

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2017

THESES 2017 TOU3 2027

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

ABADIE Joffrey

Antibiotiques : de la résistance aux nouvelles thérapeutiques

12/06/2017

Directeur de thèse : Bergé Mathieu

JURY

Président : Roques Christine
1er assesseur : Bergé Mathieu
2ème assesseur : Mutin Philippe

Remerciements

Au jury :

Au Pr. Roques Christine :

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter d'évaluer ma thèse. J'ai également été honoré de votre participation à mon jury de soutenance, et vous remercie de votre disponibilité.

A M. Mutin Philippe :

Je vous remercie de faire partie de mon jury pour ce jour important pour moi. Mais également de m'avoir formé et donné goût à ce métier si passionnant. Vous êtes un exemple pour la profession et je suis heureux de vous avoir à mes côtés pour cette thèse.

A M. Bergé Matthieu :

Je vous remercie chaleureusement pour votre aide pendant l'élaboration de ma thèse et également pour votre intérêt et votre soutien, votre disponibilité et vos nombreux conseils durant la rédaction de ma thèse.

A ma famille :

Maman et papa, merci d'avoir toujours été là, de m'avoir toujours aidé et soutenu, de m'avoir toujours poussé à me surpasser. Ce résultat c'est grâce à vous. Je sais que je vous aurai fait des ulcères parfois mais en voilà le résultat. Merci pour tout, merci d'être vous.

A mon frère :

Florian, tout est tellement plus simple quand tu as quelqu'un pour t'épauler et ce quelqu'un c'est toi. Tu as toujours été là pour moi, pour me défendre et pour me booster. Merci de m'inspirer, merci de me motiver, merci de me donner envie tous les jours de te rendre fier.

A mémé :

Mémé, je me souviens de ma dernière promesse. Je te l'avais promis. Ça y est, nous y voilà. Merci d'avoir été dans notre famille, de nous avoir aidé, d'avoir été là pour nous. J'espère que l'on ta rendue fière.

A tata :

Tata, tu nous as toujours suivi, tu nous as toujours poussé à donner le meilleur de nous-même. Merci d'avoir été là à chaque moment, de t'être intéressé à nous et je suis fier que tu puisses assister à ce qui va être un grand jour dans ma vie. Merci d'être dans notre famille.

A mes frères :

Je n'aurai jamais imaginé qu'une amitié puisse tenir aussi longtemps et que l'on vivrait des moments aussi intenses ensemble comme celui-ci. Merci à vous d'être là, de montrer votre solidarité et de prouver que même entre amis on peut se sentir comme dans une famille.

A Romain :

Alors bien évidemment, aujourd'hui on se retrouve pour ma thèse et je souhaite te remercier Romain, pour toutes ces choses partagées, pour ta non-prise de tête et ton soutien pour tout. On n'a jamais osé se dire des choses alors tout ce que je vais dire c'est ... Merci.

A Brice :

Bon, alors comment dire que pharmacie aurait été tellement moins agréable sans toi. Tu es le meilleur co-chef que l'on puisse avoir et que l'on puisse rêver. Merci pour tout.

Aux pharmaciens :

Bon, Sophie, Sophie, Selma, Jojo, Oriane, Mayé, et tous ceux que j'oublie, merci pour tous ces moments passés ensemble qui ont permis de mieux apprécier ces dures années de pharmacie.

A Laure :

Difficile de résumer en quelques lignes, une personne qui a tout chamboulé pour moi. Merci, pour ton sourire, ta joie, ta bonne humeur, ton optimisme, ton rire, merci pour tout ce que tu m'apportes au quotidien, tu ne peux pas savoir à quel point le sourire que j'ai c'est grâce à toi. Merci pour tout. Tu es géniale, ne l'oublie pas.

A Jazzy :

Merci à toi Jazzy, de m'avoir motivé pour les examens, pour les révisions, pour la thèse. Merci de toujours m'avoir soutenu, ton enthousiasme et ta joie de vivre si caractéristique m'a toujours emmené à me surpasser. J'espère que ton rêve de devenir cascadeur se réalisera. Merci pour tout.

Et bien sûr, je remercie également tous ceux que j'ai pu oublier, de m'avoir soutenu, et d'avoir été là pour moi.

SOMMAIRE

Remerciements	1
1 Introduction	7
2 Utilisation des antibiotiques	8
2.1 Consommation au niveau européen	8
2.1.1 En ambulatoire	8
2.1.2 Usage hospitalier	9
2.1.3 Analyse de cette consommation	9
2.1.4 Recommandation de l'Organisation mondiale de la santé	10
2.2 Actions menées en France	12
2.2.1 Recherche et développement	12
2.2.2 Surveillance de l'utilisation	13
2.2.3 Surveillance d'antibiotiques dits « critiques »	14
3 Les résistances bactériennes	15
3.1 Moyens de transferts de résistances	15
3.1.1 Conjugaison	15
3.1.1.1 Le pilus sexuel	15
3.1.1.2 Le facteur F	15
3.1.2 Transformation	16
3.1.3 Eléments génétiques transposables	18
3.1.3.1 Séquence d'insertion	18
3.1.3.2 Transposons conjugatifs	18
3.1.3.3 Mécanisme de transposition	18
3.1.3.4 Plasmides conjugatifs	19
3.2 Les souches bactériennes	19
3.2.1 Généralités	19
3.2.2 Clostridium Difficile (CDIFF)	20
3.2.3 Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE)	21
3.2.4 Neisseria gonorrhoeae	22
3.2.5 Acinetobacter Multi-résistante	24
3.2.6 Extended Spectrum Enterobacteriaceae (EBSL)	25
3.2.6.1 CTX-M	26
3.2.6.2 TEM & SHV	27
3.2.7 Vancomycin-Resistant Enterococcus	27

3.2.8	<i>Staphylococcus aureus</i> résistants à la méticilline (MRSA)	28
3.2.9	<i>Streptococcus pneumoniae</i> résistant à la pénicilline	31
4	Les résistances pour les principales classes d'antibiotiques	32
4.1	Les différentes cibles des résistances	32
4.2	Pénicillines & Céphalosporines	33
4.2.1	Mécanismes d'action	33
4.2.2	Classe de β -lactamines	34
4.2.3	Classe de céphalosporines	34
4.2.4	Spectre d'action	35
4.2.5	Consommation actuelle	36
4.2.6	Mécanismes de résistance	36
4.2.6.1	Sensibilité de la cible : la transpeptidase	37
4.2.6.2	β -lactamases	38
4.2.6.2.1	Classification	38
4.2.6.2.2	Mécanisme d'action	38
4.2.6.3	Protéines d'efflux	39
4.3	Tétracyclines	41
4.3.1	Mécanisme d'action	41
4.3.2	Structure	41
4.3.3	Spectre d'action	42
4.3.4	Mécanisme de résistance	42
4.3.4.1	Protection du ribosome	43
4.3.4.2	Protéines d'efflux	43
4.3.4.3	Inactivation des tétracyclines	44
4.4	Macrolides, Lincosamides et streptogramines	44
4.4.1	Mécanisme d'action	44
4.4.2	Spectre d'action	45
4.4.3	Mécanisme de résistance	45
4.4.3.1	Modification de la cible	46
4.5	Quinolones	46
4.5.1	Mécanisme d'action	46
4.5.2	Spectre d'action	47
4.5.3	Mécanisme de résistance	48
4.5.3.1	Protéines d'efflux	48
4.5.4	Altération de la cible	49
4.5.5	Réponse du plasmide	49

4.6	Triméthoprime-Sulfamethoxazole	50
4.6.1	Mécanisme d'action	50
4.6.2	Structure	51
4.6.3	Spectre d'action	51
4.6.4	Consommation actuelle	51
4.6.5	Mécanisme de résistance	51
4.6.5.1	TMP	52
4.6.5.2	Sulfamethoxazole	52
5	Recherche thérapeutique	53
5.1	Les démarches pour pousser la recherche	53
5.2	Généralités sur les nouvelles thérapeutiques	53
5.3	Anciennes classes	54
5.3.1	Molécules agissant sur le ribosome	55
5.3.1.1	Macrolides	55
5.3.1.1.1	Solithromycine	55
5.3.1.1.2	Fidaxomicine	56
5.3.1.2	Oxazolidinone	58
5.3.1.2.1	MRX-1	58
5.3.1.2.2	Tedizolide	59
5.3.1.2.3	Cadazolide	60
5.3.1.2.4	Radezolide	62
5.3.1.2.5	LCB01-0371	63
5.3.1.3	Aminosides	64
5.3.1.3.1	Plazomicine	64
5.3.1.4	Tétracycline	64
5.3.1.4.1	Omadacycline	65
5.3.1.4.2	Eravacycline	66
5.3.2	Dérivés des β -lactamines et des inhibiteurs des β -lactamases	66
5.3.2.1	Sulfactam	66
5.3.2.1.1	BAL 30072	66
5.3.2.2	Cephalosporine	68
5.3.2.2.1	Ceftaroline	68
5.3.2.3	Inhibiteur β -lactamases	69
5.3.2.3.1	RPX7009	69
5.3.3	Molécules ciblant les topoisomérases	70
5.3.3.1	Nouveaux inhibiteurs de GyrA	70
5.3.3.1.1	Gepotidacine	71

5.3.3.2	Fluoroquinolone	71
5.3.3.2.1	Zabofloxacin	72
5.3.3.2.2	Nemonoxacin	73
5.3.3.2.3	Avarofloxacin ou Acorafloxacin	74
5.3.3.2.4	Delafoxacin	75
5.3.3.2.5	Finafloxacin	76
5.3.3.2.6	Gatifloxacin	77
5.3.3.3	Lipopeptides	78
5.3.3.3.1	Daptomycin	78
5.3.3.3.2	Surotomycin	78
5.3.3.4	Bicyclolide	79
5.3.3.4.1	EDP-788	79
5.4	Nouvelles classes	80
5.4.1	Molécules agissant sur la paroi cellulaire (avec une durée de vie augmentée)	80
5.4.1.1	Lipoglycopeptides	80
5.4.1.1.1	Telavancin	80
5.4.1.1.2	Ramoplanin	82
5.4.1.1.3	Dalbavancin	83
5.4.1.1.4	Oritavancin	84
5.4.2	Pleuromutilines	85
5.4.2.1	Lefamulin	86
5.4.3	Inhibiteur FabI	87
5.4.3.1	Debio-1452	87
5.4.3.2	Debio-1450	88
5.4.3.3	CG400549	88
5.4.4	HDP-mimetics	89
5.4.4.1	Brilacidin	89
5.4.5	AZD0914	90
5.4.6	Peptidomimetic	91
5.4.6.1	POL 7080	91
5.4.7	Inhibiteur de la synthèse de la paroi bactérienne	92
5.4.7.1	Teixobactin	93
5.4.8	Autres	93
5.4.8.1	Plectasine	94
6	Conclusion	96
	Bibliographie	97
	Annotation :	115

1 Introduction

Depuis la découverte de la pénicilline en 1928 par Alexander Fleming, les molécules permettant de traiter les infections bactériennes n'ont cessé de progresser. D'années en années, de nouvelles classes thérapeutiques ont été découvertes et ont permis de traiter un plus grand nombre de maladies liées aux infections bactériennes. Cependant, la surutilisation de ces molécules ont compromis l'efficacité des antibiotiques envers les bactéries.

A travers une pression de sélection trop importante, les bactéries ont développé de nouveaux mécanismes pour occulter l'effet des antibactériens. Changement de cibles, difficultés d'accès des antibiotiques à l'intérieur des bactéries, les mécanismes sont multiples et rendent de plus en plus inefficaces les thérapeutiques actuelles. Ces nouvelles bactéries dites « résistantes », sont devenues une importante menace pour la santé.

L'arsenal thérapeutique n'aura jamais été autant limité qu'aujourd'hui, là où par le passé, celui-ci était vaste et proposait un large éventail de molécules. Ces résistances ont poussé les différentes institutions de santé à revoir entièrement le système actuel. Il ne s'agit plus de traiter seulement une bactérie, mais de considérer tous les facteurs occasionnant cette résistance.

De la découverte des mécanismes de résistance, aux protocoles permettant de limiter la surutilisation des antibiotiques, ce sont de nouveaux objectifs qui sont envisagés pour palier à cette menace.

Les antibiotiques sont une priorité pour nos systèmes de santé pour toujours avoir une longueur d'avance face aux bactéries.

Pour cela, il est important de voir tout le processus de cette résistance. L'utilisation des antibiotiques doit être un point de départ pour pouvoir évaluer leurs mésusages ou les limites actuelles de ces thérapeutiques. Ensuite, il est important d'étudier le cœur du problème notamment avec les mécanismes bactériens impliqués dans cette résistance. Pour traiter ces bactéries, les antibiotiques ont atteint leurs limites et il est essentiel de connaître l'origine de ce manque de sensibilité des bactéries. De ces limites, de nouvelles thérapeutiques doivent émerger à travers des protocoles de recherche et des démarches d'innovation afin de permettre de devancer les résistances en produisant des molécules pour lesquelles les bactéries ne sont pas aptes à lutter.

2 Utilisation des antibiotiques

2.1 Consommation au niveau européen

La consommation des médicaments au niveau européen est évaluée par le projet ESAC^a ou *European Surveillance of Antimicrobial Consumption*, qui a été fondé par la commission européenne. Elle permet d'évaluer suivant plusieurs critères, l'utilisation des antibiotiques, antifongiques, et autres agents anti-infectieux au niveau européen. Dans le cadre de ce sujet, seulement les antibiotiques seront abordés, soit la classe J01 de la classification de l'OMS, ils seront également divisés en deux usages, ambulatoire et hospitalier.

2.1.1 En ambulatoire

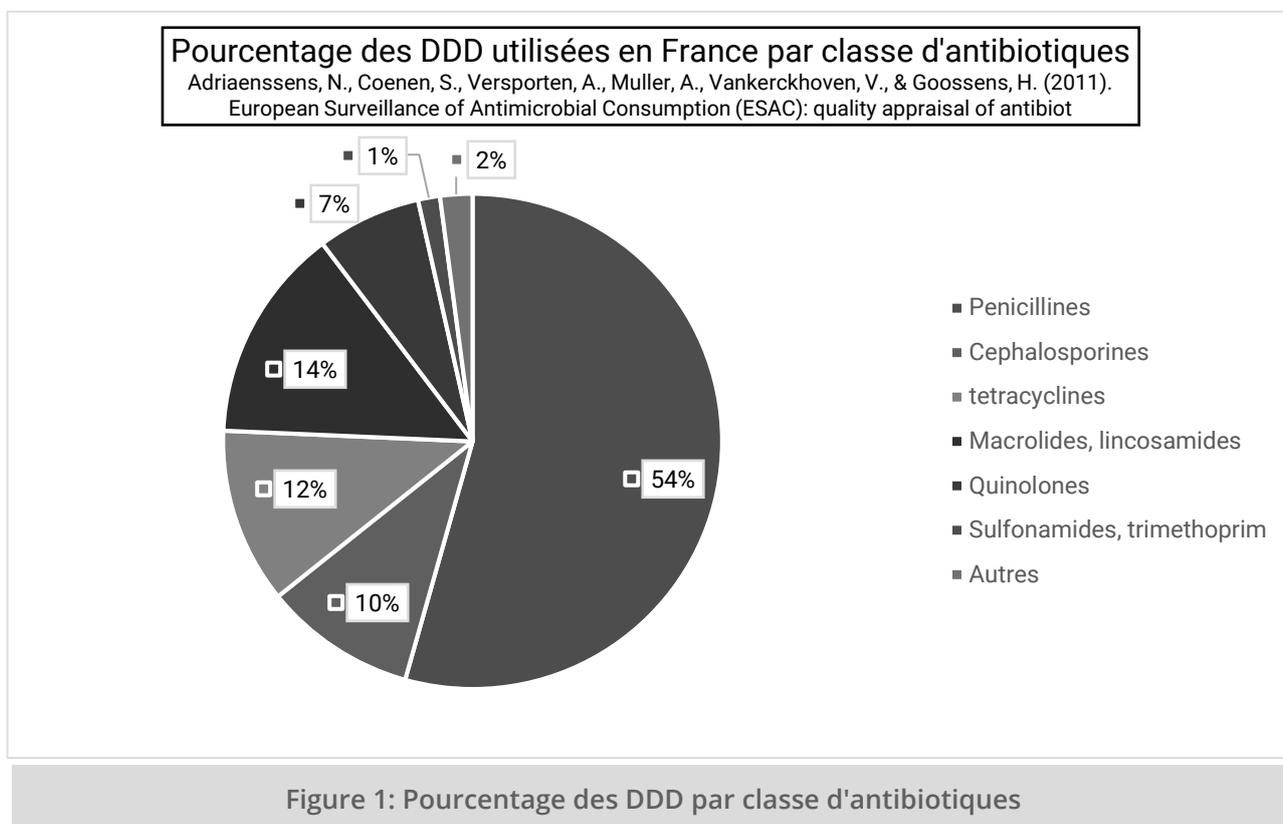
En ambulatoire, la répartition de l'usage des antibiotiques suivant les classes reste assez similaire entre les pays.

La famille la plus utilisée dans les antibiotiques en ambulatoire est celles des pénicillines. Elle reste la première famille d'antibiotiques délivrée en ambulatoire quel que soit le pays. En France elle représente plus de la moitié des DDD^b (*Defined daily dose* ou dose journalière définie) qui représente l'unité standard d'utilisation d'un médicament. Sa valeur en 2009 était estimée à 54% de l'usage des antibiotiques en ambulatoire et fait partie des plus hautes valeurs dans l'Union Européenne.

La seconde famille la plus utilisée est celle des macrolides, lincosamides et streptogramines. Elle représente 14% des antibiotiques utilisés en ambulatoire pour la France. Cependant cette famille n'a pas la même répartition suivant les pays européens.

Quant aux tétracyclines, elles représentent 12% des DDD de la France en ambulatoire.

Légèrement moins utilisé que les tétracyclines, ce sont les céphalosporines qui représentent une grande hétérogénéité au niveau européen. Là où la France utilise 10% de céphalosporines dans les DDD, certains pays comme le Danemark possède pour les céphalosporines une part de 0.2% des DDD¹.



2.1.2 Usage hospitalier

Pour l'usage hospitalier les mêmes répartitions sont sensiblement retrouvées. La famille la plus utilisée est celle des pénicillines, à hauteur de 55% des DDD des antibiotiques. Les quinolones viennent ensuite avec une utilisation proche de 15% dans le cadre des antibiotiques consommés en milieu hospitalier. Ensuite, les céphalosporines sont utilisées à une hauteur de 12% de la consommation globale.

2.1.3 Analyse de cette consommation

Un rapport de l'Organisation mondiale de la santé (WHO) concernant les analyses de ces données a été émis. Plusieurs axes d'analyse sont cités.

Le premier point identifié est une grande disparité de l'usage des antibiotiques entre différents pays en Europe. Même si dans l'Union européenne la consommation reste plus homogène, certains secteurs ont une consommation toujours trop élevée d'antibiotiques ².

Dans ce rapport sont cités le Monténégro et la Turquie. Cette disparité est d'autant plus évidente entre les pays de l'Union européenne et les pays qualifiés dans le rapport de « nouveaux états indépendant » dans lesquels sont retrouvés une plus grande consommation de pénicillines, de céphalosporines de première génération, ainsi que d'antibiotiques par voie parentérale.

Le second point émis par le WHO est une évidente surconsommation d'antibiotiques en Europe. Il mentionne notamment une sur-prescription de ces médicaments (qui ne sont pas forcément pertinentes) et également un accès trop facile auprès de la population pour ces médicaments.

La surutilisation de molécules à large spectre est aussi pointée dans ce rapport par le WHO.

La surconsommation saisonnière laisse présager que certaines pathologies hivernales telles que des infections virales, sont traitées par antibiotiques, et provoquent ainsi un mésusage de ces antibiotiques pouvant favoriser le phénomène de résistance bactérienne.

Enfin, l'usage de « marques » d'antibiotiques qui peuvent être préférées à d'autres traitements, peut provoquer une surconsommation d'antibiotiques à travers la mise en avant de certains médicaments.

2.1.4 Recommandation de l'Organisation mondiale de la santé

Face à l'émergence de résistances bactériennes, le WHO a émis une recommandation sur 6 points d'action dans son rapport³.

Le premier point étant de mieux surveiller les résistances bactériennes notamment en mettant des systèmes permettant de mieux analyser les données concernant ces résistances. Elles recommandent notamment d'augmenter les notifications et surveillance de la part de toutes les entités pouvant avoir des suspicions de résistance. Ceci comprend, tel que cité dans le rapport, les laboratoires d'hôpitaux et de cliniques, les laboratoires de recherche universitaire, ou même les laboratoires dans le domaine alimentaire.

Actuellement, il existe un système de surveillance appelé WHONET^d, qui permet de recueillir et d'analyser les données. D'après l'OMS, cette base de données serait estimée à 400 millions de personnes. Elle a permis notamment de mettre en évidence une augmentation de résistance pour certaines bactéries (notamment *E.Coli*), tandis que les mesures de prévention en milieu hospitalier anti-infectieux ont permis de réduire les résistances à la méticilline des *S. aureus*.

Un autre axe d'action serait de demander aux états membres une meilleure coordination auprès de leurs institutions afin d'avoir une lutte durable envers les résistances bactériennes. Auprès des services de santé publique, il leur est demandé de mettre en œuvre des mesures afin de faire perdurer durablement les actions contre les résistances notamment à travers des stratégies nationales, à travers des normes ou des directives.

Il est également recommandé une meilleure utilisation des antibiotiques qui doit être rationnelle et cohérente en fonction des pathologies. Cette utilisation doit être notamment surveillée, pour pouvoir estimer la consommation en antibiotique, mais également permettre un meilleur usage à travers des recommandations.

Les secteurs assez oubliés dans le domaine de la résistance bactérienne et représentant une part principale des résistances aux antibiotiques sont les secteurs agricoles et vétérinaires. Les antibiotiques peuvent être utilisés dans le monde de l'élevage comme facteurs de croissance et cet usage doit être évité, voir interdit car menant à des résistances bactériennes. L'interaction homme-animal étant fortement présente, elle présente un risque de création de souches bactériennes résistantes.

Pour cette raison, les vétérinaires et les agences concernant le domaine alimentaire doivent être en première ligne pour un bon usage des antibiotiques. Une surveillance d'éventuelles résistances doit être étudiée pour permettre une meilleure prise en charge et éviter la création de nouvelles souches bactériennes résistantes susceptibles de passer à l'être humain.

Un autre axe important concerne la recherche de nouveaux antibiotiques. Des démarches doivent être mises en place par les états pour favoriser la recherche d'antibiotiques. Dans ces recherches sont favorisés les nouveaux mécanismes d'action ou la découverte de nouvelles familles d'antibiotiques permettant d'utiliser un autre angle d'approche pour traiter les résistances bactériennes. Même si la découverte de nouveaux antibiotiques est importante, il

est nécessaire de mieux connaître les mécanismes de résistances avec précision pour trouver de nouvelles cibles thérapeutiques. La recherche doit être favorisée dans ces deux axes.

Enfin, une meilleure sensibilisation des patients doit être mise en place à travers des campagnes d'informations, permettant d'expliquer aux patients les enjeux et les risques des résistances bactériennes.

2.2 Actions menées en France

En France, il s'agit du ministère chargé de la santé qui coordonne les actions du plan national d'alerte sur les antibiotiques. Ce plan fait suite aux recommandations émises par le WHO concernant les résistances bactériennes.

Le ministère a basé ce plan sur 3 axes principaux :

- Améliorer l'efficacité de la prise en charge des patients
- Préserver l'efficacité des antibiotiques
- Promouvoir la recherche

Ces trois axes permettent de balayer toutes les phases d'un antibiotique, de sa recherche, en passant par son utilisation et donc de son efficacité.

2.2.1 Recherche et développement

Pour développer cet axe d'action, il sera nécessaire de promouvoir la recherche fondamentale. Elle permettra ainsi de parfaire la connaissance des mécanismes d'action des médicaments sur les bactéries, de mieux comprendre les résistances. Il sera important, une fois ces connaissances acquises de favoriser l'échange d'information notamment avec d'autres pays (comme le *Transatlantic Task Force* qui permet une coopération de la France ainsi que de l'Union européenne avec les Etats-Unis pour compléter les recherches).

En développant une meilleure connaissance de ces mécanismes d'action ou de résistance, la recherche et le développement de nouveaux principes actifs ainsi que la recherche de nouvelles classes d'antibiotiques peut être poursuivis. Même si les entreprises pharmaceutiques ont du mal à investir dans la recherche sur les antibiotiques, des mesures doivent être prises pour permettre une incitation de ces entreprises pour le développement de nouvelles molécules nécessaire pour contrer la résistance bactérienne⁴.

Malheureusement, comme le mentionne un rapport de l'AFSSAPS^e datant de 2012, le nombre d'antibiotiques diminue (entre 2000 et 2010, le rapport mentionne une diminution de 18 % du nombre de molécules antibiotiques commercialisées en France). Seule la famille des macrolides a été épargnée par des retraits de molécules par les entreprises les ayant commercialisées. Ce manque de molécules procure un manque de solutions et d'arsenal thérapeutique face aux résistances bactériennes. Sur cette même période, il a été observé 27 substances retirées du marché face à seulement 8 nouvelles substances commercialisées.

2.2.2 Surveillance de l'utilisation

L'utilisation abusive des antibiotiques est l'un des facteurs de déclenchement de résistance pour les bactéries à travers une sélection importante. Pour cela plusieurs mesures ont été mises en place pour le secteur de la santé afin de réduire l'usage des antibiotiques. Il y a plusieurs étapes par lesquelles l'antibiotique peut être mal utilisé. Tout d'abord au niveau des prescripteurs, il peut y avoir des prescriptions injustifiées d'antibiotiques par exemple pour une pathologie ne nécessitant pas leurs usages. Un autre facteur peut être l'utilisation d'antibiotiques inadaptés pour une pathologie précise.

Ce mésusage peut être dû à la fois au spectre d'action qui n'est pas adapté à la bactérie à traiter, ou bien à l'utilisation d'un antibiotique qui n'est pas le plus adapté. La durée des traitements doit être évaluée et surveillée pour éviter soit des traitements trop longs ou avec des posologies excessives. Pour cela les différents gouvernements ont mis en place certains outils qui permettent d'aider les prescripteurs à mieux évaluer l'antibiotique le plus adapté ainsi que de favoriser son bon usage⁴.

Des protocoles et référentiels peuvent être consultés pour connaître l'antibiotique le plus adapté ou le cas échéant savoir dans quels cas utiliser l'antibiotique ou non. Des outils techniques permettant de connaître le spectre d'action d'un antibiotique permettent de donner aux prescripteurs plus d'informations sur l'antibiotique qu'ils prescrivent. La mise en place de formation initiale et continue pour les professionnels de santé sur les antibiotiques permet de toujours s'actualiser sur ces traitements et ainsi permettre leurs meilleurs usages. Cependant les prescripteurs ne sont pas les seuls responsables de ce mésusage.

Au niveau de la population certaines actions peuvent être faites. Notamment, durant les épidémies, il est nécessaire de favoriser des règles d'hygiène diminuant ainsi le besoin

croissant d'antibiotiques lorsqu'il y a une circulation de pathogènes. Il est essentiel également de limiter toute demande de prescription d'antibiotiques par la population qui n'ont pas les connaissances nécessaires à leur bon usage.

2.2.3 Surveillance d'antibiotiques dits « critiques »

En France, l'ANSM a établi une liste d'antibiotiques dénommés « critiques ». Dans cette liste sont retrouvées des molécules qui génèrent le plus de résistance, ainsi que les antibiotiques de derniers recours. La surveillance de cette liste permettra de mieux juger de l'état actuel des résistances en France⁵.

Parmi les antibiotiques qui sont générateurs de résistance bactérienne, une association très utilisée en France est souvent retrouvée : celle de l'Amoxicilline-acide clavulanique. Certaines classes thérapeutiques notamment les céphalosporines sont également comprises avec plus particulièrement celles utilisables par voie orale, ainsi que les céphalosporines de troisième et quatrième génération. Les fluoroquinolones sont également citées avec également une molécule à part, la témocilline. Cependant la témocilline a été citée car la pression de sélection n'est pas due à son usage mais avec le problème qu'il n'y ait pas de doses optimales établies pour celle-ci.

La seconde partie de cette liste permet d'établir des antibiotiques de derniers recours pour lesquels il n'existe pas d'alternative. Il s'agit suivant l'ANSM d'antibiotiques de dernières lignes. Ces molécules ont été classées en fonction de leurs spectres d'action.

Contre les cocci à Gram positifs ou Gram +, il existe comme molécules la daptomycine, le linézolide, et le tédizolide. La famille des glycopeptides est également citée car elle est utilisée en dernier recours et, de plus, est génératrice de la résistance bactérienne.

Contre des bactéries à Gram négatifs ou Gram -, il existe comme antibiotiques de derniers recours la famille des pénèmes, qui comme les glycopeptides est génératrice de la résistance bactérienne, ainsi que la colistine injectable, la tigécycline, et les phénicolés.

Enfin la fosfomycine injectable est également dans cette catégorie.

3 Les résistances bactériennes

3.1 Moyens de transferts de résistances

3.1.1 Conjugaison

La conjugaison fait partie des mécanismes que possèdent les bactéries pour échanger leurs matériels génétiques. Cet échange s'effectue toujours dans un sens, d'une bactérie donneuse, à une bactérie receveuse. Cet échange correspond à une transmission de gènes notamment dans un plasmide.

Cet opération se déroule en 3 grandes phases :

- Tout d'abord par la reconnaissance des bactéries par leurs facteur F+ ou F-, ainsi que les micro-mécanismes de cet échange
- Par la suite, il y aura le transfert de ce matériel génétique.
- Et enfin une synthèse du brin complémentaire

3.1.1.1 Le pilus sexuel

Pour avoir un contact entre deux bactéries s'apprêtant à effectuer une conjugaison, une structure bactérienne est impliquée : le « pili sexuel ». Même si le terme de pilus sexuel est mal utilisé, il est important de rappeler que la conjugaison est un échange en sens unique de matériel génétique. Ce pilus sexuel autrement appelé F-pili est une structure protéique mal connu. Cette protéine est constituée d'une seule sous-unité, qui contient 70 résidus. Actuellement 2 conformations de pili sont connues. Ce pilus permet par la suite de faire un pont cytoplasmique entre les deux bactéries. Ce pilus était, d'après les premières études, rétracté durant le transfert d'ADN, or des études récentes montrent son rôle dans le maintien de ce pont, et sa présence durant le transfert.

3.1.1.2 Le facteur F

Le facteur F ou *fertility factor* permet de déterminer le sens de la conjugaison. Les deux bactéries seront distinguées à travers ce facteur : la bactérie F+ pour la donneuse et F-pour la receveuse. Ce plasmide F est un plasmide qui correspond à un modèle pour les conjugaisons. Plusieurs gènes sont localisés sur ce plasmide. Une zone appelée région de transfert qui

contient les gènes nécessaires à la mise en place du processus de conjugaison entre les bactéries est retrouvée. Notamment le gène *tra* qui sera impliqué à la fois dans la synthèse du pilus permettant le contact avec l'autre bactérie, mais également dans le maintien du pont cytoplasmique.

Dans cette région de transfert, les gènes *tra* auront plusieurs rôles : celui de régulation notamment avec les répresseurs *finP* qui réprimera *TraJ*. L'autre rôle majeur sera la synthèse du pilus. Il existe également des facteurs de maintien et de stabilisation de ce pont, et enfin également dans le transfert de l'ADN.

3.1.2 Transformation

La transformation est un autre mécanisme bactérien destiné comme la conjugaison à échanger du matériel génétique donc de l'ADN entre deux bactéries. Il s'agit d'un des premiers mécanismes d'échange d'ADN découvert. Elle fut constatée par Frederick Griffith en 1928 lors d'une expérience impliquant des injections de pneumocoques sur des souris. Il a utilisé deux souches de pneumocoques : une souche R non virulente qui seule n'induit pas la mort de la souris, et une forme S qui est encapsulée, virulente et provoque seule la mort de la souris. Lorsque la forme S est tuée, son injection dans une souris ne provoque pas la mort de celle-ci. Or, lorsque la souche R non virulente et la souche S morte sont combinées, le résultat attendu devrait être normalement que la souris survive or il est constaté la mort de celle-ci. À travers cette expérience, il peut en être déduit qu'il y a forcément une interaction entre les bactéries mortes où du matériel génétique est échangé avec d'autres bactéries. A travers cette expérience, le principe de la transformation bactérienne a été mis en évidence⁶.

La première étape de cette transformation nécessite forcément des fragments d'ADN dans le milieu environnant. Celle-ci provient le plus souvent de la lyse bactérienne. Elle nécessite cependant une cellule compétente. Cette cellule compétente aura comme faculté d'absorber les molécules de l'ADN environnant⁷. Cette compétence passe à travers certaines protéines exprimées par la bactérie qui sont nécessaires à celle-ci pour pouvoir effectuer une transformation.

Dans la transformation dite naturelle, cette compétence agit, hormis de rares cas, avec le matériel génétique d'autres bactéries appartenant à la même espèce et qui correspondrait potentiellement aux chromosomes. Dans ce cas, la transformation apparaît le plus souvent

lorsqu'il y a un stress environnemental ou alors est provoqué par une forte densité cellulaire ce qui provoque une phase stationnaire dans la croissance bactérienne⁸.

Dans certains cas, la transformation bactérienne est provoquée notamment par des conditions qui pourraient affecter l'intégrité de l'ADN⁹. Dans ces facteurs sont cités certaines molécules antibiotiques telle que les fluoroquinolones qui, en produisant des cassures double brin au niveau de l'ADN bactérien et à travers l'inhibition de la topoisomérase, induisent le développement et l'expression de gènes de compétences. Certaines études dans *H. pylori*, ont pu mettre en évidence le mécanisme précis de l'absorption de l'ADN dans les lieux environnants.

Deux types de protéines sont impliquées dans cette absorption : les pili type IV et les type II sécrétion.

