

There are no translations available.

### **INTÉRÊTS VIS-À-VIS DE L'INFECTION À VIH ET D'AUTRES MALADIES.**

1. INTRODUCTION
2. ATB & IMMUNITÉ : GÉNÉRALITÉS
3. ATB & PHAGOCYTOSE
4. ATB & CHIMIOTACTISME
5. ATB & ADHÉRENCE
6. ATB & FACTEURS DE CROISSANCE
7. ATB & CYTOKINES
8. ATB & AUTO-IMMUNITÉ
9. ATB & INFECTIONS INDUITES
10. ATB & RADICAUX LIBRES
11. ATB & TUMEURS
12. SYNTHÈSE
13. CONCLUSION

### **INTRODUCTION**

Depuis la découverte des antibiotiques (ATB), leur utilisation a permis de traiter efficacement de nombreuses maladies infectieuses. Dans les années 1980, le recours aux ATB s'est révélé très utile pour traiter certaines infections opportunistes contractées au cours de l'infection à VIH, et surtout pour traiter préventivement certaines de ces infections opportunistes. La prophylaxie primaire de la pneumocystose et de la toxoplasmose par le sulfaméthoxazole/triméthoprime (Bactrim®) est de ce point de vue exemplaire (parmi les traitements conventionnels, ce fut, jusqu'à l'avènement des trithérapies, le seul traitement efficace avec les traitements à visée curative de certaines infections opportunistes). L'utilisation au long cours de cet ATB a conduit certains à se poser la question du risque de l'utilisation en chronique de cet antibiotique. Il apparaît que ce risque serait négligeable en regard du bénéfice obtenu.

Depuis plusieurs décennies, les ATB ont été utilisés de plus en plus dans les pays industrialisés, non seulement en clinique humaine, mais aussi dans l'alimentation animale. Il apparaît que cette utilisation a été particulièrement excessive pour traiter notamment des infections ORL (notamment des angines et des rhino-pharyngites qui sont souvent d'origine virale), ou broncho-pulmonaires. Dans le cadre du Sida, une étude a d'ailleurs montré récemment que l'efficacité des ATB pour traiter la plupart des sinusites est très limitée (Lancet, 349, 9053, 683-687, mars 1997).

Cet emballement des prescriptions s'explique en partie par une pression des laboratoires pharmaceutiques auprès du corps médical soucieux de traiter efficacement, mais aussi de traiter rapidement (notamment en pédiatrie). Les pressions des laboratoires pharmaceutiques se sont accrues en proposant des antibiotiques ayant des spectres d'activité de plus en plus larges (cet argument de vente a particulièrement été utilisé pour les céphalosporines) en ignorant consciemment le risque d'apparition de résistances aux antibiotiques.

## C.37. Effets Des Antibiotiques Sur Les Défenses Immunitaires

Written by Administrator

Thursday, 24 December 2009 01:52 - Last Updated Friday, 19 March 2010 18:22

---

Dès les années 1970-1980, des médecins et chercheurs ont évoqué ces risques d'apparition de résistances aux antibiotiques en raison d'une utilisation excessive au sein d'une population donnée. En effet, plus on utilise des antibiotiques ayant des spectres larges d'activité pour des infections nécessitant un spectre d'action limité, plus on favorise l'apparition de mutations au sein des bactéries. Ceci nécessite, pour une population donnée, d'avoir recours ultérieurement à des antibiotiques ayant des spectres d'activité de plus en plus large pour une personne donnée, mais aussi pour les autres personnes, même pour celles qui n'ont jamais ou peu reçu d'antibiotiques au préalable.

Il semblerait que certains antibiotiques pourraient avoir aussi des effets négatifs sur les défenses immunitaires, voire même favoriser des processus tumoraux, que ce soit chez les personnes infectées par le virus du Sida ou chez d'autres personnes, même indemnes de toute maladie. D'autres ATB n'auraient pas cet effet, et certains auraient même une action favorable sur les défenses immunitaires.

Il importe donc de se pencher sur ces effets, et ce d'autant plus que des ATB sont parfois très efficaces pour traiter certaines infections (notamment des infections opportunistes) ; mais il n'est pas exclu que certains de ces ATB puissent avoir des effets néfastes à d'autres niveaux, et qui pourraient peut-être se déclarer à distance. Ces effets néfastes seraient peut-être plus fréquents sur certains terrains, comme par exemple les déficits immunitaires (infection à VIH, dénutrition), ou en conjonction avec des facteurs favorisant le développement de cancers (rappelons que la fréquence des cancers est accrue au cours de l'infection à VIH). Ces effets pourraient avoir aussi des implications pour les maladies auto-immunes, pour les transplantations d'organes et dans le domaine des manifestations allergiques.

Récemment, une étude[1] a montré que la rifampicine activait, in vitro, le récepteur des glucocorticoïdes. Il importe que l'on détermine si cet effet immunodépresseur existe aussi in vivo, même à minima. En effet, cet ATB est un des antituberculeux les plus efficaces, et c'est le plus utilisé en Afrique où la tuberculose est redevenue une infection très préoccupante. Dans le cadre du Sida, il s'agit d'une infection opportuniste qui engage encore le pronostic vital. Et il ne faut pas oublier qu'en Afrique, on a recensé en 1996 plus de 170 millions de personnes infectées par M. Tuberculosis (dont 3,7 infectées aussi par le VIH).

Ce que l'on sait depuis longtemps, c'est que la rifampicine peut, parmi ses effets secondaires, occasionner in vivo, lors de son utilisation thérapeutique chez l'être humain, des chutes de globules blancs (leucopénies). À la lueur de plusieurs publications, il pourrait s'agir d'une traduction d'une immunodépression en rapport avec l'activation du récepteur aux glucocorticoïdes et/ou d'autres mécanismes.

En effet, des publications antérieures ont déjà fait état de possibles effets de la rifampicine et d'autres ATB sur les fonctions immunitaires. En voici le détail.

