

Mise au point

Immunomodulation médiée par les agents antibactériens

Immunomodulatory effects of antibacterial agents

M.-T. Labro

Inserm SC14, CHU X.-Bichat, 16, rue Henri-Huchard, 75018 Paris, France

Résumé

Le système immunitaire joue un rôle capital dans la défense naturelle, mais son activation excessive ou inappropriée peut avoir des conséquences néfastes pour l'hôte. La modulation du système immunitaire (« immunomodulation »), s'applique à diminuer les réponses excessives ou, à l'inverse, à renforcer les réponses insuffisantes de ce système. Parmi les agents thérapeutiques qui peuvent interférer avec le système immunitaire, les agents antibactériens sont très étudiés. Certains aspects sont largement reconnus cliniquement, comme les effets toxiques (agranulocytose) ou immunotoxiques (allergie), et la pénétration intracellulaire. Parmi les autres aspects, souvent observés *in vitro*, la modification directe des fonctions cellulaires est le sujet le plus débattu et controversé. Cette revue résume la littérature en ce domaine et présente les applications thérapeutiques potentielles.

© 2006 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

The immune system plays a critical and beneficial role in host defence, but its inappropriate or excessive activation can lead to detrimental and disease-generating effects. Immunomodulation (i.e. the way to either decrease a damaging hyperimmune response or increase an inadequate response) has become a therapeutic challenge. Among the possible agents that can interact with the immune system, antibacterial agents have received much attention. Toxic and immunotoxic effects (neutropenia, allergy, auto-immunity) and intracellular bioactivity are widely acknowledged and have clinical significance. Modulation (stimulation–inhibition) of host cell activities is widely investigated and remains a controversial area. This review summarizes the relevant literature and debates some potential therapeutic applications.

© 2006 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Système immunitaire ; Agents antibactériens ; Inflammation

Keywords: Immune system; Antibacterial agents; Inflammation

1. Introduction

L'interférence des agents antibactériens avec le système immunitaire, et ses implications cliniques potentielles, font l'objet d'une littérature abondante. Les effets toxiques ont été reconnus très tôt. Dans les années 1970, l'« immunostimulation » est devenue un aspect important de la recherche anti-infectieuse. Récemment, une meilleure connaissance du système immunitaire et de son rôle délétère lors d'une activation excessive (maladies inflammatoires, sepsis) a suscité l'intérêt

pour les agents thérapeutiques capables de diminuer ces réponses inappropriées. L'activité anti-inflammatoire d'agents anti-infectieux (antipaludiques en particulier) est connue depuis longtemps ; l'observation que certaines maladies inflammatoires étaient améliorées par un traitement anti-infectieux a stimulé les recherches dans ce domaine. Après une revue simplifiée des agents antibactériens les plus étudiés dans ce contexte, les applications thérapeutiques potentielles seront détaillées pour deux familles d'antibiotiques, macrolides et cyclines, dont l'activité anti-inflammatoire est établie. Une approche du fonctionnement du système immunitaire et de sa modulation thérapeutique (immunopharmacologie) peut être obtenue dans la référence [1].

Adresse e-mail : labro@bichat.inserm.fr (M.-T. Labro).

2. Agents antibactériens et système immunitaire

2.1. Généralités

L'interférence des agents antibactériens dans l'activité du système immunitaire peut s'exercer de diverses manières. Ces aspects généraux ont été revus récemment [2,3] (Tableau 1). Deux effets ont une importance clinique reconnue : les effets toxiques et la pénétration intracellulaire. Parmi les autres possibilités, la modulation de la virulence bactérienne (et ses conséquences : susceptibilité aux mécanismes bactéricides, libération de dérivés à effet pro-inflammatoire, etc.) est souvent obtenue *in vitro* aux concentrations sub- ou supra-inhibitrices, mais sa signification clinique n'est pas clairement démontrée. La modification (stimulation–inhibition) des fonctions cellulaires est un domaine très étudié et sujet à controverses. Une hypothèse ancienne suggérait que les propriétés immunomodulatrices des agents antibactériens pouvaient être prévues d'après leur mode d'action sur les micro-organismes, mais en fait, les structures chimiques et les propriétés physicochimiques jouent le rôle essentiel.