Les pili type IV, sont présentes sur la majorité des bactéries à Gram -. Elles sont impliquées notamment dans les interactions de cellules à cellules. Tout d'abord la prepilin, qui est un précurseur associé dans les domaines hydrophobes de la membrane cytoplasmique de la piline, est retrouvée. Pour la forme finale, il y aura un assemblage de pilines permettant de rendre l'ensemble fonctionnel. Egalement, plusieurs gènes sont impliqués dans l'encodage de ces protéines. Notamment par exemple, dans *Neisseria gonorrhoeae*, avec le gène PilD, qui transcrita une enzyme nécessaire à la pré-piline, et également PilF qui permet l'assemblage des sous-unités.

Les type II sécrétion, régule la translocation de protéines du périplasme vers la membrane externe des bactéries à Gram -. Par exemple dans *Vibrio cholera*¹⁰, le récepteur PilQ permet au pilus (composé de sous-unités PilA), de transférer l'ADN double brin à travers la membrane externe. L'internalisation à travers la membrane interne a un mécanisme homologue avec les bactéries Gram +.

Pour les bactéries à Gram +, un mécanisme sensiblement différent est retrouvé. Pour *S. pneumoniae*, la nucléase EndA reçoit l'ADN double brin du récepteur ComEA et provoque une dégradation d'un des deux brins. L'internalisation se fait à travers le pore ComEC grâce à une translocase appelée ComFA¹¹.

Ces deux types de systèmes permettent donc à la bactérie d'émettre une sorte de port permettant de transloquer des molécules d'ADN qui sont dans l'environnement et de les transporter vers la bactérie.

Cependant la transformation n'est pas possible pour toutes les bactéries. Certaines familles de bactéries sont plus enclines à effectuer la transformation.

3.1.3 Eléments génétiques transposables

Dans la résistance bactérienne, les informations génétiques sont le plus souvent portées par deux moyens : les transposons et les plasmides conjugatifs.

3.1.3.1 Séquence d'insertion

Les IS ou séquences d'insertions sont des éléments transposables contenant dans leurs codages les informations nécessaires à effectuer la transposition. Elles permettent de synthétiser des enzymes qui permettront de faire la transposition. Le même schéma est retrouvé dans sa structure¹².

Elles sont le plus souvent inférieure à 2500 pb et contiennent à leur extrémité des séquences appelées IR pour « inversement répétées ». Ces séquences sont reconnues par les enzymes (transposases) pour réaliser la transposition. Dans ces séquences IR, deux domaines sont présents : les domaines I et II¹³.

Le domaine I code pour l'activité de clivage et les réactions de transfert du brin par la transposase. Le domaine II quant à lui code pour le domaine de liaison de la transposase.

3.1.3.2 Transposons conjugatifs

Dans les transposons conjugatifs, deux séquences d'insertions sont retrouvées et entourent un segment d'ADN. Une seule de ces 2 séquences nécessite d'être fonctionnelle. Ce segment d'ADN ne code en rien pour la transposition et est un gène indépendant. Ce sont sur ces séquences d'ADN que sont retrouvés des gènes de résistances contre les bactéries.

3.1.3.3 Mécanisme de transposition

Il existe 3 grands types de transposition en fonction du type d'enzyme utilisée :

- Tout d'abord la transposition de type excision-intégration s'effectue dans laquelle il n'y a pas de synthèse d'ADN. Dans ce type de transposition, la recombinase est une intégrase. L'élément transposable s'excise et se circularise puis va s'intégrer sur la cible.
- Dans le cas de la transposition conservatrice, le réplicon donneur donnera le transposon, mais gardera une brèche dans sa structure qui provoquera la perte du réplicon.
- La transposition répllicative conserve l'élément transposable. Il y aura donc synthèse d'un co-intégré qui se liera avec la cible en fusionnant le donneur, le transposon, la cible et le co-intégré. Ici entrera en jeu une résolvasse qui permettra à partir de cette structure de recombiner et de former un donneur et une cible avec des séquences transposables.

3.1.3.4 Plasmides conjugatifs

Les plasmides conjugatifs permettent le transfert de gènes grâce à la conjugaison.

3.2 Les souches bactériennes

3.2.1 Généralités

Le CDC^f dans son rapport¹⁴ a classé les souches résistantes en fonction de leurs niveaux de menaces. Dans ce classement rentre en compte le nombre d'infections par an, la proportion de souches résistantes par rapport aux totaux de souches, mais également l'impact économique que provoquent les infections à souches résistantes.

Il existe actuellement 3 niveaux de menaces : Urgent qui correspond à des souches présentant une menace importante et pouvant avoir de grandes conséquences au niveau économique et en termes de santé publique. L'objectif pour lutter contre ces bactéries sera de bien identifier les infections et de limiter à tout prix sa transmission.

Le second niveau concerne les menaces dites « Sérieuses ». Elles possèdent les mêmes caractéristiques que la classe précédente mais certains facteurs permettent de diminuer son niveau de menace (arsenal thérapeutique convenable, incidence qui diminue, ...).

Viens enfin le niveau dit « concerning » pour lesquels le niveau de résistance est à surveiller même si la menace est faible actuellement.

Dans le cadre de cette thèse, il sera étudié 3 menaces urgentes (*C. difficile*, les Enterobactéries résistantes aux carbapénèmes, *Neisseria gonorrhoeae* résistantes) et 5 menaces sérieuses (*Acinetobacter* multi-résistante, EBSL^g, *Enterococcus* résistant à la vancomycine, les SARM^h et les *Streptococcus pneumoniae* résistants à la pénicilline).

3.2.2 Clostridium Difficile (CDIFF)

La bactérie *Clostridium difficile* est une bactérie multi-résistante dont la menace a été classée par le CDC comme une menace inquiétante et urgente. Actuellement, cette bactérie est la principale cause des diarrhées en milieu hospitalier pouvant aller jusqu'à des colites pseudomembraneuses. Elles sont également désignées sous le terme de CDI. Ce qui est le plus inquiétant pour cette bactérie est sa capacité à devenir résistante aux nouvelles molécules utilisées. Dans les traitements de première intention pour cette bactérie, deux antibiotiques sont retrouvés : le métronidazole et la vancomycine. Même si la plupart des souches restent sensibles à cette molécule, il commence à apparaître des formes de résistances. Les taux de résistance aux différents médicaments varient suivant les régions. Pour décrire ces résistances, les différentes bactéries de cette espèce ont été classées en ribotypes. Il a été constaté que ce sont les ribotypes les plus communs qui deviennent plus résistants que les ribotypes peu communs. Parmi ces ribotypes, le ribotype 027 est le plus commun avec plus de 40 % de taux de résistance de tous les ribotypes¹⁵.

Les résistances au métronidazole restent assez rares. Pourtant plusieurs cas de résistances à cette molécule ont été signalés. Cette résistance serait localisée dans les gènes *nimA*, *B*, *C*, *D* ou *E* même si pour l'instant cela reste à l'état de supposition. Une autre hypothèse avancée est une diminution de l'activité de la nitro-réductase.

Concernant la vancomycine, peu de cas de résistance ont été signalés. Cependant une hypothèse a été émise que certains gènes présents également dans *Enterococcus spp.* pourraient être impliqués dans une diminution de l'affinité aux glycopeptides par la production de précurseurs différents du peptidoglycane. Mais pour l'instant il n'a pas été confirmé la présence de ces gènes dans diverses souches de *C. difficile*.

Parmi les résistances les plus fréquentes, une famille d'inhibiteur de synthèse protéique pour laquelle la résistance est élevée est retrouvée : les MLS (pour macrolides, lincosamides et streptogramines). L'érythromycine et la clindamycine sont les deux utilisées contre cette bactérie. Le taux de résistance est habituellement supérieur à 50 %. Les phénotypes de résistance à ces molécules sont au nombre de cinq et sont classés de EC-a à EC-e. Pour ces résistances, il existe plusieurs mécanismes divers qui aboutissent à une diminution de l'efficacité de l'antibiotique. Il a été découvert des modifications du ribosome, une augmentation de l'efflux de l'antibiotique ainsi qu'une inactivation de la molécule. A l'origine de ces résistances, il existe des gènes *erm*.

Enfin une dernière famille étudiée est celle des tétracyclines. Ces résistances sont extrêmement variables d'un pays à un autre, où celles-ci seront quasiment absentes dans le Royaume-Uni alors que leurs taux de résistances est augmentée jusqu'à 40 % en Grèce.

3.2.3 Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE)

Les entérobactéries résistantes aux carbapénèmes sont un groupe de bactéries qui résiste à la plupart des nouvelles thérapies. Dans ses nouvelles thérapies sont incluses les carbapénèmes qui sont en l'occurrence les traitements de dernière intention (car présentant pour l'instant le moins de résistance). Actuellement, la carbapénémase la plus répandue aux

États-Unis et celle de la bactérie *K. pneumoniae* (KPCⁱ), une enzyme de classe A qui utilise la serine sur le site actif pour pouvoir briser l'efficacité d'une grande variété de β lactamines.

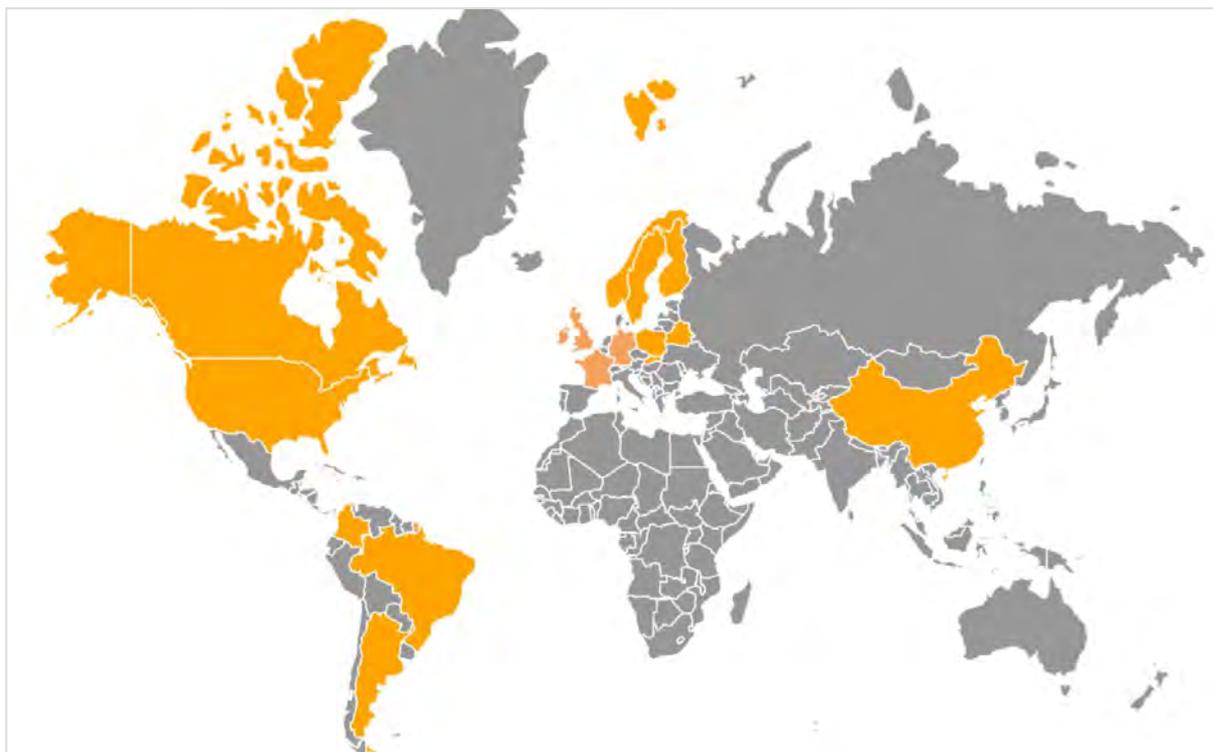


Figure 2: Etat des lieux de la présence de CRE (Resistance of Enterococcus to Carbapenems,, Center for disease dynamics, Economics & policy (cddep.org))

Un phénotype nouveau de β -lactamases retrouvées dans cette classe est celle des metallo- β -lactamases (MBL) de la classe B dans la classification d'Ambler. Sa particularité est l'utilisation de l'atome de zinc dans le site actif pour faciliter l'hydrolyse¹⁶.

En 2009, une nouvelle MBL a été décrite et a été appelée New Delhi MBL. Présente dans la bactérie *K. pneumoniae*, elle a été reconnue comme un mécanisme d'émergence de plusieurs souches résistantes dans la famille des entérobactéries.

3.2.4 *Neisseria gonorrhoeae*

Neisseria gonorrhoeae provoque chaque année aux États-Unis environ 820 000 infections. Il s'agit de la deuxième maladie transmissible qui est la plus fréquemment rapporté. Cette bactérie est dans la classification une bactérie à Gram - sous forme de coque. Le plus souvent cette bactérie est responsable des infections urétrales chez l'homme. Son traitement est important afin de prévenir à la fois les séquelles mais également sa transmission¹⁷.

Cependant, la bactérie commence à devenir résistante aux fluoroquinolones, ce qui a induit les autorités à ne plus préconiser les fluoroquinolones comme traitement de pour les infections à *N. gonorrhoeae*. La première mesure a été de changer de classe thérapeutique pour le traitement de cette bactérie en associant le plus souvent une céphalosporine avec de l'azithromycine ou de la doxycycline.

Néanmoins, cette nouvelle mesure a eu le même effet que celle pour les fluoroquinolones et a induit également des souches bactériennes nécessitant des concentrations de plus en plus élevées d'antibiotiques pour inhiber sa croissance in vitro. Ces résultats reflètent un manque d'efficacité et un début de résistance aux céphalosporines qui étaient les plus utilisées¹⁸.

Les nouvelles recommandations n'utilisent plus céfixime en première intention due à ces résistances, ni les tétracyclines qui perdent également de leur efficacité contre *N. gonorrhoeae*. La seule céphalosporine qui reste utilisée en association avec l'azithromycine (qui elle ne présente pour l'instant pas de résistance majeure) est la ceftriaxone.

L'inefficacité des tétracyclines est due à une mutation de l'allèle rpsJ qui va remplacer un acide aminé par un autre dans la protéine ribosomale 10S¹⁹.

Ce changement est dû à un passage d'une valine à une méthionine. De ce fait, il modifie la forme du site de liaison des tétracyclines et donc réduit l'affinité des tétracyclines pour le ribosome.

Pour la résistance aux céphalosporines, un mécanisme sensiblement similaire à ceux pour les pénicillines a été décrit. Il existe une altération du gène penA qui code pour la transpeptidase PBP2²⁰. Une mutation provoquera une altération d'environ 60 à 70 acides aminés. Cette modification est probablement due à la recombinaison de gènes partiels penA suite à la transformation entre diverses souches commensales de *Neisseria spp.* En plus d'agir sur la cible des céphalosporines, des modifications du gène mtrR augmente la surexpression de la pompe d'efflux MtrCDE et donc diminue la concentration de la molécule²¹. Et à l'inverse, les gonococcies présentant une surexpression de la porine PorB1b provoquent une diminution de susceptibilité aux céphalosporines ainsi que d'autres classes thérapeutiques par la constriction de celle-ci. Ainsi l'influx est réduit drastiquement et l'efficacité de la molécule en est altérée²².

L'arsenal thérapeutique, dû à ces résistances, est très limité. Pour traiter les infections à *N. gonorrhoeae* la même association est utilisée : ceftriaxone-azithromycine. Certaines mesures de prévention notamment au niveau des partenaires sexuels permettent d'éviter la transmission et donc la surutilisation de ces molécules de dernier recours.

Au niveau des conséquences de ces résistances, le CDC a estimé que sur les 800 000 cas de gonorrhée aux États-Unis, cette résistance provoquerait 75 000 cas supplémentaires de maladies inflammatoires pelviennes, et 15 000 cas d'épididymite compliqué²³.

3.2.5 *Acinetobacter* Multi-résistante

L'*Acinetobacter* est une bactérie très souvent impliquée dans les infections nosocomiales. Elle est capable de provoquer diverses infections comme les pneumonies, bactériémies, méningites, et infections du tractus urinaire. Pour être plus précis, il sera nécessaire de distinguer en trois classes les *Acinetobacter* suivant le degré de résistance. Dans cette famille d'*Acinetobacter* multirésistante « MDR » ou « Multi-drug resistant » sont considérées les bactéries *Acinetobacter* qui résistent sur trois classes thérapeutiques d'antimicrobien : les pénicillines et céphalosporines, les fluoroquinolones, et les aminoglycosides.

Celles qui résistent aux trois classes précédentes mais également aux carbapénèmes sont appelées « XDR » ou « Extensively-drug resistant ».

Enfin les *Acinetobacter* étant les plus difficiles à traiter sont les « PDR » ou Pan-drug resistant car elles résistent aux seuls traitements envisageables pour les XDR qui sont la tigécycline et polymyxines²⁴.

Acinetobacter est une bactérie assez commune sur le corps humain qui est retrouvée dans environ 43 % des adultes en bonne santé notamment au niveau de la peau et des muqueuses. Cette bactérie est plus fréquente chez le personnel qui travaille en milieu hospitalier mais également les patients.

En milieu hospitalier, cette bactérie multirésistante se trouve essentiellement dans plusieurs sources de colonisation : elle est présente dans le matériel hospitalier tel que les pompes à perfusion, les matelas ou le linge hospitalier, sur les distributeurs de savon, sur les mains du personnel hospitalier ainsi que dans l'alimentation ou dans l'eau du robinet²⁵.

Les mécanismes de résistance des *Acinetobacter* se distinguent en trois catégories.

Tout d'abord comme dans la plupart des mécanismes de résistance en retrouvera l'inactivation d'enzymes antimicrobiennes. Pour les céphalosporines à spectre étendu, ce mécanisme est dû à une séquence d'insertion ISAba1, qui permet de fournir une efficacité aux promoteur de AmpC permettant de surexprimer des céphalosporinases (donc produire des céphalosporinases dénommés ADCs pour *Acinetobacter*-derivated céphalosporinases)²⁶.

Ensuite, deux autres mécanismes principaux existent pour l'inactivation d'enzymes antimicrobiennes, les enzymes Oxa-carbapénémases de classe D. Tout comme pour les céphalosporinases, ces enzymes nécessitent l'insertion en amont du gène de ISAba1²⁷.

Comme molécule inactivante dans les antibiotiques sont citées les metallo- β -lactamases- de classe B.

Comme second mécanisme de résistance, la bactérie empêchera l'accès des antibiotiques à la cible. Pour cela, les *Acinetobacter* multirésistantes présentent une diminution du passage à travers les porines de la membrane externe.

Enfin le troisième mécanisme concerne la mutation au niveau des cibles et la fonction cellulaire. Dans les cibles qui sont touchées, des mutations de l'ADN topoisomérase qui altère l'efficacité de la famille thérapeutique des quinolones sont retrouvées²⁸. Ensuite, il peut y avoir des plasmides ou des transposons codant pour des enzymes qui modifieront les aminoglycosides et donc les rendent inefficaces. La production de pompe à efflux est aussi un facteur de résistance notamment pour les classes thérapeutiques des quinolones, tétracyclines, aminoglycosides, et ainsi que pour la tigécycline. Les modifications des lipopolysaccharides de la membrane cellulaire altèrent aussi l'efficacité de la colistine et donc procurent une résistance supplémentaire à cette bactérie.

À cause de ces mécanismes de résistance, et de la difficulté à traiter les *Acinetobacter* (dont *Acinetobacter baumannii*), le taux de mortalité pour les patients atteints de pneumonies nosocomiales varie entre 7 et 23% sur les études²⁹.

3.2.6 Extended Spectrum Enterobacteriaceae (ESBL)

Les EBSL ou β -lactamases à spectre étendu sont une classe de bactéries résistantes aux β -lactamines par la sécrétion d'enzymes dégradant les β -lactamines. Cette catégorie concerne plus spécifiquement des bactéries à Gram -. Les bactéries les plus fréquemment résistantes sont *K. pneumoniae*, et *Escherichia coli*. Trois classes différentes suivant le type d'enzymes sécrétées appartiennent à cette famille : la classe des TEM, SHV et CTX-M³⁰.

Les bactéries résistantes produisant les enzymes CTX-M sont les plus fréquentes, notamment en Europe. Environ 50 sous types de cette enzyme existent avec une distribution nationale différente.

Il a été défini deux types de bactéries produisant ces enzymes en fonction de leurs lieux d'apparition, soit hospitalière ou soit communautaire. Pour les infections communautaires, les *E. Coli* sécrétant la CTX-M 15 sont les plus fréquentes au niveau mondial. Elles sont responsables d'infections urinaires, de bactériémies et de gastro-entérites. Les facteurs de risques associés sont des infections urinaires répétées, des pathologies rénales sous-jacentes, des traitements précédents par antibiotiques (tels que les céphalosporines ou les fluoroquinolones), des fréquentes hospitalisations. L'âge du patient est également un facteur de risque important.

Pour les infections nosocomiales, la bactérie la plus fréquente est *Klebsiella spp.* Les β -lactamases les plus fréquentes sont SHV et TEM. Contrairement à *E. coli* qui provoque le plus souvent des infections urinaires, *Klebsiella spp.* favorisera les infections du tractus respiratoire, intra-abdominale et les infections sanguines. Les facteurs de risques sont des séjours de longues durées en hôpital, la sévérité de la maladie, les intubations ainsi que les cathéters artériels ou urinaires³¹.

Dans les deux cas, les bactéries sont le plus souvent résistantes à toutes les pénicillines ainsi qu'aux céphalosporines. Il y a également dans d'autres classes thérapeutiques des niveaux élevés de résistance comme pour les fluoroquinolones ou le co-trimoxazole.

3.2.6.1 CTX-M

Les CMX sont des β -lactamases qui provoquent une hydrolyse rapide de la céfotaxime. Dans les études, elles sont également plus facilement inhibées par le tazobactam que par d'autres inhibiteurs de β -lactamases tels que le sulbactam ou le clavulanate³².

L'acquisition de cette résistance se fait à travers un transfert de gène horizontal entre bactéries, ou à travers des appareils génétiques tels que plasmides conjugués ou des transposons. L'activité de ces enzymes réside essentiellement dans un résidu sérine qui est présent dans toutes les enzymes CTX-M.

3.2.6.2 TEM & SHV

Les β -lactamases de types SHV ont leurs gènes qui résident dans le chromosome bactérien. Ce gène procure une résistance à diverses pénicillines qui sont à larges spectres telles que l'ampicilline, la tigécycline et certaines céphalosporines. Il existe divers types de cette enzyme dont la SHV-1 qui est responsable de 20 % des résistances à l'ampicilline dans la bactérie *Klebsiella spp.*

TEM est une famille de β -lactamases qui sont capables d'hydrolyser et donc rendre inactives plusieurs classes d'antibiotiques. Les familles susceptibles d'être inactivées sont les pénicillines, ainsi que les céphalosporines de première génération. Les TEM dérivent les unes des autres notamment en fonction de substitution d'acides aminés par rapport à la TEM-1.

Le séquençage génomique permet en effet de pouvoir distinguer les enzymes mères qui ne sont pas forcément impliquées dans les EBSL.

3.2.7 Vancomycin-Resistant Enterococcus

Les entérocoques résistants à la vancomycine sont regroupés dans une classe de bactéries parmi les plus inquiétantes en termes de santé publique. Les entérocoques sont distingués en deux catégories principales : *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium*. Ces deux bactéries sont principalement responsables d'infections à type d'endocardites. Les *Enterococcus* sont devenus l'un des principaux agents pathogènes nosocomiaux³³.

La résistance est principalement due au fait que ces bactéries sont naturellement résistantes à plusieurs classes thérapeutiques très utilisées. Les résultats des traitements par pénicilline contre les endocardites aux entérocoques, par rapport aux endocardites à streptocoques, étaient plus faibles. Le seul moyen de pouvoir traiter cette bactérie est actuellement d'utiliser une association de β lactamines et de glycopeptides. Pour les infections plus sévères les aminoglycosides doivent être rajoutés.

Les résistances acquises de ces bactéries peuvent varier pour un grand nombre de molécules. Dans ces résistances, il y a pour les β -lactamines une altération du PBP (Penicillin-binding protein) ou une production de β -lactamases, mais également il est retrouvé des résistances pour les aminoglycosides, les glycopeptides, les tétracyclines et les quinolones³⁴.

La résistance aux β -lactamines est due à la production de pBP5 majoritairement. La modification de la PBP diminue drastiquement l'affinité des β -lactamines pour leurs cibles. Quant à la sécrétion de β -lactamase, elle n'est pas inductible mais est constitutive aux entérocoques à un faible niveau.

La résistance aux aminoglycosides s'effectue à travers deux mécanismes. Les entérocoques résistants aux aminoglycosides peuvent produire une enzyme qui inactive ces antibiotiques. Il s'agit de la 2-phosphotransférase-6'-acétyltransférase qui permet aux bactéries de résister à la gentamicine, tobramycine, amikacine, kanamycine. Le second mécanisme contrôle l'influx d'antibiotique à travers une faible perméabilité de la bactérie à ses molécules.

La résistance la plus intéressante et la plus inquiétante de cette bactérie est celle à la vancomycine. Il existe actuellement cinq phénotypes de résistance à la vancomycine de VanA à VanE. Cette résistance peut être provoquée par l'usage de glycopeptides ou d'agents non glycopeptides (par exemple la robénidine est un médicament utilisé pour traiter les infections des volailles)³⁵.

La fréquence des phénotypes varie suivant le type de bactérie. Les phénotypes Van A, B, D sont retrouvés principalement dans *E. faecium* tandis que pour *E. faecalis* sont retrouvés Van A, B, E.

Les facteurs de risques de résistance des entérocoques sont : un traitement de longue durée par ceftazidime, l'utilisation d'antibiotiques contre les bactéries anaérobies, l'utilisation par le passé de vancomycine ainsi que la durée d'hospitalisation.

La vancomycine est sensible aux motifs D-Ala D-Ala, or la résistance provoque une transformation de ce motif en D-Ala D-Lac qui diminue grandement l'activité de la vancomycine.

3.2.8 *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (MRSA)

Les SARM représentent un important enjeu de santé publique. Ces bactéries dont la résistance est problématique, ont causé pas moins de 90 000 infections aux États-Unis en 2005 avec près de 18 000 décès dus à cette infection. Même si ces infections ne sont pas rattachées à une maladie précise, les estimations du nombre de pathologies et de décès liés aux SARM sont très élevés³⁶.

D'après une étude évaluant les données de méta-analyse³⁷ et du CDC, les SARM causeraient deux fois plus d'infections que le sida.

En 2008, les SARM ont provoqué en Europe près de 44 % des infections nosocomiales, avec une prévalence des plus élevées aux États-Unis, Canada, et Australie.

Les infections par les SARM provoquent principalement des infections tissulaires de la peau et des tissus mous. Cependant les SARM n'agissent pas qu'au niveau de la peau car les infections peuvent être très variées.

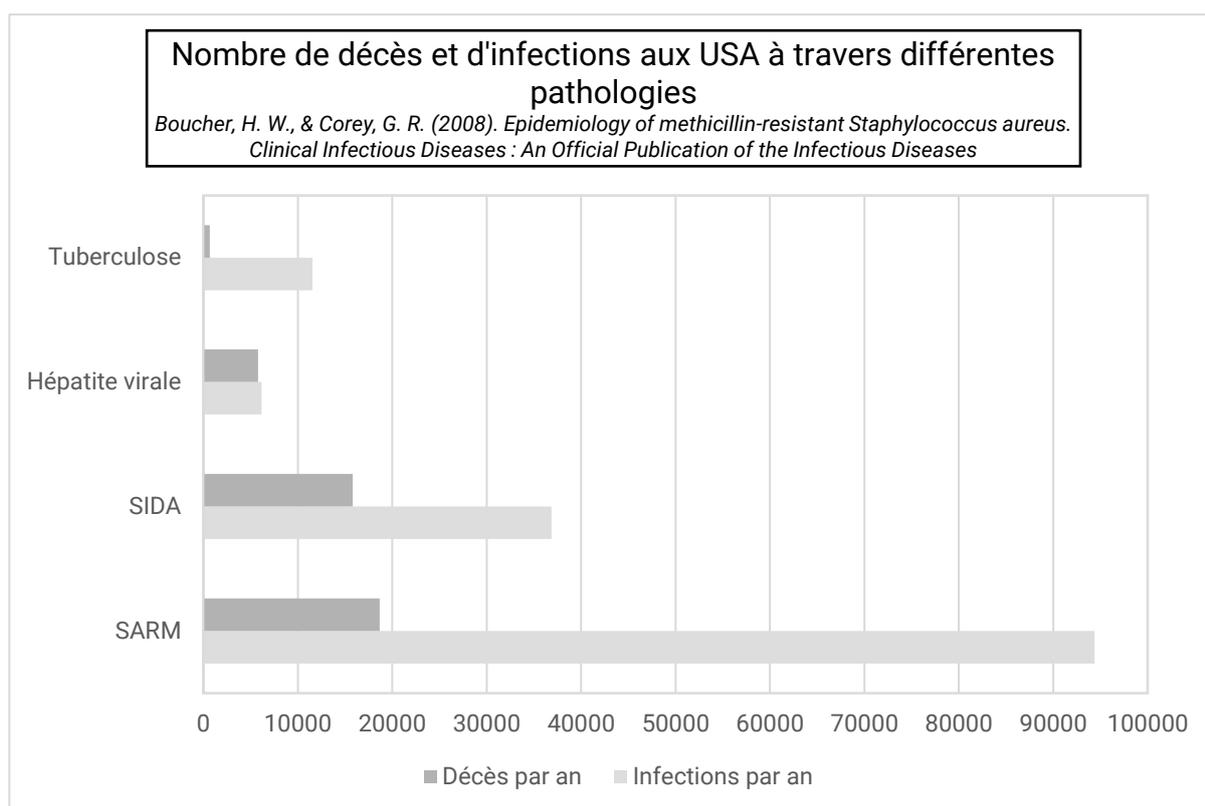


Figure 3: Nombre de décès & infections aux USA par pathologie

Pour les SARM dites communautaires, l'infection survient le plus souvent chez une personne jeune en bonne santé. Les facteurs de risques supplémentaires sont une mauvaise hygiène, le partage de linge personnel, la présence d'une plaie ou d'une blessure récente, le contact

avec une personne ayant contracté une infection aux SARM et des antécédents d'infections de la peau ou des tissus mous.

Le *Staphylococcus aureus* fait partie des bactéries à Gram + et contient environ plus de 200 souches. La première apparition de staphylocoque résistant aux pénicillines a été constatée au milieu des années 50.

Sous le nom de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline est désigné une catégorie de bactéries résistantes à cette molécule, mais également résistantes à d'autres classes thérapeutiques comme les céphalosporines. Peu de classes thérapeutiques de nos jours continuent à être à 100 % de leur efficacité contre les SARM. Pour exemple, il est à noter que la famille des macrolides, fluoroquinolones, et aminoglycosides ont des résistances proches de 50 % chez les SARM, et 30 % de résistance sont actives contre le triméthoprim-sulfaméthoxazole³⁸.

Les mécanismes de résistance comprennent un mécanisme commun avec d'autres bactéries, la modification de la cible PBP. Les bactéries ont besoin de mécanismes de transglycosylations et transpeptidations pour faire parvenir à maturité le peptidoglycane. Ce sont ces PBP qui sont ciblées par les β -lactamines.

Dans les SARM est retrouvée une PBP modifiée avec une affinité moindre pour les β -lactamines que celle exprimée classiquement dans les *Staphylococcus aureus* sensible. Cette protéine est la PBP 2a ou classiquement appelé la SARM PBP. Le gène codant cette modification dénommée mec^R a été découvert dans une région de l'ADN bactérien considérée comme étrangère car non présente dans les souches sensibles³⁹.

Cette PBP-2 provoque à la fois une absence d'affinité pour les β -lactamines pour leurs cibles, mais également la diminution d'enzymes médiées par les β -lactamines. Cette modification rend inaccessible la serine du site actif de la PBP-2 pour les β -lactamines.

Du fait de ces résistances, l'arsenal thérapeutique est étroit. Dès la suspicion d'une infection à SARM, le patient doit être transféré immédiatement et hospitalisé. La prise en charge devra à la fois traiter le patient mais également éviter la propagation de cette infection.

En termes de médicaments, le personnel soignant devra évaluer les antibiotiques pour lesquels la bactérie de l'infection pourrait être sensible. Cela varie suivant la situation

communautaire. En première intention pour traiter, l'association triméthoprim-sulfaméthoxazole est utilisée ou bien les sulfamides servent d'alternatives si les patients sont allergiques⁴⁰. La doxycycline et la minocycline peuvent être envisagées dans une moindre mesure. En ultime recours, la vancomycine est utilisée pour traiter les SARM qui n'ont pas un taux de résistance élevée à cette molécule, même si différentes souches commencent à apparaître.

Si une seule des thérapeutiques ne suffit pas, une association de plusieurs classes thérapeutiques est nécessaire afin de maximiser l'efficacité du traitement, de diminuer les effets indésirables par classe, mais également d'éviter un trop grand taux de résistance.

3.2.9 *Streptococcus pneumoniae* résistant à la pénicilline

Une autre famille de bactéries posant un problème de santé publique dû à leur résistance est la famille des DSRP ou *Streptococcus pneumoniae* résistant à la pénicilline. *S. pneumoniae* représente aux États-Unis la cause la plus fréquente de pneumonies communautaires et provoque également des méningites ainsi que des otites moyennes⁴¹. La résistance qu'ont acquise ces bactéries provient des mécanismes de transformation mais également du transfert de gènes sur des transposons conjugués. La plupart des isolats de *S. pneumoniae* résistants aux β -lactamines sont le plus souvent également résistants à d'autres classes thérapeutiques.

Le vaccin anti pneumococcique, bien que diminuant la pression de sélection sur les bactéries, présente deux inconvénients majeurs : il n'est pas efficace pour les enfants de moins de deux ans (qui sont un réservoir important), et ne prévient pas les infections pneumococciques dans les cas non bactériémiques (qui est la voie majoritaire chez les personnes âgées)⁴².

Concernant la résistance aux β -lactamines, elle est semblable à celle vue précédemment pour les SARM (cf. PBP).