### **ATB & IMMUNITÉ : GÉNÉRALITÉS**

L'étude de tests cutanés (PPD et PHA), du test de formation cellulaire des rosettes, du taux des

### C.37. Effets Des Antibiotiques Sur Les Défenses Immunitaires

Written by Administrator

Thursday, 24 December 2009 01:52 - Last Updated Friday, 19 March 2010 18:22

---

immunoglobulines (IgA, M et A) sériques et de la protéinurie à chaînes légères, chez des patients atteints de tuberculose avant et après traitement par rifamicine, a montré que cet ATB a un effet immunosuppresseur sur l'immunité à médiation cellulaire, ainsi que sur celle à médiation humorale, et déclenche une protéinurie à chaînes légères.[2]

Chez le cobaye et chez la souris, l'utilisation de la rifampicine pendant 3 mois (respectivement aux doses de 30 et 20 mg/kg/jour) modifie la structure des organes lymphoïdes et supprime les lymphocytes T. On observe aussi une inhibition du développement du choc anaphylactique en réponse à du sérum étranger. Chez la souris, les réponses immunitaires primaires, et surtout secondaires, induites par les globules rouges de mouton, sont diminuées.[3]

Chez la souris, immunisée vis-à-vis des globules rouges de mouton, ayant reçu de la rifampicine et de la dapsonne pendant 10 jours à des doses similaires à celles utilisées en thérapeutique, ou 3 fois plus élevées, on n'observe pas de modification du nombre des cellules produisant des anticorps. Un résultat similaire est obtenu avec une souche de souris connue pour être peu répondeur à l'antigène. L'induction de cellules suppressives sur la production d'anticorps n'est pas modifiée par ces ATB à ces mêmes doses. Il en est de même sur l'hypersensibilité retardée. La phagocytose des globules rouges de mouton par des cellules péritonales et la croissance tumorale, ne sont pas modifiées par ces ATB à des doses 6 fois supérieures aux doses thérapeutiques.[4]

Chez la souris albinos, la rifampicine, à la dose de 250 mg/kg/jour, inhibe la réponse immunitaire primaire (nombre de cellules formant des anticorps), supprime l'accumulation d'hémagglutinines au 4<sup>ème</sup> jour après l'immunisation et inhibe les fonctions d'absorption du système réticulo-endothélial. La rifampicine et la gentamicine, administrées pendant les 10 jours précédant une irradiation, induisent la formation de colonies endogéniques. Seule la gentamicine produit un effet stimulant après l'irradiation. L'utilisation combinée de rifamicine et d'immunostimulants (prodigiozan, méthyluracile ou lévamisole), suivant différents protocoles, ne permet de prévenir les déficiences immunitaires induites par la rifampicine qu'avec le méthyluracile (400 mg/kg/jour), ou le lévamisole (5 mg/kg/jour).[5]

In vitro, la réponse des lymphocytes B et T (cellules spléniques de souris et lymphocytes humains du sang périphérique) à des mitogènes est réduite de façon dose-dépendante par les tétracyclines, la céfalotine, la rifampicine, la polymyxine B et la nitrofurantoïne ; l'ampicilline, le chloramphénicol, la gentamicine, la streptomycine et l'érythromycine sont eux sans effet. Par contre, aucun effet n'est observé au cours des études in vivo de transformation des cellules spléniques de souris en réponse aux mitogènes. In vitro, l'adjonction d'interleukine (IL) 2 aux lymphocytes humains ne permet pas de s'opposer à l'effet des ATB ; la céfalotine, le chloramphénicol et la gentamicine diminuent la production d'IL 2 au niveau des cellules spléniques de souris.[6]

Des tests de transformation lymphoblastique ont été réalisés in vitro sur des lymphocytes murins pour étudier 21 ATB ; l'influence des ATB s'est révélée différente sur les lymphocytes humains. Aux concentrations thérapeutiques, on observe une nette stimulation des lymphocytes murins avec les carbapénème, l'aminothiazole, les céphalosporines et les imidazoles, et seulement un effet suppresseur avec les analogues de la purine. Cependant, l'augmentation de

## C.37. Effets Des Antibiotiques Sur Les Défenses Immunitaires

Written by Administrator

Thursday, 24 December 2009 01:52 - Last Updated Friday, 19 March 2010 18:22

---

la réponse proliférative, mesurée par le relargage de thymidine par les lymphocytes, n'est pas systématiquement reproductible chez les lymphocytes humains (il en est de même en ex vivo).[7]

### ATB & PHAGOCYTOSE

La rifampicine, la lincomycine et la méthiciline inhibent les fonctions des cellules phagocytaires. Il existe une corrélation entre les capacités de phagocytose et les modifications du système bactéricide de la myéloperoxydase et des phosphatases alcalines au niveau des granulocytes neutrophiles. La rifampicine et la lincomycine diminuent le nombre de cellules productrices d'anticorps produites au moment où la réponse immunitaire est maximale, en réponse à l'introduction d'un antigène étranger (globule rouge de mouton), mais ne s'accompagne pas d'une altération des fonctions immunitaires régulatrices des macrophages.[8]

Après une prise unique d'azithromycine (20 mg/kg) chez 12 sujets sains, la capacité de phagocytose par les neutrophiles vis-à-vis d'*Escherichia coli* est, 16 heures après, diminuée de 62% (de 27 à 91%,  $p < 0.05$ ) et après une prise unique de roxythromycine (8 à 12 mg/kg), les fonctions phagocytaires (capacité de phagocytose et production de radicaux libres résultant) ne sont, 3 heures après, pas modifiées (respectivement 92%, 62-118%,  $p > 0.05$  ; 94%, 66-128%,  $p > 0.05$ ). Et il n'existe aucune relation entre les concentrations intra et/ou extra-cellulaires de ces ATB et ces fonctions ( $p > 0.05$ ). Donc, après une unique dose d'ATB, l'accumulation de macrolides dans les neutrophiles peut supprimer la réponse des cellules phagocytaires aux bactéries.[9]