2.2. Effets immunomodulateurs des agents antibactériens

2.2.1. Aminoglycosides

Les aminoglycosides s'accumulent lentement dans les cellules de l'hôte par pinocytose et constituent une thérapeutique de choix pour de nombreuses infections intracellulaires. Les études *in vitro* sur les effets inhibiteurs des aminoglycosides sur les fonctions cellulaires donnent lieu à des résultats controversés. Une potentialité thérapeutique intéressante concerne la

mucoviscidose : cette maladie autosomale récessive résulte de mutations dans le gène du *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR). Dans les mutations de classe I, la mutation est due à un codon stop prématuré qui interfère avec la translation du CFTR. Certains aminoglycosides (gentamicine) se lient au ARNr, entraînant une lecture du codon stop et l'insertion d'autres acides aminés qui rétablissent la translation. Dans les lignées cellulaires, la gentamicine rétablit un CFTR de longueur normale à 10–20 % des taux normaux. Des essais cliniques (gentamicine intraveineuse ou inhalée) chez des patients présentant des mutations de classe I, ont montré une augmentation de la fonctionnalité du CFTR [4].

2.2.2. Ansamycines

Les ansamycines sont des antibiotiques macrocycliques principalement actifs contre les mycobactéries. Elles exercent un effet déprimeur sur les fonctions des phagocytes et des lymphocytes [5]. Le potentiel immunosuppresseur de la rifampicine pourrait être dû à la liaison et à l'activation des récepteurs des glucocorticoïdes. Parmi les autres propriétés immunomodulatrices, on peut noter l'inhibition de métalloprotéases qui jouent un rôle important dans les lésions articulaires au cours des ostéoarthrites et de l'arthrite rhumatoïde.

2.2.3. β -lactamines

Les β -lactamines représentent une famille complexe (pénames — pénicillines et inhibiteurs de β -lactamase —, pénèmes, carbapénèmes, céphèmes — céphalosporines, céphamycines, oxa- et carbacéphèmes —, monobactames). Leur accumulation intracellulaire est faible. Il existe de nombreuses données sur les interférences des β -lactamines avec le système immunitaire,

Tableau 1
Effets immunomodulateurs des agents antibactériens (AAB)

Effets	Conséquences	Principaux AAB
<i>I- Effets directs des AA sur les cellules de l'hôte</i>		
Toxicité (directe ou après modification par l'hôte : métabolisme, oxydation, nitration)	Agranulocytose, granulopénie	β -Lactamines, chloramphénicol
Accumulation cellulaire	Auto-immunité	Sulfamides
	Bioactivité intracellulaire (directe–synergie)	Macrolides, quinolones, ansamycines, aminoglycosides, cyclines
	Transport ciblé	Nombreux AAB (voir texte)
Modifications des fonctions des cellules du système immunitaire	Variations de l'activité cellulaire	
	Bactéricidie, inflammation	
Inhibition des enzymes–« scavenging » des oxydants	Protection cellulaire–tissulaire	Quelques β -lactamines, cyclines, isoniazide, ansamycines
Modifications des fonctions des cellules (hors système immunitaire), expression des gènes	Modification de l'activité du système immunitaire	Macrolides ? Cyclines ? Ansamycines ?
Modification de la flore microbienne	Surinfections	?
	Toxines	
	Déficit de la réponse immunitaire	
<i>II- Effet indirect des AAB (modification des agents pathogènes)</i>		
Effet antibactérien (bactériostatique, bactéricide)	Diminution de l'inoculum infectieux (et de la réponse inflammatoire ?)	Tous les AAB
	Diminution de la réponse immune spécifique ?	Antibiotiques bactéricides ?
Morphologie (filaments, sphéropastes)	Résistance à la phagocytose ?	Antibiotiques (concentrations subinhibitrices)
Libération de médiateurs pro-inflammatoires	Inflammation, choc ?	β -lactamines, quinolones ? Aminoglycosides
Production de facteurs de virulence	Augmentation de l'activité antibactérienne ?	Tous les AAB (concentrations sub–supra-inhibitrices)
Modification des structures antigéniques	Modification de la réponse spécifique	?
	(rechutes, inflammation chronique)	
Liaison au LPS	Diminution de l'inflammation	Polymyxine B

