

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 14 octobre 2022
Par Mme Nina COMPAGNE**

**Nouveaux outils pharmacologiques pour lutter contre
l'antibiorésistance**

Membres du jury :

Président : Nicolas Willand, PU, Faculté de Pharmacie, Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Directeur, conseiller de thèse : Marion Flipo, MCU, Faculté de Pharmacie, Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Assesseurs :

Nicolas Blondiaux, MCU-PH, Faculté de Pharmacie, Centre Hospitalier de Tourcoing
Margaux Mensier, Docteur en Pharmacie, Pharmacie du Manoir, Halluin

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Christel BEAUCOURT
Olivier COLOT
Kathleen O'CONNOR
Jérôme FONCEL
Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen
Vice-Doyen Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoires-Partenariats
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen International et Communication
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Guillaume PENEL
Éric BOULANGER
Damien CUNY
Sébastien D'HARANCY
Hervé HUBERT
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Claire PINÇON
Vincent SOBANSKI
Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
Assesseur aux Ressources et Personnels
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté
Responsable des Services
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE
Benjamin BERTIN
Stéphanie DELBAERE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85

M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82

Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85

Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87

M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87

Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

Au Professeur Nicolas Willand,

Merci d'avoir accepté de présider mon jury de thèse. Merci également de m'avoir suivie pendant toutes ces années de pharmacie. Merci de m'avoir fait découvrir et aimer la chimie organique depuis la première année et de m'avoir accueillie dans ton équipe pour mon premier stage en recherche.

Au Docteur Marion Flipo,

Qui de mieux que ma Directrice de thèse de Sciences pour diriger aussi ma thèse de Pharmacie ? Merci de m'avoir suivie dans cette aventure, je ne me voyais pas demander à quelqu'un d'autre que toi. Merci de m'avoir entraînée vers la bactériologie et les anti-infectieux ... ce n'était pas évident mais j'ai adoré (re)découvrir ce domaine.

Au Docteur Nicolas Blondiaux,

Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté de relire ce manuscrit et de juger mon travail. Merci de l'honneur que vous me faites de participer à mon jury de thèse.

Au Docteur Margaux Mensier,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci de m'avoir formée dès mes premiers stages en officine. Ce n'est peut-être pas la voie que j'ai choisie, mais j'ai beaucoup appris à tes côtés et j'en garderai toujours un bon souvenir.

A Baptiste et Hugues,

Merci de m'avoir transmis votre passion de la chimie médicinale et de la recherche lors de mon premier stage dans l'unité U1177. J'ai choisi pharmacie pour faire de la recherche mais c'est en partie grâce à vous que je me suis particulièrement orientée vers la chimie médicinale tout au long de mes études.

A la team EFFORT,

Anaïs, ma chère collègue, merci de m'avoir soutenue et motivée pendant bientôt 2 ans ... merci pour nos pauses bavardages entre deux manip ratées ou entre deux paragraphes à rédiger.

Virginie, tu es arrivée plus récemment mais j'ai hâte de passer cette prochaine année avec toi !

A toute l'équipe AIDD,

Nicolas, Marion, Baptiste, Kévin, Anaïs, Aurore, Alessia, Maryline, Olivier, Léo, Alice, Clément, Bruna, Francesca, Salia, Mathieu, Virginie : vous m'avez permis de terminer mes études de pharmacie en beauté.

A tous mes copains de la corpo, au Bureau de l'Olympe et tous les autres,

J'ai adoré m'investir dans la vie de la faculté à vos côtés. C'était top de découvrir le monde étudiant et associatif avec vous, quelle expérience inoubliable !

Au « Bureau des plaintes »,

Camille (dite Camcam), Raphaël (dit Raph) et Robin (dit Robichouchou) : Attention au coup de vieux imminent ... ça fait maintenant 7 ans qu'on se connaît ! J'ai la chance d'avoir fait mes études à vos côtés et de vous compter encore parmi mes amis les plus proches.

A mes parents et ma famille,

Merci à ma famille qui a toujours cru en moi. Un merci particulier à Papa et Maman, ça y est j'ai réussi, j'ai tout écrit, j'espère que vous êtes fiers de moi !

A Kévin,

Merci pour tous tes conseils avisés lors de ma rédaction. Tu es la plus belle surprise de ma fin d'études de pharma, « la cerise sur le pompon ».

Table des matières

Remerciements	12
Table des figures.....	16
Liste des abréviations	20
Introduction générale.....	22
I) Les bactéries	24
1. L'enveloppe	24
1.1. Coloration de Gram	24
1.2. Structure générale des membranes plasmiques.....	26
1.3. Structure générale et synthèse du peptidoglycane	27
2. ADN et réplication	28
3. Synthèse des protéines	29
3.1. Transcription.....	29
3.2. Traduction	30
II) L'arsenal thérapeutique disponible.....	32
1. Historique	32
2. Antibiotiques ciblant l'enveloppe bactérienne	33
2.1. Inhibition de la synthèse du peptidoglycane	33
2.2. Désorganisation de la membrane plasmique.....	42
3. Antibiotiques interférant avec la réplication de l'ADN bactérien	44
3.1. Inhibition des topoisomérases bactériennes : quinolones et fluoroquinolones.....	45
3.2. Détérioration de l'ADN : nitro-imidazolés.....	46
3.3. Perturbateurs du métabolisme de l'acide folique : sulfamides antibactériens	48
4. Antibiotiques interférant avec la synthèse des protéines	50
4.1. Fidaxomicine.....	50
4.2. Ansamycines	50
4.3. Oxazolidinones	51
4.4. Les aminosides.....	52
4.5. Tétracyclines.....	54
4.6. Phénicolés.....	55
4.7. Acide fusidique	56
4.8. Les macrolides	57
III) L'antibiorésistance	59
1. Mécanismes de résistance d'une bactérie	59
1.1. Résistance innée et acquise	59
1.2. Modification et protection de la cible	61

1.3. Inactivation chimique de l'antibiotique	62
1.4. Pompes d'efflux.....	65
1.5. Diminution de la perméabilité membranaire.....	67
2. La montée des bactéries multirésistantes	68
IV) Molécules antibiotiques mises sur le marché après 2015 ou actuellement en phase clinique	71
1. Nouveaux antibiotiques de classes thérapeutiques existantes	71
1.1. Nouvelles β -lactamines	71
1.2. Nouvelles polymyxines.....	74
1.3. Nouvelles fluoroquinolones	76
1.4. Nouveaux aminosides	77
1.5. Nouvelles tétracyclines.....	78
2. Antibiotiques possédant une nouvelle cible ou un nouveau mode d'action.....	80
3. Molécules repositionnées	83
V) Adjuvants aux antibiotiques.....	86
1. Les inhibiteurs de β -lactamases	86
1.1. Les inhibiteurs de β -lactamases déjà utilisés en clinique.....	86
1.2. Les inhibiteurs de β -lactamases en développement clinique	90
2. Perméabilisants	92
3. Inhibiteurs de pompes d'efflux	93
Conclusion générale	98
Bibliographie.....	100