### ATB & CHIMIOTACTISME

L'acide fusidique et la rifampicine, à des concentrations similaires à celles utilisées cliniquement, dépriment fortement le chimiotactisme des leucocytes humains. À des concentrations élevées, les tétracyclines de dernières générations ont un net effet dépressif, à la différence des tétracyclines classiques. Ces mêmes ATB diminuent l'incorporation de  $^{14}\text{C}$ -leucine par les neutrophiles humains ; ce qui suggère que certains ATB, agissant par inhibition de la synthèse protéique, modifient aussi le chimiotaxisme des neutrophiles humains. Aux concentrations thérapeutiques, l'acide fusidique et la rifampicine inhibent fortement l'incorporation de  $^3\text{H}$ -thymidine par les lymphocytes T humains stimulés par du PHA et les B-lymphocytes stimulés par *S. aureus*, Cowan I. Aux concentrations infra-thérapeutiques, cette inhibition est détectée pour la doxycycline, l'érythromycine, la clindamycine et la nitrofurantoïne. Il semble qu'aucune inhibition du chimiotactisme des neutrophiles et de l'incorporation de la thymidine ne survienne avec les pénicillines, les céphalosporines, l'acide nalidixique, le sulfaméthoxazole et le triméthoprime. En raison de la grande affinité de certains des antibiotiques testés pour l'albumine, d'autres expérimentations ont été réalisées afin de voir si ces effets existent aussi in vivo. L'immunité cellulaire de la souris a été étudiée en appréciant le rejet de greffes cardiaques, et l'immunité humorale par quantification des "plaque-forming cells"

## C.37. Effets Des Antibiotiques Sur Les Défenses Immunitaires

Written by Administrator

Thursday, 24 December 2009 01:52 - Last Updated Friday, 19 March 2010 18:22

---

et par titration des anticorps après immunisation par des globules rouges de mouton. Dans ces conditions, l'acide fusidique, à forte dose (500 mg/kg/jour) et la rifampicine à dose thérapeutique (20 mg/kg/jour) ont un effet très significatif ( $p < 0,001$ ) sur le rejet de greffe cardiaque et sur les "plaque-forming cells", mais peu d'effet sur la réponse en anticorps. A doses thérapeutiques, la doxycycline (2,5 mg/kg/jour) et l'acide fusidique (25 mg/kg/jour) ont un effet moindre sur l'immunité de la souris, mais toujours significatif ( $p < 0,02$ ). Enfin, la migration des neutrophiles dans une chambre cutanée est très diminuée chez 8 sujets humains sains au cours d'un traitement par doxycycline.[10]

In vitro, à des doses thérapeutiques, la rifamycine et la rifapendine inhibent le chimiotactisme des neutrophiles. In vitro, le chimiotactisme des monocytes humains est inhibé par des concentrations élevées de tétracyclines, de triméthoprim et d'acide fusidique ; cette inhibition est insignifiante aux concentrations thérapeutiques. Aucune altération de la migration des monocytes n'est constatée avec : benzylpénicilline, ampicilline, tobramycine, chloramphénicol, métronidazole, rifampicine, clindamycine, sulfaméthoxazole, céfotaxime et ofloxacin.[11]

In vitro, la rifampicine et l'ansamycine n'altèrent pas la migration différentielle des neutrophiles humains, mais inhibent leur migration aléatoire (effet inférieur ou égal à 18% aux doses thérapeutiques) ; ce qui pourrait s'expliquer par l'augmentation de l'adhérence au polystyrène des neutrophiles également observée.[12]

In vitro, les tétracyclines inhibent légèrement les fonctions des neutrophiles (chimiotactisme, métabolisme oxydatif et dégranulations) du sang périphérique, et avec une dépendance vis-à-vis des doses d'ATB et des concentrations en calcium de l'environnement cellulaire ; cette inhibition des premières lignes de défense de l'hôte ne se produit qu'à des concentrations supérieures à 0,04%, en l'absence de calcium.[13]

### ATB & ADHÉRENCE

L'adhérence des granulocytes aux surfaces en verre est diminuée initialement par la doxycycline, mais pas par la lymécycline. Après 20 mn d'incubation, on observe l'adhérence d'un grand nombre de granulocytes parmi ceux traités simultanément par ces 2 ATB (en comparaison avec un groupe contrôle). La capacité de phagocytose des levures et des bactéries est diminuée in vitro pour les leucocytes humains incubés avec de l'hydrochloride de tétracycline, ou de la doxycycline. De plus, les leucocytes de volontaires sains ayant reçu de la tétracycline ont aussi une diminution des capacités de phagocytose. Des études de micrographie à balayage objectivent des modifications morphologiques de la surface des granulocytes incubés avec des tétracyclines ; ce qui pourrait expliquer les modifications observées au niveau de l'adhérence et de la phagocytose.[14]

L'adhérence des neutrophiles humains, étudiée sur des micro-colonnes de fibres en nylon, est supprimée par la colistine, la polymyxine B, la quinine et la chloroquine. Elle est majorée par l'oxytétracycline et la rifampicine. Ces effets n'ont été notés qu'avec de hautes concentrations d'ATB. Aucun effet n'a été observé avec : pénicilline G, nafcilline, céphalothine, vancomycine,

## C.37. Effets Des Antibiotiques Sur Les Défenses Immunitaires

Written by Administrator

Thursday, 24 December 2009 01:52 - Last Updated Friday, 19 March 2010 18:22

---

bacitracine, tétracycline, minocycline, doxycycline, chloramphénicol, érythromycine, lincomycine, néomycine, streptomycine, acétylspiramycine, 5-fluorocytosine, sulfisoxazole, tinidazole et primaquine.[15]

### ATB & FACTEURS DE CROISSANCE

In vitro, les céphalosporines inhibent la sécrétion du facteur de croissance GM-CSF par les lymphocytes T, et celles de GM-CSF et de G-CSF par les cellules endothéliales. La ciprofloxacine et le sulfaméthoxazole ont un effet minime sur la sécrétion de GM-CSF par les lymphocytes T, ou par les cellules endothéliales. Aucun des autres ATB étudiés ne modifie significativement la sécrétion de GM-CSF par les monocytes. Le but de cet étude était d'évaluer les mécanismes possibles de ces ATB qui retarderaient la récupération des capacités hématopoïétiques après de hautes doses de chimiothérapies, ou après transplantation médullaire. D'autres molécules ont été étudiées : les corticostéroïdes sont les inhibiteurs les plus marquants de la sécrétion de GM-CSF par les monocytes et lymphocytes T, mais pas par les cellules endothéliales ; par contre, ils ne modifient pas la sécrétion de G-CSF par les monocytes, et augmentent celle de G-CSF par les cellules endothéliales. La cyclosporine inhibe la sécrétion de GM-CSF par les lymphocytes T, et a un effet minime sur les sécrétions de GM et G-CSF par les cellules endothéliales, tandis qu'elle ne modifie pas les sécrétions des monocytes. Enfin, les lymphocytes T stimulés provenant de patients traités par cyclosporine ont une diminution des capacités de sécrétion de GM-CSF.[16]