mais aucun effet de classe ou de sous-groupe n'a été démontré. Certaines β -lactamines (cefdirin, aminothiazolyl-céphalosporines, pénicilline, ampicilline) peuvent diminuer l'explosion oxydative des polynucléaires neutrophiles (PN) en bloquant (*scaevenging*) certains oxydants ou en inhibant la myéloperoxydase (MPO). L'effet des β -lactamines sur la production de cytokines est controversé. Des recherches sur l'inhibition des élastases des PN par des céphalosporines, pourraient donner naissance à de nouveaux agents anti-inflammatoires [6]. Une mention spéciale doit être faite pour une céphalosporine, le céfodizime, qui a été qualifiée de « modificateur de réponse biologique » en raison de ses multiples interférences avec les effecteurs de la réponse immunitaire [7].

2.2.4. Chloramphénicol

Le chloramphénicol est une cause majeure de neutropénie par des mécanismes cytotoxiques impliquant ses dérivés métaboliques.

2.2.5. Cyclines

De nombreux travaux confirment l'activité inhibitrice des cyclines sur les fonctions phagocytaires aux concentrations thérapeutiques. Les cyclines inhibent l'activité de la collagénase-gélatinase, en particulier les enzymes du PN et des cellules tumorales. Dans les modèles animaux, la tétracycline prévient le choc endotoxique en inhibant la sécrétion de TNF- α et d'IL-1 β induite par le LPS. Elle a un effet neuroprotecteur dans les modèles de choc-ischémie, sclérose latérale amyotrophique, sclérose en plaques et maladies de Huntington et de Parkinson. Les mécanismes sous-jacents ont été revus récemment [8]. La minocycline a été testée dans un modèle de neuropathies associées à l'infection par le VIH [9]. Son activité anti-inflammatoire pourrait être intéressante dans la rétinopathie diabétique [10] et l'ischémie-reperfusion [11]. Il est à noter que la minocycline entraîne une amélioration des paramètres histopathologiques à condition d'être administrée dans des délais précoces [12]. De nombreux effets ont également été démontrés chez des patients, comme la diminution de la production d'oxydants par les PN de sujets souffrant d'infarctus du myocarde ou d'acné inflammatoire.

2.2.6. Fosfomycine

In vitro, la fosfomycine augmente l'activité bactéricide des PN, la production extracellulaire d'oxydants et la concentration intracellulaire de Ca²⁺ ; elle diminue la synthèse de TNF- α et d'IL-1, supprime la production d'IL-8 et augmente celle d'IL-6. L'activité immunomodulatrice de la fosfomycine (et de son énantiomère, dépourvu d'activité antimicrobienne) a été observée dans de nombreux modèles animaux.

2.2.7. Acide fusidique

L'acide fusidique diminue les fonctions des PN in vitro et supprime la production de TNF- α et d'IFN- γ in vivo. L'activité immunomodulatrice potentielle de l'acide fusidique a été démontrée dans quelques modèles animaux.

2.2.8. Isoniazide

L'isoniazide est un agent antituberculeux dont l'activité a été attribuée à son métabolisme oxydatif par les peroxydases des mycobactéries. Sa réactivité chimique explique l'inhibition du système MPO-H₂O₂-halogène des PN ainsi que sa toxicité après oxydation par les phagocytes activés.

2.2.9. Lincosamides

La clindamycine a été présentée comme un immunomodulateur possible dans les années 1980. Cependant, des controverses sont apparues en ce qui concerne les effets in vitro sur les fonctions phagocytaires selon les conditions expérimentales. Un effet potentiel prophylactique dans le choc septique induit par le LPS, semble lié à l'inhibition de la production de cytokines pro-inflammatoires, in vitro et in vivo [13].

