraux, biologiques (vasodilatation, augmentation de la perméabilité, stase circulatoire, micro-thromboses...) et humoraux (accumulation de métabolites, de médiateurs comme le Tumor Necrosis Factor (TNF) ou les interleukines (IL-1, IL-6...) ou les prostaglandines (PG) ou l'interféron (IFN) ou Colony stimulating Factor (CSF) ; modification de pH...). Toute modification de la production des médiateurs peut altérer la réaction inflammatoire.

2- Modulation des mécanismes spécifiques de défense de l'hôte

La mise en place d'une réaction immunitaire correspond au développement d'une série d'évènements associant plusieurs types cellulaires et médiateurs. La démonstration de la synthèse des cytokines dans la physiopathologie de l'infection est bien établie. A côté des polynucléaires, les cellules mononuclées constituent les producteurs principaux des cytokines :

- régulation de la production médullaire : IL-3, G-CSF, GM-CSF
- activation des activités bactéricides : IFN, TNF
- activation de la réponse immunitaire spécifique : IL-1...
- régulation de la synthèse d'IL : PG E1, PG E2...

Un exemple est celui de l'effet inhibiteur du cefadroxil sur la production des IgE *in vitro* et *in vivo*. Cet effet est lié à la production de PG E2 par les macrophages et à l'inhibition de l'activité de l'IL-4 (CLOT J. 5th Eur Cong Chir Microbiol Infect Dis. Oslo 1991 ; Abst 286 ; 52)

Certains antibiotiques, en particulier les quinolones, sont capables de limiter fortement la production *in vitro* et *in vivo* de ces cytokines. Ainsi, les antibiotiques ajoutent, à leur action antibactérienne, une action anti-inflammatoire.

Les antibiotiques modifient la prolifération des lymphocytes T et B. Ainsi, les pénicillines et macrolides ne sont doués d'aucun effet alors que les cyclines inhibent les réponses prolifératives par chélation du calcium et/ou du magnésium intra-cellulaire. Par contre, les céphalosporines ont un effet tantôt stimulant, tantôt inhibant selon les doses et les cellules concernées. Par exemple, les céphalosporines de première génération, comme le cefadroxil, le cefaclor et la céfalexine, inhibent les réponses lymphocytaires mais stimulent les monocytes, libérant ainsi des PG E2.

Les antibiotiques sont capables, aussi, de moduler la réaction d'hypersensibilité retardée. Les réponses IgM et IgG sont supprimées par le céfotaxime, l'amikacine, la mezlocilline et la pipéracilline. Ces paramètres retournent à leurs valeurs normales après une à deux semaines pour le céfotaxime et l'amikacine alors que ces perturbations persistent au delà de 20 jours pour la mezlocilline et la pipéracilline (ROBZKOWSKI W KO HL, ROZSKOWSKI K, JELJASZEWICZ I, PULVERERG. Med Microbiol Immunol 1985 ; 175(5) : 279-298)

ACTION IMMUNOMODULATRICE DES DIFFERENTES FAMILLES D'ANTIBIOTIQUES

Avant d'envisager ces actions immunomodulatrices, il convient de faire le point sur les difficultés rencontrées lors de ces études conditionnant, ainsi, les conclusions d'ordre clinique. La discordance entre les résultats portant sur une même fonction pour un même antibiotique s'explique par :

- les variations des techniques utilisées pour tester une fonction donnée ;
- les variations des concentrations utilisées dans les différents systèmes (concentration sérique, plasmatique, sanguine ou tissulaire) et sur la valeur de ces concentrations (sub-inhibitrice, thérapeutique ou extra-thérapeutique) ;
- la nature des études *in vitro*, expérimentation animale, *ex vivo*, *in vivo* ;
- l'origine des cellules utilisées (humaines, animales voire même selon les espèces et les races) ;
- la provenance des phagocytes d'individus infectés ou sains.

Toutefois, devant la somme de travaux publiés, certaines conclusions peuvent être tirées.

Macrolides

Il agissent en inhibant la synthèse protéique par fixation sur la sous-unité 30 S du ribosome.