Chez la souris, exposée à une irradiation de 7.9 Gy et ayant reçu, soit de l'eau salée, soit du glucan (250 mg/kg en iv 1 heure après l'irradiation), soit de la péfloxacinine (64 mg/kg/jour par oral du 3ème au 24ème jour après l'irradiation), soit du glucan (un polysaccharide activateur des macrophages) plus de la péfloxacinine ; le taux de survie 30 jours après l'irradiation a été respectivement de 25, 48,7 et 85%. Par ailleurs, le glucan stimule la formation des cellules précurseurs des macrophages et granulocytes (GM-CFS), alors que la péfloxacinine a un effet dépresseur ; l'association avec le glucan permet de s'opposer à cet effet supprimeur.[17]

### ATB & CYTOKINES

Chez le poulet et la souris, à des doses thérapeutiques, la rifampicine et la rifamycine diminuent le niveau d'interféron (ISF) pendant les deux heures qui suivent une infection virale. La blastogénèse induite par un mitogène est réduite par des doses de 5-20 mg/ml et par des doses thérapeutiques (5-50 mg/kg), bien que l'activation des lymphocytes B soit plus facilement inhibée que celle des lymphocytes T. La réponse primaire anti-SRBC (anti-globule rouge de moutons) est aussi diminuée par les doses de 5-50 mg/kg. La cyclophosphamide a certes une action immunosuppressive plus importante, mais il existe un parallélisme avec tous les effets observés avec la rifampicine et la rifamycine.[18]

In vitro, sur des lymphocytes humains du sang périphérique, la nitrofurantoïne réduit les

### C.37. Effets Des Antibiotiques Sur Les Défenses Immunitaires

Written by Administrator

Thursday, 24 December 2009 01:52 - Last Updated Friday, 19 March 2010 18:22

---

Natural Killers (NK), mais sans modifier la cytotoxicité médiée par les cellules anticorps-dépendant (ADDC) ; la nitrofurantoïne supprime aussi l'activité spontanée des NK, ainsi que celle déclenchée par l'ISF. Bien que la nitrofurantoïne n'affecte pas l'ADDC, elle supprime l'ADDC induite par l'ISF. Le chloramphénicol diminue chez la souris le nombre de plaque forming cells ; il diminue aussi, comme les tétracyclines, la rifampicine, la céfalotine, la polymyxine B et la nitrofurantoïne, la synthèse polyclonale d'immunoglobuline induite par des mitogènes.[19]

Chez des cellules purifiées CD45RA (-) de sujets sains, dont la production d'ISF-gamma est stimulée par anti-CD3 immobilisés, la roxithromycine supprime la production d'ISF ; ce qui n'est pas observé sur des cellules T non fractionnées. Ces effets sont aussi constatés avec l'érythromycine, mais moins intensément. La roxythromycine supprime aussi la production d'IL-2 de ces cellules. Il semble donc que cet ATB supprime préférentiellement la production d'ISF des cellules mémoires T, mais pas celle des cellules naïves. Cet effet pourrait avoir son utilité dans certaines maladies auto-immunes dans lesquelles il existe une anomalie des CD45RA (-), comme la maladie de Behcet.[20]

L'expression des molécules d'adhésion inter-cellulaire (ICAM-1) et celle de l'HLA-DR, induites par l'INF-gamma, sont respectivement stimulées et supprimées par le pré-traitement de kératinocytes par la roxythromycine à hautes concentrations (0.1 nM) pour l'expression de ICAM-1, mais à des doses-dépendant de 100 nM à 0.1 nM pour celle de l'HLA-DR. En l'absence d'INT dans le milieu de culture, aucun effet n'apparaît (il en est de même pour la mobilisation du calcium intra-cellulaire). Les fonctions cellulaires accessoires du Complexe Majeur d'Histocompatibilité de classe II portées par les kératinocytes pour la réponse des cellules T à l'entérotoxine B du staphylocoque sont supprimées par le pré-traitement de kératinocytes par la roxythromycine. Enfin, cet ATB supprime l'augmentation de la sécrétion d'IL-1 médiée par l'INF-gamma au niveau des kératinocytes. En raison des actions suppressives de cet ATB sur des fonctions immunologiques des kératinocytes médiées par l'INF-gamma, cet ATB pourrait avoir un intérêt dans des maladies inflammatoires de la peau, ainsi que dans des affections malignes des cellules T, comme les dermatoses atopiques, le psoriasis et les lymphomes cutanés à cellules T.[21]

Sur des synoviocytes (des cellules fibroblaste-like) de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou d'ostéoarthrite, ont été détectées des molécules d'adhésion intercellulaire (ICAM-1, LFA-3) et d'adhésion aux cellules vasculaires (VCAM-1) ; ICAM-2, B7-1 et B7-2 n'ont pu être détectées, ni induites, par des cytokines. Les régulations de l'expression de ICAM-1, LFA-3 et VCAM-1 par l'INF-gamma, l'IL-1bêta ou par le 12-o-tetradecanoyl phorbol 13-acetate (TPA) sont abolies de façon dose-dépendante par la clarythromycine (0.1-10 microg/ml). Concernant l'IL-1bêta, l'IL-6, l'IL-8, le G-CSF et le GM-CSF, dont la production est détectée au sein des synoviocytes (mais pas celle de l'IL-1alpha et du Tumor Nécrosis Factor-alpha), la clarythromycine supprime leur production, mais sans accroissement de la production d'IL-10. Alors que l'expression des molécules HLA-DR et de co-stimulation, supprimées par la clarythromycine, sont améliorées par l'INF-gamma, la clarythromycine inhibe la prolifération des cellules T autologues stimulées par des synoviocytes traités par INF-gamma, en réponse à des dérivés protéiques purifiés. Cet ATB a donc un effet immunosuppresseur considérable sur les synoviocytes ; ce qui pourrait être utile pour traiter certaines affections auto-immunes.[22]