2.2.10. Macrolides

Les macrolides font l'objet de nombreuses études dans le domaine de l'inflammation et du cancer [14]. Tous les macrolides sont capables de se concentrer fortement dans les cellules (en particulier les phagocytes) [15]. De nombreux travaux suggèrent que cette accumulation dépend d'un système de transport actif et qu'il existe un lien entre le transporteur des macrolides et la famille des P-glycoprotéines (P-gP). L'accumulation intracellulaire des macrolides est vraisemblablement responsable de leur impact sur les fonctions cellulaires. Seuls les dérivés de l'érythromycine A inhibent l'explosion oxydative des phagocytes. Ils diminuent également la production de cytokines pro-inflammatoires et de l'ARNm correspondant, par les phagocytes et certaines cellules non phagocytaires. D'autres modifications des fonctions cellulaires par les macrolides ont été décrites : accélération de l'apoptose des PN, inhibition de l'activité, de l'expression et de l'ARNm de la métalloprotéase-9 (MMP-9). Une modulation de l'expression de certains gènes de cellules épithéliales respiratoires en culture a été observée avec l'érythromycine A et la clarithromycine [16]. Enfin, des expériences suggèrent que les macrolides interfèrent avec le fonctionnement des transporteurs membranaires de type ABC (*ATP-binding cassette*) qui incluent les P-gP. Divers modèles animaux ont mis en évidence l'activité anti-inflammatoire des macrolides [3,14,17]. Les dérivés de l'érythromycine A augmentent la survie de souris porteuses de tumeurs (allogéniques et syngéniques), diminuent la croissance tumorale et inhibent les métastases. La roxithromycine et la clarithromycine potentialisent l'effet antitumoral du cyclophosphamide, de l'adriamycine et de la vindésine in vivo. Chez l'homme, on a observé qu'un traitement court augmente les réponses immunitaires mais un traitement de longue durée résulte en leur inhibition [18]. Chez les patients souffrant de panbronchite diffuse (PBD) ou de mucoviscidose, le traitement par les macrolides dérivés de l'érythromycine A entraîne la modulation de plusieurs paramètres inflammatoires (diminution de l'infiltration de PN, du taux d'IL-8, de LTB₄ et d'élastase dans le fluide de lavage bronchoalvéolaire). Une inhibition de l'activation des PN et des éosinophiles par les macrolides pourrait expliquer la diminution de l'hyperréactivité bronchique dans

l'asthme. Les macrolides diminuent aussi les taux d'oxyde nitrique (NO) chez les patients souffrant de rhinite allergique, de sinusite et d'asthme. Chez les patients souffrant de maladie coronarienne, l'azithromycine atténue l'inflammation associée.

2.2.11. Quinolones

Les quinolones sont des agents antibactériens synthétiques dont l'activité antibactérienne est liée à l'inhibition de l'ADN gyrase bactérienne (topo-isomérase II). Les quinolones pourraient interférer avec le métabolisme de l'ADN des mammifères car les cellules contiennent aussi une topo-isomérase de type II. Aux concentrations thérapeutiques, les quinolones modifient les fonctions phagocytaires de façon diverse selon leur structure et le type cellulaire. L'effet des quinolones sur la production de cytokines par les monocytes est largement documenté et varie aussi selon les molécules [19]. Aucune activité anti-inflammatoire n'a été démontrée chez l'homme. Actuellement, le potentiel stimulant de l'hématopoïèse de certaines fluoroquinolones (ciprofloxacine, moxifloxacine) est étudié dans des modèles animaux. Un retour accéléré à la normale du nombre de leucocytes a été obtenu chez des patients traités par ciprofloxacine, après greffe de moelle ou chimiothérapie pour cancer du sein.

2.2.12. Riminophénazines : clofazimine

La clofazimine a été développée principalement pour son activité sur les mycobactéries. La clofazimine augmente la production d'anion superoxyde par les PN tout en captant les oxydants produits par le système myéloperoxydasique (d'où ses propriétés anti-inflammatoires).

2.2.13. Sulfones–sulfamides

La dapsonne initialement développée comme antituberculeux, a été testée dans la lèpre dans les années 1950 et fait toujours partie du traitement. Sa toxicité hématologique est liée à son métabolisme oxydatif. La dapsonne inhibe irréversiblement la myéloperoxydase des PN et diminue la production de prostaglandine E₂, ce qui peut expliquer son effet anti-inflammatoire et la potentialisation de l'immunité à médiation cellulaire

En général, les sulfamides inhibent les fonctions phagocytaires, et de nombreux agents dans cette classe sont utilisés comme anti-inflammatoires.