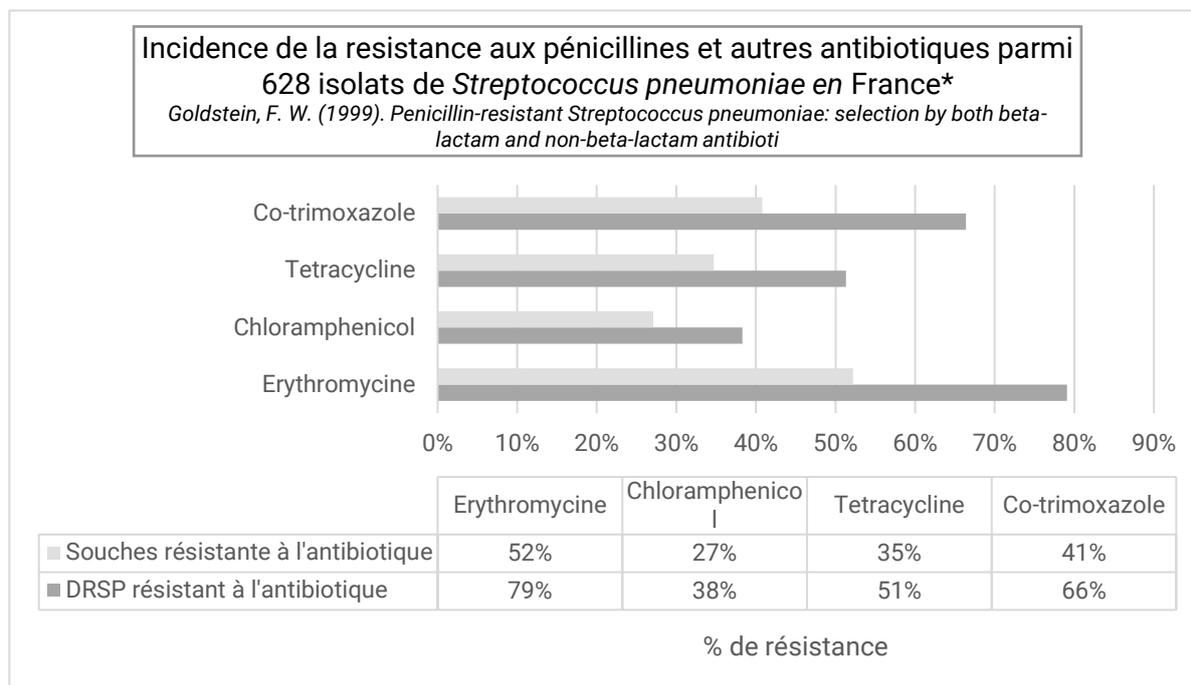


Figure 4: Incidence de la résistance aux pénicillines et autres antibiotiques parmi 628 isolats de *Streptococcus pneumoniae* en France

Naturellement, cette bactérie est sensible aux pénicillines, à l'érythromycine, au chloramphénicol, aux tétracyclines, et au cotrimoxazole. Cependant, pour les *S. pneumoniae* résistant à la pénicilline, il est constaté un taux de souches résistantes à d'autres antibiotiques élevé.

4 Les résistances pour les principales classes d'antibiotiques

4.1 Les différentes cibles des résistances

Pour que les bactéries soient résistantes, 4 principales stratégies entrent en jeu. Tout d'abord la bactérie pourra rendre inactive la molécule en la dégradant, comme par exemple avec les β -lactamines. Elle peut également agir indirectement sur l'efficacité de la molécule en diminuant son accès à travers soit une baisse de l'influx ou une augmentation de l'efflux. Une modification de la cible est également possible et peut la rendre insensible à l'action

antibactérienne. Enfin, la bactérie peut substituer la cible par une autre pour laquelle l'impact est nul.

4.2 Pénicillines & Céphalosporines

4.2.1 Mécanismes d'action

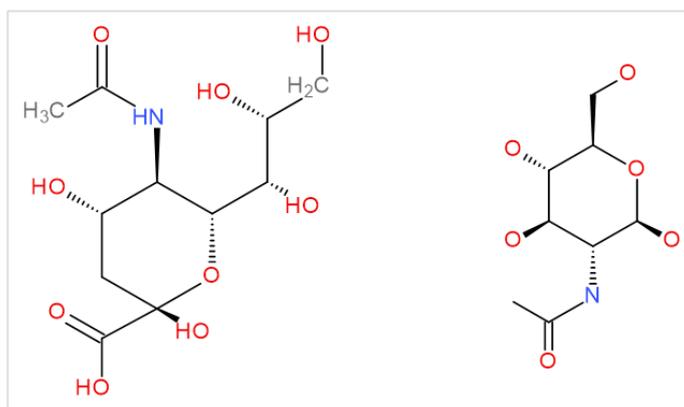


Figure 5: Acide N-acétylmuramique et N-Acétyleglucosamine (Source : PubChem)

Les pénicillines sont des antibiotiques qui agissent contre la paroi bactérienne. Cette paroi bactérienne sert entre autre à créer la classification des bactéries à travers une coloration⁴³. Les bactéries à Gram +, et les bactéries à Gram - sont distinguées par cette méthode. Ces deux groupes se distinguent à travers la composition de cette paroi (plus riche en osamines et en acides teïchoïques pour les bactéries à Gram +, plus riche en lipides pour les Gram -). Dans les bactéries à Gram +, le peptidoglycane représente la majeure partie de la paroi. Le peptidoglycane contient une partie glucidique et une partie protéique.

Ces chaînes glucidiques sont représentées par une alternance de deux molécules : N-acétylglucosamine et l'acide N-acétyl-muraminique (NAM). Sur le NAM se trouve : une L-Alanine, un D-Glutamate, une L-Lysine et deux D-Alanine. Ce sera sur ces deux derniers motifs qu'agira la pénicilline. Dans cette biosynthèse du peptidoglycane, les β -lactamines vont agir en inhibant la transpeptidase, une enzyme qui catalysera le lien entre la première D-Alanine et une autre chaîne peptidique formant ainsi un pont entre les motifs. Lors de cette réaction la transpeptidase libère une D-Alanine et forme donc un lien peptidique avec la glycine de l'autre motif.

Cette inhibition entraîne la mort de la cellule le plus souvent.

4.2.2 Classe de β -lactamines

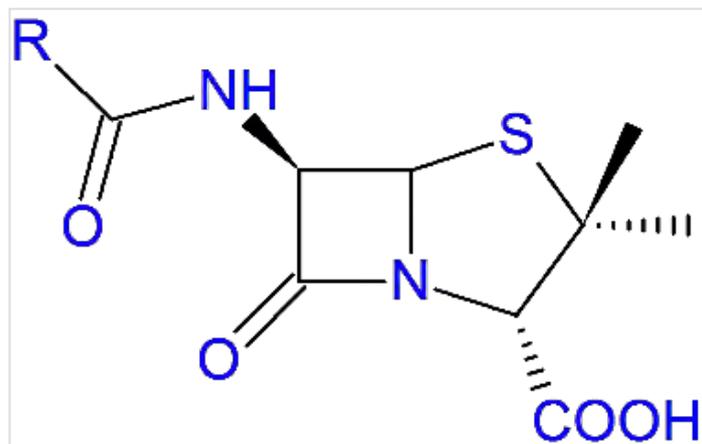


Figure 6: Structure commune des pénicillines
(Source : PubChem)

Les pénicillines représentent l'une des classes d'antibiotique la plus utilisée. Cette famille comprend près d'une cinquantaine de molécules. Toute basée sur le même mécanisme d'action, elles ont cependant des différences de structure, de spectre d'action, et d'utilisation.

Les pénicillines comprennent 5 groupes qui sont distingués en fonction de leurs structures chimiques :

- Les pénicillines G : avec comme représentant la benzylpénicilline. Cette pénicilline est administrée uniquement par I.V dû à la destruction par l'acide gastrique.
- Les pénicillines V : La phénoxyméthylpénicilline est quant à elle utilisée par voie orale.
- Les pénicillines M : comprenant la méticilline.
- Les pénicillines A : Classe la plus utilisée, avec l'amoxicilline, et l'ampicilline

Ces 4 pénicillines contiennent un cycle à 4 atomes β -lactames fusionné avec une thiazolidine. Un ester peut être formé pour prolonger la durée de vie du médicament en étant une prodrogue.

Les carboxypénicillines sont représentées par une molécule : la Ticarcilline. Les uréidopénicillines quant à elles sont représentées par la Mezlocilline et la Pipéracilline. Elles ont une action plus étendue⁴⁴.

4.2.3 Classe de céphalosporines

acquise. Celle-ci peut être diminuée en associant à ces molécules un inhibiteur des β -lactamases tel que l'acide clavulanique.

Pour les céphalosporines de 1^{ère} génération, elles possèdent des indications particulières pour les infections pulmonaires à pneumocoques, et également pour les infections à *S. aureus* ou en prophylaxie pour la chirurgie. Leur spectre est large contre les cocci à Gram +.

Les céphalosporines de 2^{nde} génération présentent un spectre un peu plus étendu et ont une action supplémentaire sur quelques bacilles à Gram - (avec une plus faible activité pour les cocci gram+).

Pour les céphalosporines de 3^{ème} génération, elles possèdent un spectre particulièrement efficace contre le pneumocoque avec 15 % de résistance pour les PSDP (pneumocoques de sensibilité diminué aux pénicillines)⁴⁶.

Les 4^{èmes} générations quant à elles ont un spectre étendu dans les bactéries à Gram- notamment *E. Coli* productrices de β -lactamase à spectre étendu, et à *Pseudomonas aeruginosa*.

Les nouvelles céphalosporines quant à elles ont une activité contre les *S. aureus* résistants à la méticilline ce qui est un grand avantage du fait de la difficulté à traiter ces bactéries.

4.2.5 Consommation actuelle

Actuellement les pénicillines représentent la classe la plus utilisée que ce soit en France ou dans l'Europe. La consommation moyenne en France est estimée à 17,4 doses journalières pour 1000 habitants. Cette consommation représente 58,59% des antibiotiques utilisés en France et 50,23% de ceux utilisés dans l'Union européenne¹.

4.2.6 Mécanismes de résistance

4.2.6.1 Sensibilité de la cible : la transpeptidase

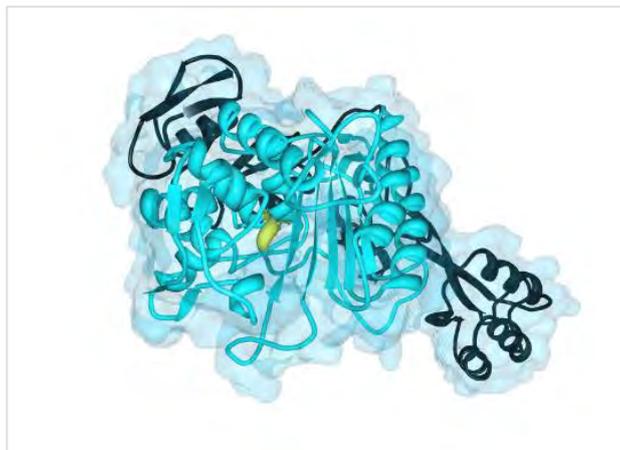


Figure 8: PBP-2x présente dans *Streptococcus pneumoniae* (en jaune : la mutation T338 empêchant la fixation des β -lactamines)

(Image retranscrite à partir Wilke, M. S., Lovering, A. L. & Strynadka,)

La transpeptidase est une enzyme clé dans la synthèse du peptidoglycane, permettant de créer un lien entre différents motifs peptidique. Son autre nom vient de son mécanisme d'action avec les pénicillines : Penicilin-Binding proteins (PBP)⁴⁷.

Dans les staphylocoques dorés résistants à la pénicilline (MRSA pour Methicillin-resistant *S. aureus*), il existe une diminution de la sensibilité des β -lactamines. Naturellement, la réaction est effectuée par les 4 enzymes natives. Celles-ci sont numérotées de 1 à 4⁴⁸. Pour les MRSA, une autre PBP a été décrite : la PBP-2a. Celle-ci présentait une plus faible affinité avec les β -lactamines que les autres. C'est à travers sa structure que cette autre PBP empêche les β -lactamines d'être substrat. Il y a donc impossibilité pour la β -lactamine de former un complexe acyl-PBP qui sert d'intermédiaire dans cette réaction.

Pour les entérocoques, un mécanisme similaire se présente. Une mutation de la PBP (la PBP 5) est retrouvée empêchant la cascade de réaction⁴⁹.

Pour *S. pneumoniae*, la transpeptidase modifiée est appelée PBP2x.

Sur ces protéines, certains domaines sont insensibles à l'action des β -lactamines (β -lactam insensitive domain)⁵⁰.

Des mutations sur certains acides aminés sont à l'origine de ces résistances, car elles diminuent la sensibilité aux molécules. Pour la PBP-2x, une mutation du T338A dans le

domaine STMK est à l'origine de ce dysfonctionnement⁵¹. Cette modification se situe sur la chaîne alpha de PBP2x. Cet acide aminé est situé à côté de la serine sur laquelle se fixe les antibiotiques, augmentant la difficulté pour les β -lactamines d'agir. D'autres changements plus minoritaires ont été décelés. Une autre mutation, Q552, augmente elle aussi la résistance en changeant la charge de l'acide aminé⁵².

4.2.6.2 β -lactamases

4.2.6.2.1 Classification

Parmi les mécanismes rendant inefficace les antibiotiques, les bactéries produisent des enzymes appelées β -lactamases. Il existe deux types de classification : une qui sera basée sur la structure moléculaire avec une similarité de structure et de composition. Dans cette classification sont définies 4 classes allant de la classe A à D.

Une autre classification sera plus axée sur les effets de leurs expressions sur les antibiotiques⁵³. Elle comprend 3 classes qui dépendront du substrat de l'enzyme.

La classe 1 contient les céphalosporinases qui sont peu inhibées par l'acide clavulanique. Ses substrats seront les céphalosporines avec comme représentant de cette classe les AmpC. L'AmpC permet de coder pour des enzymes sécrétées par les bactéries à Gram⁻⁵⁴.

La classe 2 est plus hétérogène, elle couvrira les pénicillines, quelques céphalosporines à spectre étroit ou large, les monobactames et quelques carbapénèmes. Six sous-types sont décrits suivant le type d'antibiotique faisant office de substrat. Pour toutes, la pénicilline sera présente exceptée pour la 2e qui aura seulement les céphalosporines. Pour les distinguer, la classe 2a a pour substrat les céphalosporines, la classe 2be a les céphalosporines et monobactames, la classe 2br quant à elle n'a que les pénicillines, la classe 2c comprend la carbenicilline, la classe 2d a la cloxacilline, et la classe 2f comprend les céphalosporines et quelques carbapénèmes.

La classe 3 contient les métallo- β -lactamases qui ont une grande diversité. Cette diversité est en fait basée sur le mécanisme enzymatique qui implique un ou deux atomes de zinc⁵⁵.

La classe 4 est pour l'instant la moins connue comparée aux autres précédentes classes.

4.2.6.2.2 Mécanisme d'action

Un exemple permettant de mieux comprendre le mécanisme d'action des β -lactamases est celui de AmpC. Les β -lactamines agissant sur le peptidoglycane vont produire des débris ou résidus appelés MurNAc-tripeptides. Ces MurNAc-tripeptides, une fois internalisés vont prendre la place de l'UDP-MurNAc-pentapeptides qui agit comme répresseur au niveau de AmpR⁵⁶. Cette levée de répression va donc provoquer une activation et une transcription de ampC. Les β -lactamases ampC possèdent une hélice alpha comprenant un site actif. Celui-ci peut être divisé en deux, avec un site R1 qui lui se liera au niveau du noyau de la β -lactamine, et également un site R2 se liant à la chaîne latérale.

4.2.6.3 Protéines d'efflux

Une autre manière pour la bactérie de résister aux β -lactamines sont les protéines d'efflux. Bien que non spécifique aux β -lactamines, ces protéines d'efflux jouent un rôle important. Bien

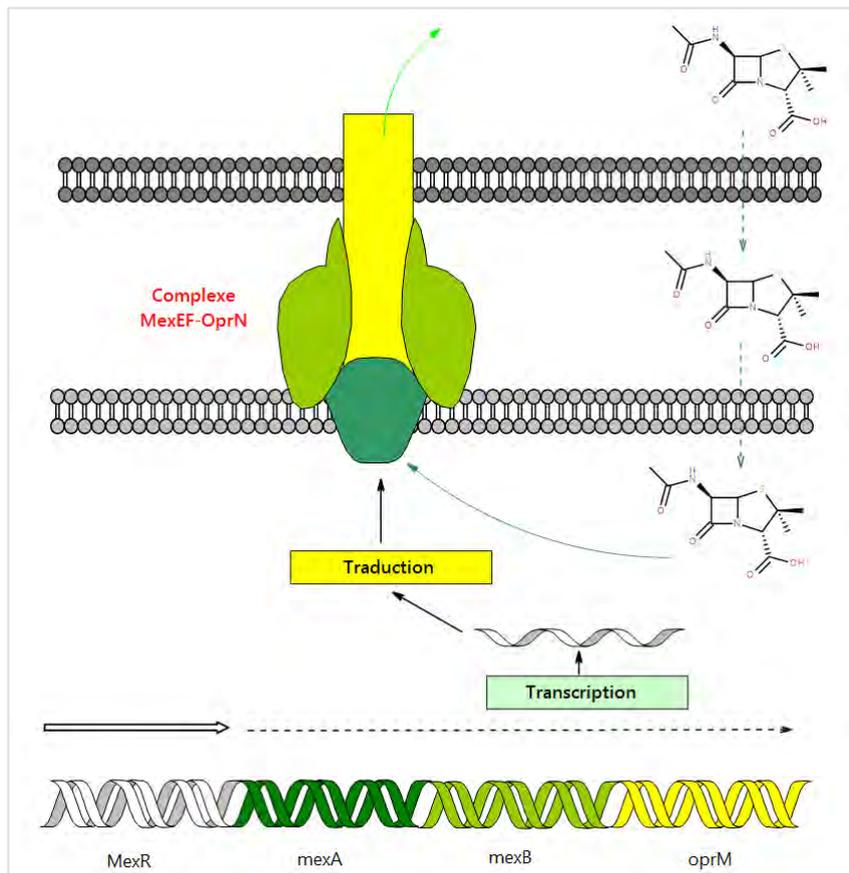


Figure 9: Mécanisme de résistance du complexe MexEF-OprN

que démontré dans les mécanismes de résistance aux tétracyclines, au chloramphénicol et aux fluoroquinolones⁵⁷ pour *Pseudomonas aeruginosa*, de nouvelles études trouvent de plus en plus de mécanismes semblables soit dans d'autres bactéries (*N. gonorrhoeae*, *Neisseria*

*meningitidis*⁵⁸) ou dans des bactéries déjà bien étudiées mais pour des molécules différentes⁵⁷.

La protéine d'efflux MexAB-OprM⁵⁹ présente *Pseudomonas aeruginosa* permet d'illustrer ce mécanisme. Cette protéine est soumise au codage par un opéron réprimé en temps normal, mais dérégulé en présence de β -lactamines ou diverses molécules. Pour le type sauvage de cette bactérie, le promoteur mexT est inactivé du fait de la présence de répresseur. Lors de mutation sur mexT, celui-ci devient actif et provoque la transcription de mexA, mexB et oprM⁶⁰. Une fois transcrit, ils vont être traduits.

La protéine d'efflux se compose de trois parties: une protéine de fusion de la membrane située dans l'espace périplasmique (appelé MFP), un facteur de la membrane externe (OMF) et un transporteur sur la membrane cytoplasmique (RND)⁶¹. Ces trois parties correspondent dans l'ordre à Mex A – Mex B – OprM. Le rôle de la protéine d'efflux sera de faire évacuer soit de l'espace périplasmique soit de l'espace intracellulaire la β -lactamine. Ainsi, la β -lactamine étant évacuée elle ne pourra plus agir et sera évacuée de la cellule. Une atteinte de ce système qui permettrait de bloquer la transcription pourrait augmenter l'effet des β -lactamines.

Pour la résistance aux β -lactamines, mexCD-oprJ et mexXY sont également présents.

4.3 Tétracyclines

4.3.1 Mécanisme d'action

Les cyclines ou tétracyclines (du même nom que la molécule) sont une classe d'antibiotique qui a été découverte par Benjamin Duggar, un phytopathologiste, ayant effectué ses recherches dans les traces de celle de la pénicilline. Ces molécules n'agissent pas sur l'extérieur de la bactérie, mais agissent au sein même de la synthèse protéique. Les bactéries traduisent l'ARNm à travers un complexe permettant la traduction. Dans ce complexe, une entité importante entre en jeu, le ribosome. Le ribosome permettra de transformer l'ARNm en séquence d'acides aminés. Pour cela le ribosome 70S de la bactérie (80S pour les cellules eucaryotes) est constitué de 2 sous unités : la sous unité 30S ou petite sous-unité, et la 50S ou grande sous-unité⁶². Cette sous-unité comprend un ARN ribosomal appelé 16S qui est impliqué dans la lecture de l'ARNm⁶³.

Les tétracyclines se présentent chimiquement sous deux formes : une forme avec de l'hydrogène et une forme complexée avec du magnésium. Au niveau de la membrane externe des bactéries à Gram -, les tétracyclines sembleraient pénétrer à travers deux types de porines sous forme chargée : OmpF et OmpC⁶⁴. Une fois dans le périplasme, les tétracyclines se dissocient pour donner la forme non chargée. Ce sera sous la forme non chargée et lipophile que la molécule pourra diffuser à travers la membrane cytoplasmique des Gram +. A l'intérieur de la membrane cytoplasmique, elle serait probablement sous une forme complexée.

Les tétracyclines ont une forte affinité pour la sous-unité 30S du ribosome bactérien. La liaison de la tétracycline au ribosome provoque un changement structural du ribosome 30S, notamment au niveau de l'ARNr 16 S impliqué dans l'initiation de la biosynthèse protéique (et de l'incorporation du premier acide-aminé), mais son mécanisme précis n'est pas encore élucidé⁶⁵.

4.3.2 Structure

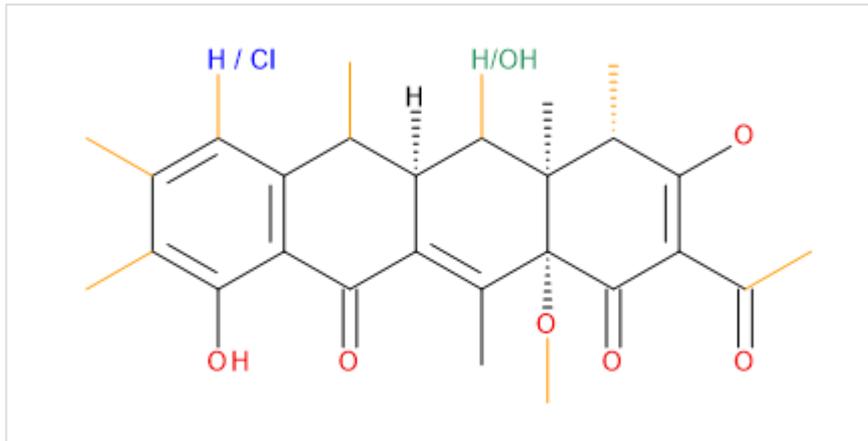


Figure 10: Structure commune des tétracyclines ⁶⁵

Les tétracyclines se caractérisent par 4 cycles à 6 atomes liés dont un cycle phénolique. En orange se trouve les atomes sur lesquels sont obtenues les différentes molécules de la classe suivant les substituants. La position représentée en bleu permet de distinguer les tétracyclines avec un hydrogène, et la chlortétracycline avec un atome de chlore. En vert, la présence d'un hydroxyle permet d'avoir les oxytétracyclines⁶⁵.

4.3.3 Spectre d'action

Les tétracyclines sont des antibiotiques avec un large spectre du fait de leur mécanisme d'action agissant au départ de la synthèse protéique. Elles agissent autant sur les bactéries à Gram +, à Gram -, et certaines intracellulaires. Du fait de l'apparition des résistances, leur usage est désormais plus restreint.

Les tétracyclines ont plusieurs indications en traitement primaire : contre la maladie de Lyme (*Borrelia burgdorferi*), *Bartonella*, *Brucella*, *Mycoplasma pneumoniae*, les *Chlamydiae sp.*, le paludisme résistant à la méfloquine, pour l'acné et les pathologies parodontales⁶⁶.

La première bactérie sur laquelle a été découverte une résistance est *Shigella dysenteriae* en 1953.

4.3.4 Mécanisme de résistance

La classe des tétracyclines bien qu'efficace, possède de grand taux de résistances à certaines familles de bactéries. En tout, 3 mécanismes ont été identifiés : une protection au niveau du

ribosome, un efflux des tétracyclines en dehors de la bactérie, et une inactivation des tétracyclines.

4.3.4.1 Protection du ribosome

La protection du ribosome est le mécanisme de résistance aux tétracyclines le plus répandu.

Il est retrouvé dans ce mécanisme la présence de protéines cytoplasmique solubles connu sous le nom de RPP (Ribosomal Protection Protein). Actuellement, deux souches ont été décrites en détail : Tet(O) et Tet(M)⁶⁷. Les gènes codant pour ces protéines sont le plus souvent sur des éléments mobiles. Dans les dernières études⁶⁸, les RPP ont des séquences similaires aux facteurs d'élongations au niveau du ribosome.

Les RPP ont la faculté de pouvoir enlever les tétracyclines de leurs sites de liaisons à travers un processus de liaison impliquant du GTP. La liaison de l'ARNt est possible grâce à Tet(O) qui prend la place des tétracyclines qui, en temps normal, provoquerait une inhibition de la liaison. Ces RPP empêchent donc l'inhibition de l'initiation de la traduction, mais également l'élongation car la tétracycline ne pourra plus se lier. Plus précisément, les RPP interagissent avec l'hélice 34 ou h34 et donc provoquent un changement de conformation du site de liaison aux tétracyclines.

4.3.4.2 Protéines d'efflux

Comme pour les pénicillines, il existe un mécanisme de protéine d'efflux permettant de diminuer les concentrations intracellulaires des bactéries. Ces protéines d'efflux sont des transporteurs dépendant de l'énergie. Dans la bactérie, les concentrations de tétracycline en intracellulaire sont toujours plus élevées que les concentrations liées aux ribosomes.

Pour ces transporteurs, 8 classes de gènes les codant sont définies, A, B, C, D, E, P, K, L⁶⁹. Les classes A, B, E et K sont celles présentant une plus grande résistance notamment à la minocycline (molécule de référence) notamment la classe B⁷⁰. Sur le chromosome, la duplication de la séquence augmente la probabilité d'avoir une souche plus résistante aux tétracyclines.

Ces transporteurs, bien que le mécanisme ne soit pas complètement élucidé, présentent des similitudes avec les transporteurs qui sont proton-dépendant.

4.3.4.3 Inactivation des tétracyclines

Un autre mécanisme de résistance sur les tétracyclines est son inactivation. Les bactéries vont rendre les tétracyclines inaptes à agir au site d'action en changeant la molécule elle-même. Cette inactivation est due à une enzyme du nom de tet(X)⁶⁹.

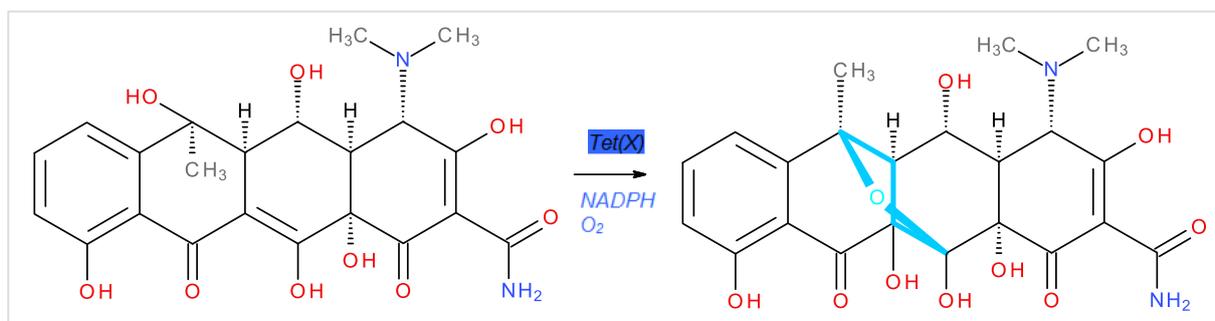


Figure 11: Transformation moléculaire de l'oxytétracycline par l'enzyme Tet(x), apparition d'une cyclisation⁶⁹.

Cette enzyme nécessite pour la dégradation des tétracyclines de l'oxygène et du NADPH pour pouvoir effectuer cette réaction. Cette enzyme est une flavoprotéine qui possède un large spectre dans les tétracyclines de par son mécanisme d'action. Pour cela l'enzyme va provoquer une hydroxylation en position 11a pour, par la suite, donner une cyclisation de la molécule. Son efficacité est la plus grande sur les oxytétracyclines, mais elle a une bonne affinité également sur les autres molécules de la classe.

4.4 Macrolides, Lincosamides et streptogramines

4.4.1 Mécanisme d'action

Ils appartiennent à une famille d'antibiotiques agissant au niveau de la traduction des bactéries. Ils possèdent notamment un site de liaison au niveau de la grande sous unité ribosomale. Plus précisément ils se lient à l'ARN ribosomal qui constitue cette grande sous unité. Des résidus nucléotidiques sont retrouvés dans le domaine cinq de la sous unité 23 S de l'ARN ribosomal qui interagit avec les macrolides⁷¹.

Deux grands groupes sont définis dans les macrolides : ceux qui sont basés sur l'érythromycine, et ceux appelés les kétolides qui font parti des dernières générations de

macrolides. Cette différence se fait par un ajout de groupe appelé « kéto »⁷². Quatre modes d'action sont connus pour les macrolides.

Tout d'abord ils peuvent produire une inhibition de la progression de l'élongation de la chaîne peptidique durant les premiers cycles de traduction. Les macrolides peuvent également promouvoir la dissociation de l'ARN transfert du complexe ribosomique. Une inhibition de la formation des liens peptidiques peut également se faire. Et enfin le dernier mécanisme est une interférence avec la sous unité 50 S empêchant son assemblage.

Plus précisément, les macrolides interagissent en liant deux domaines précis de l'ARN ribosomique 23S : ces deux domaines sont le domaine II et la boucle de la peptidyltransférase du domaine V⁷³. Ces deux régions sont assez proche au niveau de la structure.

4.4.2 Spectre d'action

Pour étudier le spectre d'action de cette famille, l'érythromycine et la clarythromycine serviront d'exemples.

Pour l'érythromycine, elle a une activité importante contre les streptocoques du groupe A à activité β -hémolytique. Les espèces habituellement sensibles à l'érythromycine sont les streptocoques (même si les streptocoques résistants à la pénicilline sont moins sensibles). Elle a également une utilité contre les bactéries à Gram - tel que *Neisseria meningitidis* et *N. gonorrhoeae*⁷⁴. *Bordella pertussis* fait également parti des bactéries sensibles à l'érythromycine.

Pour la clarythromycine, son spectre d'activité est sensiblement identique à l'érythromycine avec une activité augmentée contre certains pathogènes tel que le *S. pneumoniae* et les streptocoques du groupe A. Elle a par contre le même manque d'activité contre les Staphylocoques résistants à la méticilline, comme l'érythromycine.

4.4.3 Mécanisme de résistance

Trois voies de résistances sont retrouvées pour les macrolides et les lincosamides: il existe des mécanismes assez similaires pour les résistances retrouvées dans les autres familles. La résistance apparait soit à travers une modification du site d'action, soit en évacuant l'antibiotique à travers un système d'efflux, soit en inactivant la molécule.

4.4.3.1 Modification de la cible

Comme citée précédemment, la cible pharmacologique des macrolides est le ribosome. La cible principale de cette résistance provient d'une modification du site d'action des macrolides à travers une méthylation. Cette modification provoque une résistance ubiquitaire contre les macrolides, lincosamides et streptogramines. L'expression phénotypique de cette résistance est appelée MLS_B⁷⁵. Elle peut être soit constitutive, l'expression de la forme active de la méthylase de la mRNA est donc produite. Elle peut être également inductible par un système codée par les gène *erm* (avec trois types : *erm(a)* *erm(b)* et *erm(c)*)⁷⁶. Les protéines Erm crée une diméthylation sur la sous-unité 23S, plus précisément dans le domaine V de la sous unité 23S, dans lequel se situe le site de liaison des macrolides, streptogramines ainsi que les lincosamides⁷⁷.

Dans les staphylocoques sont essentiellement retrouvés l'expression de *erm(A)* et *erm(C)* qui sont répandus également dans les staphylocoques résistants à la méticiline.

4.5 Quinolones

4.5.1 Mécanisme d'action

Les quinolones sont des molécules agissant à deux niveaux dans la bactérie. Le premier mécanisme d'action implique l'ADN gyrase, et l'autre la topoisomérase IV⁷⁸.

L'ADN gyrase est un tétramère impliqué dans la création de surenroulement négatif de l'ADN au moment de la réplication. Elle permet une meilleure stabilité et une bonne réplication. Elle est constituée de 4 sous-unités dont deux sous-unités A et deux sous-unités B. Elles sont respectivement codées par les gènes *gyrA* et *gyrB*⁷⁹. Son action est ATP dépendante.

La topoisomérase IV est une apparentée à la gyrase⁸⁰. Egalement constituée de 4 sous-unités, dont 2 sous-unités C et deux sous-unités E, qui sont codées par deux gènes *parC* et *parE*.

Les quinolones forment un complexe par liaison à l'ADN gyrase ainsi qu'à la topoisomérase IV. Ce complexe modifiera la conformation de ces deux enzymes et donc provoquera une instabilité de l'ADN. Lors de la réplication, ces enzymes provoqueront une cassure de l'ADN mais ne pourront plus la relier, et donc inhiberont la réplication de l'ADN. L'inhibition de la

gyrase provoque un effet immédiat. Celle avec la topoisomérase aura un effet plus lent (d'où un effet bactériostatique sur la bactérie).