## C.37. Effets Des Antibiotiques Sur Les Défenses Immunitaires

Written by Administrator

Thursday, 24 December 2009 01:52 - Last Updated Friday, 19 March 2010 18:22

---

In vitro, sur des monocytes stimulés par des lipopolysaccharides, la fosfomycine et la clarithromycine suppriment de façon dose-dépendant la synthèse de Tumor Nécrosis Factor alpha (TNF alpha), d'IL-1 alpha, d'IL-1 bêta, de l'antagoniste au récepteur de l'IL-1 et du facteur de stimulation des colonies granulocytaires et macrophagiques (GM-CSF). Concernant les interleukines, la fosfomycine augmente leur synthèse (à l'inverse de la dexaméthasone), mais la clarithromycine n'augmente que celle de l'IL-10. Ces résultats montrent que les ATB peuvent modifier les réponses de la phase aiguë de l'inflammation en agissant sur la synthèse des cytokines par les monocytes.[23]

Sur un modèle murin reproduisant une infection respiratoire chronique à *Pseudomonas aeruginosa* ayant les caractéristiques de la panbronchiolite (accumulation massive de lymphocytes dans les poumons), le traitement par voie orale par clarithromycine (10 mg/kg/jour pendant 10 jours) normalise le nombre des lymphocytes, sans agir sur le nombre des bactéries dans les poumons. On observe aussi une augmentation du rapport CD4+/CD8+ avec retour aux valeurs initiales. Ces résultats, similaires à ceux obtenus au niveau du liquide de lavage broncho-alvéolaire de patients atteints de panbronchiolite, suggère que le bénéfice thérapeutique de cet ATB résulte de son action anti-inflammatoire, et non pas de son action anti-microbienne.[24]

Chez des lymphocytes stimulés, la minocycline a un effet inhibiteur sur le TNF-alpha et sur la production d'INF-gamma, et aucun effet sur la production d'IL-6. Cet ATB est un stimulus spécifique de la synthèse d'ARN messenger du TNF-alpha par les cellules T. En présence de cellules T stimulées par un mécanisme indépendant du calcium, on observe une diminution de cette synthèse en présence de cet ATB, alors qu'en cas de stimulation calcium-dépendant, le niveau d'ARN messenger n'est pas modifié. Par contre, chez des monocytes stimulés par des lipopolysaccharides, cet ATB augmente de façon dose-dépendante la production de TNF-alpha et d'IL-6, qui se fait parallèlement à une augmentation de la synthèse d'ARN messenger du TNF-alpha. Donc, cet ATB exerce des effets différents sur la production de ces cytokines suivant le type cellulaire ; effets qui sont en partie reflétés au niveau de l'ARN messenger. Les effets observés au niveau des monocytes pourraient expliquer le bénéfice thérapeutique obtenu avec cet ATB au cours de certaines inflammations chroniques (arthrites, dermatites).[25]

In vitro, la vancomycine inhibe de manière dose-dépendante la production de TNF alpha, ainsi que l'accumulation de son ARN messenger chez des monocytes stimulés (LPS). Cette régulation serait un effet anti-infectieux important de cet ATB, puisque la production de TNF alpha par les monocytes stimulés par des fragments bactériens contribue à l'induction de la cascade des cytokines pouvant conduire au choc septique (la production de TNF alpha peut, de plus, être majorée par les ATB en raison d'une destruction massive de bactéries, conduisant à l'exposition de fragments bactériens aux monocytes).[26]

### **ATB & AUTO-IMMUNITÉ**

On a décrit un cas d'anémie hémolytique avec insuffisance rénale chez une personne atteinte de cirrhose biliaire primitive, une maladie auto-immune (terrain favorisant ?) ayant reçu de la



## C.37. Effets Des Antibiotiques Sur Les Défenses Immunitaires

Written by Administrator

Thursday, 24 December 2009 01:52 - Last Updated Friday, 19 March 2010 18:22

---

rifampicine. Des anticorps rifampicine-dépendant de type IgM ont été mis en évidence, qui, testés vis-à-vis des globules rouges, ont une spécificité I (l'antigène I est exprimé normalement au niveau de certaines cellules). L'arrêt de la rifampicine et l'institution de prednisone ont permis l'arrêt de l'hémolyse. Les anticorps de spécificité anti-I pourraient être responsable de l'insuffisance rénale.[27]

On a décrit un cas de polyarthrite rhumatoïde, une affection auto-immune, survenue après le traitement par déoxycoformycine d'une leucémie à cellules T (l'association de la polyarthrite rhumatoïde avec cette leucémie est une entité connue ; le syndrome de Felty en est un autre aspect mais, en général, la polyarthrite est déjà présente au moment du diagnostic de cette leucémie). La normalisation du nombre des neutrophiles par cet ATB pourrait jouer un rôle dans l'apparition de cette complication.[28]

### ATB & INFECTIONS INDUITES

À dose modérée, le kétoconazole inhibe la lymphoprolifération, étudiée in vitro sur des cellules spléniques murines ; cet effet se produit aussi, à des concentrations relativement plus basses, avec la tétracycline, la céfalotine, la rifampicine et la ciprofloxacine. Des concentrations élevées de céfalotine inhibent la consommation d'or colloïdal par les macrophages, tandis que les cellules spléniques de souris traitées avec du kétoconazole répondent peu aux stimulations mitogéniques in vitro. Les réponses humorales à l'ovalbumine, au polyvinylpyrrolidone et au cytomégalovirus murin (MCMV) ne sont pas supprimées chez la souris par l'administration orale de kétoconazole, de tétracycline, de céfalotine, de rifampicine ou de ciprofloxacine. Cependant les souris infectées par MCMV recevant ces ATB ont une augmentation de leur charge virale et une persistance accrue de virus, et des lésions de pneumonie interstitielle. Pour la céfalotine, la tétracycline et la ciprofloxacine, ceci se produit avec des concentrations sériques similaires à celles utilisées en clinique.[29]

Des uvéites agressives peuvent être déclenchées par la rifabutine, un ATB utilisé pour traiter et prévenir les infections à *Mycobacterium avium* complex (MAC).[30]