Table des figures

Figure 1 : a) Représentation schématique de l’enveloppe des bactéries à Gram positif, b) Représentation schématique de l’enveloppe des bactéries à Gram négatif (LPS : lipopolysaccharide) ; réalisé avec Biorender.	25
Figure 2 : Exemples de colorations de Gram, a) <i>Bacillus subtilis</i> , Gram positif, b) <i>Escherichia coli</i> , Gram négatif. ¹	25
Figure 3 : Structure schématique du lipopolysaccharide (réalisée avec Biorender).....	27
Figure 4 : Biosynthèse du peptidoglycane et cibles de différents antibiotiques en rouge (schéma réalisé avec Biorender).....	28
Figure 5 : Initiation de la traduction bactérienne (réalisé avec Biorender).	30
Figure 6 : Etape d’élargissement de la traduction bactérienne (réalisé avec Biorender).	31
Figure 7 : Terminaison de la traduction bactérienne (réalisé avec Biorender).....	31
Figure 8 : Représentation des différentes familles d’antibiotiques classées par mode d’action.	33
Figure 9 : Comparaison du dipeptide D-Ala-D-Ala et de la structure des pénicillines.	34
Figure 10 : Attaque nucléophile du résidu sérine d’une PBP sur le carbonyle du cycle β-lactame d’une pénicilline.	34
Figure 11 : Structures de la pénicilline G et de la pénicilline V.	36
Figure 12 : Mécanisme de l’inactivation de la pénicilline G en milieu acide.....	36
Figure 13 : Structure de la méticilline.	36
Figure 14 : Exemples de structures de pénicillines (les groupements caractéristiques sont représentés en orange).	37
Figure 15 : Structures de différentes céphalosporines. Le groupement oxime éther carboxyméthyle permettant d’améliorer l’absorption des antibiotiques est représenté en violet.	38
Figure 16 : Structures de la thiénamycine, de l’imipénem, du méropénem et de l’ertapénem.....	39
Figure 17 : Structure de l’aztréonam.....	39
Figure 18 : Structures des différentes formes de la fosfomycine.	40
Figure 19 : Mécanisme d’inactivation de MurA par la fosfomycine. ⁷	40
Figure 20 : Structure de la vancomycine.	41
Figure 21 : Structure de la daptomycine.	42
Figure 22 : Mécanisme d’action de la daptomycine. ¹¹	43
Figure 23 : Structure de la colistine.....	43
Figure 24 : Structures de l’acide nalidixique et de différentes fluoroquinolones.....	45
Figure 25 : Structure co-cristallographique de la moxifloxacine (en vert) liée au complexe ADN-topoisomérase IV de <i>Acinetobacter baumannii</i> ; a) Détail de la moxifloxacine partiellement intercalée entre les bases de l’ADN aux sites de clivage ; b) Pont entre la moxifloxacine, quatre molécules d’eau (en rouge), un ion Mg ²⁺ (en gris) et la topoisomérase IV. ^{14,15}	46
Figure 26 : Structures du métronidazole et du tinidazole.....	47
Figure 27 : Voie d’activation réductrice du métronidazole.....	48
Figure 28 : Structures de la prodrogue Prontosil (sulfamidochrysoïdine) et du composé actif (4-aminobenzenesulfonamide).....	48
Figure 29 : Structures du sulfaméthoxazole et du sulfaméthizole.....	48
Figure 30 : Voie de l’acide folique chez les bactéries et cibles d’action des sulfamides et du triméthoprime.	49
Figure 31 : Structure de la fidaxomicine.	50
Figure 32 : Structures de la rifampicine et de la rifabutine.....	51
Figure 33 : Structures des deux antibiotiques oxazolidinones autorisés en France.	51

Figure 34 : Structures de deux aminosides naturels, la streptomycine et la gentamicine, et d'un aminoside hémisynthétique, l'amikacine.....	52
Figure 35 : Structures d'une tétracycline naturelle, la chlortétracycline, et d'une tétracycline hémisynthétique, la tigécycline.....	54
Figure 36 : a) Structure co-cristallographique de la tétracycline dans le site accepteur A du ribosome de <i>Thermus thermophilus</i> . b) Représentation schématique des liaisons hydrogènes entre la tétracycline, un ion Mg ²⁺ et le ribosome de <i>Thermus thermophilus</i> . ³¹	54
Figure 37 : Structures du chloramphénicol et du thiamphénicol.....	55
Figure 38 : Structure de l'acide fusidique.....	56
Figure 39 : Structures d'un macrolide naturel, l'érythromycine, et d'un macrolide hémisynthétique, l'azithromycine.....	57
Figure 40 : Structures de deux composés apparentés aux macrolides, la clindamycine et la télithromycine.....	58
Figure 41 : Mécanisme de la conjugaison. ³⁹	60
Figure 42 : Mécanismes de la transformation et de la transduction. ⁴¹	61
Figure 43 : Les différents mécanismes de résistance chez les bactéries. ⁴²	61
Figure 44 : Mécanisme de l'hydrolyse d'une céphalosporine par une sérine β-lactamase (GP : groupement partant).....	63
Figure 45 : Mécanisme de l'hydrolyse d'une céphalosporine par une métallo-β-lactamase.....	64
Figure 46 : Représentation schématique du fonctionnement d'une pompe Tet, adaptée de Li <i>et al.</i> ⁵¹	66
Figure 47 : Représentation schématique du fonctionnement d'une pompe de la famille RND, adaptée de Li <i>et al.</i> ⁵¹	66
Figure 48 : Frise chronologique indiquant la découverte et la mise sur le marché d'une classe d'antibiotiques, ainsi que l'apparition concomitante de résistances, adaptée de Hutchings <i>et al.</i> ⁵⁸ SARM : <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline, ERV : entérocoque résistant à la vancomycine, SARV : <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la vancomycine.....	69
Figure 49 : Structure du céfidérol (le groupement sidérophore est entouré en bleu).....	71
Figure 50 : Structure de GT-1 (le groupement sidérophore est entouré en bleu).....	72
Figure 51 : Structure de LYS228.....	73
Figure 52 : Structures du sulopénem, de la prodrogue sulopénem etzadroxil et du probénécid.....	73
Figure 53 : Structure du benapénem.....	74
Figure 54 : Structure du tebipénem et de la prodrogue tebipénem pivoxil.....	74
Figure 55 : Structure de SPR206.....	75
Figure 56 : Structures de la zabofloxaciné et de la délafloxaciné.....	76
Figure 57 : Structure de la finafloxaciné.....	77
Figure 58 : Structure de la plazomiciné (le cycle déoxystreptaminé est entouré en bleu).....	77
Figure 59 : Structure de l'éravacycliné.....	78
Figure 60 : Structure de TP-6076.....	79
Figure 61 : Structure de KBP-7072.....	79
Figure 62 : Structure de la murépavadiné.....	81
Figure 63 : Structure de la gépotidaciné.....	82
Figure 64 : Structure co-cristallographique de la gépotidaciné (en jauné) avec l'ADN (en vert), et les deux sous-unités GyrA de l'ADN gyrase de <i>Staphylococcus aureus</i> (en gris et bleu clair).....	82
Figure 65 : Structure de la fluorothiazinoné.....	83
Figure 66 : Structure de la rifabutiné.....	84
Figure 67 : Structure de l'apramyciné (le cycle déoxystreptaminé est entouré en bleu).....	84

Figure 68 : Structures des inhibiteurs de β -lactamase disponibles en France. Les centres électrophiles sont entourés en bleu.	86
Figure 69 : Mécanisme supposé de l'inhibition des β -lactamases de classe A par l'acide clavulanique. ^{3,153}	88
Figure 70 : Mécanisme de l'inhibition des β -lactamases par l'avibactam. ⁴⁷	89
Figure 71 : Différentes combinaisons IBL/ β -lactamine en développement clinique. Les IBL de type DBO sont écrits en bleu foncé, ceux dérivés de l'acide boronique sont écrits en bleu clair et ceux présentant un noyau pénème sulfone en violet. ^(a) IBL possédant une activité antibactérienne intrinsèque, ^(b) IBL déjà sur le marché dans une autre combinaison, ^(c) la structure de l'IBL n'a pas été divulguée.	90
Figure 72 : Structures du taniborbactam et de QPX7728 (le site électrophile est entouré en bleu). ..	91
Figure 73 : Structure de SPR741.....	92
Figure 74 : Structure de PA β N.....	93
Figure 75 : Structure du NMP (1-(1-naphtylméthyl)-pipérazine).....	94
Figure 76 : Structure de D13-9001.	94
Figure 77 : Structures de différents composés de la série d'inhibiteurs de pompes d'efflux de Microbiotix.	95
Figure 78 : Structures du 4-isopentyloxy-2-naphthamide et d'un dérivé 2,3-naphthalimide.	95
Figure 79 : Structure du composé BDM88855.	96

Liste des abréviations

A			
ADN	Acide désoxyribonucléique	ANRm	ARN messager
AME	<i>Aminoglycoside modifying enzymes</i>	ARNt	ARN de transfert
AMM	Autorisation de mise sur le marché	ATP	Adénosine triphosphate
ARN	Acide ribonucléique		
B			
BLE	<i>β-lactam enhancer</i>	BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
BLSE	β-lactamase à spectre étendu		
C			
CFU	Unité formant colonie	CRAB	<i>Carbapenem resistant Acinetobacter baumannii</i>
CMI	Concentration minimale inhibitrice		
CxG	Céphalosporine de x ^{ème} génération		
D			
DBO	Diazabicyclooctane	DHP-1	Déhydropeptidase rénale 1
DCI	Dénomination commune internationale		
E			
EGM	Éléments génétiques mobiles	EPI	<i>Efflux pump inhibitor</i>
EMA	<i>European medicines agency</i>	ERV	Entérocoque résistant à la vancomycine
F			
FDA	<i>U.S. food and drug administration</i>		
G			
GTP	Guanosine triphosphate		
I			
IC	Concentration inhibitrice	IT	Intermédiaire tétrahédrique
IM	Intra musculaire	IV	Intra veineux
IMAO	Inhibiteur de la monoamine oxydase		
K			
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae carbapenemase</i>		
L			
LPS	Lipopolysaccharide		
M			
MBL	Métallo-β-lactamase	MFP	<i>Membrane fusion protein</i>
MDR	<i>Multidrug resistant</i>		
N			
NAG	N-acétylglucosamine	NBTI	<i>Novel bacterial topoisomerase inhibitor</i>
NAM	Acide N-acétylmuramique	NDM	<i>New-Delhi metallo-β-lactamase</i>