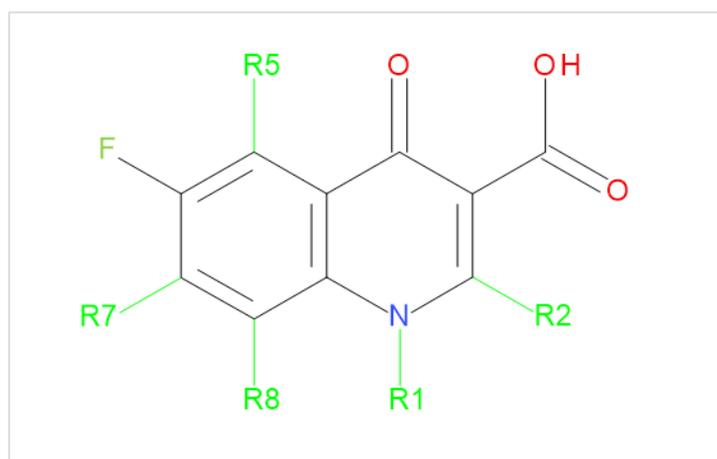


Figure 12: Structure de base des quinolones (avec les différents changements possibles)⁷⁸

Concernant leurs structures, des variations sont possibles entre les diverses molécules permettant de différencier leurs activités, leurs efficacités et leurs pénétrations.

En position 1 sont présents, soit des cyclopropyl, soit des noyaux pipérazine permettant d'avoir une efficacité optimale. En position 6, le fluor permettra de définir donc les fluoroquinolones comparé aux simples quinolones qui elles auront soit un hydrogène, soit des groupes aminés. La liaison avec l'ADN gyrase se fera en position 1 d'où l'intérêt d'optimiser la composition de ce résidu (cyclopropyl étant le mieux pour l'instant) pour avoir une bonne liaison et donc une bonne action de la molécule⁸¹.

Actuellement la famille des fluoroquinolones comprend 4 générations de molécules : la 1^{ère} étant constituée de l'acide nalidixique et la cinoxacide, la 2nde génération avec la norfloxacin, la lomefloxacin, l'enoxacin, l'ofloxacin, et la ciprofloxacin, la 3^{ème} constituée de formes lévogyre d'anciennes molécules telle que la lévofloxacin mais également la sparfloxacin, la gatifloxacin et la moxifloxacin, et la 4^{ème} avec pour l'instant la trovafloxacin.

4.5.2 Spectre d'action

Les quinolones ont un large spectre d'activité, agissant à la fois sur les bactéries Gram + et les bactéries Gram -⁸². Elles ont une très forte activité contre la famille des entérobactéries et les autres bactéries Gram -. Les quinolones d'ancienne génération sont moins actives contre

les *Streptococcus pyogenes* et *S. pneumoniae*. Elles sont également inactives contre les bactéries anaérobies. Les fluoroquinolones de la nouvelle génération quant à elles montrent une meilleure activité contre les Gram + tout en maintenant une bonne activité contre les bactéries à Gram -.

Les fluoroquinolones de 1^{ère} génération seront actives sur les bactéries Gram – hormis les *Pseudomonas*⁸³. Elles sont habituellement utilisées pour traiter les infections urinaires bénignes. Les secondes ont un spectre plus développé vers les Gram + tel que les *Staphylococcus aureus*, et seront donc utilisées pour les mêmes indications, avec en plus les pyélonéphrites, les maladies sexuellement transmissibles et les infections de la peau.

Les médicaments de la 3^{ème} génération auront un spectre intéressant pour les pneumonies à *S. pneumoniae* grâce à son spectre plus étendu. Elles agiront sur les *S. pneumoniae* sensibles et résistantes à la pénicilline.

Quant aux molécules de la 4^{ème} génération, elles recouvrent les pathologies et spectre précédents avec en plus une large activité sur les bactéries anaérobies et elles seront utilisées sur des infections intra-abdominales, et nosocomiales.

4.5.3 Mécanisme de résistance

4.5.3.1 Protéines d'efflux

Comme la plupart des antibiotiques, les quinolones sont soumises au phénomène de résistance à travers les mécanismes d'efflux. Deux types de mécanisme sont à dissocier : ceux spécifiques aux bactéries à Gram – (situé sur la membrane externe), et ceux situés sur la membrane cellulaire.

Pour les protéines situées sur la membrane externe, *E. coli* permet d'expliquer le mécanisme à travers son exemple. Les deux porines permettant l'efflux sont dénommées OmpF et OmpC⁸⁴. Ces deux protéines sont synthétisées à partir de ces deux gènes respectivement *ompF* et *ompC*. Ils seront soumis à une régulation suivant l'osmolarité. Pour cela, les changements d'osmolarités seront tout d'abord détectés par une protéine transmembranaire appelée EnvZ⁸⁵. Lors de la stimulation, il y aura une autophosphorylation sur un résidu

Histidine. Par la suite un transfert de la phosphorylation sur un régulateur appelé OmpR va permettre la liaison sur les promoteurs des gènes de ces deux porines.

Une autre pompe d'efflux qui a une part importante dans la résistance des bactéries aux quinolones est la pompe AcrAB-TolC⁸⁶. La résistance ici se fait à travers une mutation des gènes régulateurs. Une mutation sur un répresseur AcrR peut provoquer un efflux plus important des quinolones provoquant ainsi une plus faible concentration. Ainsi AcrR muté ne pouvant plus faire action de répresseur laissera la transcription et traduction de *acrAB*, augmentant ainsi l'activité de la pompe AcrAB. Un mécanisme proche implique MarR qui est un répresseur de *marA*⁸⁷. Celui-ci une fois muté, ne peut plus agir en tant que répresseur de *marA* et donc il y aura production de MarA un facteur activateur de *acrAB* et *tolC* permettant la traduction de *ompF*.

4.5.4 Altération de la cible

Comme vu précédemment, la cible des fluoroquinolones, l'ADN gyrase, est synthétisée à partir de deux gènes : *gyrA* et *gyrB*. Dans le cas de bactéries résistantes aux quinolones, des mutations sont retrouvées au niveau de l'extrémité 5' du gène. Cette mutation implique entre autres une zone appelée QRDR ou région déterminante pour la résistance aux fluoroquinolones (Quinolone-Resistance-Determining-Region). Plus précisément des mutations ont été détectées sur le gène impliquant des modifications des acides aminés proche de la Tyrosine 122, soit un site clé pour l'activité des protéine au moment du clivage de l'ADN⁸⁸.

Le gène *gyrB* présente également ce type de mutations. Dans *E. Coli*, une mutation a été détectée et entraîne un changement d'acides aminés avec par exemple un changement d'une asparagine en un acide aspartique, dans la zone clé d'activité⁸⁹.

Enfin des mutations sur *parC* ont permis d'expliquer la moindre activité sur la topoisomerase IV. Un changement d'acide aminé sur la Lysine 137 de la zone QRDR a été retrouvé notamment sur les souches résistantes. Celle-ci devient une Asparagine. Cependant il est précisé qu'un simple changement n'est pas forcément un signe de cause à effet pour cette résistance⁹⁰.

4.5.5 Réponse du plasmide

Après les mécanismes d'efflux, ou d'altération de la cible, les bactéries puisent une autre résistance dans les plasmides. Notamment à travers un gène dénommé *qnr*⁸⁴. Ce gène situé sur le plasmide (dans une zone avec un intégron) permet de synthétiser une protéine de 218 acides aminés⁹¹. Il s'agirait d'une protéine supposée de protéger l'ADN gyrase des inhibiteurs de l'ADN gyrase tel que, par exemple, la microcine B17 (celle-ci considérée comme un poison pour l'ADN gyrase). Elle se lierait à l'ADN gyrase ainsi qu'à la topoisomérase IV les protégeant de l'action des quinolones. Les bactéries *E. coli* qui codent habituellement pour cette protéine sont également celles ayant un spectre élargi aux β -lactamines (d'où une augmentation de la résistance dans ces bactéries).

4.6 Triméthoprim-Sulfaméthoxazole

4.6.1 Mécanisme d'action

La triméthoprim et la sulfaméthoxazole sont deux molécules dont le potentiel synergique de leurs actions est utilisé de nos jours en thérapie. Ces deux molécules agissent sur une cascade de réactions au niveau de la synthèse de tétrahydrofolate dans la bactérie⁹². Cette cascade de réaction permet à la bactérie de pouvoir transférer un carbone nécessaire à la synthèse des purines et pyrimidines.

Pour cela la bactérie, pour pouvoir effectuer cette transformation, nécessitera la présence de coenzyme comme le folate. A ce niveau, le TMP agira en bloquant la dihydrofolate réductase. Cette action bloque le passage du dihydrofolate en folate qui lui est nécessaire à la production de thymidine. Ce blocage empêche donc une bonne synthèse de l'ADN et donc entraîne la mort bactérienne à travers ce mécanisme. Une fois le dihydrofolate dégradé, le TMP agira en empêchant le recyclage de l'acide folique en dihydrofolate⁹³.

La sulfaméthoxazole fait partie de la famille des sulfamides qui est une classe d'antibiotique agissant également sur la cascade de réaction de l'acide folique. La sulfaméthoxazole empêche le passage dans la bactérie de l'acide para-aminobenzoïque en DHP ou acide dihydrofolique. Cette inhibition se fait spécifiquement sur une enzyme appelée la dihydropteroate synthétase⁹⁴ (la réaction comprend la dihydropteroate diphosphate et le PABA).

L'association de ces deux molécules est donc très intéressante du fait qu'elles agissent sur la même cascade de réaction et permet de renforcer leurs actions communes. En effet le sulfaméthoxazole permet de réduire la quantité d'acide dihydrofolique nécessaire à la dihydrofolate reductase⁹⁵.

4.6.2 Structure

Au niveau de sa structure, le sulfaméthoxazole présente un noyau commun avec les sulfamides. Le triméthoprimé quant à lui ne présente pas de caractéristiques particulières par rapport à d'autres familles. Le ratio dans les médicaments est de 20 :1 au niveau des doses pour le sulfaméthoxazole. Cette association est administrée par voie orale et, est pour le triméthoprimé excrété sous forme inchangée dans l'urine. Quant au sulfaméthoxazole, il est d'abord métabolisé par le foie et excrété à hauteur de 30 % sous forme inchangée dans l'urine⁹⁶. La demi-vie de ces deux molécules réunies se situe entre 8 et 14 heures.

4.6.3 Spectre d'action

Cette association présente un très large spectre d'action ce qui en fait sa popularité. Elle présente une activité d'inhibition assez forte contre la plupart des bactéries à Gram + aérobies de type cocci (qui comprend les *Staphylococcus spp.* et *Streptococcus spp.*)⁹⁷.

La plupart des bactéries à Gram - aérobies sous forme de bacille sont également sensibles à cette association. Les seules bactéries présentant des résistances sont les *Pseudomonas aeruginosa*, la classe des *Bacteroides*, *Neisseria gonorrhoeae* et *Neisseria meningitidis* et *Clostridium perfringens*.

4.6.4 Consommation actuelle

Actuellement, le WHO estime la consommation de l'association à 32 unités délivrées dans la classification des DDD (sous toutes ses formes)¹. Elle représente en Europe la deuxième classe d'antibiotique la plus utilisée en Europe (après les pénicillines). Son large spectre explique sa surutilisation en Europe est en fait une molécule incontournable.

4.6.5 Mécanisme de résistance

Actuellement, plusieurs types de résistances à cette association ont été décrites : au niveau de la perméabilité et des pompes à efflux, de la cible avec une insensibilité ou un changement, mais également avec des résistances acquises sur la cible.

4.6.5.1 TMP

Une diminution de la sensibilité à la dihydrofolate réductase est retrouvée dans les bactéries résistantes au triméthoxazole. De plus, il a été constaté qu'à travers une mutation au niveau du promoteur de la synthèse de la DHFR (ou dihydrofolate réductase), il apparaît une surproduction de cette enzyme et provoque ainsi une baisse d'efficacité de la TMP⁹⁸.

Les *S. aureus* et *S. pneumoniae* ont cette résistance de par la substitution d'un acide aminé dans le gène *dhfr*. Ces gènes sont souvent couplés avec des résistances à d'autres antibiotiques du fait qu'ils sont transférables.

4.6.5.2 Sulfamethoxazole

La même résistance avec le gène *dhfr* est présente pour le sulfamethoxazole. Cependant, pour certaines souches comme les *S. pneumoniae* résistants aux sulfonamides, la résistance est due à une duplication de deux acides aminés au niveau du gène *folP* (qui fait partie des gènes codant pour la dihydroptéroate synthétase) perturbant ainsi sa conformation tertiaire⁹⁹.

5 Recherche thérapeutique

5.1 Les démarches pour pousser la recherche

A partir des années 70, la recherche des antibiotiques est devenue un placement risqué pour l'entreprise pharmaceutique. Contrairement aux autres thérapeutiques, les antibiotiques sont une classe de médicaments qui ont leur efficacité qui peuvent s'estomper durant le temps. Les antibiotiques sont également coûteux à développer et les entreprises pharmaceutiques préfèrent privilégier d'autres domaines thérapeutiques plus rentables. Pourtant, l'impact des infections bactériennes sur la population et le système de santé représente une part importante.

Le CDC estime le nombre de personnes atteintes de maladies infectieuses par an à 2 millions de personnes, dont notamment 23 000 morts. Plus inquiétant, certaines maladies infectieuses échappent à tout contrôle du fait de la multi résistance des bactéries. Par exemple en Inde 58 000 nouveau-nés décèdent dû à une infection par une bactérie multirésistante¹⁰⁰.

Pour cela, des gouvernements, à travers des institutions de santé, essaient de mettre en place des mesures permettant de réduire soit le mésusage des antibiotiques, soit le développement de molécules permettant de contourner les résistances bactériennes.

Le CDC développe son plan d'action à travers quatre grands items. Tout d'abord il souhaite une meilleure identification des bactéries à travers les laboratoires afin de traiter par le bon antibiotique les bactéries. Cela permet d'éviter l'usage d'antibiotiques qui ne sont pas recommandés pour des bactéries qui sont résistantes et donc en faire un usage inutile. Cela évite notamment de créer des bactéries résistantes ou alors d'augmenter le risque d'une plus grande résistance lors d'une future infection. En second item, le CDC souhaite un meilleur recueil d'informations sur la résistance des bactéries notamment en collectant et en créant une meilleure base de données. Cela permettrait d'émettre de nouvelles recommandations qui seraient plus ciblées et permettraient une meilleure prévention de l'action bactérienne. Le troisième point qui paraît évident est une meilleure prescription de ces antibiotiques. Et enfin le quatrième et dernier, est un meilleur usage des antibiotiques ainsi qu'un meilleur contrôle des infections notamment à travers des normes d'hygiène.

5.2 Généralités sur les nouvelles thérapeutiques

Actuellement, la direction des nouvelles recherches commence à suivre une tendance. Les molécules les plus recherchées sont les fluoroquinolones. Par la suite, il y aura d'anciennes molécules qui sont revus dans d'autres associations pour voir si leurs spectres pourraient être élargis ou bien avoir une meilleure efficacité. Les oxazolidinones qui appartiennent à une classe assez récente font aussi l'objet d'assez grande recherche. Les inhibiteurs de FabI qui sont également récents sont bien représentés dans la recherche. Les autres classes sont représentées par une molécule recherchée. Deux molécules se distinguent aux niveaux de leurs obtentions et de leurs mécanismes d'actions : la Plectasin et la Teixobactin.

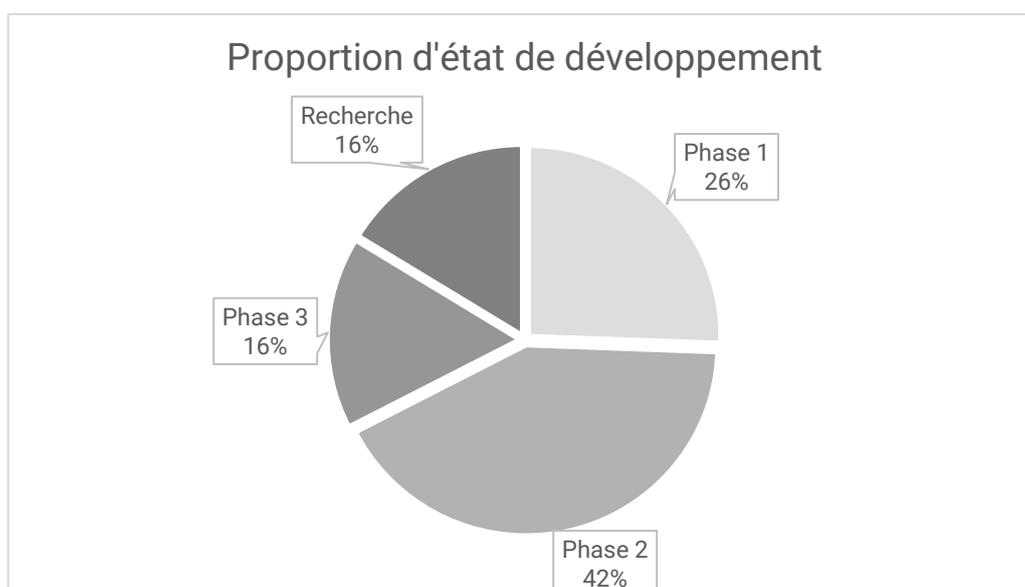


Figure 13: Etat actuel des recherches sur des nouvelles thérapies antibiotiques (concernant les médicaments étudiés dans cette thèse)

Plus d'un tiers de ces molécules sont actuellement en Phase 2 de développement, un quart en Phase 1.

5.3 Anciennes classes

Dans la recherche pour les nouvelles antibiothérapies, les entreprises pharmaceutiques essaient de découvrir dans les anciennes classes de nouvelles molécules capables de détourner les mécanismes des résistances des bactéries. Pour cela, elles essaient de développer des molécules avec un mécanisme d'action plus étroit que leurs précédentes, avec un spectre plus élargi notamment pour les bactéries multirésistantes, ou alors en favorisant les méthodes de migration notamment en réduisant le nombre de doses ou en créant des voies orales. Elles essaieront également de diminuer le nombre d'effets indésirables

provoqués par celles-ci. Souvent ces nouvelles molécules contournent tous les mécanismes de résistance et permettent de faire regagner un intérêt à ces classes pharmaceutique.

5.3.1 Molécules agissant sur le ribosome

Le ribosome reste une cible de choix pour plusieurs classes d'antibiotiques. Sa structure est composée de deux sous-unités : la sous unité 50 S (elle-même constituée de la sous unité 23S et 5S) et une sous unité 30S¹⁰¹. Pour la famille des macrolides, l'action sera sur la sous-unité 50S et bloque la synthèse protéique¹⁰². Les oxazolidinones agissent également sur la sous-unité 50S notamment au niveau du centre catalytique¹⁰³. L'objectif dans ces deux familles sera soit de renforcer l'action en utilisant, par exemple, un nouveau site d'action (comme pour les macrolides), ou bien en étendant le spectre d'action (les oxazolidinones). Même si ces deux familles agissent sur la même entité, leurs mécanismes d'actions sont différents.

La seconde sous-unité quant à elle sera la cible d'action des aminosides. Dans cette classe, l'objectif sera de diminuer potentiellement sa toxicité (ototoxicité¹⁰⁴, néphrotoxicité¹⁰⁵, ...) en augmentant son spectre d'action (notamment vers les souches résistantes). Les cyclines agissent également sur la sous-unité 30S.

5.3.1.1 Macrolides

5.3.1.1.1 Solithromycine

La solithromycine est une nouvelle molécule appartenant à la famille des fluorocétolides qui est une classe dérivée des kétolides. Le principe d'action reste sensiblement le même que cette grande classe, il s'agit d'une inhibition de la biosynthèse des protéines bactériennes¹⁰⁶.

Pour cela, elle provoque cette inhibition en se liant sur les mêmes sites que la télithromycine, au niveau des nucléotides de l'ARN 23S dans les domaines II et V, de la sous unité ribosomale 50S. Cependant elle présente un site d'action supplémentaire grâce au fluor qui entre dans sa composition. Un site de liaison supplémentaire existe grâce au fluor sur le site ribosomique¹⁰⁷.

Cette liaison supplémentaire permet à la solithromycine d'avoir une activité accrue sur différentes souches bactériennes qui sont résistantes à la télithromycine. De plus la liaison sur les nucléotides est plus forte grâce à sa structure contenant également un résidu alkylaryle qui permettra d'éviter certaines résistances acquises et croisées de certaines souches bactériennes (ayant une méthylation posttranscriptionnelle de l'ARNr 23S).

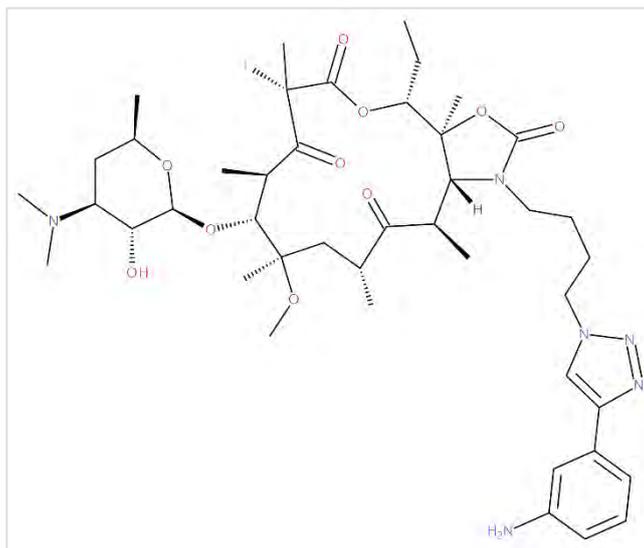


Figure 14: Structure chimique de la Solithromycine

National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=72734351, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/72734351> (accessed Jan. 12, 2017).

L'ajout de cette chaîne latérale ainsi que du fluor sur le carbone 2 permet à la solithromycine d'être une molécule prometteuse notamment pour le traitement des infections des voies respiratoires.

Cette molécule présente de multiples voies de recherche. Elle est en enregistrement pour l'obtention d'une autorisation pour les pneumonies communautaires.

La solithromycine est actuellement en phase III pour les infections à Chlamydia, les gonorrhées, les urétrites. En phase II, elle est étudiée pour les infections O.R.L.¹⁰⁸, les troubles obstructifs pulmonaires chroniques¹⁰⁹. Dans des phases plus précoces, elle possède des axes de recherche pour tous types d'infections bactériennes notamment l'anthrax, les infections gynécologiques, les infections à type d'otites moyennes aiguës, des infections entérocoques et à Legionella.

5.3.1.1.2 Fidaxomicine

La fidaxomicine fait partie de la classe des macrolides, mais elle est la seule molécule utilisée pour les infections à *C. difficile*¹¹⁰. La fidaxomicine est produite à travers la fermentation de l'actinomycète *Dactylosporangium auriantacum hamdenesis*.

Il s'agit de macrocyle à 18 chaînons avec une lactone insaturée. La fidaxomicine n'est pas la molécule effective dans le corps mais il s'agit de son métabolite, obtenu par hydrolyse, nommé OP-1118.

Concernant son mécanisme d'action, la fidaxomicine inhibe l'ARN polymérase à l'initiation du processus de transcription. Elle inhibe la séparation du complexe de l'ARN polymérase avec la matrice de l'ADN en inhibant la sous unité sigma. Cette sous-unité sigma étant spécifique de certaines espèces, limite le spectre d'activité de cette molécule, celle-ci étant présente dans la bactérie *C. difficile*. Les résistances sur cette molécule sont très faibles mais sont induites par une mutation au niveau du gène *rpoB* et *rpoC*.

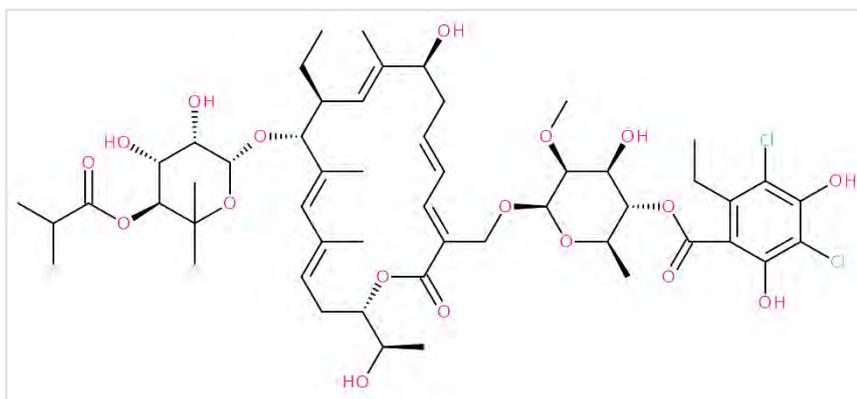


Figure 15: Structure chimique de la Fidaxomicine

Zhanel, G. G., Walkty, A. J., & Karlowsky, J. A. (2015). Fidaxomicin: A novel agent for the treatment of *Clostridium difficile* infection. *The Canadian Journal of Infectious Diseases & Medical Microbiology = Journal Canadien Des Maladies Infectieuses et de La Microbiologie Medicale*, 26(6), 305–12. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26744587>

Son spectre d'action est très étroit et comprend les bactéries à gram positif anaérobie. L'activité envers les autres bactéries est très faible et ne permet pas un usage thérapeutique contre ceux-ci.

La fidaxomicine est une molécule qui est très peu absorbée par voie orale, et est presque entièrement éliminée au niveau des matières fécales¹¹¹.

Les effets indésirables de cette molécule ne sont pas significativement différents de ceux de la vancomycine. Les événements à type de troubles gastro-intestinaux nécessitant l'arrêt du traitement sont survenus pour 2,3 % des patients. Des réactions d'hypersensibilité ont également été décrites¹¹².

La fidaxomicine qui est développée par Astellas est actuellement commercialisée pour les infections à *C. difficile*¹¹³.

5.3.1.2 Oxazolidinone

Les oxazolidinones sont des molécules d'apparition assez récente. La première à avoir été mise sur le marché est le Linézolide (ou Zyvoxid®) en 2000. Cette classe d'antibiotique était particulièrement novatrice du fait de son spectre d'action intéressant. En effet, elle montrait une efficacité sur des bactéries résistantes telles que les SARM, les entérocoques résistants à la Vancomycine, et les streptocoques pneumonie résistants à la pénicilline¹¹⁴.

Elles agissent par un mécanisme singulier. Les oxazolidinones se lient sur la sous-unité 50S du ribosome, sans avoir aucune affinité pour la sous-unité 30S. Elles bloquent la formation du complexe d'initiation de la traduction comprenant la fMet-tRNA (qui est un dérivé d'acide aminé permettant l'amorçage de la synthèse protéique), un ARN_m, le GTP et des facteurs d'initiation. De plus, ces molécules inhibent le site P où normalement se lie la fMet-tRNA. Ce blocage rend la bactérie inapte à créer des peptides du fait de l'empêchement de formation du complexe 70S¹¹⁵.

5.3.1.2.1 MRX-1

Actuellement en phase II, le MRX-1 est une autre oxazolidinone développée par le laboratoire MicuRx Pharmaceuticals. Présentant le même mécanisme d'action que le Linézolide, le MRX-1 aurait une efficacité semblable mais avec une diminution des effets indésirables graves (essentiellement myélotoxicité)¹¹⁶.

Cette phase II s'est terminée en Décembre 2015¹¹⁷ et est passée en phase III en 2016 pour le traitement des infections des tissus mous et de la peau. Cependant, cette molécule ne devrait pas étendre le spectre, mais plutôt améliorer sa tolérance.

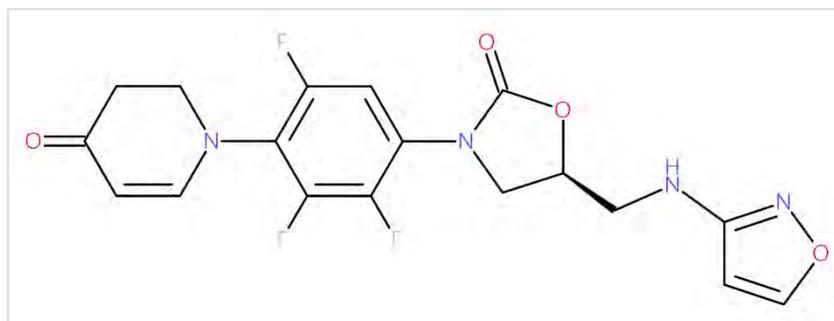


Figure 16: Structure chimique de MRX-1

Li C-R, Zhai Q-Q, Wang X-K, et al. *In Vivo Antibacterial Activity of MRX-1, a New Oxazolidinone. Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2014;58(4):2418-2421. doi:10.1128/AAC.01526-13.

5.3.1.2.2 Tedizolide

Une autre alternative au linézolide est une molécule assez proche mais qui présente plusieurs avantages : le Tedizolide. Cette molécule présente le même mécanisme d'action que le linézolide en se liant sur le ribosome et en bloquant la formation du complexe nécessaire à la traduction. Elle présente cependant un site supplémentaire : la 23s ARN ribosomal¹¹⁸. Elle présente également le même spectre, en agissant sur les bactéries en Gram + incluant les bactéries multirésistantes comme les entérocoques résistants à la vancomycine ainsi que les SARM, même si celui-ci est étendu aux bactéries résistantes au linézolide ayant le gène *cfr* (localisé sur le plasmide) codant pour une méthyltransférase (modifiant la sous-unité 23S).

Un autre avantage de cette molécule est son mode d'administration. En effet, là où le linézolide nécessite deux prises journalières, le Tedizolide lui ne nécessite qu'une seule prise par jour. Son efficacité montre des résultats au bout de six jours comparés aux 10 jours nécessaires au linézolide¹¹⁹. Cette prise journalière est permise grâce à la durée de vie de ce médicament. Le tédizolide se présente sous deux formes, orale et intraveineuse.

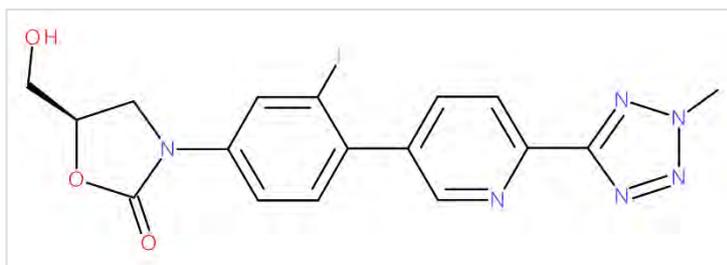


Figure 17: Structure chimique du Tedizolide

Wong E, Rab S. Tedizolid Phosphate (Sivextro): A Second-Generation Oxazolidinone to Treat Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections. *Pharmacy and Therapeutics*. 2014;39(8):555-579.

Ses effets indésirables sont comparables au linézolide avec notamment des thrombocytopénies et des nausées¹¹⁹. Elle est actuellement sur le marché avec les indications pour les infections des tissus mous et de la peau¹²⁰, mais également en phase III pour les pneumonies nosocomiales et en phase I pour les bactériémies et les infections à Gram +¹²¹. Cette molécule est développée par l'entreprise pharmaceutique Dong-A Pharmaceutical. Elle est commercialisée sous le nom de Sivextro® par l'entreprise Cubist Pharmaceuticals et Bayer.

5.3.1.2.3 Cadazolide

Dans cette famille de médicament, il existe une autre molécule développée par Actelion Pharmaceuticals. Cette molécule est un médicament obtenu par synthèse contrairement à d'autres molécules telles que la Fidaxomicine (qui est obtenue par la fermentation du *Actinoplanes deccanensis*).

Le laboratoire a obtenu la désignation, de la part de la FDA en février 2014, de molécule à développement accéléré (Fast Track Research), dans le cadre des infections à *C. difficile*. Actuellement la molécule est passée de la phase II à III dans le cadre des infections à *C. difficile*¹²².

5.3.1.2.4 Radezolid

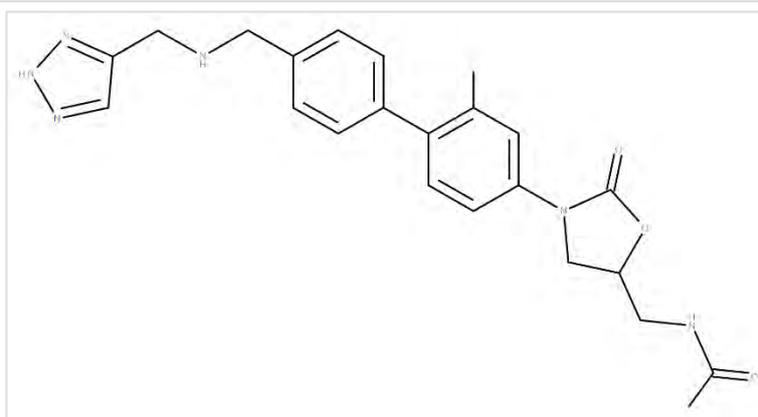


Figure 19: Structure chimique du Radezolid

National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=11224409, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11224409> (accessed Jan. 12, 2017)

Parmi les oxazolidinones, une autre molécule appelée le Radezolid ou RX-1741. Cette molécule a été découverte par Rib-X Pharmaceuticals qui est devenu Melinta Therapeutics. Sa particularité par rapport au linézolide vient de sa différence structurale. La particularité du radezolid vient de l'ajout d'un groupement biaryl à l'intérieur de la molécule. De part cette modification, la molécule aura une capacité d'ionisation ainsi qu'une hydrophilie à un pH physiologique. Le mécanisme d'action est le même que les molécules vu précédemment¹²⁵.

L'ajout de ce groupement induirait une double affinité pour la sous-unité 50S du ribosome (ayant d'une part l'affinité semblable au linézolide et à la sparsomycine qui est un inhibiteur également de la sous-unité 50S)¹²⁶. L'autre point important étudié dans cet article est sa capacité à s'accumuler dans les cellules phagocytaires (par diffusion transmembranaire). Cette méthode d'étude est d'ailleurs utilisée pour les autres familles antibactériennes pour voir leur accumulation dans les cellules phagocytaires. Les taux d'accumulation dans les tissus sont plus importants pour le radezolid que le linézolide, ceci permettant d'en déduire son plus grand volume de distribution tissulaire (pour cette molécule chez la souris).

Sa plus haute concentration dans les tissus permet également d'en conclure une meilleure diffusion pour les tissus infectés¹²⁵. Son efficacité et sa tolérance lui a permis de passer en phase 2 clinique dans le cadre des pneumonies communautaires¹²⁷ ainsi que dans les infections des tissus mous et de la peau non compliquées en 2015.