Chez 7 patients, la minocycline a induit une pneumonie avec défaillance respiratoire, avec éosinophilie pulmonaire. La rémission fut obtenue uniquement par l'arrêt de l'ATB, associé à un traitement de courte durée par stéroïdes.[31]

### ATB & RADICAUX LIBRES

Les macrophages du péritoine de rats ayant reçu pendant un mois une association de dapsonne, clofazimine et rifampicine (un traitement de la lèpre) à dose élevée (10 fois la dose thérapeutique) relarguent plus de radicaux libres et expriment moins l'antigène Ia. À cette dose, ce traitement diminue le nombre de cellules T-helper (W3/25) et augmente le nombre de cellules T-suppressives (OX-8+). On note, en microscopie électronique, que ces macrophages

## C.37. Effets Des Antibiotiques Sur Les Défenses Immunitaires

Written by Administrator

Thursday, 24 December 2009 01:52 - Last Updated Friday, 19 March 2010 18:22

---

présentent le développement de nombreux filipodes. L'altération de l'homéostasie des cellules T pourrait peut-être expliquer la diminution de l'expression de la au niveau des macrophages ; l'augmentation de production de radicaux libres pourrait expliquer l'apparition de filipodes. L'utilisation de ce traitement à dose thérapeutique pendant un mois n'a pas d'effets sur ces paramètres.[32]

Parmi 4 anti-tuberculeux (rifampicine, streptomycine, pyrazinamide et éthambutol), seule la rifampicine (100 mg/ml) stimule la production de la prostaglandine E2 (immunosuppressive) par les leucocytes. La rifampicine, seule ou en association, inhibe la blastogenèse de façon dose-dépendante. L'indométhacine, un inhibiteur de la synthèses des prostaglandines, stimule la transformation des leucocytes stimulés par le PHA, et cet effet n'est pas influencé par la présences d'anti-tuberculeux.[33]

### ATB & TUMEURS

Chez l'animal, chez lequel on a transplanté un sarcome du poumon, on observe une croissance plus importante de cette tumeur quand l'animal a reçu de la rifampicine pendant au moins 7 jours, et l'effet anti-tumoral obtenu après une pré-immunisation par des cellules tumorales tuées est aboli par la rifampicine. In vitro, les cellules spléniques (rate) des animaux ayant cette tumeur expriment une moindre cytotoxicité spécifique vis-à-vis de ces cellules tumorales quand l'animal a reçu au préalable de la rifampicine, et chez l'animal sain ; l'activité Natural Killer est diminuée chez la souris prétraitée.[34]

La croissance tumorale et son extension métastatique aux poumons, étudiées sur un modèle expérimental (BALB/c-mouse-sarcoma L-1), sont accrues par la pipéracilline, la rifampicine et par la doxycycline ; pour la mezlocilline, on observe des effets opposés suivant le protocole, et pour d'autres ATB, aucun effet (pénicilline G, céfalotine, céfamandole, céfotaxime, gentamicine, amikacine, streptomycine, clindamycine). Les ATB ont été utilisés pendant 7 jours à des doses équivalentes à celles utilisées chez l'être humain. Comme certaines fonctions immunitaires (hypersensibilité de type retardée, prolifération des lymphocytes spléniques) sont abolies après l'administration de mezlocilline, de rifampicine et de doxycycline, il est possible qu'il existe une corrélation entre la prise de ces ATB et la progression tumorale.[35]

### SYNTHÈSE

Une revue [36] des publications sur les interactions in vitro ATB-système immunitaire (1987-1994) a tenté de synthétiser les effets des ATB sur l'immunité. Nous l'avons complétée (en italiques) en intégrant aussi des résultats in vivo (recherche bibliographique effectuée par plusieurs mots-clés sur la période 1980-1998).

**PHAGOCYTOSE** : l'érythromycine, la roxithromycine, l'azithromycine, la céfotaxime, tétracyclines, l'ampicilline, la gentamycine, la lincomycine et la méthicilline ont un

## C.37. Effets Des Antibiotiques Sur Les Défenses Immunitaires

Written by Administrator

Thursday, 24 December 2009 01:52 - Last Updated Friday, 19 March 2010 18:22

---

effet négatif

; la céfodizime, l'imipenem, la céfoxitine, l'amphotéricine B et la clindamycine ont un effet positif

. Pas d'effet : roxythromycine.

**CHIMIOTACTISME** : la céfotazime, la rifampicine, larifapendine, l'acide fusidique et la teicoplanine le diminuent ; par contre la clindamycine, le céfoxition et l'imipenem l'augmentent. Pas d'effet : pénicillines, autres céphalosporines, sulfaméthoxazole, triméthoprime, tobramycine, chloramphénicol, métronidazole, acide nalidixique, ofloxacine.

**FACTEURS DE CROISSANCE** : GM-CSF : effet dépresseur : clarythromycine, péfloxacine, fosfomycine et céphalosporines ; concernant le G-CSF : effet dépresseur : céphalosporines.

**PROLIFÉRATION LYMPHOCYTAIRE** : effet négatif : céfalotine, rifampicine, acide fusidique, érythromycine (non trouvé par d'autres),[6] clindamycine, ciprofloxacine, nitrofurantoïne, polymyxine B, mezlocilline, clarythromycine (sur lymphocytes T) ; les tétracyclines auraient l'effet le plus marqué tandis que la céfodizime a l'effet stimulant le plus marqué. Sans effet : pénicillines, autres céphalosporines, acide nalidixique, sulfaméthoxazole, triméthoprime, chloramphénicol, gentamycine, streptomycine.

**PRODUCTION DE CYTOKINES** : il semblerait que l'érythromycine et l'amphotéricine B la stimule. Inhibition de la production d'INF-gamma par rifampicine, rifamycine, nitrofurantoïne, la roxythromycine (moins intense avec l'érythromycine) et la minocycline; inhibition d'IL-1 par clarythromycine, roxythromycine et fosfomycine; inhibition d'IL-2 par céfalotine, roxythromycine, gentamycine et chloramphénicol, inhibition d'IL-6 par clarithromycine, minocycline (autres résultats : pas d'effet sur des lymphocytes, stimulation sur des monocytes); inhibition d'IL-8 par clarythromycine; accroissement de la production d'IL-10 par clarithromycine; suppression de la production de TNF-alpha par minocycline (sur des lymphocytes; accroissement sur des monocytes), clarithromycine, rifampicine, rifamycine, fosfomycine et vancomycine.