O			
OMF	<i>Outer membrane factor</i>	OMS	Organisation mondiale de la santé
OMPTA	<i>Outer membrane protein targeting antibiotic</i>		
P			
PABA	Acide para-aminobenzoïque	PEM	<i>Protein epitope mimetic</i>
PBP	<i>Penicillin binding protein</i>	PEP	Phosphoénolpyruvate
R			
RND	<i>Resistance nodulation cell-division</i>		
S			
SBL	Sérine-β-lactamase	SASM	<i>Staphylococcus aureus</i> sensible à la méticilline
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline	SNC	Système nerveux central
SARV	<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la vancomycine		
T			
T3SS	Système de sécrétion bactérien de type 3		
U			
UDP	Uridine diphosphate		
V			
VIM	<i>Verona integron-encoded metallo-β-lactamase</i>		
X			
XDR	<i>Extremely drug resistant</i>		

Introduction générale

De par leur efficacité, les antibiotiques ont été largement administrés durant les 80 dernières années. Cette utilisation massive a, à terme, favorisé la sélection de souches bactériennes résistantes aux antibiotiques connus. Ce phénomène est très inquiétant puisqu'il a été associé à 4.9 millions de morts dans le monde en 2019. C'est pourquoi j'ai décidé de consacrer ce manuscrit à la description des nouveaux outils pharmacologiques pour lutter contre l'antibiorésistance.

Afin de comprendre au mieux le processus d'antibiorésistance et les solutions envisagées, ce manuscrit abordera premièrement le fonctionnement des bactéries et les constituants essentiels de celles-ci. Par la suite, les antibiotiques autorisés actuellement en France seront détaillés selon leur cible. Le phénomène d'antibiorésistance résultant de l'utilisation de ces principes actifs et ses enjeux seront ensuite expliqués. Enfin, des solutions pour lutter contre l'apparition de souches bactériennes multirésistantes seront abordées, par le biais de nouvelles molécules antibiotiques en développement clinique ou récemment autorisées, ainsi que l'utilisation d'adjuvants pour potentialiser l'activité d'antibiotiques déjà connus.

I) Les bactéries

Les bactéries sont des organismes vivants unicellulaires de la classe des procaryotes. Elles sont présentes partout dans notre environnement : sol, eau, air. Certaines vivent également en symbiose avec l'Homme, sur notre peau ou dans notre tube digestif : ce sont des bactéries commensales. Mais si l'équilibre entre la bactérie et l'hôte est rompu, la bactérie peut surpasser le système immunitaire et provoquer une infection. D'autres germes sont quant à eux directement pathogènes. Dans les deux cas, l'infection bactérienne non traitée peut se révéler mortelle.

Comme les cellules eucaryotes, les bactéries sont constituées de plusieurs composants essentiels : une enveloppe, de l'ADN, support de l'information génétique, et différentes protéines permettant le fonctionnement et la survie de la bactérie. Tous ces éléments pourront ainsi être ciblés par des molécules limitant la croissance ou tuant la bactérie, aussi appelées antibiotiques.

Afin de mieux comprendre le mécanisme d'action de ces antibiotiques, le fonctionnement général d'une bactérie sera explicité dans ce premier chapitre. Dans un premier temps, la constitution de l'enveloppe et la synthèse de la paroi seront détaillées. Dans un deuxième temps, les mécanismes de réplication de l'ADN seront abordés. Enfin, les processus de transcription et de traduction menant à la synthèse de protéines seront expliqués.

1. L'enveloppe

L'enveloppe des bactéries joue le rôle de barrière en empêchant les composés toxiques de rentrer et aux composants essentiels au fonctionnement de la bactérie de sortir. Mais c'est avant tout une structure dynamique qui permet à la bactérie de survivre et de réagir face à son environnement.

Selon la structure générale de leur enveloppe, il est possible de distinguer trois grands types de bactéries : les bactéries à Gram positif, les bactéries à Gram négatif et les bactéries à enveloppe atypique, comme les mycobactéries. Dans la suite de ce manuscrit ne seront abordées que les bactéries à Gram positif ou négatif.

1.1. Coloration de Gram

L'enveloppe des bactéries à Gram positif est constituée d'une unique membrane plasmique, composée d'une bicouche de lipides, ainsi que d'une épaisse couche de peptidoglycane. L'enveloppe des bactéries à Gram négatif possède quant à elle deux membranes lipidiques : une membrane interne et

une membrane externe qui délimitent un espace périplasmique. Ce périplaste est occupé par une fine couche de peptidoglycane (Figure 1).

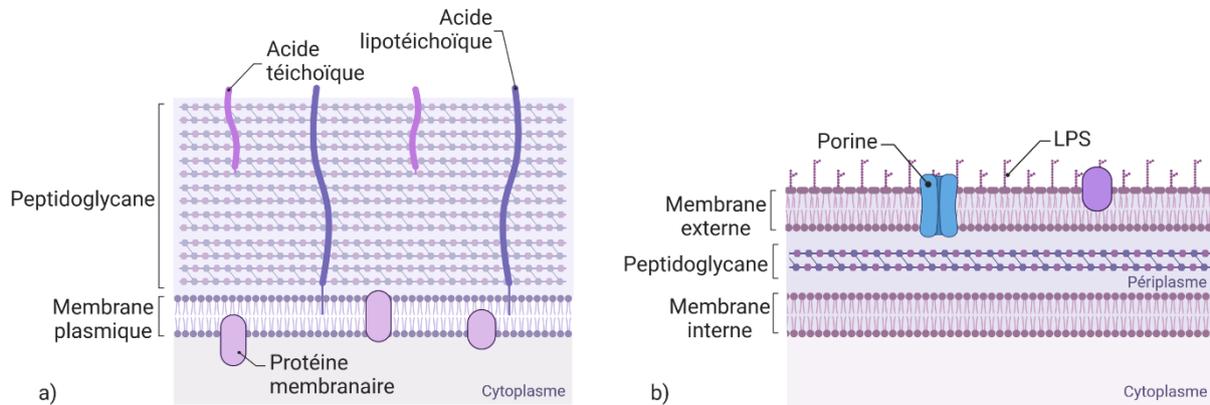


Figure 1 : a) Représentation schématique de l'enveloppe des bactéries à Gram positif, b) Représentation schématique de l'enveloppe des bactéries à Gram négatif (LPS : lipopolysaccharide) ; réalisé avec Biorender.

Cette différence dans la constitution de l'enveloppe peut s'observer lors de la coloration de Gram.

Cette technique de coloration d'un échantillon bactériologique se divise en plusieurs étapes :

- Coloration de la lame au cristal violet
- Rinçage à l'eau et fixation de la coloration sur le peptidoglycane à l'iode
- Nouveau rinçage à l'eau et décoloration rapide à l'éthanol
- Dernier rinçage à l'eau suivie d'une recoloration à la safranine.¹

La différence de coloration entre les bactéries à Gram positif et à Gram négatif s'explique par la différence d'épaisseur de la couche de peptidoglycane. En effet, lors de la première étape, toutes les bactéries sont colorées en violet. En revanche, seules les bactéries possédant une fine couche de peptidoglycane seront décolorées lors de l'utilisation de l'éthanol, et ressortiront roses suite à la coloration à la safranine ou à la fuchsine (Figure 2).

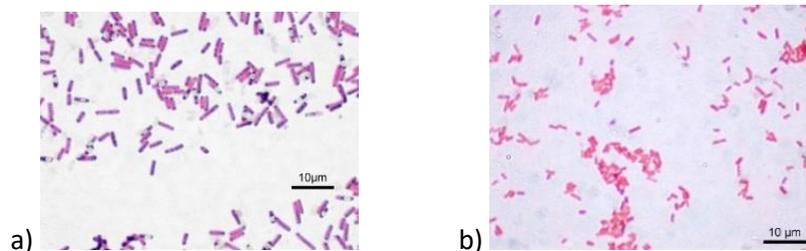


Figure 2 : Exemples de colorations de Gram, a) *Bacillus subtilis*, Gram positif, b) *Escherichia coli*, Gram négatif.²

1.2. Structure générale des membranes plasmiques

Membrane interne ou cytoplasmique

La membrane cytoplasmique (ou interne chez les bactéries à Gram négatif) est constituée d'une double couche de phospholipides, d'une épaisseur de 7.5 nm environ. La majorité des phospholipides sont des acides gras liés au glycérol-3-phosphate, le reste est associé à différents produits comme des dérivés de l'hopane, servant à rigidifier la membrane.