5.3.1.2.5 LCB01-0371

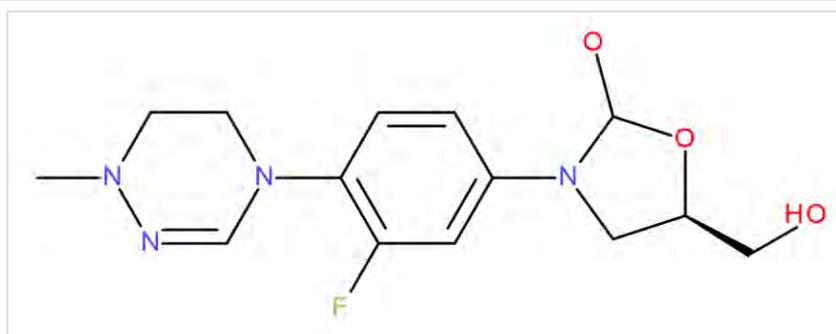


Figure 20: Structure chimique de LCB01-0371

(Jeong, J.-W., Jung, S.-J., Lee, H.-H., Kim, Y.-Z., Park, T.-K., Cho, Y.-L., – Kwak, J.-H. (2010). *In vitro* and *in vivo* activities of LCB01-0371, a new oxazolidinone. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 54(12), 5359-62. <https://doi.org/10.1128/AAC.00723-10>)

Le LCB01-0371 est une oxazolidinone contenant un cycle amidrazone dans sa structure. Tout comme les autres molécules de cette classe¹²⁸, elle présente une activité forte contre les bactéries à Gram + y compris les souches résistantes à d'autres médicaments. Cette molécule est tout aussi efficace que le linézolide et devra être étudiée pour connaître son profil d'effets indésirables. En effet le linézolide bien que très efficace contre des bactéries à Gram + telles que les SARM, présente cependant des effets secondaires assez importants : tels que les myélosuppression ainsi que des neuropathies périphériques lorsque l'usage est fait à long terme. Cette molécule dans les premières phases a été administrée par voie orale. Elle présente un bon profil pharmacocinétique notamment au niveau de sa distribution de son absorption et de son métabolisme¹²⁹. Ce profil pharmacocinétique a été démontré *in vitro* et *in vivo* chez la souris. Des études supplémentaires seront nécessaires pour mieux connaître son fonctionnement.

Cette molécule développée par le laboratoire LegoChem Biosciences, est actuellement en phase I pour les bactéries à Gram +¹³⁰. Elle rentre dans l'optique de développer de nouvelles oxazolidinones, tel que le linézolide, mais présentant moins d'effets indésirables, ou ayant une efficacité accrue face aux souches résistantes.

5.3.1.3 Aminosides

5.3.1.3.1 Plazomicine

Bien que cette famille d'antibiotiques fait partie des plus anciennes et que leur manipulation est assez délicate dû à leur effet indésirable, la plazomicine fait partie de cette nouvelle génération d'aminosides qui serait intéressante en association avec d'autres classes thérapeutiques¹³¹. Les effets indésirables des aminosides les rendent particulièrement délicates à utiliser notamment due à leurs néphrotoxicités et leurs ototoxicités. La plazomicine se présente comme un aminoside ayant une activité accrue¹³² envers les bactéries Gram - multirésistantes. Dans son spectre d'action, il est à noter également une activité envers les Gram + tel que le *S. aureus* et les cocci, ainsi que dans les Gram - avec *Pseudomonas aeruginosa*¹³³.

La plazomicine est un dérivé synthétique d'une autre aminoglycoside : la sisomicine. Elle inhibe la synthèse de protéines bactériennes notamment en se liant à la sous unité 30 S des ribosomes des bactéries. Cela interfère dans la traduction des ARN messagers en protéines.

Dans les études la plazomicine était très souvent utilisée en association notamment contre le *S. aureus* résistant à la méticilline ainsi que contre les *S. aureus* et *Pseudomonas aeruginosa* résistants à la vancomycine. La particularité de cette molécule dans la classe des aminosides et qu'elle ne provoque pas, pour l'instant, au stade des essais cliniques de néphrotoxicité et d'ototoxicité¹³⁴.

Dans les essais cliniques, elle est étudiée pour traiter toutes bactériémies¹³⁵, les pneumonies nosocomiales, les pyélonéphrites et les infections du tractus urinaire. Le stade de ces études est actuellement en phase III¹³⁶. Elle est également envisagée notamment pour les infections respiratoires et d'autres types d'infections.

5.3.1.4 Tétracycline

Comme vu dans un précédent chapitre, les tétracyclines font parties des antibiotiques ayant de nouveaux types de résistance. Actuellement il y a deux tétracyclines qui sont en cours de développement : l'omadacycline et l'eravacycline.

5.3.1.4.1 Omadacycline

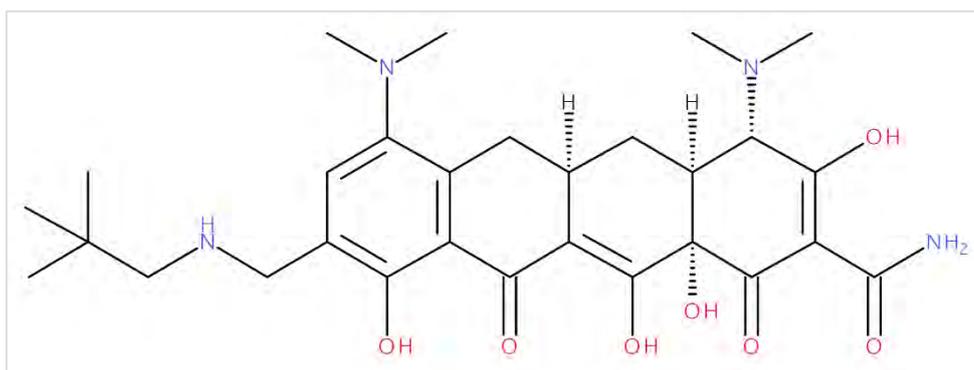


Figure 21: Structure chimique de l'Omacycline

(Macone, A. B., Caruso, B. K., Leahy, R. G., Donatelli, J., Weir, S., Draper, M. P., ... Levy, S. B. (2014). *In vitro and in vivo antibacterial activities of omadacycline, a novel aminomethylcycline*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58(2), 1127-35. <https://doi.org/10.1128/AAC.01242-13>)

L'omadacycline est une tétracycline qui a un spectre étendu envers les bactéries à la fois Gram +, dans lequel se situent les *S. aureus* résistants à la méticilline, ainsi que les entérocoques résistants à la vancomycine¹³⁷. Elle a également une action envers les bactéries à Gram - anaérobies ainsi que les bactéries atypiques tels que *Legionellas spp.* et *Chlamydia spp.*. Cette molécule se distingue des autres tétracyclines par sa structure : elle fait partie d'une nouvelle classe de médicaments appelés aminométhylcyclines.

Cette molécule résiste aux deux principaux mécanismes de résistances aux tétracyclines qui sont les protéines d'efflux et les protections au niveau du ribosome. Cette molécule est développée par l'entreprise Merck & Co. L'omadacycline est actuellement dans des protocoles de recherche : une de phase III pour les pneumonies communautaires ainsi que pour les infections de la peau et des tissus mous¹³⁸, et une de phase I pour les infections nosocomiales¹³⁹. Même si cette molécule présente une affinité plus grande que la tétracycline pour son site de liaison, elle en garde tout du moins le même mécanisme d'action. Elle garde son efficacité même envers la protéine de protection du ribosome appelé Tet(O)¹⁴⁰.

5.3.1.4.2 Eravacycline



Figure 22: Structure chimique de l'Eravacycline

Macone, A. B., Caruso, B. K., Leahy, R. G., Donatelli, J., Weir, S., Draper, M. P., ... Levy, S. B. (2014). *In vitro and in vivo antibacterial activities of omadacycline, a novel aminomethylcycline. Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58(2), 1127–35.

L'Eravacycline agit également en inhibant la sous unité du ribosome 30 S¹⁴¹. Elle fait partie de la famille des fluorocyclines. Actuellement, elle est sur deux phases de développement : les infections intra abdominales¹⁴² et les infections du tractus urinaire qui sont en phase III¹⁴³, et les infections du tractus respiratoire en phase I¹⁴⁴. Cette molécule est développée par l'entreprise pharmaceutique Tétraphase.

5.3.2 Dérivés des β -lactamines et des inhibiteurs des β -lactamases

La résistance aux β -lactamines a poussé les chercheurs à contourner les mécanismes empêchant cette classe d'antibiotique d'agir. Pour rappel, l'action des β -lactamines réside dans la liaison aux PLP ou Protéines de Liaison aux Pénicillines. Le but sera donc soit d'augmenter le nombre de type de PLP qui seront ciblés par le nouveau médicament (comme pour BAL 30072), ou bien d'étendre le spectre bactérien en ajoutant des groupements chimiques (comme pour les nouvelles céphalosporines).

Pour les inhibiteurs des β -lactamases, le but sera d'éviter une diminution des concentrations des β -lactamines du aux β -lactamases. Pour cela, l'objectif des recherches sera d'étendre le spectre d'inhibition des β -lactamases pour leur permettre d'agir même à travers les résistances, comme avec par exemple RPX-7009

5.3.2.1 Sulfactam

5.3.2.1.1 BAL 30072

BAL-30072 est une molécule appartenant à la famille des β -lactamines, et de la sous-classe des sulfactam. Actuellement son activité est évaluée sur le fait de pouvoir traiter des bactéries à Gram - résistantes actuellement aux carbapénèmes. Là où les monobactames ciblent avec une haute affinité la protéine PBP-3, BAL-30072 inhibe en plus deux autres protéines fonctionnelles pour la liaison à la pénicilline qui sont la PBP 1a et la PBP 2a¹⁴⁵.

Dans les études cette molécule était active contre 70 % des souches d'entérobactéries résistantes aux carbapénèmes, même si celle-ci était moins active contre les souches d'ESBL de classe A et D et des céphalosporines de classe C.

Au niveau de sa structure cette molécule présente une chaîne latérale avec un noyau sidérophore dihydropyridone permettant en théorie de faciliter la torsion de cette molécule et

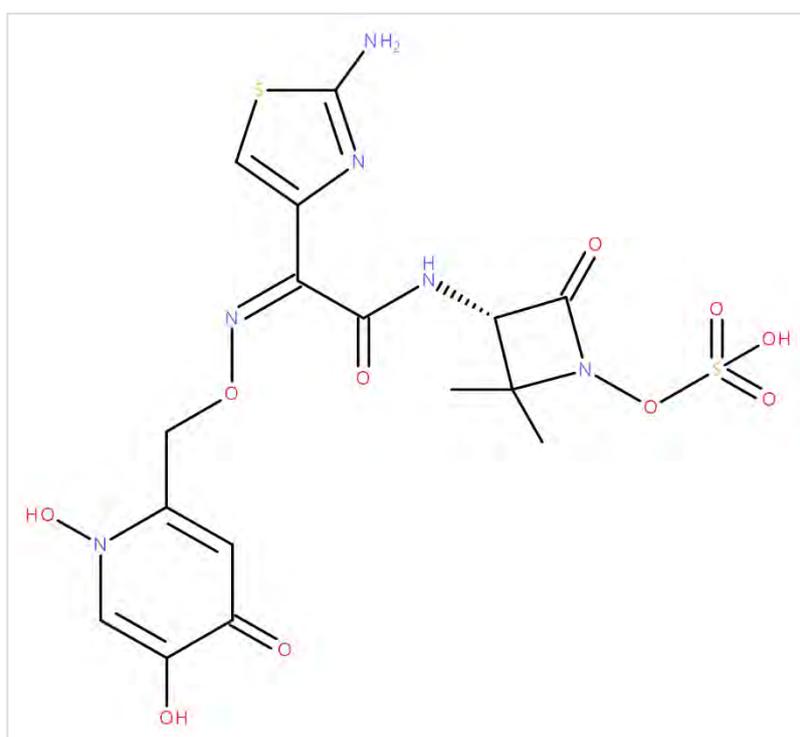


Figure 23: Structure chimique de BAL 30072

(In Vitro Properties of BAL30072, a Novel Siderophore Sulfactam with Activity against Multiresistant Gram-Negative Bacilli)

d'agir par des voies supplémentaires¹⁴⁶. Ainsi il est à supposer que si l'absorption est améliorée, son activité contre les β -lactamines sera plus importante. Dans ses premières études, il est à noter que cette molécule a une activité assez puissante et qu'elle a une faible capacité à créer des souches résistantes.

Cette molécule est développée actuellement par l'entreprise Basilea Pharmaceutical, et est actuellement en phase I pour le traitement des infections à Gram -, pour les infections du tractus respiratoire, mais le développement a été arrêté¹⁴⁷.

5.3.2.2 Cephalosporine

5.3.2.2.1 Ceftaroline

Appartenant à la nouvelle génération des céphalosporines, la Ceftaroline fosamil est une prodrogue qui donnera la Ceftaroline. Elle se présente sous forme injectable.

Elle aura une action contre les bactéries à Gram + tout particulièrement contre les *S. aureus* résistants à la méticilline et les *S. pneumoniae*¹⁴⁸. Elle fait partie d'une nouvelle famille appelée « les céphalosporines avec une activité contre les bactéries résistantes à la méticilline »¹⁴⁹. Elles sont considérées comme la cinquième génération des céphalosporines. La prodrogue est très vite hydrolysée dans le plasma en Ceftaroline¹⁵⁰.

Elle possède un phosphate qui permet une meilleure solubilité mais qui ne fera pas parti de la

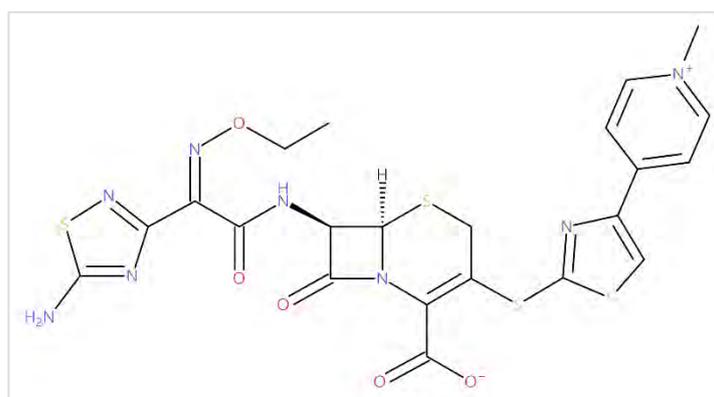


Figure 24: Structure chimique de la Ceftaroline

Laudano, J. B. (2011). Ceftaroline fosamil: a new broad-spectrum cephalosporin. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66 Suppl 3(suppl_3), iii11-8. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr095>

molécule finale une fois hydrolysée. Elle contient un groupe oxime qui permet de diminuer la résistance aux β -lactamases. Par rapport aux autres céphalosporines, celle-ci a une meilleure affinité pour le côté 3' et permettra ainsi de meilleures liaisons sur les deux pathogènes suivants : les SARM et les pneumocoques résistants à la pénicilline¹⁵¹.

En France, elle est actuellement utilisée sous le nom de Zinforo. Son utilisation est réservée à l'hôpital et a obtenu de la part de la HAS en 2013¹⁵² une autorisation d'utilisation contre les infections compliquées de la peau et des tissus mous ainsi que pour les pneumonies communautaires même si ces dernières ne font pas l'objet d'un remboursement du fait d'un service médical rendu trop insuffisant.

Le laboratoire commercialisant cette molécule est le laboratoire Takeda. Elle est également en cours d'étude pour d'autres types de recherche telle que les bactériémies, les septicémies¹⁵³ ainsi que diverses infections bactériennes. Pour les infections de la peau elle présente un avantage du fait de son administration moins régulière comparée à ses alternatives telles que la vancomycine ou les céphalosporines injectables.

5.3.2.3 Inhibiteur β -lactamases

Les inhibiteurs des β -lactamases, même s'ils ne sont plus une nouvelle classe, reste une voie de recherche importante du fait que les enzymes dégradants les molécules restent toujours une cible d'action.

5.3.2.3.1 RPX7009

Dérivée des β -lactamases avec l'ajout d'un acide boronique, RPX-7009 ou biapénème est une molécule prometteuse qui affiche de bons résultats. Il s'agirait d'un inhibiteur des carbapénémases notamment dans *K. pneumoniae*. Elle présente un spectre d'action large sur les carbapénémases, et donc reste une intéressante piste pour traiter, par carbapénèmes, les bactéries Gram - multirésistantes. RPX-7009 se lie et crée un complexe entre son atome de bore et le résidu sérine des β -lactamases responsable de l'hydrolyse. Un adduit covalent se forme et provoque l'inefficacité de la serine hydrolase (des β -lactamases)¹⁵⁴.

En association, le RPX 7009 permet d'atteindre une même efficacité avec une plus faible quantité d'antibiotiques. Dans les premières études pré-cliniques, elle ne présente pas de troubles toxicologiques, génotoxiques, ou du développement¹⁵⁵.

La phase 1 permet d'étudier la pharmacocinétique¹⁵⁶ de la molécule. Lors de cette étude, son administration par voie IV a été bien tolérée. Elle présente un faible volume de distribution et demi-vie courte¹⁵⁴.

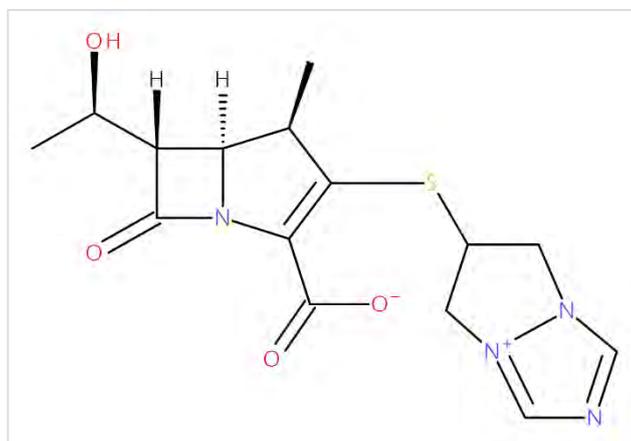


Figure 25: Structure chimique de RPX7009

National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=56649692, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/56649692> (accessed Jan. 12, 2017).

5.3.3 Molécules ciblant les topoisomérases

La topoisomérase est une enzyme permettant d'effectuer sur le chromosome bactérien des surenroulements indispensables à la réplication chromosomique bactérienne. Plusieurs types de cette enzyme sont présentes chez les bactéries. Chez *E. coli*, par exemple, il existe deux enzymes de la classe IA, qui sont les topoisomérases I et III, et deux enzymes de classe IIA, l'ADN gyrase et la topoisomérase IV¹⁵⁷. Dans cette famille se trouvent soit des molécules qui cibleront plus spécifiquement ces enzymes (Gepotidacin avec la sous-unité GyrA de l'ADN gyrase), soit des molécules agissant sur un plus grand nombre de topoisomérases (comme les nouvelles générations de quinolones).

5.3.3.1 Nouveaux inhibiteurs de GyrA

GyrA est la sous-unité A de la gyrase qui permet une action sur les surenroulements négatifs. Lorsqu'une liaison covalente se produit avec GyrA, celle-ci provoque des lésions sur l'ADN à cause de ces surenroulements négatifs¹⁵⁸.

5.3.3.1.1 Gepotidacine

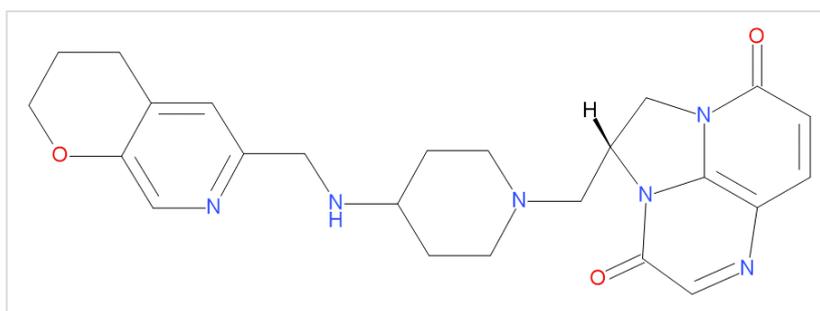


Figure 26: Structure chimique de la Gepotidacin

National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=25101874, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/25101874> (accessed Jan. 12, 2017)

Dans les inhibiteurs de la topoisomérase 2, la Gepotidacine® ou GSK2140944 est un possible antibiotique développé par GSK¹⁵⁹. Cette molécule cible spécifiquement et interagit avec la sous-unité GyrA de l'ADN gyrase. Elle est distincte des quinolones de par sa structure, mais également de par son mécanisme assez semblable bien qu'agissant plus étroitement que les quinolones. Elle contourne les résistances aux fluoroquinolones en se liant à l'ADN et en se liant également au dimère GyrA¹⁶⁰. Actuellement, elle a montré une activité contre les germes à Gram + tel que les staphylocoques résistants à la méticilline, ainsi que les bactéries résistantes habituellement aux quinolones et aux glycopeptides. Là où la ciprofloxacine a une chute d'efficacité avec les mutations sur GyrA ou ParC, la Gepotidacine conserve son activité, notamment avec la mutation sur l'acide aminé 83 de GyrA (Ser→Leu)¹⁶¹.

Elle est actuellement dans deux phases de développement. Tout d'abord, elle est en phase II¹⁶² pour les traitements des gonorrhées urogénitales causées par *N. gonorrhoeae*, mais également dans les infections de la peau. En phase I, elle est étudiée pour les infections respiratoires versus placebo.

5.3.3.2 Fluoroquinolone

Les fluoroquinolones appartiennent à une famille qui incite la recherche de nouvelles molécules de par leurs excellentes diffusions tissulaires pour traiter les infections ainsi que leur très large spectre d'action envers les bactéries. Les limites à l'usage de ces molécules sont leurs effets indésirables ainsi que la naissance de résistances à cette famille. Pour mesurer l'efficacité de cette classe, la ciprofloxacine est souvent utilisée. Deux classes sont

présentes dans cette quatrième génération de fluoroquinolones : les quinolones qui sont fluorés avec l'avarofloxacin, la delafloxacin, la finafloxacin, la zabofloxacin, et les quinolones qui ne sont pas fluorés avec comme représentant unique la nemonoxacin. Pour la finafloxacin et la gatifloxacin elles ont pour l'instant obtenu une autorisation sur le marché américain.

5.3.3.2.1 Zabofloxacin

La zabofloxacin est une quinolone qui est actuellement en phase III de développement pour les infections du tractus respiratoire¹⁶³. Cette molécule se présente sous forme orale et présente une facilité d'administration. Une étude de non infériorité a été effectuée en comparaison à la moxifloxacin et a démontré une efficacité semblable à celle-ci¹⁶⁴.

Son avantage réside essentiellement dans le fait de pouvoir traiter les bactéries résistantes habituellement aux fluoroquinolones. Elle existe actuellement sous deux formes la zabofloxacin hydrochloride et l'aspartate de zabofloxacin.

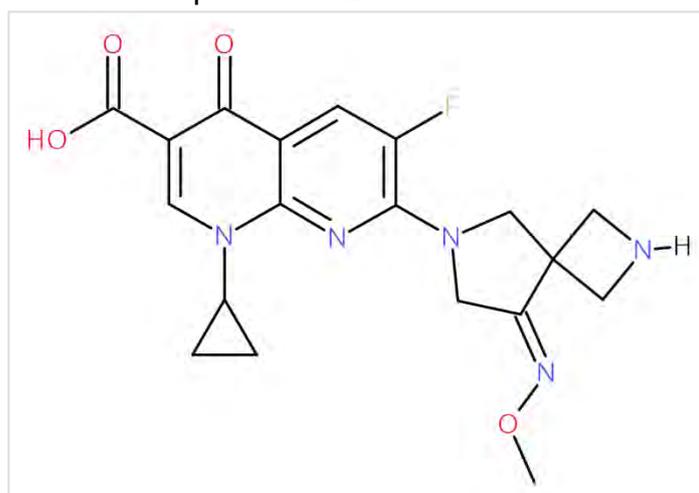


Figure 27: Structure chimique de la Zabofloxacin

Kocsis, B., Domokos, J., Szabo, D., Leshar, G., Froelich, E., Gruett, M., ... Jones, R. (2016). Chemical structure and pharmacokinetics of novel quinolone agents represented by avarofloxacin, delafloxacin, finafloxacin, zabofloxacin and nemonoxacin. Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials, 15(1), 34. <https://doi.org/10.1186/s12941-016-0150-4>

L'absorption de cette molécule est de l'ordre de 30 minutes (considéré comme rapide). Les effets indésirables les plus fréquents sur cette molécule sont des poussées d'hypotension et de la somnolence¹⁶⁵. Elle présente l'avantage par rapport aux autres membres des quinolones de n'avoir aucun effets indésirables sur l'allongement du QT¹⁶⁴. À forte dose, cependant, cette

molécule a présenté chez le chien une atrophie des testicules ainsi qu'une aspermie (à 90mg/kg/j).

5.3.3.2.2 Nemonoxacine

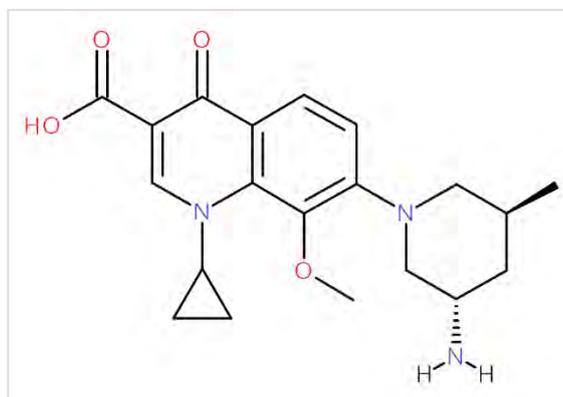


Figure 28: Structure chimique de la Nemonoxacine

Qin, X., & Huang, H. (2014). Review of nemonoxacin with special focus on clinical development. Drug Design, Development and Therapy, 8, 765-74. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S63581>

La Nemonoxacine est une quinolone qui ne présente pas d'atome de fluor sur sa structure. Dans cette même molécule, un groupe méthoxy a été rajouté et permet à la fois d'agir sur la topoisomérase IV et la topoisomérase II et donc augmente son spectre d'activité. Actuellement cette molécule est déposée dans le cas des traitements pour les pneumonies communautaires¹⁶⁶. Elle est également développée dans l'optique de traiter les infections des pieds diabétiques¹⁶⁷. Elle pourrait être à l'étude pour le traitement des infections de la peau et des tissus mous également. Dans les phases cliniques, actuellement, le médicament est assez bien toléré¹⁶⁸. Certains effets indésirables sont diminués du fait de la disparition du groupe fluorure de la molécule. Dans les effets indésirables, des troubles gastro-intestinaux apparaissent avec la même incidence que la levofloxaciné ainsi que des troubles du système nerveux¹⁶⁹. Elle existe à la fois sous forme orale à des doses de 500 mg et 750 mg en prise journalière mais également sous forme intraveineuse.

Par voie intraveineuse les effets indésirables les plus fréquents étaient une réaction au site d'injection, des érythèmes avec prurit et des troubles de l'électrocardiogramme. Pour la forme orale, les événements indésirables les plus fréquents étaient des diarrhées et des maux de tête¹⁷⁰.

5.3.3.2.3 Avarofloxacin ou Acorafloxacin

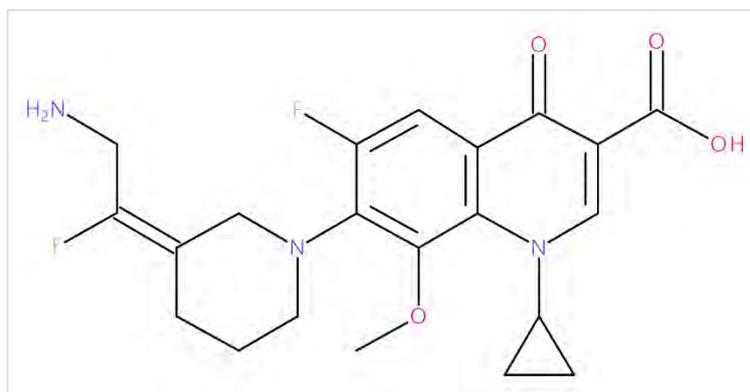


Figure 29: Structure chimique de l'Avarofloxacin

Kocsis, B., Domokos, J., Szabo, D., Lesher, G., Froelich, E., Gruett, M., ... Jones, R. (2016). Chemical structure and pharmacokinetics of novel quinolone agents represented by avarofloxacin, delafloxacin, finafloxacin, zabofloxacin and nemonoxacin. Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials, 15(1), 24. <https://doi.org/10.1186/s12941-016-0150-4>

L'acorafloxacin autrement appelé avarofloxacin est une molécule qui était en cours de recherche, mais qui a été arrêtée (en attente de reprise)¹⁷¹. Cette molécule a démontré son efficacité contre les bactéries à Gram + et obtient une meilleure efficacité que les quinolones habituellement utilisées. Son efficacité est démontrée sur les MRSA mais également contre *N. gonorrhoeae* à des doses 60 fois moins importantes qu'avec la ciprofloxacin¹⁷².

Cette molécule se présente actuellement sous formes orale et parentérale. Sa demi-vie est estimée entre 12 et 15 h suivant la dose étudiée. La biodisponibilité est estimée à 65%.

Concernant les effets indésirables de cette molécule, elle est bien tolérée et présente seulement dans les effets fréquents des céphalées, des dermatites, et des diarrhées transitoires.

5.3.3.2.4 Delafloxacin

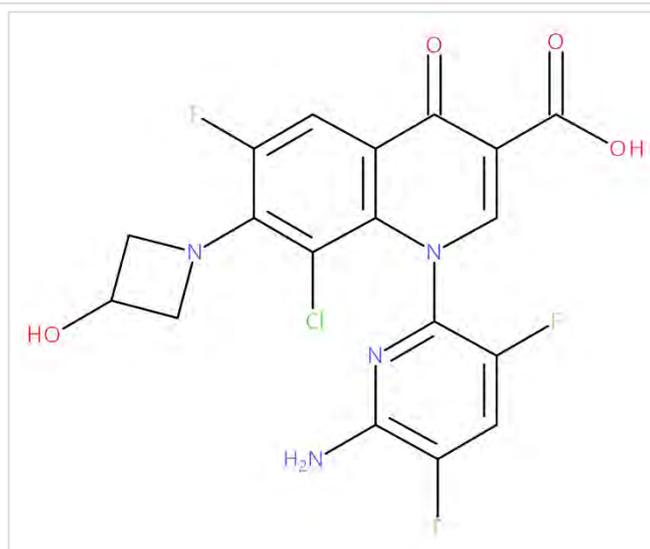


Figure 30: Structure chimique de la Delafloxacin

Kocsis, B., Domokos, J., Szabo, D., Leshar, G., Froelich, E., Gruett, M., ... Jones, R. (2016). Chemical structure and pharmacokinetics of novel quinolone agents represented by avarofloxacin, delafloxacin, finafloxacin, zabofloxacin and nemonoxacin. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 15(1), 24. <https://doi.org/10.1186/s12941-016-0120-1>

La delafloxacin est une autre fluoroquinolone permettant de traiter comme les autres molécules présentées dans cette famille les bactéries résistantes à Gram + impliquées dans les infections des tissus mous et de la peau ainsi que les infections respiratoires¹⁷³. Il s'agit d'une fluoroquinolone permettant d'atteindre à la fois des bactéries à Gram +, les bactéries à Gram - ainsi que les bactéries anaérobies. Son utilisation principale réside dans le traitement contre le *S. aureus* résistant à la méticilline, mais présente également une activité contre les souches résistantes aux quinolones dans les bactéries à Gram - tel que *E. coli* et *K. pneumoniae*.

Cependant elle n'agit que contre les souches sensibles aux quinolones pour les *Pseudomonas aeruginosa*. Au niveau de son mécanisme d'action, elle agit à la fois sur l'ADN gyrase et la topoisomérase IV. Présentée sous forme déprotonnée, cette molécule possède une plus grande efficacité dans un environnement avec un pH réduit (comme dans les infections des tissus mous et de la peau). Cette efficacité dans un milieu acide la distingue des autres fluoroquinolones telles que la ciprofloxacin ou la moxifloxacin.

Sa demi-vie se situe entre 12 et 14 heures. Au niveau de ses effets indésirables, il a été recensé des nausées, des diarrhées, des insomnies ainsi que de la fatigue lorsque le médicament est

administré par voie intraveineuse¹⁷⁴. Il a été également noté que ce médicament pouvait provoquer une altération de la flore bactérienne et induire des infections vaginales ainsi que favoriser des parasitoses.

La delafloxacin est actuellement en étude en phase I pour les infections intra-abdominales, les pneumonies nosocomiales,¹⁷⁵ les infections du tractus urinaire. Elle est également en phase III pour les pneumonies communautaires¹⁷⁶, et en obtention d'autorisation pour les infections des tissus mous¹⁷⁷ et de la peau¹⁷⁸. D'autres voies également envisagés les que les exacerbations des bronchites chroniques, les gonorrhées¹⁷⁹, et le traitement de l'anthrax ont cependant été arrêtées.

5.3.3.2.5 Finafloxacin

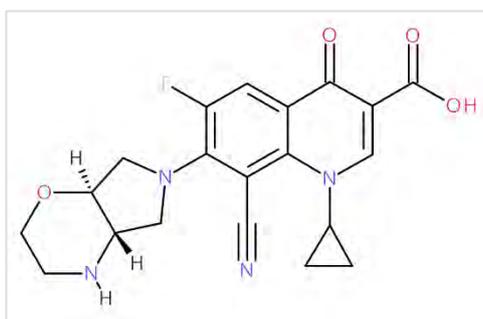


Figure 31: Structure chimique de la Finafloxacin

Kocsis, B., Domokos, J., Szabo, D., Leshar, G., Froelich, E., Gruett, M., ... Jones, R. (2016). Chemical structure and pharmacokinetics of novel quinolone agents represented by avarofloxacin, delafloxacin, finafloxacin, zabofloxacin and nemonoxacin. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 15(1), 34. <https://doi.org/10.1186/s12941-016-0150-4>

Tout comme la delafloxacin, la finafloxacin possède une activité améliorée dans des conditions acides. Là où la delafloxacin était avantageuse dans les infections des tissus mous et de la peau, la finafloxacin est avantageuse également dans toutes les infections vaginales et les infections du tractus urinaire¹⁷².