**PRODUCTION D'ANTICORPS PAR LES LYMPHOCYTES** : effet négatif : céfalotine, nitrofurantoïne, lincomycine, polymyxine B, céfalotine, chloramphénicol; la josamycine, la rifampicine et les tétracyclines auraient l'effet le plus marqué tandis que la céfodizime a l'effet positif le plus net.

**HYPERSENSIBILITÉ RETARDÉE** : la rifampicine, la mezlocilline et la doxycycline la diminuent.

**ACTIVITÉ DES CELLULES NATURAL KILLERS** : la rifampicine et la nitrofurantoïne la diminuent.

### CONCLUSION

Pour conclure temporairement : on peut dire que de nombreux ATB interfèrent avec les

## C.37. Effets Des Antibiotiques Sur Les Défenses Immunitaires

Written by Administrator

Thursday, 24 December 2009 01:52 - Last Updated Friday, 19 March 2010 18:22

---

fonctions immunitaires et, souvent dans un sens péjoratif. De plus, certains pourraient favoriser des processus infectieux (minocycline/pneumonie [31]), viraux (céfalotine, tétracyclines, rifampicine et ciprofloxacine/CMV murin [29]), des processus auto-immuns [27-28] et tumoraux (rifampicine, doxycycline et pipéracilline/sarcomes [34-35]). Certains de ces effets péjoratifs pourraient parfois être corrigés préventivement (méthyluracile et lévamisole/rifampicine [5], glucam/pésloxacine [17]). Mais certains effets peuvent être péjoratifs dans certaines situations, et pas dans d'autres ; par exemple, dans le cas de l'effet dépressif d'un ATB, péjoratif pour une pathologie où existe un déficit immunitaire, qui peut être bénéfique pour une pathologie auto-immune ou inflammatoire chronique [25].

La plupart de ces études ont cependant été réalisées in vitro, ou sur des modèles animaux (d'ailleurs quelques unes donnent aussi des résultats contradictoires) ; il importe donc de développer les études chez l'être humain pour déterminer si les effets de certains ATB persistent in vivo et dans quelles conditions (doses, durées des traitements, pathologies favorisant ces effets), et dans quels délais (phase de latence ?). Il faudrait également tenir compte de la possibilité que plusieurs phénomènes immunologiques puissent survenir simultanément ; l'infection à VIH illustre d'ailleurs bien cette complexité : dans certains cas, le déficit immunitaire peut coexister avec une activation, ou avec des phénomènes auto-immuns, ou avec des manifestations allergiques. Il importe aussi d'évaluer ces effets sur les personnes a priori indemne de toute pathologie, notamment dans le cadre d'études rétrospectives, et d'éviter toutes utilisations abusives des ATB.

Drs J. AVICENNE

Conseillers médicaux de POSITIFS

### RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.

1. Calleja C, Pascussi JM, Mani JC, Maurel P, Vilarem MJ. The antibiotic rifampicin is a nonsteroidal ligand and activator of the human glucocorticoid receptor. *Nat Med*, 1998, 4, 92-96.
2. Galal SH, Khalil SH, el Hussein W, Brock J. Cell mediated and humoral immunity and light-chain proteinuria in rifampicin treated tuberculous patients. *Allerg Immunol*, 1988, 34 : 4, 249-54.
3. Chernushenko EF, Shiniberov VA. Effet of rifampicin on body immunological reactivity. *Antibiotiki*, 1981, 26 : 10, 743-6.
4. Nagata Y, Kohsaka K, Ito T. Negative observations on immunological side effects of rifampicine and dapsonne in mice. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 1985, 53 : 3, 421-7.
5. Fridman SM, Lazareva DN. Aspects of the immunodepressive action of gentamycin and rifampicin. *Antibiotiki*, 1983, 28 : 1, 40-3.
6. Ibrahim MS, Maged ZA, Haron A, Khalil RY., Attallah AM. Antibiotics and immunity : effects of antibiotics on mitogen responsiveness of lymphocytes and interleukin-2 production. *Chimioterapia*, 1988, 7 : 6, 369-72.