3. Effets non antibactériens des antibiotiques. Implications thérapeutiques

L'importance thérapeutique des propriétés immunomodulatrices des agents antibactériens est controversée. Le bénéfice clinique des activités immunostimulantes est en général considéré comme minime comparé à leur activité directe anti-infectieuse. En revanche, un certain nombre d'antibiotiques présentant des effets immunosuppresseurs ont été utilisés avec succès dans les maladies inflammatoires (Tableau 2), [20,21]. Deux hypothèses (non exclusives) sont proposées pour expliquer ces résultats : soit ces molécules, en éliminant un micro-organisme responsable, suppriment l'inflammation aiguë ou chronique associée à l'infection, soit elles agissent directement sur certains effecteurs de la réponse inflammatoire. Parmi les agents antibactériens utilisés dans les maladies inflammatoires, les macrolides et les cyclines ont fait leur preuve thérapeutique.

Tableau 2
Indications thérapeutiques des agents antibactériens dans le contexte des maladies inflammatoires

Agents antibactériens	Utilisations thérapeutiques
Dapsonne	Dermatoses neutrophiliques, dermatite herpétiforme, vascularites leucocytoclasiques Lupus érythémateux bulleux, psoriasis pustuleux, erythema elevatum diutinum Maladie de Crohn
Clofazimine	Vitiligo, lupus érythémateux discoïde, pyoderma gangrenosum, psoriasis pustuleux
Sulfamides	Granulomateuse de Wegener
Cyclines	Acné vulgaris, rosacée (doxycycline) Maladies cutanées : pemphigus vulgaire, foliacé, et pemphigoïde bulleuse Maladies parodontales Arthrite réactive ? Arthrite rhumatoïde (minocycline) Sclérodémie (minocycline) Anévrysmes aortiques abdominaux (doxycycline)
Ansamycines	Maladies neurologiques ? Arthrite rhumatoïde (rifampicine; controversée) Arthrite rhumatoïde juvénile, spondylarthrite ankylosante (rifamycine SV intra-articulaire) Maladie de Crohn? (+ macrolides)
Macrolides	Panbronchiolite diffuse, mucoviscidose, bronchite chronique, bronchectasie, bronchopneumopathie chronique obstructive, sinusite, polyposse nasale
Érythromycine A et ses dérivés (roxithromycine, clarithromycine, azithromycine)	Asthme ? Maladies cutanées: prurigo pigmentosa, papillomatose confluyente et réticulée, psoriasis Ostéomyélite chronique récurrente multifocale (azithromycine) Cancer : cancer du poumon (non à petites cellules) [clarithromycine] Macroglobulinémie de Waldenström (clarithromycine + thalidomide + dexaméthasone) Maladie de Hodgkin Maladie de Crohn Maladies coronariennes ? (azithromycine, roxithromycine) Anévrysmes aortiques abdominaux ?

nisme responsable, suppriment l'inflammation aiguë ou chronique associée à l'infection, soit elles agissent directement sur certains effecteurs de la réponse inflammatoire. Parmi les agents antibactériens utilisés dans les maladies inflammatoires, les macrolides et les cyclines ont fait leur preuve thérapeutique.

3.1. Macrolides

Les macrolides sont largement utilisés chez les patients souffrant de maladies respiratoires associées à une inflammation chronique [22,23]. Ils augmentent la clairance mucociliaire, améliorent les symptômes de sinusite et diminuent les sécrétions nasales et la taille des polypes chez les patients souffrant de sinusite [24]. Chez les patients asthmatiques, les macrolides diminuent l'hyperréactivité bronchique et améliorent la fonction respiratoire mais l'analyse récente des essais