Son acidité permet également de mieux agir dans les sites et environnement inflammatoire. Elle est envisagée également comme traitement dans les infections à *Helicobacter pylori*. D'autres bactéries telles que *Legionella pneumophila* et *Listeria monocytogenes* pourrait être étudiées avec cette molécule. Notamment, sur *Legionella pneumophila*, elle aurait une efficacité plus importante que la ciprofloxacin alors que celle-ci est inférieure pour la *Listeria monocytogène*.

Cette molécule est bien tolérée avec quelques effets indésirables mineurs qui ont été notés notamment au niveau du système nerveux central tel que des maux de tête¹⁸⁰. Des effets indésirables mineurs ont été déclarés tels que des troubles gastro-intestinaux à type de nausées et de flatulences, et d'autres plus importants tels que des troubles respiratoires, des rhinites et des pharyngites.

Concernant le développement, elle est actuellement en enregistrement pour les otites externes, en phase III pour les otites médiales¹⁸¹, en phase II pour les infections à *Helicobacter pylori*¹⁸², pour les pyélonéphrites, ainsi que les infections du tractus urinaire¹⁸³, et en phase I pour les infections du tractus respiratoire.

5.3.3.2.6 Gatifloxacin

La gatifloxacin est une quinolone qui est étudiée dans le cadre d'un traitement pour les enfants pour les otites moyennes aiguës. Cette famille est problématique le plus souvent à cause de sa toxicité sur l'enfant¹⁸⁴.

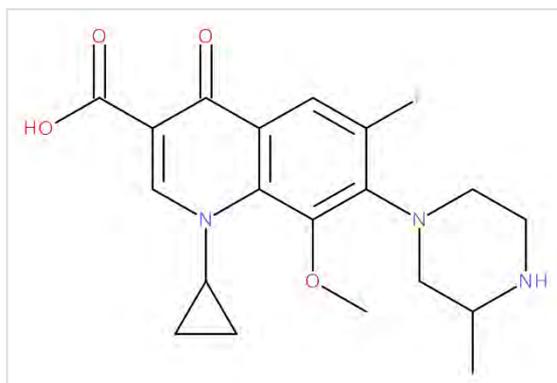


Figure 32: Structure chimique de la Gatifloxacin

National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=5379, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5379> (accessed Jan. 12, 2017).

Dans une étude comparative, elle présente les mêmes effets indésirables qu'une association avec de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique, excepté pour les diarrhées. Il n'y a pas d'arthrotoxicité, d'hépatotoxicité, ni de troubles du système nerveux central¹⁸⁵. Également elle amène à de meilleurs résultats que l'association amoxicilline-acide clavulanique.

La gatifloxacin a été mis sur le marché récemment¹⁸⁶ pour les traitements des exacerbations des bronchites chroniques, les infections à Chlamydia, les gonorrhées, les pneumonies, les

infections du tractus respiratoire, les sinusites, les infections des tissus mous et de la peau et les infections du tractus urinaire. Malgré les résultats encourageants pour les otites chez les enfants, son développement a été abandonnée dans ce cas.

5.3.3.3 Lipopeptides

5.3.3.3.1 Daptomycine

Les lipopeptides appartiennent à une classe bien à part dans les antibiotiques de par leur mécanisme d'action. La référence pour cette famille est la daptomycine.

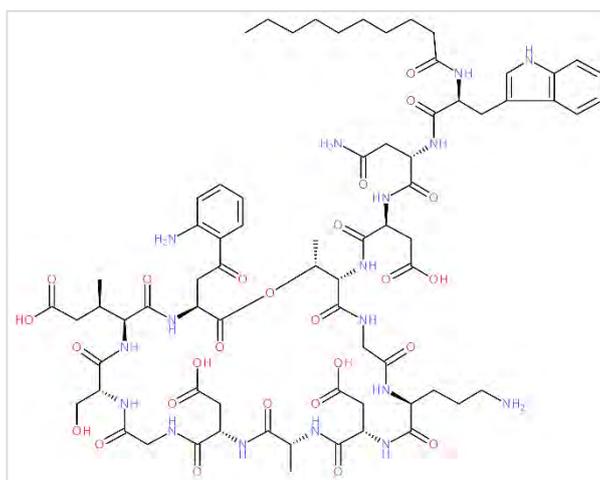


Figure 33: Structure chimique de la Daptomycine

National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=21585658, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/21585658> (accessed Jan. 12, 2017).

Ce sont des molécules amphiphiles qui une fois liées à la membrane cellulaire bactérienne va créer une fuite de potassium à travers les pores et créer une dépolarisation du potentiel de la membrane. Les lipopeptides vont créer une agrégation de protéines se situant dans la membrane cellulaire, et ainsi il se formera des pores. La membrane cellulaire va donc par la suite se désintégrer sous le phénomène de micellisation¹⁸⁷.

5.3.3.3.2 Surotomycine

Il existe dans cette famille une nouvelle molécule appelée la surotomycine. Elle est développée par le laboratoire GSK. Contrairement à la daptomycine, la surotomycine a subi des modifications structurelles et chimiques pour augmenter son activité envers les bactéries ainsi que son spectre. Pour cela, plusieurs tentatives ont été faites en fonction de la lipophilie,

de la longueur de la chaîne ainsi que la localisation des noyaux aromatiques sur la chaîne latérale. La structure sera plus complexe au niveau de la chaîne latérale par rapport à la daptomycine même si le noyau principal reste le même¹⁸⁸.

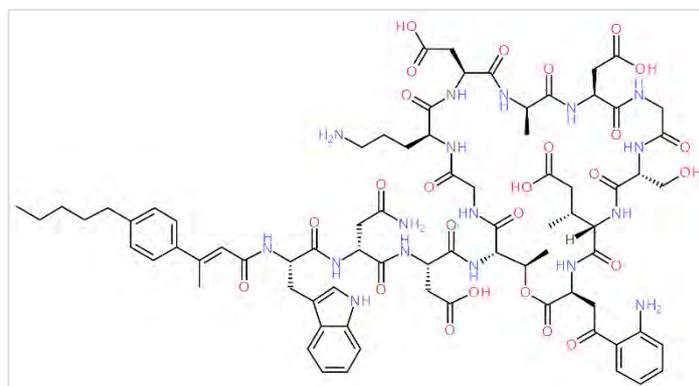


Figure 34: Structure chimique de la Surotomycine

Yin, N., Li, J., He, Y., Herradura, P., Pearson, A., Mesleh, M. F., ... Metcalf, C. (2015). Structure-Activity Relationship Studies of a Series of Semisynthetic Lipopeptides Leading to the Discovery of Surotomycin, a Novel Cyclic Lipopeptide Being Developed for the Treatment of *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea. *Journal of Medicinal Chemistry*, 58(12), 5137–42. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00366>

Au niveau des phases de développement, elle est actuellement sur deux types d'indications. Tout d'abord, la surotomycine est en phase II dans les traitements des infections des tissus mous et de la peau, ainsi que des gonorrhées. Un essai de phase I été complété en mars 2015 dans le cadre des traitements des infections du tractus respiratoire. Mais son indication la plus importante reste dans le traitement des diarrhées associées à *C. difficile*^{189 190}. Son administration se fait par voie orale, et elle est actuellement comparée dans le traitement pour *C. difficile* à la vancomycine et la rifampicine qui servent de traitements de références.

Dans son spectre d'action elle possède une grande activité contre des bactéries Gram +, et une activité limitée dans les bactéries Gram -. Les taux de guérison dans les premières études semblent similaires entre traitements par vancomycine ou surotomycine. Elle semblerait également présenter une plus faible apparition de résistances spontanées de la part de *C. difficile*¹⁹¹.

5.3.3.4 Bicyclolide

5.3.3.4.1 EDP-788

Les bicyclolides appartiennent à une nouvelle classe de médicaments dérivés des macrolides. Cette nouvelle classe a pour objectif de traiter les infections à staphylocoques résistants à la méticilline. L'un des avantages de cette famille, par rapport aux macrolides dans les soins, est sa demi-vie plus longue ainsi que sa plus grande concentration dans les tissus. Par exemple, les bicyclolides sont envisagés dans les traitements pour les infections pulmonaires.

Dans ce cadre-là, une molécule a été développée par le laboratoire *Enanta Pharmaceuticals* la molécule EDP 788¹⁹². Son développement qui a duré de 2014 à 2016 pour l'indication des infections à staphylocoques résistant à la pénicilline a été cependant arrêté¹⁹³.

5.4 Nouvelles classes

Pour contrer les résistances bactériennes, il est parfois nécessaire de changer complètement d'approche. A la place d'améliorer des thérapeutiques déjà existantes, les molécules qui vont suivre essaient d'avoir un effet antibactérien par des mécanismes d'actions nouveaux.

5.4.1 Molécules agissant sur la paroi cellulaire (avec une durée de vie augmentée)

5.4.1.1 Lipoglycopeptides

Les lipoglycopeptides ne sont pas en soi une nouvelle classe thérapeutique d'antibiotique, mais représentent une adaptation faite à partir du noyau des glycopeptides. Le noyau heptapeptide est toujours commun avec la famille des glycopeptides ce qui leur permettent d'avoir la même action que les glycopeptides sur la transglycosylation et transpeptidation au niveau de la paroi cellulaire. Ce qui les différencie est l'ajout de chaînes lipophiles latérales qui permettent d'augmenter la durée de vie de ses molécules, d'augmenter la liaison à la membrane cellulaire et également dans une plus importante mesure, d'augmenter l'activité contre les bactéries cocci à Gram +. Dans cette famille, quatre molécules prometteuses sont actuellement en développement : la télavancine, l'oritavancine, la ramoplanine et la dalbavancine¹⁹⁴.

Ses molécules diffèrent principalement de par leur durée de vie ainsi que la fréquence d'administration.

5.4.1.1.1 Telavancine

La télavancine est, tout comme les autres molécules présentées, un dérivé semi synthétique du glycopeptide qu'est la vancomycine. La différence principale au niveau chimique et

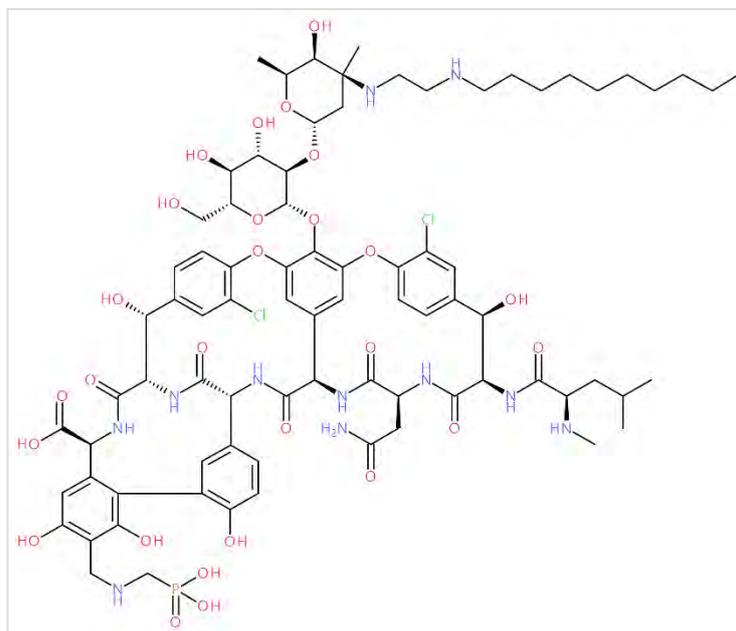


Figure 35: Structure chimique de la Telavancine

National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=3081362, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3081362> (accessed Jan. 12, 2017).0

structurel est située sur sa chaîne latérale lipophile (decylaminoéthyle) ainsi que l'ajout d'un groupe phosphonométhyl aminométhylé chargé négativement. Ces modifications structurelles permettent d'avoir une meilleure lipophilie et augmentent les propriétés d'ancrage membranaire de cette molécule¹⁹⁵.

Cette propriété lipophile augmente les chances de se lier aux lipides II, qui sont importants pour la biosynthèse de la paroi cellulaire bactérienne car étant un précurseur de celle-ci. Elle permet l'inhibition d'enzymes telles que les transglycosylases directement impliquées dans la production du peptidoglycane¹⁹⁶.

C'est cette double action qui permet à cette molécule de se distinguer de la vancomycine. Elle agit donc à la fois sur le peptidoglycane au niveau de sa synthèse mais également au niveau de la membrane bactérienne. Elle possède donc un effet bactéricide rapide qui dépendra de la concentration de la molécule.

Dans une étude comparative, la télavancine a démontré un effet antimicrobien plus puissant envers les *Staphylocoques aureus* sensibles à la méticilline¹⁹⁷ et également résistants à la

méticilline comparé aux classes thérapeutiques telles que les β -lactamines, le linezolid et la vancomycine. Dans ces études pré-cliniques, la molécule semblerait démontrer l'augmentation de la perméabilité membranaire ainsi que la polarisation du potentiel membranaire.

Cette molécule a une autorisation sur le marché pour les pneumonies nosocomiales, les infections des tissus mous et de la peau¹⁹⁸. La télavancine est actuellement en phase III dans le cadre des traitements des ostéomyélites, et classiquement en phase I pour les infections bactériennes classiques. Depuis le 8 août 2016, la licence de ce médicament est disponible en Europe pour une éventuelle commercialisation¹⁹⁹.

5.4.1.1.2 Ramoplanine

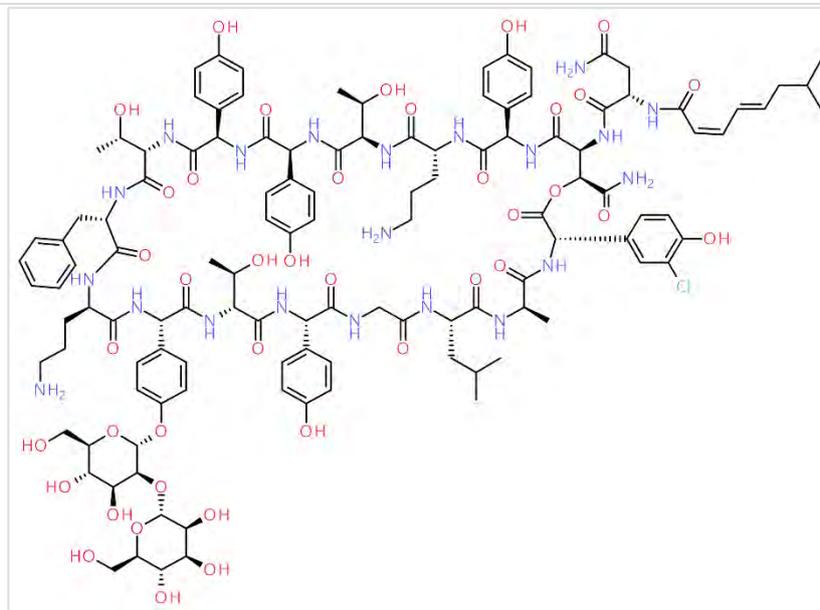


Figure 36: Structure chimique de la Ramoplanine

Montecalvo, M. A. (2003). *Ramoplanin: a novel antimicrobial agent with the potential to prevent vancomycin-resistant enterococcal infection in high-risk patients. The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 51 Suppl 3(suppl 3), iii31-5. <https://doi.org/10.1093/jac/dkg274>

La ramoplanine se distingue des autres molécules de cette classe de par son affiliation à une sous-classe appelée glycolipodepsipeptide. Cette molécule est obtenue à partir de la fermentation d'*Actinoplanes spp.* Tout comme la télavancine elle permet l'inhibition de la synthèse du peptidoglycane et inhibe la conversion du lipide I en lipide II. Elle présente une très bonne activité contre les bactéries à Gram + aérobies et anaérobies. Elle présente une bonne activité contre les entérocoques résistants à la vancomycine. Dans les études

précliniques, les souches d'*Enterococcus faecium* et *Enterococcus faecalis* résistants à la vancomycine sont sensibles à la ramoplanine²⁰⁰.

Les études cliniques sur cette molécule s'intéressent notamment au traitement des infections à *C. difficile* associées à des diarrhées.

Concernant son développement la molécule est actuellement en phase I pour les infections à *C. difficile*²⁰¹ (les essais précliniques supposaient une grande efficacité contre cette bactérie). Le développement pour le traitement des infections à entérocoques résistants à la vancomycine a été interrompu.

5.4.1.1.3 Dalbavancine

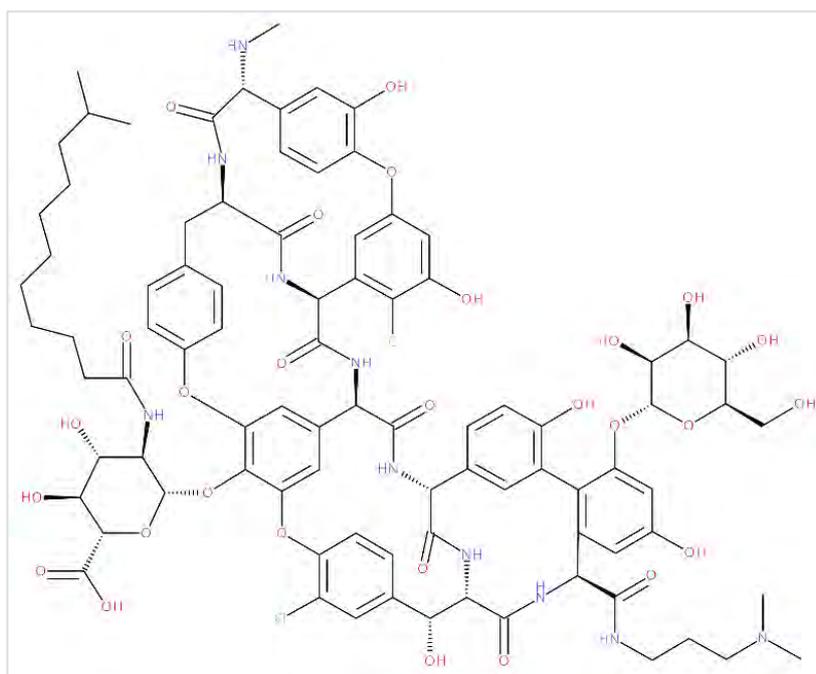


Figure 37: Structure chimique de la Dalbavancine

Chen, A. Y., Zervos, M. J., & Vazquez, J. A. (2007). Dalbavancin: a novel antimicrobial. *International Journal of Clinical Practice*, 61(5), 853-63. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2007.01318.x>

La dalbavancine, tout comme les autres glycopeptides, agit en formant un complexe avec le motif D-Ala D-Ala des chaînes de peptidoglycane en croissance bloquant donc la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne. Elle possède en plus une capacité de former un dimère grâce à sa chaîne latérale lipophile qui permet d'augmenter l'affinité de la dalbavancine pour sa cible mais également d'augmenter son efficacité. Cette molécule a été produite en dérivant un

composé sécrété par un actinomycète. Les modifications par rapport à ce composé sont l'élimination des sucres pour les remplacer par des fragments lipidiques²⁰².

Concernant sa pharmacocinétique²⁰³, la dalbavancine possède une demi-vie estimée aux alentours de 170 heures à 210 heures. Cette longue durée de demi-vie suppose une administration moins fréquente et permettrait éventuellement une administration hebdomadaire.

Son spectre d'activité est sensiblement le même que les autres glycopeptides. La dalbavancine est particulièrement efficace contre les bactéries à Gram +²⁰⁴ et présente une efficacité contre certaines souches résistantes. Dans une étude, l'administration de deux doses de dalbavancine suggère un meilleur résultat contre les staphylocoques résistants à la méticilline comparé au schéma d'une dose.

La dalbavancine est actuellement sur le marché pour les infections des tissus mous et de la peau²⁰⁵. Elle est en phase II pour les ostéomyélites²⁰⁶, en phase I pour les infections bactériennes communes²⁰⁷ et à l'état de recherche préclinique pour les gonorrhées, les pneumonies et l'ulcère du pied diabétique.

5.4.1.1.4 Oritavancine

L'oritavancine, se distingue de la vancomycine qui est la référence de cette famille par la présence d'un substitut hydrophobe au niveau du disaccharide, et l'addition d'un monosaccharide. Elle permet aussi l'inhibition de la transglycosylase²⁰⁸. De plus la liaison de l'oritavancine au pentaglycyl permet de faire un pontage moléculaire évitant ainsi les résistances bactériennes comme avec la vancomycine. Elle induit aussi une dépolarisation de la membrane qui est dépendante de la concentration.

Elle rejoint sur ce point la télavancine par ce mécanisme d'action et se distingue ainsi de la vancomycine pour les résistances. Contrairement à la vancomycine qui, pour traiter les staphylocoques résistants à la méticilline, possède une faible diffusion tissulaire notamment niveau du poumon, l'oritavancine elle a une disponibilité bien meilleure²⁰⁹.

Cette molécule est rapidement bactéricide avec une corrélation directe avec sa concentration. Elle permet donc une action contre les bactéries en croissance en phase stationnaire mais également lors de la production de biofilms par les bactéries à Gram +²¹⁰.

Tout comme certaines glycopeptides, l'oritavancine est commercialisée pour les infections

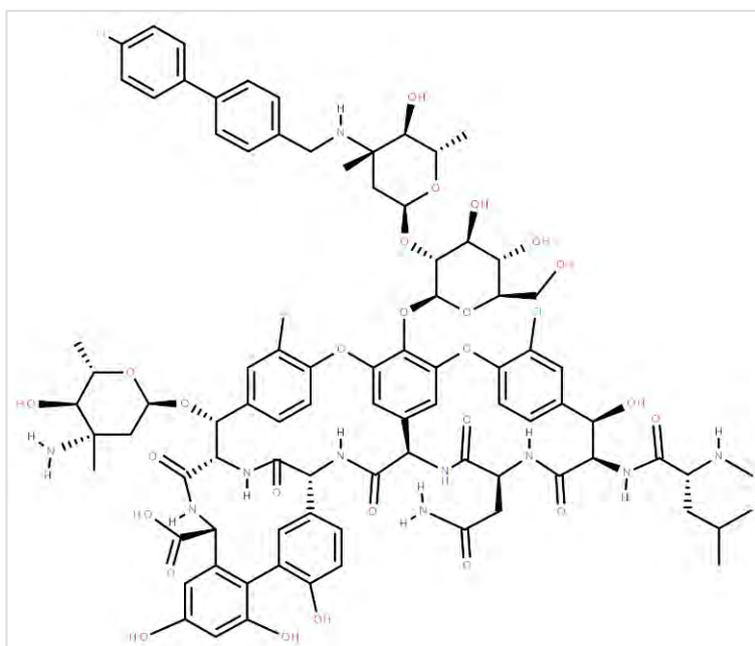


Figure 38: Structure chimique de l'Oritavancine

Zhanel, G. G., Schweizer, F., & Karlowsky, J. A. (2012). Oritavancin: mechanism of action. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 54 Suppl 3(suppl 3), S214-9. <https://doi.org/10.1093/cid/cir920>

des tissus mous et de la peau actuellement²¹¹. Elle présente d'autres phases de recherche en lien direct avec son efficacité et son spectre d'action. Elle est en phase II pour le traitement des bactériémies ; en phase I pour le traitement des infections des bactéries à Gram +²¹², et en phase préclinique pour le traitement pour les infections à Clostridium mais également l'anthrax.

5.4.2 Pleuromutilines

Les pleuromutilines sont une nouvelle classe d'antibiotique qui tient son nom du champignon qui produit ceux-ci : *Pleurotus mutilus*. Cette classe permet d'inhiber lors de la synthèse protéique la peptidyl-transférase de la sous-unité 50S, et permet ainsi de bloquer la synthèse protéique.

5.4.2.1 Lefamuline

La lefamuline fait partie d'une nouvelle famille d'antibiotique appelée les pleuromutilines. Dans cette nouvelle famille d'antibiotique, la retapamulin a été approuvée par la FDA pour un usage topique. Cette famille d'antibiotique agit plus spécifiquement sur une enzyme appelée la peptidyltransférase²¹³.

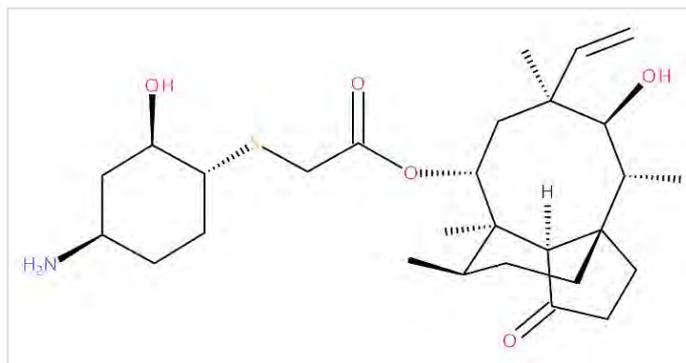


Figure 39: Structure chimique de la Lefamuline

National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=25185057,

Cette molécule est développée par le laboratoire pharmaceutique Nabriva Therapeutics. Il s'agit d'un composé semi synthétique qui agira en inhibant plus spécifiquement la liaison de la peptidyltransférase sur le ribosome en agissant sur deux sites clés nommés site A et site p²¹⁴.

Cette liaison se fait avec une grande affinité. Actuellement cette molécule est en développement sur trois types de maladies : elle est retrouvée en phase préclinique pour les infections du tractus respiratoire, pour les infections sexuellement transmissibles, en phase III²¹⁵ pour les pneumopathies communautaires, et en phase II pour les infections des tissus mous et de la peau²¹⁶.

Parmi ces avantages, cette molécule pourra être administrée autant par voie IV que par voie orale. La molécule semblerait également avoir une bonne tolérance au stade actuel des recherches. Dû à son spectre assez large et à son profil permettant une action contre les bactéries multi-résistantes aux médicaments, la lefamuline semblerait être une molécule bien positionnée pour le traitement des pneumopathies communautaires. Cependant, ces informations sont à prendre avec précaution car il s'agit d'informations relevant de phase de développement assez précoce²¹⁷ (actuellement la molécule a été testée sur 12 sujets ayant présentés aucuns effets indésirables significatifs).

5.4.3 Inhibiteur FabI

Les inhibiteurs de FabI font partie de ces nouvelles classes de médicaments qui ont pour objectif de viser des enzymes plus spécifiques dans le métabolisme. Notamment cette famille va agir plus spécifiquement dans la biosynthèse des acides gras bactériens. Elles agissent plus spécifiquement en inhibant l'énoyl-ACP réductase NADH-dépendante. Il en existe deux types : ceux formant des produits covalents avec le NAD (notamment des antituberculeux agissant par ce mécanisme tel que l'isoniazide), et ce qui ne font pas des adduits covalents. Ainsi en inhibant cette voie qui est la voie FAS-II, la synthèse d'acides gras est inhibée notamment chez les bactéries posant un problème au niveau des résistances telles que les *S. Aureus*²¹⁸.

Le groupe le plus important et le plus volumineux, est le groupe dans lequel il n'y a pas formation d'adduits. Cette classe est particulièrement développée pour traiter une bactérie résistante qui pose souvent problème : *Mycobacterium tuberculosis*.

La limite de cette famille se résume au fait que la cible en question n'est pas forcément présente sur tous les pathogènes. Toute utilisation de cet antibiotique à visée de large spectre ne peut être appliquée. Cette famille servira plus à traiter différentes bactéries comme *Mycobacterium tuberculosis*, *E. coli*, *S. aureus* et même *Plasmodium falciparum*. Dans cette famille, trois molécules utilisent ce mécanisme d'action et sont actuellement en phase de développement. L'un des avantages suspectés de cette famille mais qui reste à vérifier in vivo, est sa capacité à épargner la flore commensale ainsi que les effets indésirables dû à un spectre trop large qui ne sont pas présent dans ce cas.

5.4.3.1 Debio-1452

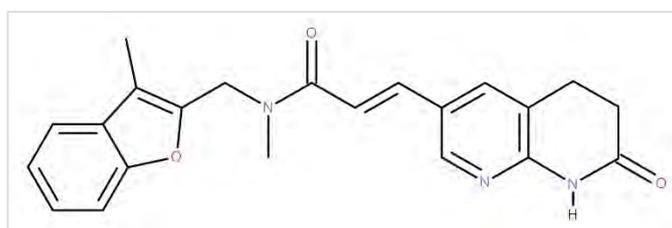


Figure 40: Structure chimique de Debio-1452

Jones, J. A., Virga, K. G., Gumina, G., Hevener, K. E., Brown, E. D., Wright, G. D., ... Kisker, C. (2016). Recent advances in the rational design and optimization of antibacterial agents. *Med. Chem. Commun.*, 7(9), 1694–1715. <https://doi.org/10.1039/C6MD00232C>

Debio 1452 est une molécule qui cible spécifiquement les staphylocoques. Cependant cette molécule n'a aucune activité contre les autres bactéries qu'elles soient à Gram + ou à Gram -. Les études effectuées sur cette molécule sont faites sur les *S. aureus* résistants à la méticilline ainsi que la souche sensible à la méticilline. Dans cette étude in vitro, la molécule a démontré une puissante activité contre les staphylocoques résistant à la méticilline²¹⁹.

Cette molécule est actuellement en phase II pour les infections des tissus mous²²⁰ et de la peau, ainsi qu'en phase I pour les infections aux staphylocoques²²¹. Elle a également reçu le statut particulier de « molécule pour le traitement de maladies orphelines » pour l'ostéomyélite²²².

5.4.3.2 Debio-1450

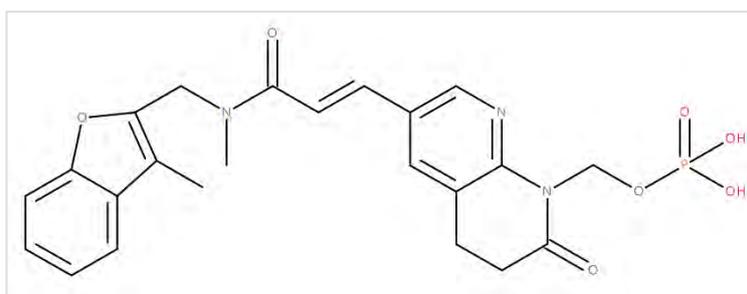


Figure 41: Structure chimique de Debio 1450

Jones, J. A., Virga, K. G., Gumina, G., Hevener, K. E., Brown, E. D., Wright, G. D., ... Kisker, C. (2016). Recent advances in the rational design and optimization of antibacterial agents. *Med Chem Commun*, 7(10), 1694-1715.

Debio-1450 n'agit pas par un nouveau mécanisme mais est tout simplement la pro drogue du Debio-1452. Cette molécule permet de limiter, actuellement in vivo et chez la souris, le dérèglement du microbiote du tube digestif. Elle permettrait ainsi d'éviter les diarrhées ainsi que les candidoses dues aux traitements antibiotiques²²³.

5.4.3.3 CG400549

Cette molécule présente des propriétés supérieures aux linézolide et à la vancomycine pour traiter le *S. aureus*²²⁴. Elle ne présente pas de particularité par rapport aux autres molécules présentées dans cette famille et possède les mêmes propriétés contre les *S. aureus*.

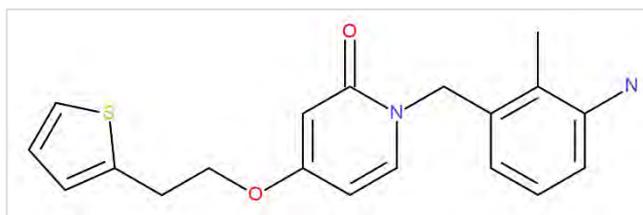


Figure 42: Structure chimique de CG400549

Yum, J. H., Kim, C. K., Yong, D., Lee, K., Chong, Y., Kim, C. M., ... Cho, J. M. (2007). *In vitro* activities of CG400549, a novel FabI inhibitor, against recently isolated clinical staphylococcal strains in Korea. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 51(7), 2591–3. <https://doi.org/10.1128/AAC.01562-06>

Actuellement cette molécule possède trois axes de développement : elle a tout d'abord été utilisée pour traiter les infections à *S. aureus* résistants à la méticilline (ce développement est actuellement en phase II)²²⁵, pour traiter les infections à *S. aureus* résistants à la vancomycine (en phase I) ainsi qu'un développement préclinique pour tout autre type d'infection à staphylocoques. En juillet 2015, le développement pour un usage clinique a été effectué, au vu de son efficacité et des effets indésirables liés à ce médicament.

5.4.4 HDP-mimetics

Les HDP-mimetic (pour *Host Defense Protein Mimetic*) sont des molécules amphiphiles naturellement présentes²²⁶. Ce sont des molécules large spectre qui sont sécrétées par exemple par les phagocytes ainsi que les cellules épithéliales des muqueuses. L'expression des gènes des HDP-mimetics est dépendante de plusieurs facteurs : les régulateurs positifs sont les pathogènes ainsi que les cytokines, alors que les facteurs environnementaux et les facteurs de virulence bactériens agissent à l'opposé²²⁷.

5.4.4.1 Brilacidine

Anciennement appelée sous son nom PMX-30063, la Brilacidine est une molécule faisant partie d'une nouvelle classe d'antibiotique appelée les HDP-mimetics. Cette molécule est développée par l'entreprise Cellceutix. Cette molécule, durant les essais cliniques de phase II²²⁸, a démontré une bonne activité contre les infections des tissus mous et de la peau dû au Staphylocoque doré, avec une efficacité comparable à la daptomycine. Le mécanisme d'action de la Brilacidine est assez proche de la daptomycine même si celui-ci est encore mal connu²²⁹.

Tout comme la daptomycine, la brilacidine provoque une dépolarisation de la membrane bactérienne ainsi que l'induction de gènes impliqués dans le stress des membranes bactériennes²³⁰. A l'origine de ce stress, une induction des deux composants de NsaSR qui est la Nisini sensitivity associated est retrouvée. Ce NsaRS appartient à la famille des intramembrane-sensing histidine kinase ou IM-HK. Cette famille de protéines est composée d'un domaine extra-cellulaire qui est responsable de la détection de plusieurs stimuli environnementaux et un domaine intracellulaire permettant une augmentation de protéases impliquées dans la réponse au stress cellulaire.