Plusieurs travaux ont souligné l'effet immunomodulateur des macrolides (LABRO M.T. Macrolides : chemistry, pharmacology and clinical uses. Arnette-Blackwell, Paris. France - LABRO M.T. Curr Opin Infect Dis 1998 ; 11 : 681 – 688). Ils agissent par inhibition de la production d'oxydants par les cellules stimulées. Seuls les macrolides à 14 carbones (dérivés de l'érythromycine, y compris les azalides) semblent être capables d'altérer l'explosion oxydative des phagocytes d'une manière

temps et concentration-dépendants. (LABRO M.T., EL BENNA J., ABDELGHAFAR H., 1993 ; J Antimicrob Chemother 31 (Suppl. C) : 51-64). Ils stimulent, aussi, l'exocytose des polynucléaires.

Les macrolides interfèrent, aussi, avec la production des cytokines pro et anti-inflammatoires (LABRO M.T. 1998 ; J Antimicrob Chemother 41 (suppl. B) : 37-46) en diminuant les cytokines pro-inflammatoires produites par les phagocytes stimulés mais, aussi, par les éosinophiles et les cellules non phagocytaires et en augmentant une cytokine anti-inflammatoire, l'IL-10. Les mécanismes ne sont pas encore connus.

L'érythromycine montre une activité anti-inflammatoire *in vitro*, *ex vivo*, dans certains modèles animaux et en clinique comme au cours des panbronchiolites diffuses. Le mécanisme serait lié :

- à la diminution de la production de cytokines inflammatoires et d'oxydants par les phagocytes ;
- à la modification des facteurs de virulence bactérienne, des cellules bronchiques et épithéliales ;
- à des liens avec le système de transport transmembranaire et la famille de P. glycoprotéine (LABRO MT., ABDELGHAFAR H., J Chemother 2001 ; 13 (1) : 3-8)

L'érythromycine altère la production des cytokines anti-inflammatoires *in vitro* et *ex vivo* après une administration longue (LABRO MT. J Antimicrob Chemother 1998 ; 41 : 37-46). SHULTZ a observé que l'érythromycine provoque une diminution de la production de TNF- α et IL-6 après stimulation par *Streptococcus pneumoniae* tué par la chaleur. Cet effet d'inhibiteur est obtenu, aussi, 30 minutes après administration intraveineuse d'érythromycine (SHULTZ. Antimicrob Agents Chemother 1998 ; 42 : 1605-1609). La suppression de la production de TNF- α par des splénocytes stimulés par l'IL-12 est observée *in vitro* et *ex vivo* après administration de clarithromycine (4th International Congress on Macrolides, Azalides, Streptogramins and Ketolides. January 1998 ; Barcelona)

Les phagocytes ne sont pas les seules cibles des effets immunomodulateurs des macrolides. Les cellules épithéliales bronchiques ont été étudiées aussi. La roxithromycine, à des concentrations thérapeutiques, diminue la production de l'IL-8, du GM-CSF et de l'IL-6 par les cellules Bet-1A stimulée par l'IL-1 α et inhibe l'adhésion aux cellules épithéliales (Antimicrob Agents Chemother 1998 ; 42 : 1499 – 1502).

Dans des infections difficiles à traiter comme les infections à mycobacterium avium l'effet anti-TNF potentiel des macrolides peut, au contraire, avoir un effet bénéfique pour diminuer la toxicité de l'IL-12 et peuvent, ainsi, être intéressants en association.

Bêta-lactamines

Ces antibiotiques inhibent la synthèse du peptidoglycane au niveau de la paroi. De nombreux travaux ont montré leurs effets, *in vitro*, sur les fonctions phagocytaires. A l'exception de la céfodizime, l'immunomodulation induite par cette famille d'antibiotiques ne paraît pas avoir de conséquences cliniques majeures. Certaines β -lactamines peuvent inhiber l'explosion oxydative des polynucléaires mais, la majorité des études *in vitro* n'ont pas montré d'interférence directe des β -lactamines avec les phagocytes. Parallèlement, des études rares et controversées ont rapporté l'effet des β -lactamines sur la libération des cytokines.

Les β -lactamines sont capables d'entraîner une inhibition de la prolifération des précurseurs hématopoïétiques des polynucléaires. Ces antibiotiques, surtout les céphalosporines de troisième génération, sont capables d'inhiber la réplication de l'ADN des cellules eucaryotes par action inhibitrice sur l'ADN Polymérase.