cliniques publiés souligne la nécessité de poursuivre les études pour conclure de façon plus évidente sur le bénéfice thérapeutique des macrolides dans l'asthme [25]. Des données préliminaires chez les patients souffrant de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et les bronchectasies [26] ont montré une amélioration de la fonction respiratoire. Cependant, le traitement de la BPCO cliniquement stable par la clarithromycine ne semble pas apporter d'avantages cliniques [27]. Récemment, les macrolides ont donné des résultats thérapeutiques encourageants dans la bronchiolite oblitérante, une BPCO définie par la présence d'un granulome inflammatoire obstruant la lumière des bronchioles et des canaux alvéolaires [28,29]. La PBD et la mucoviscidose sont deux cibles privilégiées de l'action des macrolides. Plusieurs essais cliniques randomisés ont montré l'intérêt de l'azithromycine chez les patients souffrant de mucoviscidose, notamment pour diminuer le risque d'exacerbations [30–32]. L'effet bénéfique non antibiotique des macrolides dans les infections respiratoires communautaires a été également évoqué [33]. D'autres applications thérapeutiques des macrolides concernent diverses maladies inflammatoires comme le psoriasis, le syndrome de SAPHO (synovite, acné, pustulose, hyperostose, ostéite), l'ostéomyélite chronique récurrente multifocale. La raison de l'efficacité clinique des macrolides reste controversée dans le domaine des maladies coronariennes. *Chlamydia pneumoniae* a été incriminée dans la physiopathologie de l'athérosclérose, en raison d'arguments sérologiques et histopathologiques. Les rapports préliminaires suggérant une activité thérapeutique des macrolides (azithromycine et roxithromycine) dans la prévention des accidents coronariens chez les patients à risque n'ont pas été confirmés par des études portant sur un nombre élevé de patients [34,35]. L'azithromycine n'a pas, non plus, montré d'efficacité dans la prévention des accidents liés aux artériopathies périphériques. L'activité antibactérienne des macrolides est aussi suggérée dans la maladie de Crohn. Une perspective intéressante concerne certains cancers, notamment le cancer du poumon inopérable pour lesquels la clarithromycine augmente significativement la survie et réduit la cachexie associée. La clarithromycine supprime aussi la réaction inflammatoire systémique qui accompagne la chirurgie du cancer du poumon. L'association clarithromycine (Biaxin[®]) plus thalidomide à faible dose et dexaméthasone (BLT-D) a été proposée comme traitement dans la maladie de Waldenström.

3.2. Cyclines

Une revue récente présente les principales applications thérapeutiques des cyclines [36]. L'acné est une cible classique. Outre l'inhibition de la prolifération de *Propionibacterium acnes*, il semble que l'activité anti-inflammatoire joue un rôle important. Les cyclines sont aussi utilisées dans diverses maladies cutanées (pemphigus vulgaire, foliacé et pemphigoïde bulleuse), avec moins d'effets secondaires que les immunosuppresseurs, malgré l'hyperpigmentation fréquemment observée avec la minocycline. Cet antibiotique est aussi utilisé dans l'arthrite rhumatoïde (AR) et dans la sclérodermie. L'éradication de l'infection à *C. pneumoniae* et l'inhibition de

métalloprotéases par la doxycycline pourraient être à l'origine de son efficacité dans les anévrismes aortiques abdominaux bien qu'aucun effet significatif n'ait été observé sur le titre des anticorps anti-Chlamydia. L'effet bénéfique de la doxycycline dans la glomérulonéphrite a été rapporté récemment. Le développement des cyclines, en particulier la minocycline, dans les maladies neurologiques est une voie de recherche très importante [37]. En raison de leur effet inhibiteur des métalloprotéases, les cyclines ont été utilisées dans les anévrismes aortiques abdominaux. Enfin d'autres projets concernent l'activité anti-inflammatoire des cyclines dans les gastrites associées à *Helicobacter pylori*, précédant le développement des cancers.

4. Conclusion

La modulation des fonctions du système immunitaire est un sujet en plein développement et il est clair qu'un certain nombre d'agents antibactériens ont des propriétés immunomodulatrices d'importance thérapeutique. Outre leur activité antimicrobienne, les tétracyclines, les macrolides, et, à un moindre degré, les ansamycines, interfèrent avec les facteurs de la réponse inflammatoire. Le risque cependant qu'une administration de longue durée de ces agents, ne conduise progressivement à la sélection ou à l'induction de souches bactériennes résistantes, ne doit pas être ignoré. Chez des enfants mucoviscidiques traités au long cours par l'azithromycine, la résistance à l'érythromycine des *Staphylococcus aureus* isolés a augmenté de 7 à 54 % et celle des *Haemophilus* de 4 à 38 % sur une période de quatre ans : [38]. Des résultats similaires ont été rapportés pour les pneumocoques dans la panbronchiolite diffuse, traitée par la clarithromycine ou l'érythromycine [39]. Une recherche approfondie des mécanismes et des structures chimiques responsables, devrait permettre de sélectionner des dérivés dépourvus d'activité anti-infectieuse comme cela a été entrepris avec certains dérivés des cyclines [40] ou des sulfamides, et plus récemment avec les macrolides [41].