Mais la membrane cytoplasmique n'est pas qu'une simple barrière. C'est une structure dynamique constituée de protéines qui permettent à la bactérie d'interagir avec le milieu extérieur : des systèmes senseurs sont activés en réponse à différents stimuli, le message est transmis à l'intérieur du cytoplasme et la cellule peut activer l'expression spécifique de gènes en réponse au stimulus de départ.

Enfin, la membrane cytoplasmique possède un rôle important dans le fonctionnement général de la bactérie, notamment *via* la production d'énergie (réactions d'oxydation de la chaîne respiratoire pour les bactéries aérobies, oxydation fermentaire avec ATPases pour les bactéries anaérobies). C'est aussi le lieu de la biosynthèse de lipides, de sécrétion de protéines et de la formation des précurseurs de la paroi, confirmant ainsi le rôle essentiel de la membrane cytoplasmique.

Membrane externe

La membrane externe n'est présente que chez les germes à Gram négatif. C'est également une bicouche lipidique, constituée majoritairement de lipopolysaccharides (LPS), de phospholipides et de lipoprotéines de Braun, liées de manière covalente au peptidoglycane. Enfin, cette membrane possède plusieurs protéines de transport (porines), qui permettent la diffusion de petites molécules hydrophiles.

Le lipopolysaccharide (LPS, [Figure 3](#)) se compose d'une partie lipidique ancrée dans la membrane plasmique (lipide A), d'un domaine oligosaccharidique (core) et de chaînes polysaccharidiques (antigène O, spécifique de chaque espèce). Le LPS est un constituant chargé négativement, ce qui lui permet de stabiliser la membrane externe et empêche la diffusion passive de molécules hydrophobes comme des détergents ou des antibiotiques.

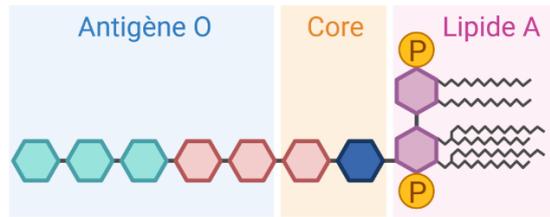


Figure 3 : Structure schématique du lipopolysaccharide (réalisée avec Biorender).

Le lipopolysaccharide est aussi appelé endotoxine, de par la toxicité du lipide A. En effet, après la lyse de la bactérie par le système immunitaire, le lipide A est libéré et provoque une réaction inflammatoire importante chez l'hôte.

Le LPS étant essentiel pour la plupart des bactéries à Gram négatif, les enzymes responsables de sa synthèse et de son transport vers la membrane externe sont devenues des cibles privilégiées pour le développement de nouveaux antibiotiques.

1.3. Structure générale et synthèse du peptidoglycane

Un des constituants spécifiques de l'enveloppe bactérienne est le peptidoglycane. C'est un hétéropolymère composé de chaînes glucidiques reliées les unes aux autres *via* des chaînes pentapeptidiques qui permet à la bactérie de résister à la pression osmotique, et ainsi d'avoir une forme propre.

La synthèse du peptidoglycane peut être divisée en trois étapes : la synthèse des précurseurs dans le cytoplasme, le transfert de l'unité de base à travers la membrane plasmique suivi de l'élongation de la chaîne glucidique, et la formation du polymère réticulé final.

Seule la biosynthèse du peptidoglycane des bactéries à Gram négatif sera détaillée ici (Figure 4). A partir du glucose, la bactérie est capable de synthétiser la *N*-acétylglucosamine (NAG) en plusieurs étapes. Une molécule d'UDP est ensuite greffée sur la *N*-acétylglucosamine. Cette unité UDP-NAG peut être substrat de l'énol pyruvate transférase MurA pour former l'unité UDP-NAM (acide *N*-acétylmuramique). Un tripeptide (L-Ala ; D-Glu ; L-Lys) puis un dipeptide (D-Ala ; D-Ala) sont ensuite transférés pour former le nucléotide de Park (UDP-NAM-pentapeptide).

L'unité UDP-NAM-pentapeptide est ensuite fixée sur un transporteur lipidique membranaire dans la face interne de la membrane cytoplasmique. L'unité UDP-NAG est ensuite accrochée sur l'unité NAM-pentapeptide pour former l'unité de base NAG-NAM-pentapeptide. Le tout est ensuite exporté de

l'autre côté de la membrane plasmique et est rattaché à la chaîne glucidique de la paroi préexistante *via* une réaction de transglycosylation.

Enfin, différentes transpeptidases comme les protéines liant la pénicilline (*Penicillin Binding Proteins*, *PBPs*) vont pouvoir catalyser la formation de liaisons peptidiques entre une L-lysine et l'avant-dernière D-alanine d'une chaîne peptidique opposée, donnant l'aspect réticulé du peptidoglycane.

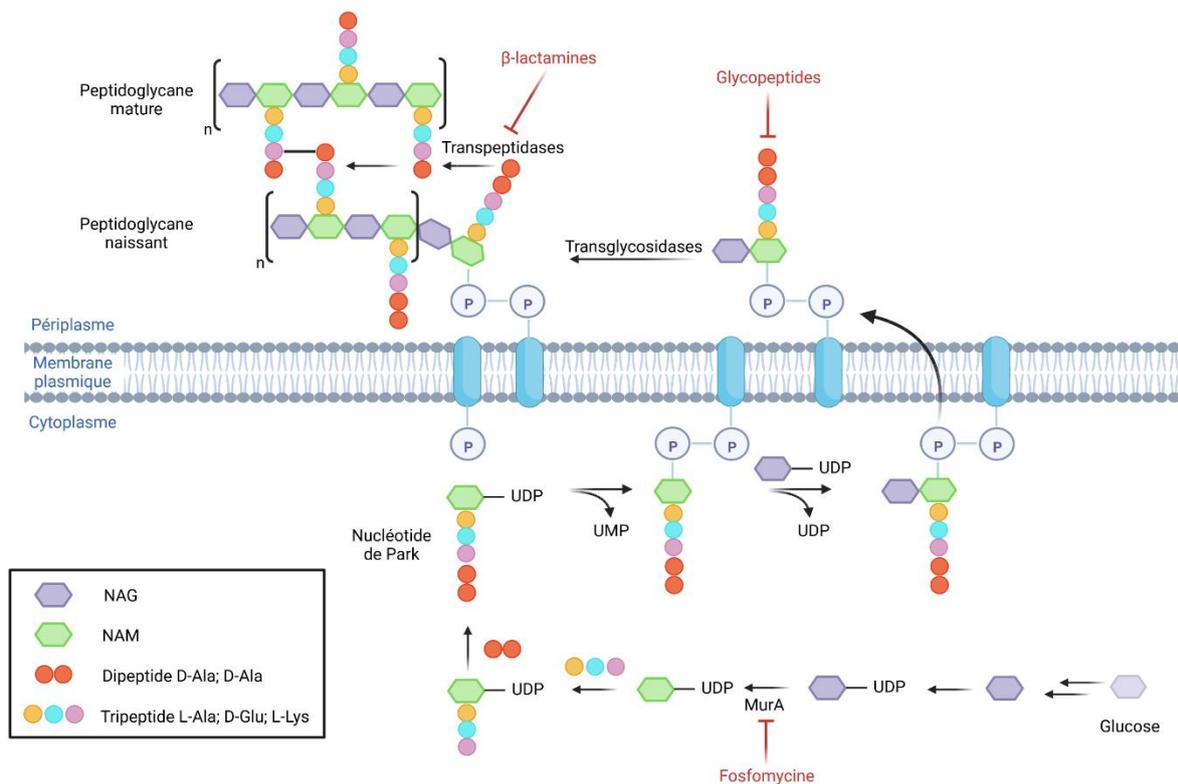


Figure 4 : Biosynthèse du peptidoglycane et cibles de différents antibiotiques en rouge (schéma réalisé avec Biorender).

Après avoir détaillé la constitution de l'enveloppe bactérienne, l'ADN, autre constituant essentiel des bactéries, sera abordé.

2. ADN et réplication

De manière générale, les bactéries se multiplient par le biais d'une division binaire symétrique : une cellule mère se divise en deux cellules filles. Ce processus est possible grâce à un ensemble de protéines du cytosquelette et de la membrane interne appelé divisome, et intervient après la réplication de l'ADN bactérien (grâce au réplisome).