Parmi les céphalosporines, la céfodizime montre la plus forte action immunomodulatrice. Le céfotaxime a un effet immunodépresseur *in vitro*. Le céfaoxime paraît avoir une action bénéfique sur la fonction du polynucléaire (J Chemother 2001 ; 13 (2) : 107-111) La céfodizime augmente divers paramètres immuns comme la fonction phagocytaire, la réponse des lymphocytes B et l'hypermotilité retardée, pouvant restaurer l'activité NK, l'activité phagocytaire bactéricide et la production d'IL-1 et d'IFN chez les animaux et les malades immunodéprimés (LABRO MT. J. Antimicrob. Chemother 1990 ; 26 (suppl. C) : 37-47). La céfodizime stimule, *in vitro*, la réponse proliférative des lymphocytes, augmente la phagocytose et l'activité bactéricide des polynucléaires et diminue la production de cytokines pro-inflammatoires par les monocytes stimulés. Elle altère la virulence bactérienne mais, ces propriétés immunomodulatrices, sur lesquelles de nombreux travaux ont fondé beaucoup d'espoir, n'ont pas eu

d'application clinique pour des raisons éthiques et économiques. L'activité antibactérienne de cet antibiotique et le mécanisme non élucidé des actions immunomodulatrices ont rendu difficile l'établissement de protocoles satisfaisants pour illustrer ces avantages.

Récemment, l'amoxicilline-acide clavulanique qui augmente la phagocytose et l'activité bactéricide des polynucléaires, provoque aussi la production d'IL-1 β et IL-8 par les polynucléaires stimulés par le LPS de *Klebsiella* (REATO G., CUFFIMI A.M., TULLIO V., PALARCHIO A.I., OUINO A., FOX R., CARLONE N.A. 1999 ; J Antimicrob Chemother ; 43: 715-718)

Cyclines

Les cyclines interfèrent avec la synthèse protéique en agissant sur la sous-unité 30S ribosomale. Le premier travail démontrant l'effet inhibiteur des cyclines sur la phagocytose remonte aux années 50. Depuis, cette famille a été largement étudiée dans ce contexte confirmant l'effet inhibiteur sur plusieurs fonctions du phagocyte à des concentrations thérapeutiques. De rares travaux ont étudié l'effet des cyclines sur la production de cytokines. Paradoxalement, la minocycline et, à un moindre degré, la tétracycline augmentent la sécrétion de l'IL-1 β par les monocytes stimulés par le LPS (INGHAM E. 1990 ; J Antimicrob Chemother 6 : 61-70).

Les cyclines interfèrent aussi avec la réaction inflammatoire.

Quinolones

Ces antibiotiques synthétiques agissent sur la réplication de l'ADN en inhibant l'ADN-gyrase (topoisomérase II).

A concentrations thérapeutiques, ces antibiotiques n'ont pas démontré d'effets significatifs, *in vitro*, sur les fonctions phagocytaires (chimiotaxie, métabolisme oxydatif et phagocytose) (VANDER ANWERA P., HUSSON M. 1989 ; Drugs Exp Clin Res ; XV : 211 – 218) D'autres études ont démontré une potentialisation provisoire de l'explosion oxydative par l'ofloxacin, fléoxacin, sparfloxacin et lévofloxacin sur les macrophages de rat et une altération du chimiotactisme (AZUMA Y., SHINOHERA M., MURAKAWA N., ENDO M., OHURA K. 1999; Gen Pharmacol 32 : 609-614).

L'action des quinolones sur les cytokines est largement documentée (Labro M.T. 1993 ; Eur Bull Drug Res 2 (Suppl. 1) : 7 – 13). A forte concentration, la péfloxacin et la ciprofloxacine diminuent la production d'IL-1 et la ciprofloxacine et l'ofloxacin (> 25 mg/l) celle du TNF- α par les monocytes stimulés. Des auteurs ont observé que les quinolones altèrent les fonctions des lymphocytes T et B et inhibent la réponse proliférative des cellules mononuclées (RIESBECK K., FORSGREN A., HENRIKSSON A., BREDBERG A. 1998 ; Antimicrob Agents Chemother 42 : 1923 – 1930). La ciprofloxacine est capable, *in vitro*, de diminuer la production de ces médiateurs (BAILLY S, FAY M., ROCHE T. Int J Immunopharmacol 1990 ; 12 : 31-36). Ces résultats ne sont pas retrouvés dans des études *ex vivo*. Sur les polynucléaires et les macrophages, de nombreuses études ont montré des effets délétères variables, induits à des concentrations thérapeutiques ou supra-infra-thérapeutiques.

Des modèles animaux ont démontré l'effet immunosuppresseur des quinolones (JIMENEZ-VALERA M., SAMPEDRO A., MORENO E., RUIZ-BRAVO A. 1995 ; Antimicrob. Agents Chemother. 39 : 150 – 154).