Références

- [1] Nijkamp FP, Parnham MJ, editors. Principles of immunopharmacology. 2nd edition. Birkhäuser: Verlag; 2005.
- [2] Labro MT. Interference of antibacterial agents with phagocyte functions : immunomodulation or « immuno-fairy » tales. Clin Microbiol Rev 2000; 13:615–50.
- [3] Labro MT. Influence of antibacterial drugs on the immune system. In: Nijkamp FP, Parnham MJ, editors. Principles of immunopharmacology. 2nd edition. Birkhäuser: Verlag; 2005. p. 407–39.
- [4] Wilschanski M, Yahav Y, Yaacov Y, Blau H, Bentur L, Rivlin J, et al. Gentamicin-induced correction of CFTR function in patients with cystic fibrosis and CFTR stop mutations. N Engl J Med 2003;349:1433–41.
- [5] Labro MT. Antiinflammatory activity of ansamycins. Expert Opin Antiinfective Therapy 2005;3:91–103.
- [6] Dell'aica I, Sartor L, Galletti P, Giacomini D, Quintavalla A, Calabrese F, et al. Inhibition of leukocyte elastase, polymorphonuclear chemoinvasion, and inflammation-triggered pulmonary fibrosis by a 4-Alkyliden-beta-lactam with a galloyl moiety. J Pharmacol Exp Ther 2006;316: 539–46.