L'ADN des bactéries est composé d'un chromosome unique circulaire aussi appelé nucléoïde, et de différents plasmides. Le nucléoïde doit être constamment surenroulé afin de rentrer dans la cellule. Pour que la structure reste sous tension, un apport d'énergie par les ADN topoisomérases est nécessaire. Chez les bactéries, il en existe 4 types :

- Les gyrases qui induisent un surenroulement négatif
- Les topoisomérases I qui relâchent l'ADN
- Les topoisomérases IV qui permettent de résoudre les intermédiaires de la réplication et de la recombinaison
- Les gyrases inverses qui introduisent un surenroulement positif.

Ces topoisomérases ont également un rôle dès qu'une séparation localisée de deux brins apparaît (réplication, transcription, recombinaison ou réparation), induisant des surenroulements positifs en amont qui doivent être compensés par des surenroulements négatifs en aval.

Le génome de la bactérie est constitué d'ADN essentiel et d'ADN accessoire. Cet ADN accessoire peut représenter jusqu'à 20% du génome d'un procaryote, et est présent dans le chromosome, dans un plasmide ou dans différents éléments génétiques mobiles (EGM : transposons, intégrons, gènes cassettes). Cet ADN accessoire peut conférer à la bactérie des avantages réplcatifs comme une résistance à un ou plusieurs antibiotiques ou antiseptiques.

Dans un troisième temps, nous verrons comment l'ADN, support de l'information génétique, permet ainsi à la bactérie de synthétiser les protéines nécessaires à sa survie.

3. Synthèse des protéines

3.1. Transcription

La transcription permet le passage d'un double brin d'ADN à un simple brin d'ARN messenger (ARNm), produit de départ nécessaire pour la synthèse des protéines par les ribosomes. Les deux brins d'ADN peuvent être décrits comme le brin transcrit (non codant), complémentaire du brin codant. En effet, l'ARNm ainsi formé sera complémentaire du brin transcrit, et sera donc porteur de la même information que le brin codant, avec substitution des thymine en uraciles et des désoxyriboses en riboses.

L'enzyme impliquée dans la synthèse des ARNm est l'ARN polymérase-ADN dépendante. Inhiber cette enzyme est donc une stratégie possible pour empêcher la synthèse des protéines bactériennes.

3.2. Traduction

La traduction est le processus qui permet de former une protéine à partir du code génétique contenu dans l'ARNm correspondant.

Il existe deux sous-unités ribosomales nécessaires pour la traduction chez les bactéries : la sous-unité 30S et la sous-unité 50S, formant ensemble le complexe ribosomal 70S. Le processus de traduction peut être décomposé en trois étapes : l'initiation, l'élongation et la terminaison.

L'étape d'initiation consiste à assembler les deux sous-unités ribosomales 30S et 50S autour de l'ARNm, ainsi qu'à la liaison du premier ARN de transfert (ARNt 1), toujours chargé d'une *N*-formyl-méthionine, dans la poche P du ribosome (Figure 5). Cet assemblage est possible grâce à l'implication de différents facteurs d'initiation. L'ARN ribosomal 16S de la sous-unité 30S permet au complexe de se placer correctement en amont du premier codon, grâce à sa complémentarité avec une région particulière de l'ARNm, la séquence Shine-Dalgarno.

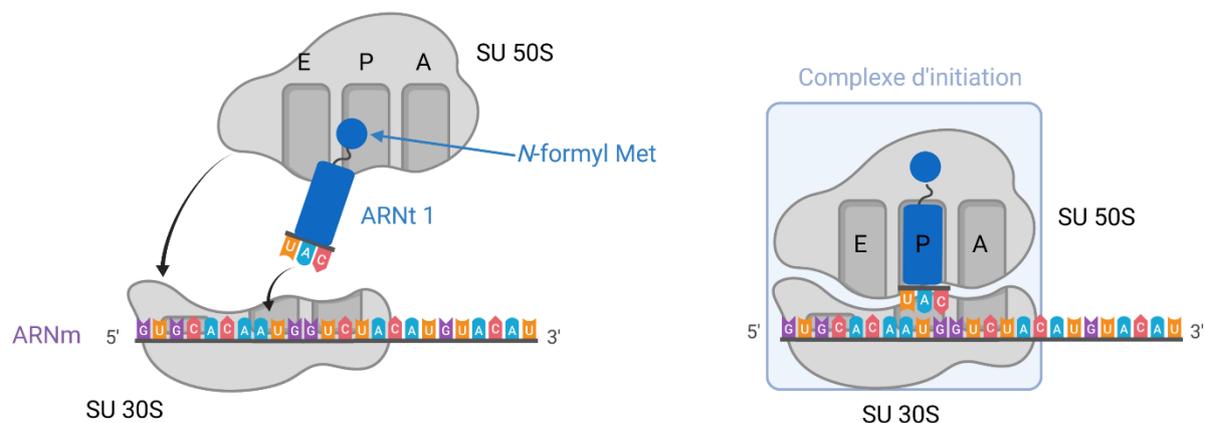


Figure 5 : Initiation de la traduction bactérienne (réalisé avec Biorender).

Une fois le complexe d'initiation formé, l'élongation a lieu (Figure 6). Le second ARNt chargé (ARNt 2) arrive dans la poche A du ribosome. Une liaison peptidique se forme entre les deux acides aminés et décroche l'acide aminé de la poche P de l'ARNt 1 : c'est la translocation. Le ribosome se déplace ensuite sur le prochain codon, permettant la libération de l'ARNt 1 non chargé et le déplacement de l'ARNt 2 vers la poche P. Ce processus continue jusqu'à la lecture d'un codon stop.

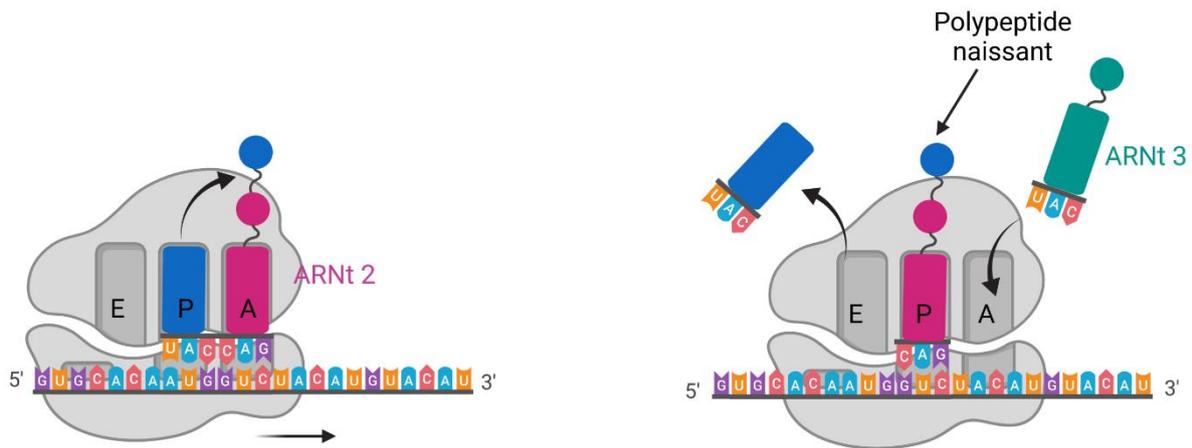


Figure 6 : Etape d'élongation de la traduction bactérienne (réalisé avec Biorender).

Aucun ARNt n'est complémentaire des trois codons stop possibles. C'est un facteur de terminaison qui va occuper la poche A du ribosome et ainsi provoquer la libération du polypeptide et la dissociation du complexe ribosomal (Figure 7).

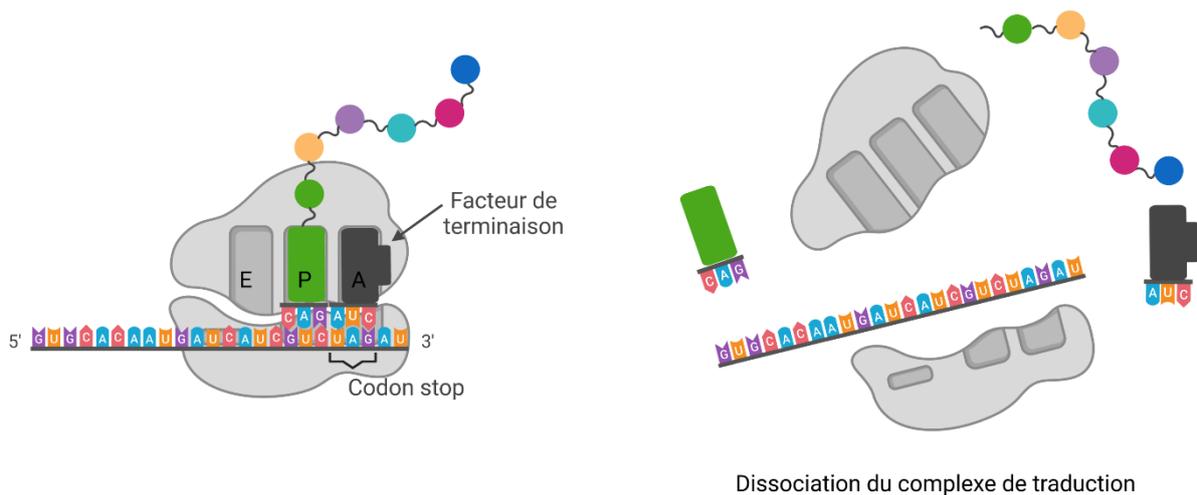


Figure 7 : Terminaison de la traduction bactérienne (réalisé avec Biorender).