Ces observations restent à établir en clinique.

Aminosides

Ils interfèrent avec la synthèse protéique en se fixant sur la sous-unité 30 S ribosomale. Les résultats sont controversés concernant leur action sur le chimiotactisme, les polynucléaires, le métabolisme oxydatif et l'activité bactéricide des phagocytes. Ces effets sont improbables en clinique.

Chloramphénicol

Il inhibe la synthèse protéique en agissant sur la sous-unité 50 S ribosomale. Des résultats controversés ont été observés concernant son activité sur les fonctions du phagocyte. Il est probable que cet antibiotique ait une interférence directe significative avec l'activité des phagocytes, à des concentrations thérapeutiques (LABRO M.T. 2000 ; Clin Microbiol Rev 4 : 615 – 650).

Rifampicine

Elle altère le chimiotactisme et l'explosion oxydative des polynucléaires. Elle inhibe l'immunité cellulaire et humorale (ROSZKOWSKY J., LIPIUSKA R., ROSSZKOWSKY K., JELJASZEWICZ J. 1984 ; Med Microbial Immunol 172 : 197-205). Un effet anti-inflammatoire a été suggéré.

Fosfomycine

Antibiotique à large spectre, il agit sur la synthèse de la paroi. *In vitro*, il a une action immunomodulatrice sur les lymphocytes T et B et inhibe la libération d'histamine par les basophiles. La fosfomycine diminue la synthèse de TNF- α et d'IL-1 mais augmente celle de l'IL-6 (MOTIKAWA K., WATABE H., ARAAKE H., MORIKAWA S. 1996 ; Antimicrob Agents Chemother 40 : 1366 – 1370). L'effet thérapeutique de ces constatations est en cours d'étude.

Acide fusidique

C'est un antibiotique anti-staphylococcique qui agit sur la synthèse protéique. Il déprime les fonctions des polynucléaires sans beaucoup toucher celles des monocytes. Ses propriétés potentielles d'agent immunosuppresseur l'ont fait proposer dans le traitement de l'infection à VIH.

IMMUNODEPRESSION ET ACTIVITE ANTI-INFLAMMATOIRE DES ANTIBIOTIQUES

Deux hypothèses ont dicté la prescription des antibiotiques dans les maladies inflammatoires:

- l'antibiotique a démontré (*in vitro*, *ex vivo* et/ou *in vivo*) des propriétés anti-inflammatoires ;
- l'antibiotique agit sur un agent latent (*Mycoplasme*, *Chlamydia*...) responsable d'une inflammation chronique.

Le recours aux antibiotiques comme agent anti-inflammatoire, peut être classé dans trois catégories:

- les antibiotiques prescrits pour une longue durée (sulfones, sulfonamides et clofazimine) ;
- les antibiotiques ayant démontré un intérêt dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde (cyclines, ansamycine) ;
- les antibiotiques actifs dans des indications spécifiques, par exemple, les macrolides dans la panbronchiolite diffuse.

Les **cyclines** sont largement admises comme traitement de l'acné. L'antibiotique est actif par l'inhibition de la multiplication de *Propionibacterium acnes* et par son action anti-inflammatoire (ESTERHY N.B., KORANSKY J.S., FUREY N.L., TREVISAN M. 1984 ; Arch Dermatol 120 : 1308-1313). Les tétracyclines en cures longues ont démontré un bénéfice au cours de l'arthrite rhumatoïde où une infection chronique à *Mycoplasma* est suspectée (in LABRO M.T. 2000 ; Clin Microbiol Rev 4 : 615-650). Les cyclines ont été prescrites dans le traitement des arthrites réactionnelles, de la polyarthrite rhumatoïde (surtout la minocycline) et de la sclérodermie (LE C.H., MORALES A., TRENTHAM D.E. 1998 ; Lancet 352 : 1755 – 1756).

L'utilisation de la **rifampicine** dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde est lié à l'amélioration constatée chez des patients ayant une tuberculose associée et recevant de la rifampicine. La rifamycine, un dérivé de la rifampicine, montre une activité anti-arthritique dans la spondylarthrite ankylosante, la polyarthrite chronique juvénile pauci-articulaire et la polyarthrite rhumatoïde (LABRO M.T. 1996 ; Clin Immunother 6 : 454-464).