### C.37. Effets Des Antibiotiques Sur Les Défenses Immunitaires

Written by Administrator

Thursday, 24 December 2009 01:52 - Last Updated Friday, 19 March 2010 18:22

---

7. Schubert S, Andresen BH, Bähr V, Fisher L, Stamp R, Stricker G, Wittke JW. The immunomodulatory effects of antibiotics : in vitro and ex vivo investigations of 21 substances by mean of the lymphocyte transformation test. *Zentralbl Bakteriologie*, 1996, 284 : 2-3, 402-38.
8. Ratnikov VF, Nesterenko VG. Phagocyte functional activity and bactericidal systems after exposure to rifampicin, lincomycin and methicillin. *Antibiotiki*, 1983, 28 : 1, 44-8.
9. Wenish C, Parschlalk B, Zedtwitz Liebenstein K, Weihs A, el Menyawi I, Graninger W. Effect of single dose of azithromycin, clarithromycin, and roxythromycin on polymorphonuclear leukocyte function assessed ex vivo by flow cytometry. *Antimicrob Agents Chemother*, 1996, 40 : 9, 2039-42.
10. Forsgren A, Banck G, Beckman H, Bellahsene A. Antibiotics host defence interactions in vitro and in vivo. *Scand J Infect Dis Suppl*, 1980, Suppl 24 : 195-203.
11. Nielsen H. Antibiotics and human monocyte function. I. Chemotaxis *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand*, 1987, 95 : 5, 293-6.
12. Van der Auwera P, Husson M. Influence of rifampicin and ansamycin on motility and adherence of human neutrophils studied in vitro. *J Antimicrob Chemother*, 1989, 24 : 3, 347-53.
13. Agarwal S, Piesco NP, Peterson DE, Charon J, Suzuki JB, Godowski KC, Southard GL. Effects of sanguinarium, chlorhexidine and tetracycline on neutrophil viability and functions in vitro. *J Periodontal Res*, 1997, 32 : 3, 335.
14. Forsgren A, Gnärpe H. The effect of antibacterial agents on the association between bacteria and leukocytes. *Scand J Infect Dis Suppl*, 1982, 33 : 115-20.
15. Li SY, Seow WK, Thong YH. Effect of 24 antimicrobial drugs on polymorphonuclear adherence. *Int. Arch Allergy Appl. Immunol*, 1985, 76 : 2, 151-5.
16. Lenhoff S, Olofsson T. Effects of immunosuppressive drugs and antibiotics on GM-CSF and G-CSF secretion in vitro by monocytes, T lymphocytes and endothelial cells. *Br J Haematol*, 1996, 95 : 1, 33-8.
17. Patchen ML, Brook I, Elliott TB, Jackson WE. Adverse effects of pefloxacin in irradiated C3H/HeN mice : correction with glucan therapy. *Antimicrob Agents Chemother*, 1993, 37 : 9, 1882-9.
18. Alonso ML, Rojo JM, Moya MP, Ronda E. Variations in host defence mechanism and blastogenesis in chickens and mice after rifamycin treatments. *Immunol Immunopathol*, 1982, 3 : 5, 451-60.
19. Ibrahim MS, Maged ZA, Haron A, Khalil RY, Attalah AM. Antibiotics and immunity : effects of antibiotics on natural killer, antibody dependent cell-mediated cytotoxicity and antibody production. *Chemoterapia*, 1987, 6 : 6, 426-30.
20. Hirohata S, Nakanishi K. Suppression of cytokine production of human memory T cells by roxithromycin. *Arerugi*, 1995, 44 : 11, 1322-30.
21. Wakita H, Tokura Y, Furukawa F, Takigawa M. The macrolide antibiotic, roxithromycin suppresses IFN-gamma-mediated immunological functions of cultured normal human keratinocytes. *Biol Pharm. Bull*, 1996, 19 : 2, 224-7.
22. Matsuoka N, Eguchi K, Kawakami A, Tsuboi M, Kawabe Y, Aoyagi T, Nagataki S. Inhibitory effect of clarithromycin on costimulatory molecule expression and cytokine production by synovial fibroblast-like cells. *Clin Exp Immunol*, 1996, 104 : 3, 501-8.
23. Morikawa K, Watabe H, Araake M, Morikawa S. Modulatory effect of antibiotics on cytokine production by human monocytes in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*, 1996, 40 : 6, 1366-70.

## C.37. Effets Des Antibiotiques Sur Les Défenses Immunitaires

Written by Administrator

Thursday, 24 December 2009 01:52 - Last Updated Friday, 19 March 2010 18:22

---

24. Yanagihara K, Tomono K, Sawai T, Hirakata Y, Kadota J, Koga H, Tashiro T, Khono S. Effect of clarithromycin on lymphocytes in chronic respiratory *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997, 155 : 1, 337-42.

25. Kloppenburg M, Brinkman BM, de Rooij Dijk HH, Miltenburg AM, Daha MR, Breedved FC, Dijkmans BA, Verweij C. The tetracycline derivative minocycline differentially affects cytokine production by monocytes and T lymphocytes. *Antimicrob Agents Chemother*, 1996, 40 : 4, 934.

26. Siedlar M, Szczepanik A, Wieckiewicz J, Pituch Noworolska A, Zembala M. Vancomycine down-regulates lipopolysaccharide-induced tumour necrosis factor alpha (TNF alpha) production and TNF alpha-mRNA accumulation in human blood monocytes. *Immunopharmacology*, 1997, 35 : 3, 265-271.

27. Pereira A, Sanz C, Cervantes F, Castillo R. Immune hemolytic anemia and renal failure associated with rifampicin-dependent with anti-I specificity. *Ann Hematol*, 1991, 63 : 1 : 56-8.

28. Yoe J, Gause BL, Curti BD, Longo DL, Bagg A, Kopp WC, Janik JE. Development of rheumatoid arthritis after treatment of large granular lymphocyte leukemia with deoxycoformycin. *Am J Hematol*, 1998, 57 : 3, 253-7.

29. Olver SD, Price P, Karthigasu KT. Potentiation of murine cytomegalovirus pneumonitis by antibiotics in clinical use. *J Antimicrob Chemother*, 1991, 27 : 1, 81-94.

30. Petrowski JT. Uveitis associated with rifabutin therapy : a clinical alert. *J Am Optom Assoc*, 1996, 67 : 11, 693-6.

31. Toyoshima M, Sato A, Hayakawa H, Taniguchi M, Imokawa S, Chida D. A clinical study of minocycline-induced pneumonitis. *Intern Med*, 1996, 35 : 3, 176-9.

32. Sahu A, Saha K, Mukherjee A, Sehgal VN. In vivo effects of anti-leprosy drugs on the rat peritoneal macrophages and lymphocyte subpopulations. *Int J Immunopharmacol*, 1992, 14 : 4, 721-30.

33. Zeis BM. Effects of anti-tuberculosis drugs on the production of prostaglandin E2 and on mononuclear leucocyte transformation. *Chemotherapy*, 1987, 33 : 3, 204-10.

34. Roszkowski W, Lipinska R, Roszkowski K, Jeljaszewicz J, Pulverer G. Rifampicine induced suppression of antitumorimmunity. *Med Microbiol Immunol*, 1984; 172 : 4, 197-205.

35. Roszkowski K, Beuth J, Ko HL, Roszkowski W, Jeljaszewicz J, Pulverer G. Influence of 12 antibiotics on antitumor immunity on BALB/c mice. *Int J Med Microbiol Virol Parasitol Infect Dis* 1992, 276 : 2, 280-7.

36. Van Vlem B, Vanholder R, De Paepe P, Vogelaers D, Ringoir S. Immunomodulating effects of antibiotics : literature review. *Infection*, 1996, 24 : 4, 275-291.

Voir aussi :

Témoignages médicaux : Amélioration d'un psoriasis sans altération de l'immunité chez un patient infecté par le VIH ayant reçu un antibiotique immunosuppresseur (roxythromycine) à

## C.37. Effets Des Antibiotiques Sur Les Défenses Immunitaires

Written by Administrator

Thursday, 24 December 2009 01:52 - Last Updated Friday, 19 March 2010 18:22

---

plusieurs reprises durant 3 années. Signification.