Les bactéries n'ayant pas de noyau délimité, il est important de noter que la traduction de l'ARNm peut se faire en parallèle de la synthèse de celui-ci par l'ARN polymérase-ADN dépendante.

Tous ces éléments (enveloppe, ADN, protéines) sont essentiels à la survie de la bactérie et sont donc des cibles privilégiées pour des composés antibiotiques. Après un rapide historique sur la découverte des premiers antibiotiques, ceux dont les soignants disposent aujourd'hui en France seront décrits.

II) L'arsenal thérapeutique disponible

1. Historique

Depuis le début de l'humanité, l'Homme souffre de diverses infections bactériennes, sans qu'il ne comprenne la source du mal qui l'affecte. Ce n'est qu'après la découverte des bactéries présentes dans l'environnement, et l'identification de leur rôle pathogène que l'Homme a pu entreprendre la recherche de composés dits antibiotiques. Ainsi, entre 1893 et 1896, Bartolomeo Gosio décrit le premier antibiotique naturel, issu de *Penicillium brevi-compactum*. Ce composé possédant une activité sur *Bacillus anthracis* sera resynthétisé en 1912 par Carl Alsberg et Otis Fisher Black qui le nomment acide mycophénolique. Parallèlement aux travaux de Gosio, Ernest Duchesne démontre en 1897 l'effet antibactérien de certaines moisissures en infectant des cochons d'Inde avec *Escherichia coli* et *Salmonella typhi*. Cette observation sera confirmée et étayée par Alexander Fleming en 1929, qui arrive à isoler en petite quantité la substance antibiotique produite par les souches de *Penicillium* : la pénicilline. Sa structure sera élucidée 10 ans plus tard par Howard Walter Florey et Ernst Boris Chain. La découverte de la pénicilline et de ses effets thérapeutiques permit à Fleming, Chain et Florey d'obtenir le prix Nobel de médecine en 1945.

En parallèle de ces travaux sur les moisissures, Paul Ehrlich conçoit en 1910 le premier criblage pour trouver un composé antibiotique : il administre à des lapins infectés par la syphilis plusieurs centaines de dérivés organoarseniés, l'idée étant de délivrer l'arsenic sélectivement à la bactérie (« *magic bullet* »). C'est ainsi qu'il découvre le Salvarsan, premier antibiotique et médicament issu d'un criblage rationnel.³

Plus de 100 ans après le premier criblage de Paul Ehrlich, nous disposons d'un large arsenal thérapeutique contre les infections bactériennes. Les antibiotiques actuellement disponibles ciblent tous des composants essentiels de la bactérie et peuvent être regroupés en différentes catégories selon leur mode d'action (Figure 8) :

- Certains antibiotiques **ciblent l'enveloppe bactérienne**, soit en inhibant la synthèse du peptidoglycane (β -lactamines, la fosfomycine et les glycopeptides), soit en désorganisant la membrane plasmique (lipopeptides cycliques et les polymyxines).
- D'autres antibiotiques **interfèrent avec la réplication de l'ADN bactérien** de manière directe par inhibition des topoisomérases (quinolones) ou indirecte par détérioration de l'ADN ou par perturbation du métabolisme de l'acide folique (nitro-imidazolés, sulfamides antibactériens, triméthoprime).

- Enfin, plusieurs familles d'antibiotiques **ciblent la synthèse protéique bactérienne** comme la fidaxomicine, les ansamycines, les oxazolidinones, les aminosides, les tétracyclines, les phénicolés, l'acide fusidique et les macrolides.

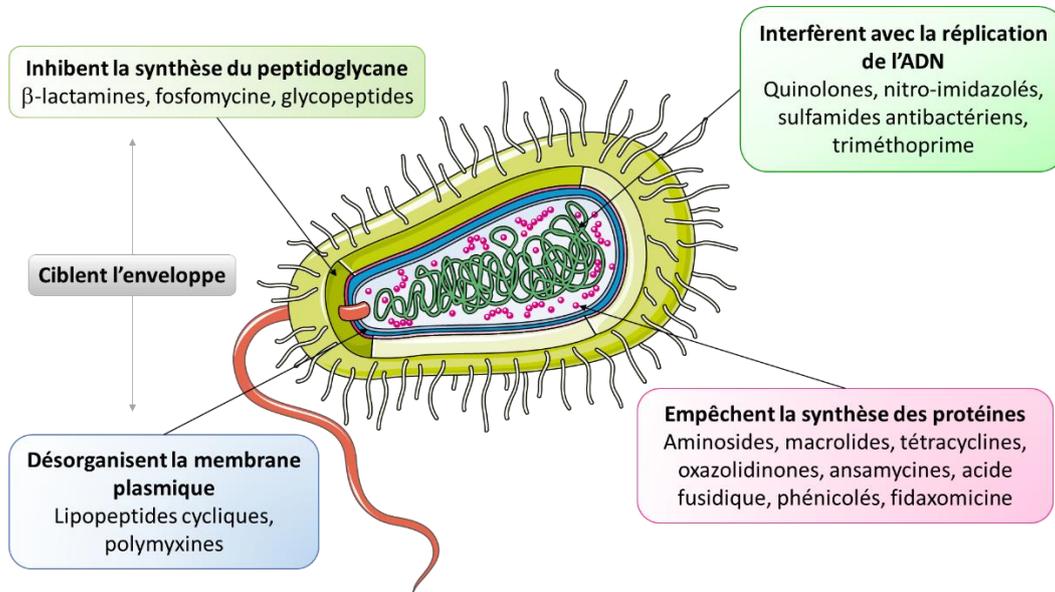


Figure 8 : Représentation des différentes familles d'antibiotiques classées par mode d'action.

Dans la suite de ce chapitre, les différentes familles d'antibiotiques actuellement autorisées en France seront détaillées selon leur mode d'action.

2. Antibiotiques ciblant l'enveloppe bactérienne

Les antibiotiques ayant pour cible l'enveloppe bactérienne peuvent être classés en deux catégories. Dans un premier temps, les molécules inhibant directement la synthèse du peptidoglycane seront abordées. Les molécules désorganisant la membrane plasmique seront explicitées dans un second temps.

2.1. Inhibition de la synthèse du peptidoglycane

Trois familles d'antibiotiques sont capables d'inhiber la synthèse du peptidoglycane : les β -lactamines, la fosfomycine (seul représentant de sa classe) et les glycopeptides.

Les β -lactamines

Les antibiotiques de la classe des β -lactamines sont historiquement dérivés de composés antibactériens issus de différentes espèces de champignons du genre *Penicillium* ou *Acremonium* (anciennement *Cephalosporium*). Ils possèdent tous une activité bactéricide temps-dépendante en

stopnant la synthèse du peptidoglycane par inhibition des PBP (*Penicillin Binding Proteins*). Les PBP sont des transpeptidases responsables de la liaison entre une L-lysine et l'avant-dernière D-alanine d'une chaîne peptidique opposée, donnant l'aspect réticulé du peptidoglycane.

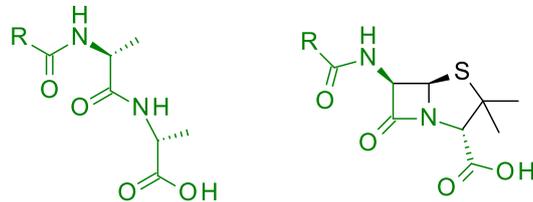


Figure 9 : Comparaison du dipeptide D-Ala-D-Ala et de la structure des pénicillines.