La **dapsone**, en plus de son action antimycobactérienne, démontre une activité anti-inflammatoire et a été utilisée dans le traitement de certaines dermatoses neutrophiliques, la dermatite herpétiforme, la vascularite leucocytoclasique, le lupus érythémateux bulleux, le psoriasis pustuleux, l'erythema elevatum diutinum et la maladie de Crohn.

La **clofazimine**, autre antimycobactérien, a été prescrite dans le vitiligo, le lupus érythémateux discoïde, le pyoderma gangrenosum et le psoriasis pustuleux.

Les **sulfones et sulfonamides** inhibent le chimiotactisme et le métabolisme oxydatif des polynucléaires. Les sulfonamides ont prouvé leur efficacité dans le traitement de la granulomatose de Wegener (ROBERTS D.E., CURD G. 1990 ; Arthritis Rheum 33 : 1590 – 1593) et la sulfasalazine a démontré une activité anti-rhumatismale (PULLAR T., HUNTER J.A., CAPELL H.A. 1985 ; Br Med J 290 : 1535 – 1538).

Le **cefadroxil** et la **céfalexine** réduisent modérément la réponse primaire à IgE : le cefadroxil fait diminuer très nettement la réponse secondaire à IgE spécifique. Cet antibiotique pourrait donc avoir, *in vivo*, outre son effet antibiotique, un rôle bénéfique dans les infections où les IgE sont augmentées (eczéma atopique, infection virales chez l'enfant) (CLOT J., PELANS C., CARRIERE V., DESSAINT J.P.1987 ; Path Biol. 35, 10 bis : 1457-1460)

L'action anti-inflammatoire des **macrolides** a été démontré il y a plus de vingt ans par l'effet clinique bénéfique sur l'asthme de l'érythromycine et de l'oléandomycine. L'intérêt de l'effet potentiel des macrolides sur la réaction inflammatoire s'est de nouveau manifesté à la suite de l'expérience japonaise du traitement de la panbronchiolite diffuse par l'érythromycine et ses dérivés. Le pronostic de cette affection, due essentiellement à *Pseudomonas aeruginosa*, s'est trouvé radicalement transformé par l'érythromycine à faible dose, pendant une durée prolongée. L'action non-antibiotique explique ces résultats thérapeutiques, liée à la baisse de l'IL-8, LTB₄, l'élastase et de l'infiltration neutrophile dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire. En plus de leur effet anti-inflammatoire et anti-tumoral, ces antibiotiques peuvent agir indirectement en éliminant certains agents pathogènes, source d'infections chroniques latentes : athérosclérose, asthme et arthrites. De nombreuses études ont établi l'existence de liens entre les atteintes coronaires et les infections à *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* et *Mycoplasma*. Mais les bénéfices thérapeutiques tirés d'un traitement par l'azythromycine ou la roxythromycine n'est pas seulement dû à leur effet antibiotique mais, aussi, à leur effet anti-inflammatoire (GUPTA S., LEATHAN E.W., CARRINGTON D., MENDALL M.A., KASKI C., CAMM A.J. 1997 ; Circulation. 96 : 404-407)

CONCLUSION

Des résultats de ces études, il ressort que, dans certaines conditions, les réponses immunes, humorales et/ou cellulaires, sont modulées par certains antibiotiques. Ainsi, l'immunomodulation doit être ajoutée à la myriade des effets secondaires potentiels des antibiotiques.

L'impact clinique de l'immunomodulation par les antibiotiques demeure inconnu car peu d'études cliniques sont menées et aucune étude n'a étudié ces effets chez les sujets immunocompromis. Ces approches devraient permettre de mieux choisir les thérapeutiques anti-infectieuses en fonction des caractéristiques du statut immunitaire des sujets infectés.

Le choix du bon antibiotique pour le traitement d'une infection doit tenir compte de son activité anti-infectieuse tout comme de sa diffusion, de sa concentration dans les composants des réactions de défense naturelle. L'antibiothérapie doit, en outre, ne pas aggraver l'état immunitaire de l'hôte.

On peut donc penser, qu'à l'avenir, le thérapeute devra prendre en compte cette dimension, que l'antibiotique ait lui-même une action restauratrice, inhibitrice ou nulle sur le système immunitaire. Au plan pratique, lorsqu'une situation d'échec antibiotique est constatée, il est classique de rechercher des causes bactériologiques ou pharmacologiques mais, des facteurs immunologiques, a priori non évidents, peuvent expliquer cet échec. L'immunomodulation par les antibiotiques promet d'être une nouvelle stratégie dans le traitement des infections.