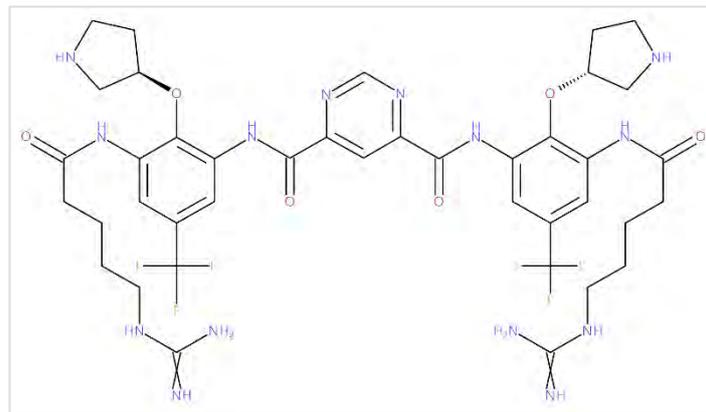


Figure 43: Structure chimique de la Brilacidine

Mensa, B., Howell, G. L., Scott, R., & DeGrado, W. F. (2014). Comparative mechanistic studies of brilacidin, daptomycin, and the antimicrobial peptide LL16. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58(9), 5136–45. <https://doi.org/10.1128/AAC.02955-14>

La Brilacidine provoque une dépolarisation de la membrane cellulaire et donc induit un dysfonctionnement au niveau de la bactérie.

5.4.5 AZD0914

Dans cette famille, une nouvelle molécule présente un mécanisme d'action à la fois similaire mais différent des quinolones. L'AZD0914 agit à la fois comme un inhibiteur de la gyrase mais permet également l'accumulation des cassures double brin. Cette molécule permet de stabiliser sous forme de complexes covalents les cassures double brin de l'ADN et permet ainsi d'éviter la réparation de cet ADN²³¹. Même si l'action est assez similaire aux fluoroquinolones, elle en est différente par son mécanisme.

Cette molécule qui est actuellement développée par Astra Zeneca, également connu sous le nom de Zoliflodacine ou ETX0914, est actuellement en phase II de développement pour le

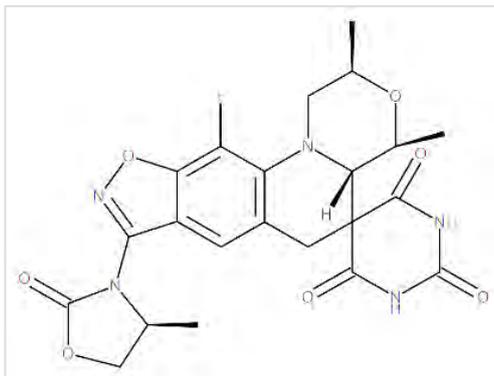


Figure 44: Structure chimique de AZD0914

Huband, M. D., Bradford, P. A., Otterson, L. G., Basarab, G. S., Kutschke, A. C., Giacobbe, R. A., ... Mueller, J. P. (2015). *In vitro* antibacterial activity of AZD0914, a new spiro-pyrimidinetrione DNA gyrase/topoisomerase inhibitor with potent activity against Gram-positive, fastidious Gram-Negative, and atypical bacteria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 59(1), 467–74. <https://doi.org/10.1128/AAC.04124-14>

traitement des gonorrhées²³². Dans un contexte, où les résistances à la bactérie *N. gonorrhoeae* commence à augmenter, de nouvelles molécules sont nécessaires et de par son approche thérapeutique, la zoliflodacine²³³ permet d'être une nouvelle solution face aux traitements des gonorrhées. Elle présente une activité contre les bactéries résistantes à la ciprofloxacine, ainsi que les bactéries ayant une résistance aux céphalosporines. La zoliflodacine se présenterait sous voie orale.

5.4.6 Peptidomimetic

5.4.6.1 POL 7080

Les infections à *Pseudomonas aeruginosa* sont actuellement un problème de santé due aux souches résistantes de cette bactérie. C'est dans le cadre de cette problématique, ainsi que dans la nécessité d'avoir de nouveaux mécanismes d'actions qu'a été recherché une nouvelle molécule : POL 7080.

Cette molécule agit à travers un mécanisme singulier par rapport aux autres antibiotiques. Elle est basée sur la Protegrin 1 qui est un antibactérien provoquant la mort de la bactérie en créant un pore.

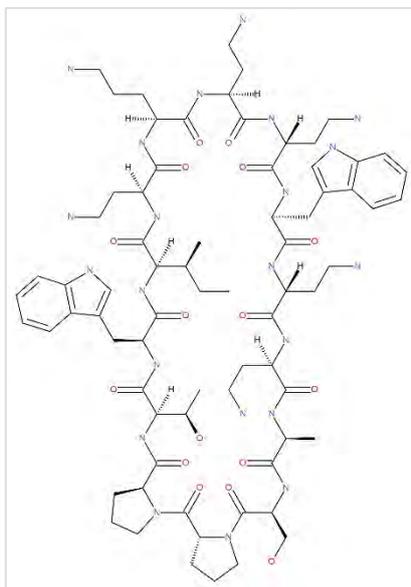


Figure 45: Structure chimique de POL-7080

Srinivas, N., Jetter, P., Ueberbacher, B. J., Werneburg, M., Zerbe, K., Steinmann, J., ... Robinson, J. A. (2010). Peptidomimetic antibiotics target outer-membrane biogenesis in *Pseudomonas aeruginosa*. *Science* (New York, N.Y.), 327(5968), 1010–3. <https://doi.org/10.1126/science.1182749>

Son efficacité est puissante contre les bactéries de type *Pseudomonas aeruginosa* et les autres espèces de *Pseudomonas*, cependant, son activité est très faible concernant les bactéries à Gram – ainsi que pour les autres bactéries à Gram + (notamment les souches d'*E. coli* ou de *S. aureus*)²³⁴.

Le mécanisme d'action de cette molécule est de mimer la Protegrin 1 (ayant une structure assez similaire) et ainsi permettent de perturber la fonction d'un transporteur du lipopolysaccharide ou LPS dénommé LptD. En perturbant cette fonction, cette molécule semblerait empêcher le bon maintien de la membrane externe de la bactérie, pouvant provoquer ainsi des dégâts sévères au niveau de la bactérie.

Cette molécule était co-développée par Roche et le laboratoire Polyphor, et est actuellement poursuivi par Polyphor. Elle a passé la phase I des essais cliniques²³⁵ en Europe avec succès.

5.4.7 Inhibiteur de la synthèse de la paroi bactérienne

5.4.7.1 Teixobactin

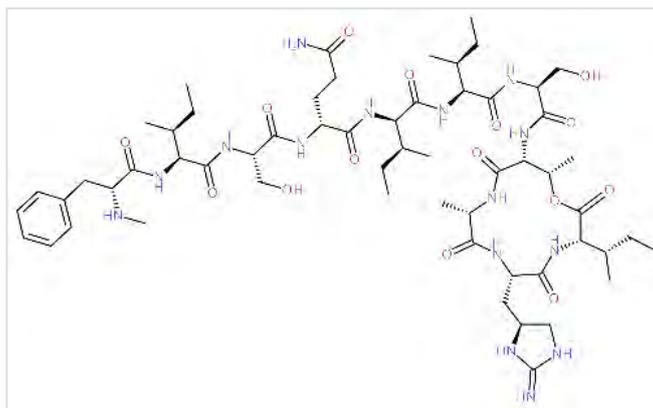


Figure 46: Structure chimique de Teixobactin

Ling, L. L., Schneider, T., Peoples, A. J., Spoering, A. L., Engels, I., Conlon, B. P., ... Lewis, K. (2015). A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance. *Nature*, 517(7535), 455-459. <https://doi.org/10.1038/nature14098>

Dans cette famille est présente la teixobactin, une molécule très active contre les bactéries à Gram +. A l'origine, c'est à l'Université de Northeastern qu'elle a été découverte, et elle est maintenant développée par Novobiotic Pharmaceuticals. Son utilité a été mise en évidence notamment contre les *C. difficile*, et les *S. aureus*²³⁶. Concernant son spectre d'action sur les bactéries à Gram -, son action est nulle hormis contre une espèce d'*E. coli* de type asmB1 (dans lequel il y a un défaut dans la perméabilité de la barrière bactérienne). Lors des recherches, il n'y a pas eu de mutants résistants à la teixobactine pour les germes de *S. aureus* et de *M. tuberculosis* même si ces résultats sont à prendre avec précaution car ils ont été obtenus dans les premières phases de recherche. Cette molécule agit au niveau des précurseurs du peptidoglycane en inhibant leur production plutôt que d'agir sur des enzymes. Elle agit notamment sur les bactéries résistantes à la Vancomycine qui ont une structure modifiée au lipide II (ce qui la différencie de la vancomycine). De plus, les auteurs de cet article supposent une action sur d'autres cibles qui, pour l'instant restent inconnues.

Elle a obtenu en 2015 de la part du gouvernement le statut de Small Business Innovation Research pour les infections à Gram +.

5.4.8 Autres

5.4.8.1 Plectasine



Figure 47: Structure de la Plectasine

Mandal, K. et al. Racemic crystallography of synthetic protein enantiomers used to determine the X-ray structure of plectasin by direct methods. Protein Sci. 18, 1146–1154 (2009)

La plectasine fait partie de ces molécules étant dans un nouveau modèle de recherche. Il s'agit d'une molécule extraite de champignons²³⁷ et ayant une activité bactéricide, voir fongicide et virucide. La plectasine est un peptide de petite taille riche en résidus cystéine. Elle partage les structures primaires, secondaires et tertiaires des défensines présentes également chez les insectes, et scorpions (une structure commune est partagée).

La plectasine est isolée du champignon *Pseudoplectania nigrella*. Son mécanisme d'action est assez méconnu pour l'instant, même si une action auprès de la paroi bactérienne est supposée. Cette molécule est actuellement développée par Adenium Biotech et Novozymes.

Elle est en phase préclinique pour les infections à *C. difficile* et en phase de recherche pour les infections des bactéries à Gram + au Danemark²³⁸.

Contre le *S. pneumoniae*, son activité est comparable à la pénicilline ainsi que la Vancomycine. Son action suggère que la Plectasine perturbe la croissance in vitro de la bactérie en provoquant des dégâts irréversibles. Il est envisagé que son mécanisme d'action est différent des molécules connues (pénicilline, vancomycine), du fait de la cinétique bactéricide plus lente que les autres familles d'antibiotiques.

La Plectasine représente un précurseur d'une famille dont les recherches pourraient être intéressantes, en proposant des thérapeutiques qui serait basées sur les défensines anti-infectieuse (notamment en agissant sur le précurseur de la membrane bactérienne, le lipid-II)²³⁹. Une des limites serait la difficulté de produire des molécules à un taux de pureté exigé pour être celle des médicaments.

6 Conclusion

Les antibiotiques sont des molécules ayant un rôle important pour le 21^{ème} siècle. Pénicilline, vancomycine, ou quinolone, aucune classe thérapeutique n'est épargnée par les résistances bactériennes. L'étude de leurs mécanismes a permis de mieux comprendre l'occurrence de ce phénomène, mais également de mieux adapter une réponse pour traiter ces bactéries.

Les démarches de recherches sont nombreuses et les résultats sont encourageants pour l'avenir. Molécules complètement nouvelles, ou modifications avec moins d'effets indésirables, les approches sont nombreuses et permettent de balayer toutes les possibilités d'actions contre les résistances.

Les protocoles mis en place par les gouvernements et les institutions de santé permettent de mieux appréhender ces phénomènes. Au niveau hospitalier, comme au niveau communautaire, à travers les patients et le personnel soignant, la sensibilisation aux phénomènes de résistances n'aura jamais été un enjeu aussi important. Des mesures d'hygiène simple, aux recommandations les plus élaborées, ces objectifs permettent de faire stagner la dangerosité de ces bactéries.

Cependant, malgré les progrès en recherche et les mesures prises, de nouveaux phénotypes résistants continuent à apparaître. D'anciennes bactéries que l'on croyait bien connaître, commencent à résister aux antibiotiques de dernier recours.

Les antibiotiques sont devenus une classe incontournable dans notre société. Mais si l'on veut que cette famille garde son efficacité, il sera nécessaire de rattraper notre retard sur les bactéries, en maîtrisant leur mécanisme d'action, en ayant des molécules efficaces, et en adaptant notre système de santé afin que la résistance bactérienne régresse.

Bibliographie

1. Adriaenssens, N. *et al.* European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality appraisal of antibiotic use in Europe. *J. Antimicrob. Chemother.* **66 Suppl 6**, vi71-77 (2011).
2. Versporten, A. *et al.* Antibiotic use in eastern Europe: a cross-national database study in coordination with the WHO Regional Office for Europe. *Lancet. Infect. Dis.* **14**, 381–7 (2014).
3. World health organization, Sant, D. E. L. a & De, G. Plan d ' action stratégique européen sur la résistance aux antibiotiques. 12–15 (2011).
4. Ministère chargé de la santé. Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016. Available at: http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_antibiotiques_2011-2016_DEFINITIF.pdf. (Accessed: 20th February 2016)
5. ANSM. Liste des antibiotiques critiques. *Plan Antibiot.*
6. Griffith, F. The Significance of Pneumococcal Types. *J. Hyg. (Lond).* **27**, 113–59 (1928).
7. Prescott, L. M., Sherwood, L. M. & Woolverton, C. J. *Microbiologie*. (De Boeck Supérieur, 2010).
8. GOODGAL, S. H. & HERRIOTT, R. M. Studies on transformations of Hemophilus influenzae. I. Competence. *J. Gen. Physiol.* **44**, 1201–27 (1961).
9. Claverys, J.-P., Prudhomme, M. & Martin, B. Induction of Competence Regulons as a General Response to Stress in Gram-Positive Bacteria. (2006).
10. Molloy, S. Bacterial physiology: vibrio uptake apparatus. *Nat. Rev. Microbiol.* **11**, 820–1 (2013).
11. Johnston, C., Martin, B., Fichant, G., Polard, P. & Claverys, J.-P. Bacterial transformation: distribution, shared mechanisms and divergent control. *Nat. Rev. Microbiol.* **12**, 181–196 (2014).
12. Toussaint, A. & Merlin, C. Mobile elements as a combination of functional modules. *Plasmid* **47**, 26–35 (2002).
13. Mahillon, J. & Chandler, M. Insertion sequences. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **62**, 725–74 (1998).
14. Frieden, T. Antibiotic resistance threats in the United States. *Centers Dis. Control Prev.* 114 (2013). doi:CS239559-B
15. Huang, H., Weintraub, A., Fang, H. & Nord, C. E. Antimicrobial resistance in Clostridium difficile. *Int. J. Antimicrob. Agents* **34**, 516–22 (2009).
16. Gupta, N., Limbago, B. M., Patel, J. B. & Kallen, A. J. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: Epidemiology and Prevention. *Clin. Infect. Dis.* **53**, 60–67 (2011).
17. Centers for disease Control and Prevention. Gonococcal Infections - 2015 STD Treatment Guidelines. Available at: <http://www.cdc.gov/std/tg2015/gonorrhea.htm>.
18. CDC. Update to CDC's Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010: oral cephalosporins no longer a recommended treatment for gonococcal infections. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep* 2012;61:590–4. *Oral cephalosporins no longer a recommended treatment for*

gonococcal infections. MMWR Morbid Mortal Wkly Rep (2010).

19. Hu, M., Nandi, S., Davies, C. & Nicholas, R. A. High-level chromosomally mediated tetracycline resistance in *Neisseria gonorrhoeae* results from a point mutation in the *rpsJ* gene encoding ribosomal protein S10 in combination with the *mtrR* and *penB* resistance determinants. *Antimicrob. Agents Chemother.* **49**, 4327–34 (2005).
20. Zhao, S. *et al.* Genetics of chromosomally mediated intermediate resistance to ceftriaxone and cefixime in *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **53**, 3744–51 (2009).
21. Folster, J. P. *et al.* MtrR modulates *rpoH* expression and levels of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *J. Bacteriol.* **191**, 287–97 (2009).
22. Lindberg, R., Fredlund, H., Nicholas, R. & Unemo, M. *Neisseria gonorrhoeae* isolates with reduced susceptibility to cefixime and ceftriaxone: association with genetic polymorphisms in *penA*, *mtrR*, *porB1b*, and *ponA*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **51**, 2117–22 (2007).
23. CDC. *Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013* | *Antibiotic/Antimicrobial Resistance* | CDC. CDC (2013).
24. Manchanda, V., Sanchaita, S. & Singh, N. Multidrug resistant acinetobacter. *J. Glob. Infect. Dis.* **2**, 291–304 (2010).
25. Gootz, T. D. & Marra, A. *Acinetobacter baumannii*: an emerging multidrug-resistant threat. *Expert review of anti-infective therapy* **6**, 309–25 (2008).
26. Bou, G. & Martínez-Beltrán, J. Cloning, nucleotide sequencing, and analysis of the gene encoding an AmpC beta-lactamase in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **44**, 428–32 (2000).
27. Heritier, C., Poirel, L., Lambert, T. & Nordmann, P. Contribution of Acquired Carbapenem-Hydrolyzing Oxacillinases to Carbapenem Resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **49**, 3198–3202 (2005).
28. Vila, J., Ruiz, J., Goñi, P., Marcos, A. & Jimenez de Anta, T. Mutation in the *gyrA* gene of quinolone-resistant clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **39**, 1201–3 (1995).
29. Fagon, J. Y. *et al.* Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am. J. Med.* **94**, 281–8 (1993).
30. Pitout, J. D. & Laupland, K. B. Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect. Dis.* **8**, 159–166 (2008).
31. Pitout, J. D. D., Nordmann, P., Laupland, K. B. & Poirel, L. Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in the community. *J. Antimicrob. Chemother.* **56**, 52–59 (2005).
32. Shaikh, S., Fatima, J., Shakil, S., Rizvi, S. M. D. & Kamal, M. A. Antibiotic resistance and extended spectrum beta-lactamases: Types, epidemiology and treatment. *Saudi J. Biol. Sci.* **22**, 90–101 (2015).
33. Schaberg, D. R., Culver, D. H. & Gaynes, R. P. Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. *Am. J. Med.* **91**, 72S–75S (1991).
34. Cetinkaya, Y., Falk, P. & Mayhall, C. G. Vancomycin-resistant enterococci. *Clin. Microbiol. Rev.* **13**,

686–707 (2000).

35. Lai, M. H. & Kirsch, D. R. Induction signals for vancomycin resistance encoded by the vanA gene cluster in *Enterococcus faecium*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **40**, 1645–8 (1996).
36. Green, B. N. *et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview for manual therapists(). *J. Chiropr. Med.* **11**, 64–76 (2012).
37. Boucher, H. W. & Corey, G. R. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin. Infect. Dis.* **46 Suppl 5**, S344–9 (2008).
38. Archer, G. L. *Staphylococcus aureus*: a well-armed pathogen. *Clin. Infect. Dis.* **26**, 1179–81 (1998).
39. Peacock, S. J. & Paterson, G. K. Mechanisms of Methicillin Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Annu. Rev. Biochem.* **84**, 577–601 (2015).
40. Liu, C. *et al.* Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Adults and Children. *Clin. Infect. Dis.* **52**, e18–e55 (2011).
41. Nuermberger, E. L. & Bishai, W. R. Antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae*: what does the future hold? *Clin. Infect. Dis.* **38 Suppl 4**, S363–71 (2004).
42. Jackson, L. A. *et al.* Effectiveness of Pneumococcal Polysaccharide Vaccine in Older Adults. *N. Engl. J. Med.* **348**, 1747–1755 (2003).
43. Newhouse, K. E. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. The Yale journal of biology and medicine* **59**, (1986).
44. Faure, S. Les pénicillines. *Actual. Pharm.* **47**, 43–46 (2008).
45. Grappin, M., Chavanet, P. & Portier, H. Bétalactamines. (2007).
46. AFSSAPS. Spectres d'activité antimicrobienne. *Repert. mise sur le marché* (2005).
47. Sauvage, E., Kerff, F., Terrak, M., Ayala, J. A. & Charlier, P. The penicillin-binding proteins: Structure and role in peptidoglycan biosynthesis. *FEMS Microbiology Reviews* **32**, 234–258 (2008).
48. Tang, S. S., Apisarnthanarak, A. & Hsu, L. Y. Mechanisms of β -lactam antimicrobial resistance and epidemiology of major community- and healthcare-associated multidrug-resistant bacteria. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **78**, 3–13 (2014).
49. van der Linden, M. P., de Haan, L., Dideberg, O. & Keck, W. Site-directed mutagenesis of proposed active-site residues of penicillin-binding protein 5 from *Escherichia coli*. *Biochem. J.* **303 (Pt 2)**, 357–62 (1994).
50. Wilke, M. S., Lovering, A. L. & Strynadka, N. C. J. Beta-lactam antibiotic resistance: a current structural perspective. *Curr. Opin. Microbiol.* **8**, 525–33 (2005).
51. Biçmen, M., Gülay, Z., Ramaswamy, S. V., Musher, D. M. & Gür, D. Analysis of mutations in the pbp genes of penicillin-non-susceptible pneumococci from Turkey. *Clin. Microbiol. Infect.* **12**, 150–5 (2006).
52. Łeski, T. A. & Tomasz, A. Role of penicillin-binding protein 2 (PBP2) in the antibiotic susceptibility and cell wall cross-linking of *Staphylococcus aureus*: evidence for the cooperative functioning of PBP2, PBP4, and PBP2A. *J. Bacteriol.* **187**, 1815–24 (2005).
53. Bush, K., Jacoby, G. A. & Medeiros, A. A. A functional classification scheme for beta-lactamases

- and its correlation with molecular structure. *Antimicrob. Agents Chemother.* **39**, 1211–33 (1995).
54. Jacoby, G. A. AmpC beta-Lactamases. *Clinical Microbiology Reviews* **22**, 161–182 (2009).
 55. Palzkill, T. Metallo- β -lactamase structure and function. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1277**, 91–104 (2013).
 56. Jacoby, G. A. AmpC beta-lactamases. *Clin. Microbiol. Rev.* **22**, 161–82, Table of Contents (2009).
 57. Li, X. Z., Ma, D., Livermore, D. M. & Nikaido, H. Role of efflux pump(s) in intrinsic resistance of *Pseudomonas aeruginosa*: active efflux as a contributing factor to beta-lactam resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.* **38**, 1742–52 (1994).
 58. Rouquette-Loughlin, C., Dunham, S. A., Kuhn, M., Balthazar, J. T. & Shafer, W. M. The NorM efflux pump of *Neisseria gonorrhoeae* and *Neisseria meningitidis* recognizes antimicrobial cationic compounds. *J. Bacteriol.* **185**, 1101–6 (2003).
 59. Evans, K. *et al.* Influence of the MexAB-OprM multidrug efflux system on quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Bacteriol.* **180**, 5443–5447 (1998).
 60. Maseda, H., Saito, K., Nakajima, A. & Nakae, T. Variation of the mexT gene, a regulator of the MexEF-OprN efflux pump expression in wild-type strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *FEMS Microbiol. Lett.* **192**, 107–112 (2000).
 61. Lister, P. D., Wolter, D. J. & Hanson, N. D. Antibacterial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded resistance mechanisms. *Clin. Microbiol. Rev.* **22**, 582–610 (2009).
 62. Di Giambattista, M. & Cocito, C. Le ribosome bactérien : structure et fonctions. *médecine/sciences* **5**, 662 (2013).
 63. Nguyen, F. *et al.* Tetracycline antibiotics and resistance mechanisms. *Biological Chemistry* **395**, 559–575 (2014).
 64. Thanassi, D. G., Suh, G. S. B. & Nikaido, H. Role of outer membrane barrier in efflux-mediated tetracycline resistance of *Escherichia coli*. *J. Bacteriol.* **177**, 998–1007 (1995).
 65. Chopra, I. & Roberts, M. Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **65**, 232–60; second page, table of contents (2001).
 66. Roberts, M. C. Tetracycline therapy: update. *Clin. Infect. Dis.* **36**, 462–7 (2003).
 67. Connell, S. R., Tracz, D. M., Nierhaus, K. H. & Taylor, D. E. Ribosomal Protection Proteins and Their Mechanism of Tetracycline Resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.* **47**, 3675–3681 (2003).
 68. Sanchez-Pescador, R., Brown, J. T., Roberts, M. & Urdea, M. S. Homology of the TetM with translational elongation factors: implications for potential modes of tetM-conferred tetracycline resistance. *Nucleic Acids Res.* **16**, 1218 (1988).
 69. Speer, B. S., Shoemaker, N. B. & Salyers, A. A. Bacterial resistance to tetracycline: mechanisms, transfer, and clinical significance. *Clin. Microbiol. Rev.* **5**, 387–99 (1992).
 70. Bismuth, R., Zilhao, R., Sakamoto, H., Guesdon, J. L. & Courvalin, P. Gene heterogeneity for tetracycline resistance in *Staphylococcus* spp. *Antimicrob. Agents Chemother.* **34**, 1611–4 (1990).
 71. Jain, R. & Danziger, L. H. The macrolide antibiotics: a pharmacokinetic and pharmacodynamic overview. *Curr. Pharm. Des.* **10**, 3045–53 (2004).

72. Kanoh, S. & Rubin, B. K. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. *Clin. Microbiol. Rev.* **23**, 590–615 (2010).
73. Retsema, J. & Fu, W. Macrolides: structures and microbial targets. *Int. J. Antimicrob. Agents* **18**, 3–10 (2001).
74. Alvarez-Elcoro, S. & Enzler, M. J. The macrolides: erythromycin, clarithromycin, and azithromycin. *Mayo Clin. Proc.* **74**, 613–34 (1999).
75. Pérez-Trallero, E. *et al.* Phenotypic and genotypic characterization of *Streptococcus pyogenes* isolates displaying the MLSB phenotype of macrolide resistance in Spain, 1999 to 2005. *Antimicrob. Agents Chemother.* **51**, 1228–1233 (2007).
76. Schwarz, S., Kehrenberg, C. & Ojo, K. K. *Staphylococcus sciuri* gene erm(33), encoding inducible resistance to macrolides, lincosamides, and streptogramin B antibiotics, is a product of recombination between erm(C) and erm(A). *Antimicrob. Agents Chemother.* **46**, 3621–3623 (2002).
77. Leclercq, R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications. *Clin. Infect. Dis.* **34**, 482–92 (2002).
78. Hawkey, P. M. Mechanisms of quinolone action and microbial response. *J. Antimicrob. Chemother.* **51 Suppl 1**, 29–35 (2003).
79. Nakamura, S., Nakamura, M., Kojima, T. & Yoshida, H. gyrA and gyrB mutations in quinolone-resistant strains of *Escherichia coli*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **33**, 254–255 (1989).
80. Drlica, K. & Zhao, X. DNA gyrase, topoisomerase IV, and the 4-quinolones. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **61**, 377–392 (1997).
81. Peterson, L. R. Quinolone molecular structure-activity relationships: what we have learned about improving antimicrobial activity. *Clin. Infect. Dis.* **33 Suppl 3**, S180-6 (2001).
82. Quinolones- Infectious Disease and Antimicrobial Agents. Available at: <http://www.antimicrobe.org/new/d17.asp>. (Accessed: 10th July 2015)
83. King, D. E., Malone, R. & Lilley, S. H. New classification and update on the quinolone antibiotics. *Am. Fam. Physician* **61**, 2741–8 (2000).
84. Jacoby, G. A. Mechanisms of resistance to quinolones. *Clin. Infect. Dis.* **41 Suppl 2**, S120-6 (2005).
85. Aiba, H., Mizuno, T. & Mizushima, S. Transfer of phosphoryl group between two regulatory proteins involved in osmoregulatory expression of the ompF and ompC genes in *Escherichia coli*. *J. Biol. Chem.* **264**, 8563–8567 (1989).
86. Du, D. *et al.* Structure of the AcrAB-TolC multidrug efflux pump. *Nature* **509**, 512–515 (2014).
87. Alekshun, M. N. & Levy, S. B. Regulation of chromosomally mediated multiple antibiotic resistance: the mar regulon. *Antimicrob. Agents Chemother.* **41**, 2067–75 (1997).
88. Weigel, L. M., Steward, C. D. & Tenover, F. C. gyrA mutations associated with fluoroquinolone resistance in eight species of Enterobacteriaceae. *Antimicrob. Agents Chemother.* **42**, 2661–7 (1998).
89. Yamagishi, J., Yoshida, H., Yamayoshi, M. & Nakamura, S. Nalidixic acid-resistant mutations of the gyrB gene of *Escherichia coli*. *Mol. Gen. Genet.* **204**, 367–73 (1986).

90. Kakinuma, Y. *et al.* Molecular characterisation of the quinolone resistance-determining regions (QRDR) including *gyrA*, *gyrB*, *parC* and *parE* genes in *Streptococcus pneumoniae*. *Br. J. Biomed. Sci.* **69**, 123–5 (2012).
91. Tran, J. H. & Jacoby, G. A. Mechanism of plasmid-mediated quinolone resistance. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **99**, 5638–5642 (2002).
92. Quinlivan, E. P., McPartlin, J., Weir, D. G. & Scott, J. Mechanism of the antimicrobial drug trimethoprim revisited. *FASEB J.* **14**, 2519–2524 (2000).
93. Quinlivan, E. P., McPartlin, J., Weir, D. G. & Scott, J. Mechanism of the antimicrobial drug trimethoprim revisited. *FASEB J.* **14**, 2519–24 (2000).
94. McCullough, J. L. & Maren, T. H. Inhibition of dihydropteroate synthetase from *Escherichia coli* by sulfones and sulfonamides. *Antimicrob. Agents Chemother.* **3**, 665–669 (1973).
95. Henry, R. J. The mode of action of sulfonamides. *Bacteriol. Rev.* **7**, 175–262 (1943).
96. Masters, P. A. *et al.* Trimethoprim-Sulfamethoxazole Revisited. *Arch. Intern. Med.* **163**, 402 (2003).
97. Gleckman, R., Blagg, N. & Joubert, D. W. Trimethoprim: mechanisms of action, antimicrobial activity, bacterial resistance, pharmacokinetics, adverse reactions, and therapeutic indications. *Pharmacotherapy* **1**, 14–20 (1981).
98. Adrian, P. V & Klugman, K. P. Mutations in the dihydrofolate reductase gene of trimethoprim-resistant isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **41**, 2406–2413 (1997).
99. W., B., S., A., C.M., R., F., K. & G., S. Point mutations in the *folp* gene partly explains sulfonamide resistance while overexpression of the *fola* gene causes trimethoprim resistance in *streptococcus mutans*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **87**, 25–26 (2012).
100. Kumar, S. G. *et al.* Antimicrobial resistance in India: A review. *Journal of natural science, biology, and medicine* **4**, 286–291 (2013).
101. Korobeinikova, a V, Garber, M. B. & Gongadze, G. M. Ribosomal proteins: structure, function, and evolution. *Biochem. Biokhimiia* **77**, 562–74 (2012).
102. Gaynor, M. & Mankin, A. S. Macrolide Antibiotics: Binding Site , Mechanism of Action , Resistance. *Curr. Top. Med. Chem.* **3**, 1–12 (2003).
103. Bozdogan, B. & Appelbaum, P. C. Oxazolidinones: Activity, mode of action, and mechanism of resistance. *International Journal of Antimicrobial Agents* **23**, 113–119 (2004).
104. Guthrie, O. W. Aminoglycoside induced ototoxicity. *Toxicology* **249**, 91–96 (2008).
105. Mingeot-Leclercq, M. P. & Tulkens, P. M. Aminoglycosides: Nephrotoxicity. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **43**, 1003–1012 (1999).
106. Putnam, S. D., Sader, H. S., Farrell, D. J., Biedenbach, D. J. & Castanheira, M. Antimicrobial characterisation of solithromycin (CEM-101), a novel fluoroketolide: activity against staphylococci and enterococci. *Int. J. Antimicrob. Agents* **37**, 39–45 (2011).
107. Rodgers, W., Frazier, A. D. & Champney, W. S. Solithromycin inhibition of protein synthesis and ribosome biogenesis in *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, and *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **57**, 1632–7 (2013).