L'activité inhibitrice des β -lactamines sur les PBP est basée sur les similarités structurales et chimiques entre les fonctions amides de l'antibiotique β -lactamine et le substrat des transpeptidases, le dipeptide D-Ala-D-Ala (Figure 9). Le groupement hydroxyle de la sérine du site catalytique des PBP va se lier de manière covalente par attaque sur le carbone électrophile du cycle β -lactame caractéristique des β -lactamines (Figure 10).⁴ Cette étape est irréversible en raison de l'ouverture du cycle β -lactame, ce qui entraîne une inhibition des PBP.

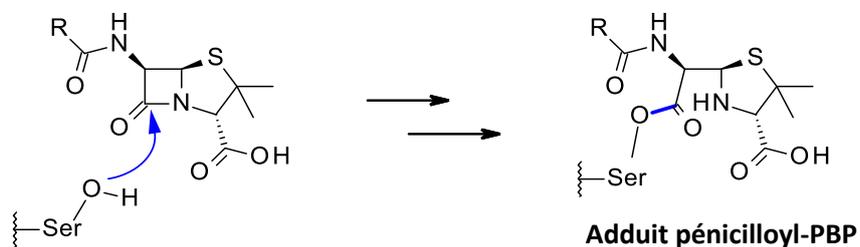
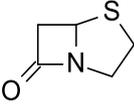
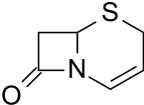
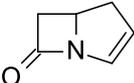
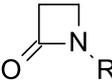


Figure 10 : Attaque nucléophile du résidu sérine d'une PBP sur le carbonyle du cycle β -lactame d'une pénicilline.

Les antibiotiques β -lactamines sont classés selon la structure de leur noyau β -lactame : les pénicillines possèdent un noyau péname, les céphalosporines un noyau cephème, les carbapénèmes un noyau carbapénème et les monobactams sont caractérisés par un noyau du même nom (Tableau 1).

Tableau 1 : Les différentes familles de β -lactamines avec leur noyau caractéristique.⁵

Nom de la famille	Nom et structure du noyau caractéristique	Molécules approuvées en France
Pénicillines	 <p>Pénème</p>	Benzylpénicilline (ou pénicilline G) Pénicilline V Oxacilline Cloxacilline Amoxicilline Pipéracilline Ticarcilline Témocilline
Céphalosporines	 <p>Céphème</p>	C1G Céfaclor Céfadroxil Céfalexine Céfazoline
		C2G Céfuroxime-azétil Céfoxitine
		C3G Céfixime Cefpodoxime-proxétil Céfotaxime Ceftazidime Ceftriaxone Ceftaroline
		C4G Céfépime
		C5G Ceftobiprole médocaril
Carbapénèmes	 <p>Carbapénème</p>	Ertapénem Imipénem/cilastine Méropénem
Monobactams	 <p>Monobactam</p>	Aztréonam

Les pénicillines

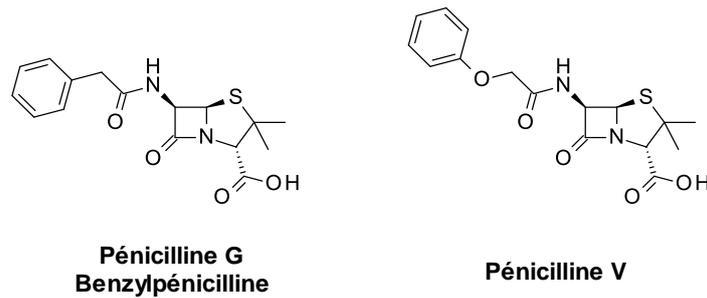


Figure 11 : Structures de la pénicilline G et de la pénicilline V.

Le premier antibiotique β -lactamine isolé est une **pénicilline**, encore commercialisée de nos jours, la pénicilline G (aussi appelée benzylpénicilline, [Figure 11](#)). Comme la pénicilline V, elle possède un spectre restreint aux bactéries à Gram positif (staphylocoque, streptocoque, pneumocoque, *Bacillus anthracis*).

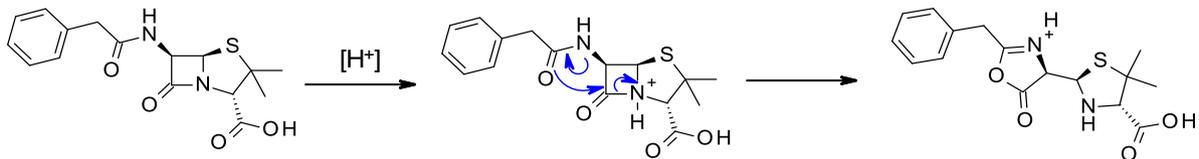


Figure 12 : Mécanisme de l'inactivation de la pénicilline G en milieu acide.

Cependant, la pénicilline G est rapidement dégradée en milieu acide. L'atome d'azote du cycle β -lactame se protone, ce qui va renforcer l'électrophilie du carbonyle adjacent et favoriser l'attaque de l'atome d'oxygène de l'amide sur ce dernier. Cette réaction a pour effet de cliver le cycle β -lactame de l'antibiotique et ainsi de l'inactiver ([Figure 12](#)). L'apport de la pénicilline V est une amélioration de la stabilité en milieu acide qui permet une administration *per os*. En effet, l'atome d'oxygène en β de l'amide va réduire la nucléophilie de l'oxygène de l'amide par effet électroattracteur.

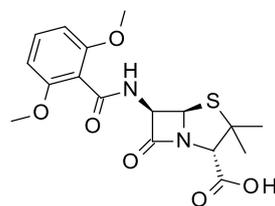


Figure 13 : Structure de la méticilline.

La méticilline (ou pénicilline M, [Figure 13](#)) a été la première pénicilline hémisynthétique. Elle n'est aujourd'hui plus commercialisée mais sert encore de référence pour décrire le potentiel de résistance de *Staphylococcus aureus* face aux autres pénicillines (SASM, *Staphylococcus aureus* Sensible à la Méticilline, ou SARM, *Staphylococcus aureus* Résistant à la Méticilline).

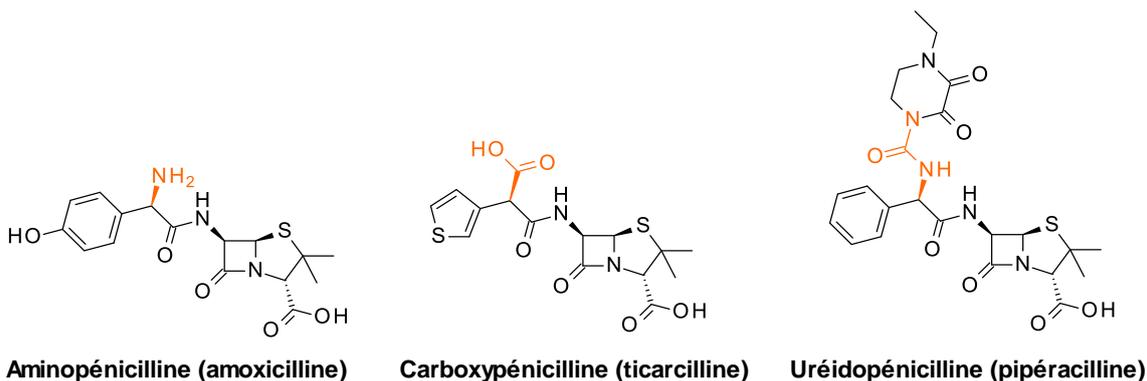


Figure 14 : Exemples de structures de pénicillines (les groupements caractéristiques sont représentés en orange).

Grace à l'ajout d'une fonction amine primaire, le spectre des aminopénicillines (ampicilline et amoxicilline) a été étendu vers les bactéries à Gram négatif grâce à une meilleure perméation. Les carboxypénicillines comme la ticarcilline ont été les premières pénicillines possédant une activité antibiotique sur *Pseudomonas aeruginosa*. Par la suite, la découverte des uréidopénicillines a amélioré l'arsenal thérapeutique antibiotique grâce à leur activité sur *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, et d'autres entérobactérales (Figure 14).

L'électrophilie du cycle β -lactame des pénicillines est si importante que l'antibiotique est capable de former des liaisons covalentes avec différents nucléophiles de l'organisme, comme une fonction amine primaire d'une lysine ou une fonction thiol d'une cystéine. Ces réactions conduisent à la formation d'antigènes, reconnus comme étrangers par l'organisme, qui peuvent provoquer différentes réactions d'hypersensibilité, allant jusqu'au choc anaphylactique. Cet effet indésirable de classe est plus atténué avec les autres β -lactamines comme les céphalosporines, les carbapénèmes et les monobactams.