- [7] Labro MT. Cefodizime as a biological response modifier: a review of its in vivo, ex vivo and in vitro immunomodulatory properties. *J Antimicrob Chemother* 1990;26(Suppl. C):37–47.
- [8] Stirling DP, Koochesfahani KM, Steeves JD, Tetzlaff W. Minocycline as a neuroprotective agent. *Neuroscientist* 2005;11:308–22.
- [9] Zink MC, Uhrlaub J, DeWitt J, Voelker T, Bullock B, Mankowski J, et al. Neuroprotective and anti-human immunodeficiency virus activity of minocycline. *JAMA* 2005;293:2003–11.
- [10] Krady JK, Basu A, Allen CM, Xu Y, LaNoue KF, Gardner TW, et al. Minocycline reduces proinflammatory cytokine expression, microglial activation, and caspase-3 activation in a rodent model of diabetic retinopathy. *Diabetes* 2005;54:1559–65.
- [11] Griffin MO, Jinno M, Miles LA, Villarreal FJ. Reduction of myocardial infarct size by doxycycline: a role for plasmin inhibition. *Mol Cell Biochem* 2005;270:1–11.
- [12] Szymanska A, Biernaskie J, Laidley D, Granter-Button S, Corbett D. Minocycline and intracerebral hemorrhage: influence of injury severity and delay to treatment. *Exp Neurol* 2006;197:189–96.
- [13] Hirata N, Hiramatsu K, Kishi K, Yamasaki T, Ichimaya T, Nasu M. Pre-treatment of mice with clindamycin improves survival of endotoxic shock by modulating the release of inflammatory cytokines. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2638–42.
- [14] Labro MT. Cellular and molecular effects of macrolides. *Curr. Pharmac. Design* 2004;10:3067–80.
- [15] Labro MT. Cellular accumulation of macrolide antibiotics. Intracellular bioactivity. In: Schönfeld W, Kirst H, editors. *Macrolide Antibiotics*. Birkhäuser: Verlag AG; 2002. p. 37–52.
- [16] Yamanaka Y, Tamari M, Nakahata T, Nakamura Y. Gene expression profiles of human small airway epithelial cells treated with low doses of 14- and 16-membered macrolides. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;287:198–203.
- [17] Fan X, Liu Y, Wang Q, Yu C, Wei B, Ruan Y. Lung perfusion with clarithromycin ameliorates lung function after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2006;81:896–901.
- [18] Culic O, Erakovic V, Cepelak I, Barisic K, Brajsa K, Ferencic Z, et al. Azithromycin modulates neutrophil function and circulating inflammatory mediators in healthy human subjects. *Eur J Pharmacol* 2002;450:277–89.
- [19] Dalhoff A, Shalit I. Immunomodulatory effects of quinolones. *Lancet Infect Dis* 2003;3:359–71.
- [20] Parnham MJ. Immunomodulatory effects of antimicrobials in the therapy of respiratory tract infections. *Curr Opin Infect Dis* 2005;18:125–31.
- [21] Labro MT. Antibiotics as anti-inflammatory drugs. *Curr Opin Investig Drugs* 2002;3:61–8.
- [22] Gotfried MH. Macrolides for the treatment of chronic sinusitis, asthma, and COPD. *Chest* 2004;125(2 Suppl):52S–61S.
- [23] Carey KW, Alwami A, Danziger LH, Rubinstein I. Tissue reparative effects of macrolide antibiotics in chronic inflammatory sinopulmonary diseases. *Chest* 2003;123:261–5.
- [24] Wallwork B, Coman W, Mackay-Sim A, Greiff L, Cervin AA. Double-blind, randomized, placebo-controlled trial of macrolide in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2006;116:189–93.
- [25] Richeldi L, Ferrara G, Fabbri LM, Lasserson TJ, Gibson PG. Macrolides for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; (4): CD002997. Update of: *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; (3): CD002997).
- [26] Cymbala AA, Edmonds LC, Bauer MA, Jederlinic PJ, May JJ, Victory JM, et al. The disease-modifying effects of twice-weekly oral azithromycin in patients with bronchiectasis. *Treat Respir Med* 2005;4:117–22.
- [27] Banerjee D, Khair OA, Honeybourne D. The effect of oral clarithromycin on health status and sputum bacteriology in stable COPD. *Respir Med* 2005;99:208–15.
- [28] Crowley S, Egan J. Macrolide antibiotics and bronchiolitis obliterans following lung transplantation. *Expert Rev Anti-infect Ther* 2005;3:923–30.
- [29] Verleden GM, Dupont LJ, Vanhaecke J, Daenen W, Van Raemdonck DE. Effect of azithromycin on bronchiectasis and pulmonary function in a heart-lung transplant patient with severe chronic allograft dysfunction: a case report. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1155–8.
- [30] Saiman L, Mayer-Hamblett N, Campbell P, Marshall BC, Macrolide Study Group. Heterogeneity of treatment response to azithromycin in patients with cystic fibrosis. *Am. J Respir Crit Care Med* 2005;172:1008–12.
- [31] Southern KW., Barker PM., Solis A. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. Update of: *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (3): CD002203. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (2): CD002203.
- [32] Bell SC, Senini SL, McCormack JG. Macrolides in cystic fibrosis. *Chron Respir Dis* 2005;2:85–98.
- [33] Amsden GW. Anti-inflammatory effects of macrolides—an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? *J Antimicrob Chemother* 2005;55:10–21.
- [34] Taylor-Robinson D, Boman J. The failure of antibiotics to prevent heart attacks. *BMJ* 2005;331(7513):361–2.
- [35] Grayston JT, Kronmal RA, Jackson LA, Parisi AF, Muhlestein JB, Cohen JD, et al. Azithromycin for the secondary prevention of coronary events. *N Engl J Med* 2005;352:1637–45.
- [36] Sapadin AN, Fleischmajer R. Tetracyclines: nonantibiotic properties and their clinical implications. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:258–65.
- [37] Zemke D, Majid A. The potential of minocycline for neuroprotection in human neurologic disease. *Clin Neuropharmacol* 2004;27:293–8.
- [38] Phaff SJ, Tiddens HA, Verbrugh HA, Ott A. Macrolide resistance of *Staphylococcus aureus* and *Haemophilus* species associated with long-term azithromycin use in cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:741–6.
- [39] Kasahara K, Kita E, Maeda K, Uno K, Konishi M, Yoshimoto E, et al. Macrolide resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolated during long-term macrolide therapy: difference between erythromycin and clarithromycin. *J Infect Chemother* 2005;11:112–4.
- [40] Steinberg J, Halter J, Schiller H, Gatto L, Carney D, Lee HM, et al. Chemically modified tetracycline prevents the development of septic shock and acute respiratory distress syndrome in a clinically applicable porcine model. *Shock* 2005;24:348–56.
- [41] Fecik RA, Nguyen PL, Venkatraman L. Approaches to the synthesis of immunolides: selective immunomodulatory macrolides for cystic fibrosis. *Curr Opin Drug Discov Devel* 2005;8:741–7.