108. Toyama Chemical Co., L. A Phase III study of Solithromycin in patients with otorhinolaryngological infection. *NIPH Clinical Trials Search* Available at: http://rctportal.niph.go.jp/en/detail?trial_id=JapicCTI-163467. (Accessed: 12th March 2016)
109. Toyama Chemical Co., L. A Phase III study of Solithromycin in patients with otorhinolaryngological infection. *NIPH Clinical Trials Search* Available at: http://rctportal.niph.go.jp/en/detail?trial_id=JapicCTI-163467. (Accessed: 12th April 2016)
110. Zhanel, G. G., Walkty, A. J. & Karlowsky, J. A. Fidaxomicin: A novel agent for the treatment of *Clostridium difficile* infection. *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol. = J. Can. des Mal. Infect. la Microbiol. medicale* **26**, 305–12 (2015).
111. Sears, P., Crook, D. W., Louie, T. J., Miller, M. A. & Weiss, K. Fidaxomicin attains high fecal concentrations with minimal plasma concentrations following oral administration in patients with *Clostridium difficile* infection. *Clin. Infect. Dis.* **55 Suppl 2**, S116–20 (2012).
112. Golan, Y. & Epstein, L. Safety and efficacy of fidaxomicin in the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Therap. Adv. Gastroenterol.* **5**, 395–402 (2012).
113. Astellas Pharma Inc. A Study to Compare Safety and Efficacy of OPT-80(Fidaxomicin) With Vancomycin in Subjects With *Clostridium Difficile*-associated Diarrhea (CDAD). *ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000* Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02179658>. (Accessed: 20th April 2016)
114. Diekema, D. J. & Jones, R. N. Oxazolidinone antibiotics. *Lancet (London, England)* **358**, 1975–82 (2001).
115. Bozdogan, B. & Appelbaum, P. C. Oxazolidinones: activity, mode of action, and mechanism of resistance. *Int. J. Antimicrob. Agents* **23**, 113–9 (2004).
116. Vuong, C., Yeh, A. J., Cheung, G. Y. & Otto, M. Investigational drugs to treat methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Expert Opin. Investig. Drugs* 1–21 (2015). doi:10.1517/13543784.2016.1109077
117. MicuRx Pharmaceuticals. MicuRx Reports Positive Top-Line Results from Phase 2 US Clinical Trial for Novel Antibiotic MRX-I. Available at: <http://micurx.com/2015/11/03/micurx-reports-positive-top-line-results-from-phase-2-us-clinical-trial-for-novel-antibiotic-mrx-i/>. (Accessed: 20th May 2016)
118. Rybak, J. M. & Roberts, K. Tedizolid Phosphate: a Next-Generation Oxazolidinone. *Infect. Dis. Ther.* **4**, 1 (2015).
119. Durkin, M. J. & Corey, G. R. New developments in the management of severe skin and deep skin structure infections - focus on tedizolid. *Ther. Clin. Risk Manag.* **11**, 857–62 (2015).
120. Bayer. Safety and Efficacy of BAY1192631 in Japanese Patients With Methicillin-resistant *Staphylococcus Aureus* (MRSA) Infections. *ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000* Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01967225>. (Accessed: 20th May 2016)
121. Cubist Pharmaceuticals LLC. A Phase 1, Single-Administration Pharmacokinetic and Safety Study of Oral and IV Tedizolid Phosphate in Hospitalized Subjects 2 to < 12 Years Old. *EU Clinical trials register* Available at: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-004595-29>. (Accessed: 20th May 2016)

122. Actelion. Efficacy and Safety of Cadazolid Versus Vancomycin in Subjects With Clostridium Difficile-associated Diarrhea. *ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000* Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01983683>. (Accessed: 16th January 2017)
123. Locher, H. H. *et al.* In vitro and in vivo antibacterial evaluation of cadazolid, a new antibiotic for treatment of Clostridium difficile infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* **58**, 892–900 (2014).
124. Locher, H. H. *et al.* Investigations of the mode of action and resistance development of cadazolid, a new antibiotic for treatment of Clostridium difficile infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* **58**, 901–8 (2014).
125. Lemaire, S., Tulkens, P. M. & Van Bambeke, F. Cellular Pharmacokinetics of the Novel Biaryloxazolidinone Radezolid in Phagocytic Cells: Studies with Macrophages and Polymorphonuclear Neutrophils. *Antimicrob. Agents Chemother.* **54**, 2540–2548 (2010).
126. Lemaire, S. *et al.* Cellular pharmacodynamics of the novel biaryloxazolidinone radezolid: Studies with infected phagocytic and nonphagocytic cells, using Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Listeria monocytogenes, and Legionella pneumophila. *Antimicrob. Agents Chemother.* **54**, 2549–2559 (2010).
127. Melinta Therapeutics, I. Safety and Efficacy Study of Oxazolidinone to Treat Pneumonia. *ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000* Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00640926>. (Accessed: 16th January 2017)
128. Shaw, K. J. & Barbachyn, M. R. The oxazolidinones: Past, present, and future. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1241**, 48–70 (2011).
129. Jeong, J.-W. *et al.* In vitro and in vivo activities of LCB01-0371, a new oxazolidinone. *Antimicrob. Agents Chemother.* **54**, 5359–62 (2010).
130. LegoChem Biosciences, I. A Clinical Study of LCB01-0371. *ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000* Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02836483>. (Accessed: 15th June 2016)
131. García-Salguero, C., Rodríguez-Avial, I., Picazo, J. J. & Culebras, E. Can Plazomicin Alone or in Combination Be a Therapeutic Option against Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii? *Antimicrob. Agents Chemother.* **59**, 5959–66 (2015).
132. Zhanel, G. G. *et al.* Comparison of the next-generation aminoglycoside plazomicin to gentamicin, tobramycin and amikacin. *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* **10**, 459–473 (2012).
133. Galani, I. *et al.* Activity of plazomicin (ACHN-490) against MDR clinical isolates of Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, and Enterobacter spp. from Athens, Greece. *J. Chemother.* **24**, 191–4 (2012).
134. I., G. Plazomicin: Aminoglycoside antibiotic. *Drugs Future* **39**, 25–35 (2014).
135. Achaogen, I. A Study of Plazomicin Compared With Colistin in Patients With Infection Due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE). *ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000* Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01970371>. (Accessed: 16th May 2016)
136. Achaogen, I. A Study of Plazomicin Compared With Meropenem for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infection (cUTI) Including Acute Pyelonephritis (AP). *ClinicalTrials.gov*

- [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02486627>. (Accessed: 15th June 2016)
137. Macone, A. B. *et al.* In vitro and in vivo antibacterial activities of omadacycline, a novel aminomethylcycline. *Antimicrob. Agents Chemother.* **58**, 1127–35 (2014).
 138. Paratek Pharmaceuticals Inc. Omadacycline Versus Linezolid for the Treatment of ABSSSI (EudraCT #2013-003644-23). *ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02378480?term=omadacycline&rank=3.* (Accessed: 16th January 2017)
 139. Macone, A. B. *et al.* In vitro and in vivo antibacterial activities of omadacycline, a novel aminomethylcycline. *Antimicrob. Agents Chemother.* **58**, 1127–35 (2014).
 140. Draper, M. P. *et al.* Mechanism of Action of the Novel Aminomethylcycline Antibiotic Omadacycline. *Antimicrob. Agents Chemother.* **58**, 1279–1283 (2013).
 141. Sutcliffe, J. A., O'Brien, W., Fyfe, C. & Grossman, T. H. Antibacterial activity of eravacycline (TP-434), a novel fluorocycline, against hospital and community pathogens. *Antimicrob. Agents Chemother.* **57**, 5548–58 (2013).
 142. Tetrphase Pharmaceuticals, I. Efficacy and Safety Study of Eravacycline Compared With Ertapenem in Complicated Intra-abdominal Infections. *ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01844856.* (Accessed: 25th May 2016)
 143. Tetrphase Pharmaceuticals, I. Efficacy and Safety Study of Eravacycline Compared With Levofloxacin in Complicated Urinary Tract Infections. *ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01978938?term=eravacycline&rank=6.* (Accessed: 25th May 2016)
 144. Tetrphase Pharmaceuticals, I. Safety and Pharmacokinetic (PK) Study to Assess Bronchopulmonary Disposition of IV Eravacycline (TP-434) in Healthy Men and Women. *ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01989949?term=eravacycline&rank=4.* (Accessed: 26th May 2016)
 145. Landman, D. *et al.* In vitro activity of the siderophore monosulfactam BAL30072 against contemporary Gram-negative pathogens from New York City, including multidrug-resistant isolates. *Int. J. Antimicrob. Agents* **43**, 527–32 (2014).
 146. Page, M. G. P., Dantier, C. & Desarbre, E. In Vitro Properties of BAL30072, a Novel Siderophore Sulfactam with Activity against Multiresistant Gram-Negative Bacilli. *Antimicrob. Agents Chemother.* **54**, 2291–2302 (2010).
 147. Basilea. Phase I multiple ascending dose trial of BAL 30072 in healthy volunteers. *Adis Insight* Available at: <http://adisinsight.springer.com/trials/700225669>. (Accessed: 20th May 2016)
 148. Lim, L., Sutton, E. & Brown, J. Ceftaroline: A new broad-spectrum cephalosporin. *American Journal of Health-System Pharmacy* **68**, 491–498 (2011).
 149. Saravolatz, L. D., Stein, G. E. & Johnson, L. B. Ceftaroline: A novel cephalosporin with activity

- against methicillin-resistant staphylococcus aureus. *Clin. Infect. Dis.* **52**, 1156–1163 (2011).
150. Laudano, J. B. Ceftaroline fosamil: a new broad-spectrum cephalosporin. *J. Antimicrob. Chemother.* **66 Suppl 3**, iii11-8 (2011).
 151. Ghamrawi, R. J., Neuner, E. & Rehm, S. J. Ceftaroline fosamil: A super-cephalosporin? *Cleve. Clin. J. Med.* **82**, 437–44 (2015).
 152. La, A. D. E. *Synthèse d'avis de la commission de transparence: ZINFORO (ceftaroline), céphalosporine par voie.* (2013).
 153. AstraZeneca. Safety, Tolerability and Efficacy of Ceftaroline in Paediatrics With Late-Onset Sepsis. *ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000* Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02424734?term=ceftaroline+sepsis&rank=1>. (Accessed: 16th January 2017)
 154. Hecker, S. J. *et al.* Discovery of a Cyclic Boronic Acid β -Lactamase Inhibitor (RPX7009) with Utility vs Class A Serine Carbapenemases. *J. Med. Chem.* **58**, 3682–92 (2015).
 155. Lapuebla, A. *et al.* Activity of meropenem combined with RPX7009, a novel β -lactamase inhibitor, against Gram-negative clinical isolates in New York City. *Antimicrob. Agents Chemother.* **59**, AAC.00843-15 (2015).
 156. Rempex Pharmaceuticals. The Safety and Pharmacokinetics of Carbavance™ (RPX2014/RPX7009) in Subjects With Renal Insufficiency. *ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000* Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02020434>. (Accessed: 1st May 2016)
 157. Champoux, J. J. DNA topoisomerases: structure, function, and mechanism. *Annu. Rev. Biochem.* **70**, 369–413 (2001).
 158. Horowitz, D. S. & Wang, J. C. Mapping the active site tyrosine of Escherichia coli DNA gyrase. *J. Biol. Chem.* **262**, 5339–5344 (1987).
 159. Ross, J. E., Scangarella-Oman, N. E., Flamm, R. K. & Jones, R. N. Determination of disk diffusion and MIC quality control guidelines for GSK2140944, a novel bacterial type II topoisomerase inhibitor antimicrobial agent. *J. Clin. Microbiol.* **52**, 2629–32 (2014).
 160. Bax, B. D. *et al.* Type IIA topoisomerase inhibition by a new class of antibacterial agents. *Nature* **466**, 935–940 (2010).
 161. Bulik, C. C. *et al.* Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Evaluation of Gepotidacin Against Gram-Positive Organisms Using Data From Murine Infection Models. *Antimicrob. Agents Chemother.* AAC.00115-16 (2016). doi:10.1128/AAC.00115-16
 162. GlaxoSmithKline. No TitleA Phase II, Randomized, Two-Part, Multicenter, Dose-Ranging Study in Adult Subjects Evaluating the Safety, Tolerability, and Efficacy of GSK2140944 in the Treatment of Subjects With Suspected or Confirmed Gram-Positive Acute Bacterial Skin and Skin. *Adis Insight* Available at: <http://adisinsight.springer.com/trials/700240804>. (Accessed: 15th May 2016)
 163. Ltd., D. W. P. C. A Study to Evaluate Efficacy and Safety Profile of Zabofloxacin Tablet 400mg and Moxifloxacin Tablet 400mg. *ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000* Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01658020>. (Accessed: 25th March 2016)

164. Rhee, C. K. *et al.* Zabofloxacin versus moxifloxacin in patients with COPD exacerbation: a multicenter, double-blind, double-dummy, randomized, controlled, Phase III, non-inferiority trial. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2265 (2015). doi:10.2147/COPD.S90948
165. Kwon, A.-R. *et al.* In vitro and in vivo activities of DW-224a, a novel fluoroquinolone antibiotic agent. *J. Antimicrob. Chemother.* **58**, 684–8 (2006).
166. Poole, R. M. Nemonoxacin: first global approval. *Drugs* **74**, 1445–1453 (2014).
167. TaiGen Biotechnology Co., L. Safety and Efficacy Study of TG-873870 (Nemonoxacin) in Diabetic Foot Infections. *ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000* Available at: [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00685698?term=nemonoxacin&rank=3&submit_fld_opt](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00685698?term=nemonoxacin&rank=3&submit_fld_opt=) =. (Accessed: 2nd April 2016)
168. TaiGen Biotechnology Co., L. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral Administration With Nemonoxacin and Levofloxacin in Patients With CAP. *ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000* Available at: [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01529476?term=nemonoxacin&rank=9&submit_fld_opt](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01529476?term=nemonoxacin&rank=9&submit_fld_opt=) =. (Accessed: 3rd April 2016)
169. Qin, X. & Huang, H. Review of nemonoxacin with special focus on clinical development. *Drug Des. Devel. Ther.* **8**, 765–74 (2014).
170. Chen, Y.-H., Liu, C.-Y., Lu, J.-J., King, C.-H. R. & Hsueh, P.-R. In vitro activity of nemonoxacin (TG-873870), a novel non-fluorinated quinolone, against clinical isolates of *Staphylococcus aureus*, enterococci and *Streptococcus pneumoniae* with various resistance phenotypes in Taiwan. *J. Antimicrob. Chemother.* **64**, 1226–9 (2009).
171. Furiex Pharmaceuticals. Acorafloxacin. *AdisInsight* Available at: <http://adisinsight.springer.com/drugs/800032241>. (Accessed: 1st December 2016)
172. Kocsis, B. *et al.* Chemical structure and pharmacokinetics of novel quinolone agents represented by avarofloxacin, delafloxacin, finafloxacin, zabofloxacin and nemonoxacin. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* **15**, 34 (2016).
173. Bassetti, M., Della Siega, P., Pecori, D., Scarparo, C. & Righi, E. Delafloxacin for the treatment of respiratory and skin infections. *Expert Opin. Investig. Drugs* **24**, 433–442 (2015).
174. Hoover, R. *et al.* Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic Properties of Intravenous Delafloxacin after Single and Multiple Doses in Healthy Volunteers. *Clin. Ther.* **38**, 53–65 (2016).
175. Bassetti, M., Della Siega, P., Pecori, D., Scarparo, C. & Righi, E. Delafloxacin for the treatment of respiratory and skin infections. *Expert Opin Investig Drugs* **24**, 433–442 (2015).
176. Melinta Therapeutics, I. Study to Compare Delafloxacin to Moxifloxacin for the Treatment of Adults With Community-acquired Bacterial Pneumonia. *ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000* Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02679573?term=delafloxacin&rank=3>. (Accessed: 2nd February 2016)
177. Melinta Therapeutics, I. Delafloxacin Versus Vancomycin and Aztreonam for the Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections. *ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000* Available at:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01811732?term=delafloxacin&rank=6>. (Accessed: 2nd February 2016)
178. O'Riordan, W. *et al.* A randomized phase 2 study comparing two doses of delafloxacin with tigecycline in adults with complicated skin and skin-structure infections. *Int. J. Infect. Dis.* **30**, e67–e73 (2015).
 179. Melinta Therapeutics, I. Comparison of Delafloxacin Versus Ceftriaxone for the Treatment of Uncomplicated Gonorrhoea. *ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02015637?term=delafloxacin&rank=4*. (Accessed: 2nd February 2016)
 180. Patel, H. *et al.* Human pharmacokinetics and safety profile of finafloxacin, a new fluoroquinolone antibiotic, in healthy volunteers. *Antimicrob. Agents Chemother.* **55**, 4386–4393 (2011).
 181. MerLion Pharmaceuticals GmbH. Phase III trial of topical finafloxacin for the treatment of otitis externa. - AdisInsight. *AdisInsight Available at: http://adisinsight.springer.com/trials/700223649*. (Accessed: 4th December 2016)
 182. MerLion Pharmaceuticals GmbH. Efficacy and Safety Study of Finafloxacin Used in Helicobacter Pylori Infected Patients. *ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00723502?term=finafloxacin&rank=5*. (Accessed: 15th December 2016)
 183. MerLion Pharmaceuticals GmbH. Finafloxacin for the Treatment of cUTI and/or Acute Pyelonephritis. *ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01928433?term=finafloxacin&rank=7*. (Accessed: 17th January 2017)
 184. Pichichero, M. E. *et al.* Safety and efficacy of gatifloxacin therapy for children with recurrent acute otitis media (AOM) and/or AOM treatment failure. *Clin. Infect. Dis.* **41**, 470–8 (2005).
 185. Kimishima, K. *et al.* Effects of gatifloxacin content in gatifloxacin-loaded PLGA and β -tricalcium phosphate composites on efficacy in treating osteomyelitis. *Odontology* **104**, 105–113 (2016).
 186. US Food & drug administration. Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers - Gatifloxacin (marketed as Tequin) Information. *Postmarket Drug Saf. Inf. Patients Provid.*
 187. Straus, S. K. & Hancock, R. E. W. Mode of action of the new antibiotic for Gram-positive pathogens daptomycin: comparison with cationic antimicrobial peptides and lipopeptides. *Biochim. Biophys. Acta* **1758**, 1215–23 (2006).
 188. Yin, N. *et al.* Structure-Activity Relationship Studies of a Series of Semisynthetic Lipopeptides Leading to the Discovery of Surotomylin, a Novel Cyclic Lipopeptide Being Developed for the Treatment of Clostridium difficile-Associated Diarrhea. *J. Med. Chem.* **58**, 5137–42 (2015).
 189. Reigadas, E. *et al.* In vitro activity of surotomylin against contemporary clinical isolates of toxigenic Clostridium difficile strains obtained in Spain. *J. Antimicrob. Chemother.* **70**, 2311–5 (2015).
 190. Cubist Pharmaceuticals LLC. Study of CB-183,315 in Patients With Clostridium Difficile Associated Diarrhea. *ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000*

Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01597505?term=surotomycin&rank=4>. (Accessed: 30th June 2016)

191. Mascio, C. T. M., Chesnel, L., Thorne, G. & Silverman, J. A. Surotomycin Demonstrates Low In Vitro Frequency of Resistance and Rapid Bactericidal Activity in *Clostridium difficile*, *Enterococcus faecalis*, and *Enterococcus faecium*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **58**, 3976–3982 (2014).
192. Bermudez, L. E. *et al.* EDP-420, a bicyclolide (bridged bicyclic macrolide), is active against *Mycobacterium avium*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **51**, 1666–70 (2007).
193. Enanta Pharmaceuticals. Evaluation of the Safety and Pharmacokinetics of a Single Oral Dose of EDP-788. *ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000* Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01999725?term=edp+788&rank=1>. (Accessed: 30th June 2016)
194. Dan Kahne, *,†, Catherine Leimkuhler, †, Wei Lu, ‡ and Christopher Walsh*, ‡. Glycopeptide and Lipoglycopeptide Antibiotics. (2005). doi:10.1021/CR030103A
195. Jafari Saraf, L. & Wilson, S. E. Telavancin, a new lipoglycopeptide antimicrobial, in complicated skin and soft tissue infections. *Infect. Drug Resist.* **4**, 87–95 (2011).
196. Hegde, S. S. *et al.* Pharmacodynamics of telavancin (TD-6424), a novel bactericidal agent, against gram-positive bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* **48**, 3043–3050 (2004).
197. Leonard, S. N., Supple, M. E., Gandhi, R. G. & Patel, M. D. Comparative activities of telavancin combined with nafcillin, imipenem, and gentamicin against staphylococcus aureus. *Antimicrob. Agents Chemother.* **57**, 2678–2683 (2013).
198. US Food & drug administration. Press Announcements - FDA approves Vibativ for hospitalized patients with bacterial pneumonia. *Press Announc.*
199. Masterton, R. *et al.* The clinical positioning of telavancin in Europe. *International Journal of Antimicrobial Agents* **45**, 213–220 (2015).
200. Montecalvo, M. A. Ramoplanin: a novel antimicrobial agent with the potential to prevent vancomycin-resistant enterococcal infection in high-risk patients. *J. Antimicrob. Chemother.* **51 Suppl 3**, iii31-5 (2003).
201. Freeman, J., Baines, S. D., Jabes, D. & Wilcox, M. H. Comparison of the efficacy of ramoplanin and vancomycin in both in vitro and in vivo models of clindamycin-induced *Clostridium difficile* infection. *J. Antimicrob. Chemother.* **56**, 717–25 (2005).
202. Chen, A. Y., Zervos, M. J. & Vazquez, J. A. Dalbavancin: a novel antimicrobial. *Int. J. Clin. Pract.* **61**, 853–63 (2007).
203. Scheinfeld, N. Dalbavancin: A review. *Drugs of Today* **43**, 305–316 (2007).
204. Lin, S. W., Carver, P. L. & DePestel, D. D. Dalbavancin: A new option for the treatment of gram-positive infections. *Annals of Pharmacotherapy* **40**, 449–460 (2006).
205. US Food & Drug Administration. Press Announcements - FDA approves Dalvance to treat skin infections. *Press Announc.*
206. Durata Therapeutics Inc., an affiliate of A. plc. Study on the Safety and Efficacy of Dalbavancin Versus Active Comparator in Adult Subjects With Osteomyelitis. *ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000* Available at:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02685033?term=dalbavancin&rank=6>. (Accessed: 15th February 2016)
207. Durata Therapeutics Inc., an affiliate of A. plc. Study Of Dalbavancin Drug Levels Achieved In Hospitalized Adolescents Who Are Receiving Antibiotic Therapy For Bacterial Infections. *Clinical Therapeutics* Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00678106?term=dalbavancin&rank=7>. (Accessed: 2nd February 2016)
 208. Allen, N. E. & Nicas, T. I. Mechanism of action of oritavancin and related glycopeptide antibiotics. *FEMS Microbiology Reviews* **26**, 511–532 (2003).
 209. Zhanel, G. G., Schweizer, F. & Karlowsky, J. A. Oritavancin: mechanism of action. *Clin. Infect. Dis.* **54 Suppl 3**, S214-9 (2012).
 210. Belley, A. *et al.* Oritavancin kills stationary-phase and biofilm *Staphylococcus aureus* cells in vitro. *Antimicrob. Agents Chemother.* **53**, 918–925 (2009).
 211. Haute Autorité de Santé. ORBACTIV (oritavancine), antibiotique de la classe des glycopeptides. *Avis sur les médicaments- Synthèse d'avis fiches bon usage*
 212. The Medicines Company. Open-Label, Dose-Finding, Pharmacokinetics, Safety and Tolerability Study of Oritavancin in Pediatric Patients With Suspected or Confirmed Bacterial Infections. *ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000* Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02134301?term=oritavancin&rank=5>. (Accessed: 12th November 2016)
 213. Mendes, R. E. *et al.* In vitro activity of lefamulin tested against *Streptococcus pneumoniae* with defined serotypes, including multidrug-resistant isolates causing lower respiratory tract infections in the United States. *Antimicrob. Agents Chemother.* **60**, 4407–4411 (2016).
 214. Waites, K. B. *et al.* In Vitro Activity of Lefamulin and Other Antimicrobial Agents Against Macrolide-Susceptible and Macrolide-Resistant *Mycoplasma pneumoniae* from the United States, Europe, and China. *Antimicrob. Agents Chemother.* (2016). doi:10.1128/AAC.02008-16
 215. Nabriva Therapeutics AG. Study to Compare Lefamulin to Moxifloxacin for the Treatment of Adults With Pneumonia - Full Text View - ClinicalTrials.gov. *ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000* Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02813694?term=lefamulin&rank=2>. (Accessed: 17th January 2017)
 216. Prince, W. T. *et al.* Phase II clinical study of BC-3781, a pleuromutilin antibiotic, in treatment of patients with acute bacterial skin and skin structure infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* **57**, 2087–94 (2013).
 217. Nabriva Therapeutics AG. Study to Compare Lefamulin to Moxifloxacin for the Treatment of Adults With Pneumonia. *ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000* (2000).
 218. Lu, H. & Tonge, P. J. Inhibitors of FabI, an enzyme drug target in the bacterial fatty acid biosynthesis pathway. *Acc. Chem. Res.* **41**, 11–20 (2008).
 219. Flamm, R. K., Rhomberg, P. R., Kaplan, N., Jones, R. N. & Farrell, D. J. Activity of Debio1452, a FabI inhibitor with potent activity against *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative

- Staphylococcus spp., including multidrug-resistant strains. *Antimicrob. Agents Chemother.* **59**, 2583–7 (2015).
220. Debiopharm International SA. Debiopharm International SA initiates clinical phase II study evaluating Debio 1450 in Staphylococcal skin infections. *Communiqué de presse* Available at: <https://www.debiopharm.com/medias/press-release/item/3548-debiopharm-international-sa-initiates-clinical-phase-ii-study-evaluating-debio-1450-in-staphylococcal-skin-infections.html>. (Accessed: 4th April 2016)
 221. Debiopharm International SA. Debiopharm Group™ annonce des progrès dans l'étude de phase 1 à dose unique et à doses multiples croissantes du Debio 1450, son puissant agent anti-infectieux qui agit contre les staphylocoques. *Communiqué de presse* Available at: <https://www.debiopharm.com/medias/press-release/item/3489-debiopharm-group-announces-progress-in-phase-i-single-and-multiple-ascending-dose-study-of-debio-1450-its-potent-anti-staphylococcal-agent.html>. (Accessed: 4th April 2016)
 222. Debiopharm International SA. Drug Penetration Into Bone After Repeated Oral Administration of Debio 1450 to Patients Undergoing Hip Replacement Surgery. *ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000* Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02726438?term=debio+1452&rank=1>. (Accessed: 16th April 2016)
 223. Vuagniaux, G. The Staphylococcal-specific Antibiotic Debio 1450 Minimizes Disturbance to the Gut Microbiota in Mice. (2016).
 224. Yum, J. H. *et al.* In vitro activities of CG400549, a novel FabI inhibitor, against recently isolated clinical staphylococcal strains in Korea. *Antimicrob. Agents Chemother.* **51**, 2591–3 (2007).
 225. CrystalGenomics, I. Phase 2a Study of CG400549 for the Treatment of cABSSSI Caused by Methicillin-resistant Staphylococcus Aureus - Full Text View - ClinicalTrials.gov. *ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000* Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01593761?term=cg+400549&rank=1>. (Accessed: 27th February 2016)
 226. Hancock, R. E. W. & Sahl, H. G. Antimicrobial and host-defense peptides as new anti-infective therapeutic strategies. *Nat. Biotechnol.* **24**, 1551–7 (2006).
 227. Diamond, G., Beckloff, N., Weinberg, A. & Kisich, K. O. The roles of antimicrobial peptides in innate host defense. *Curr. Pharm. Des.* **15**, 2377–92 (2009).
 228. Cellceutix Corporation. Efficacy and Safety Study of Brilacidin to Treat Serious Skin Infections. *ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000* Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02052388>. (Accessed: 17th January 2017)
 229. Kowalski, R. P., Romanowski, E. G., Yates, K. A. & Mah, F. S. An Independent Evaluation of a Novel Peptide Mimetic, Brilacidin (PMX30063), for Ocular Anti-Infective. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* **32**, 23–27 (2016).
 230. Mensa, B., Howell, G. L., Scott, R. & DeGrado, W. F. Comparative mechanistic studies of brilacidin, daptomycin, and the antimicrobial peptide LL16. *Antimicrob. Agents Chemother.* **58**, 5136–45 (2014).
 231. Huband, M. D. *et al.* In vitro antibacterial activity of AZD0914, a new spiropyrimidinetrione DNA gyrase/topoisomerase inhibitor with potent activity against Gram-positive, fastidious Gram-

- Negative, and atypical bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* **59**, 467–74 (2015).
232. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). Randomized, Open-label Phase 2 Study of Oral AZD0914 in the Treatment of Gonorrhoea. *ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000* Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02257918?term=zoliflodacin&rank=1>. (Accessed: 2nd September 2016)
233. Alm, R. A. *et al.* Characterization of the novel DNA gyrase inhibitor AZD0914: low resistance potential and lack of cross-resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **59**, 1478–86 (2015).
234. Srinivas, N. *et al.* Peptidomimetic antibiotics target outer-membrane biogenesis in *Pseudomonas aeruginosa*. *Science* **327**, 1010–3 (2010).
235. Polyphor Ltd. Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of POL7080 in Patients With Ventilator Associated *Pseudomonas Aeruginosa* Pneumonia. *ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000* Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02096328?term=pol+7080&rank=1>. (Accessed: 17th January 2017)
236. Ling, L. L. *et al.* A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance. *Nature* **517**, 455–459 (2015).
237. Mygind, P. H. *et al.* Plectasin is a peptide antibiotic with therapeutic potential from a saprophytic fungus. *Nature* **437**, 975–980 (2005).
238. Novozymes. Novozymes and sanofi-aventis announce collaboration for an innovative antibiotic. *Communiqué de presse* Available at: <http://www.novozymes.com/en/news/news-archive/2008/12/45183>. (Accessed: 17th January 2017)
239. Schneider, T. *et al.* Plectasin, a fungal defensin, targets the bacterial cell wall precursor Lipid II. *Science* **328**, 1168–1172 (2010).

Table des illustrations

Figure 1: Pourcentage des DDD par classe d'antibiotiques.....	9
Figure 2: Etat des lieux de la présence de CRE (Resistance of Enterococcus to Carbapenems,, Center for disease dynamics, Economics & policy (cddep.ord)).....	22
Figure 3: Nombre de décès & infections aux USA par pathologie.....	29
Figure 4: Incidence de la résistance aux pénicillines et autres antibiotiques parmi 628 isolats de Streptococcus pneumoniae en France.....	32
Figure 5: Acide N-acétylmuramique et N-Acétylglucosamine (Source : PubChem).....	33
Figure 6: Structure commune des pénicillines (Source : PubChem).....	34
Figure 7: Structure commune des céphalosporines.....	35
Figure 8: PBP-2x présente dans Streptococcus pneumoniae (en jaune : la mutation T338 empêchant la fixation des β -lactamines).....	37
Figure 9: Mécanisme de résistance du complexe MexEF-OprN.....	39
Figure 10: Structure commune des tétracyclines ⁶⁵	42
Figure 11: Transformation moléculaire de l'oxytétracycline par l'enzyme Tet(x), apparition d'une cyclisation ⁶⁹	44
Figure 12: Structure de base des quinolones (avec les différents changements possibles) ⁷⁸	47
Figure 13: Etat actuel des recherches sur des nouvelles thérapies antibiotiques (concernant les médicaments étudiés dans cette thèse).....	54
Figure 14: Structure chimique de la Solithromycine.....	56
Figure 15: Structure chimique de la Fidaxomicine.....	57
Figure 16: Structure chimique de MRX-1.....	59
Figure 17: Structure chimique du Tedizolide.....	60
Figure 18: Structure chimique du Cadazolide.....	61
Figure 19: Structure chimique du Radezolide.....	62
Figure 20: Structure chimique de LCB01-0371.....	63
Figure 21: Structure chimique de l'Omadacycline.....	65
Figure 22: Structure chimique de l'Eravacycline.....	66
Figure 23: Structure chimique de BAL 30072.....	67
Figure 24: Structure chimique de la Ceftaroline.....	68
Figure 25: Structure chimique de RPX7009.....	70
Figure 26: Structure chimique de la Gepotidacin.....	71
Figure 27: Structure chimique de la Zabofloxacin.....	72
Figure 28: Structure chimique de la Nemonoxacine.....	73
Figure 29: Structure chimique de l'Avarofloxacin.....	74
Figure 30: Structure chimique de la Delafloxacin.....	75
Figure 31: Structure chimique de la Finafloxacin.....	76
Figure 32: Structure chimique de la Gatifloxacin.....	77

Figure 33: Structure chimique de la Daptomycine	78
Figure 34: Structure chimique de la Surotomycine	79
Figure 35: Structure chimique de la Telavancine	81
Figure 36: Structure chimique de la Ramoplanine	82
Figure 37: Structure chimique de la Dalbavancine.....	83
Figure 38: Structure chimique de l'Oritavancine	85
Figure 39: Structure chimique de la Lefamuline	86
Figure 40: Structure chimique de Debio-1452.....	87
Figure 41: Structure chimique de Debio 1450.....	88
Figure 42: Structure chimique de CG400549	89
Figure 43: Structure chimique de la Brilacidine.....	90
Figure 44: Structure chimique de AZD0914	91
Figure 45: Structure chimique de POL-7080	92
Figure 46: Structure chimique de Teixobactin	93
Figure 47: Structure de la Plectasine.....	94

Annotation :

^a ESAC : Réseau européen de systèmes de surveillance nationaux, fournissant des données de référence européennes sur la consommation d'antimicrobiens.

^b DDD ou Defined Daily Doses : Mesure statistique permettant d'estimer la consommation de médicaments et est définie par l'OMS tel que « la moyenne supposée de la dose d'entretien par jour pour un médicament utilisé pour sa principale indication chez les adultes »

^d WHONET : Logiciel mis au point par l'OMS afin de permettre l'accès aux données concernant la résistance bactérienne, et permettre une collecte d'information concernant l'utilisation des antibiotiques

^e AFSSAPS : Ancien nom de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) qui est un établissement public français permettant d'évaluer les risques sanitaires de produits de santé.

^f CDC (Centers for Disease Control and Prevention) : Agence gouvernementale américaine assurant la protection de la santé publique, mais également la prévention et le contrôle des maladies.

^g EBSL : Extended-spectrum β -lactamase

^h SARM ou Staphylococcus Aureus Résistant à la Méricilline

ⁱ KPC ou Klebsiella pneumoniae Carbapenemase : Catégorie de bactérie produisant des carbapénèmases avec un haut degré de résistance

RESUME en français

Parmi les classes de médicaments les plus utilisées, les antibiotiques représentent le paradoxe entre une nécessité absolue dans nos systèmes de santé et un désintéressement de la part de nos industries. Les résistances représentent une dépense élevée pour les systèmes de santé, mais également une menace importante pour la santé publique. Des nouvelles thérapeutiques sont nécessaires pour contrer l'augmentation de ces résistances. Dans ce but, les industries essaient d'approfondir les capacités des classes thérapeutiques déjà connues, mais également de trouver des médicaments agissant par une nouvelle approche. Des inhibiteurs de métabolismes, aux protéines mimant celles du corps humain, en passant par des modifications de molécules existantes, de nombreuses approches sont porteuses d'espoir. Les gouvernements s'adaptent également à la résistance bactérienne en facilitant à la fois le développement de médicament, mais aussi le contrôle de leurs usages. La résistance bactérienne apparait comme un nouveau défi du XXI^{ème} siècle qui nécessite une prise de conscience de son ampleur, une meilleure réactivité de nos industries, et un meilleur usage dans nos systèmes de santé.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : Pharmacologie, Bactériologie

MOTS-CLES : Antibiotiques, Antibiorésistance, Pharmacologie, Epidémiologie

Directeur de thèse (Nom et Prénom): Bergé Mathieu