Les céphalosporines

Suite à la mise en évidence des premières pénicillines et à la recherche de composés antibiotiques stables face à ces enzymes, la céphalosporine C, une molécule naturelle produite par *Cephalosporium acremonium* a été identifiée. Les différentes **céphalosporines** (Figure 15) disponibles aujourd'hui sont encore obtenues par hémisynthèse à partir de cette molécule naturelle. Les céphalosporines de première génération (C1G) possèdent un spectre étendu sur les bactéries à Gram positif et plus restreint sur les bactéries à Gram négatif (la céfazoline est active sur certaines entérobactérales). Concernant les céphalosporines de deuxième et troisième générations (C2G et C3G), leur lipophilie a été diminuée par rapport aux C1G, permettant de diminuer leur sensibilité aux β -lactamases. Ainsi, les C2G et les C3G sont caractérisées par un spectre d'action plus large envers les bactéries à Gram négatif.

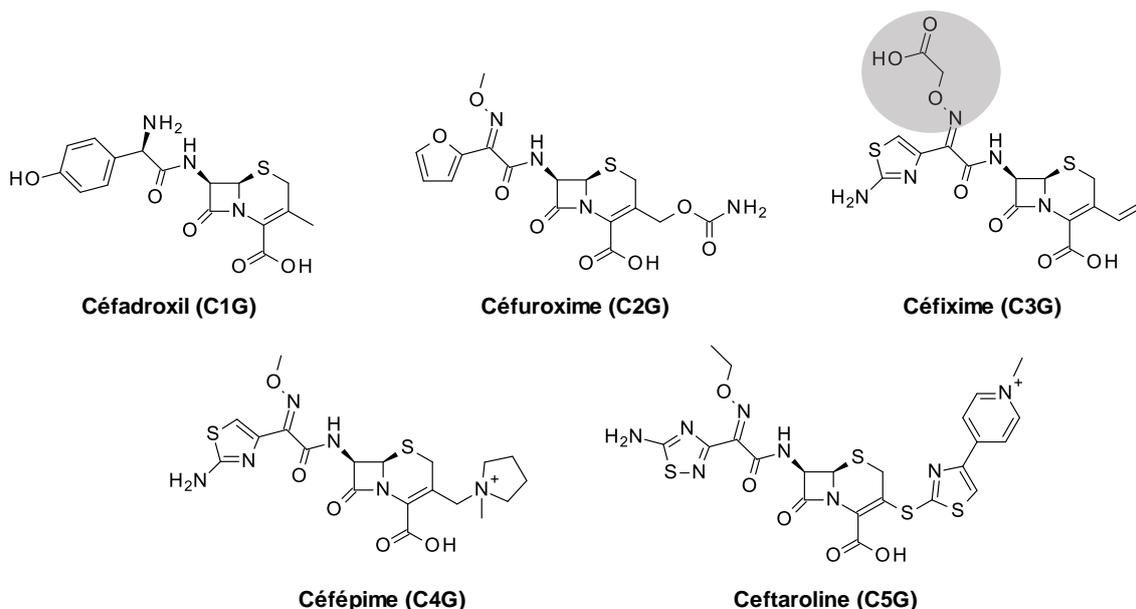


Figure 15 : Structures de différentes céphalosporines. Le groupement oxime éther carboxyméthyle permettant d'améliorer l'absorption des antibiotiques est entouré en gris.

Certaines céphalosporines comme la céfixime portent un groupement oxime éther fonctionnalisé par un groupement carboxyméthyle. Ce groupement particulier leur permet d'être pris en charge par un transporteur de di- et tri-peptides intestinal et améliore ainsi leur absorption.⁶ Par la suite, l'ajout d'un ammonium quaternaire sur les céphalosporines de quatrième génération (C4G) a engendré une nouvelle amélioration du spectre sur les bactéries à Gram négatif, notamment sur *Pseudomonas aeruginosa*, et du spectre sur les bactéries à Gram positif. Enfin, les céphalosporines de cinquième génération (C5G) sont les seules céphalosporines à être également bactéricides sur le staphylocoque doré résistant à la méticilline (SARM). Les céphalosporines sont hydrolysées par la plupart des β -lactamases à spectre étendu (BLSE, cf chapitre III, partie 1.3. sur les β -lactamases) ce qui les rend inactives.

Les carbapénèmes

Les BLSE ont représenté un nouveau challenge pour les chercheurs. C'est suite à la synthèse d'analogues de la thiénamycine, un inhibiteur de β -lactamases naturel, que les **carbapénèmes** ont vu le jour ([Figure 16](#)). Contrairement aux pénicillines et aux céphalosporines, la configuration absolue des carbapénèmes est *trans*. Ainsi, ils ne sont pas substrats des β -lactamases dont les BLSE et possèdent un spectre étendu sur les bactéries à Gram positif et à Gram négatif. L'imipénem a été le premier carbapénème commercialisé. Il est substrat de la déhydropeptidase-1 rénale (DHP-1). Par conséquent, il est administré en association avec la cilastatine, un inhibiteur de la DHP-1 permettant d'augmenter la demi-vie de l'imipénem. Le méropénem n'est pas hydrolysé par la DHP-1 mais est caractérisé par

une faible demi-vie plasmatique, obligeant une administration parentérale intramusculaire (IM) ou intraveineuse (IV).

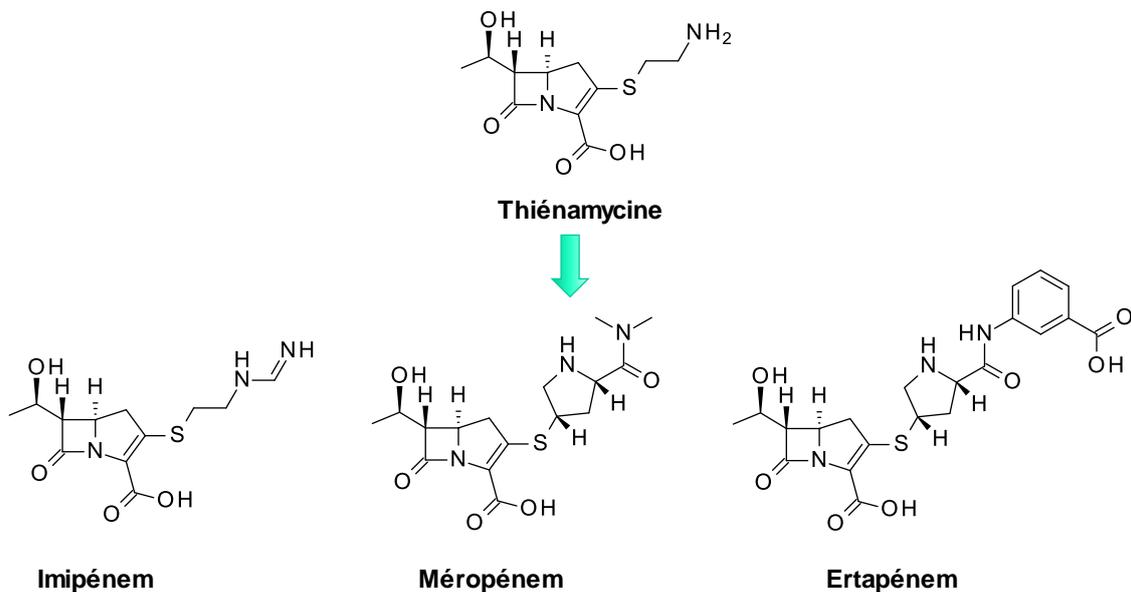


Figure 16 : Structures de la thiénamycine, de l'imipénem, du méropénem et de l'ertapénem.

Enfin, l'ertapénem est un analogue structural du méropénem chargé négativement à pH physiologique. Cette caractéristique lui confère une importante liaison aux protéines plasmatiques, augmentant sa demi-vie plasmatique apparente.

Les monobactams

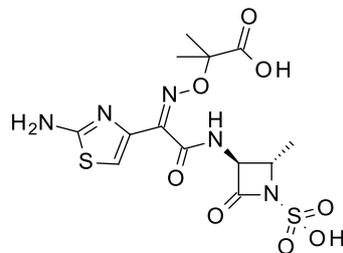


Figure 17 : Structure de l'aztréonam.

L'aztréonam (Figure 17), le seul représentant de la classe des **monobactams**, est un composé semi-synthétique. Sa géométrie *trans* le rend résistant aux β -lactamases, lui conférant un spectre étendu vers les bactéries à Gram négatif, dont *Pseudomonas*. En revanche, l'aztréonam ne possède pas d'activité antibactérienne sur les germes à Gram positif.

En conclusion, les β -lactamines sont une classe d'antibiotiques présentant une grande diversité structurale, à large spectre et induisant relativement peu d'effets indésirables. C'est la raison pour laquelle c'est une des classes les plus prescrites aujourd'hui encore.

Fosfomycine

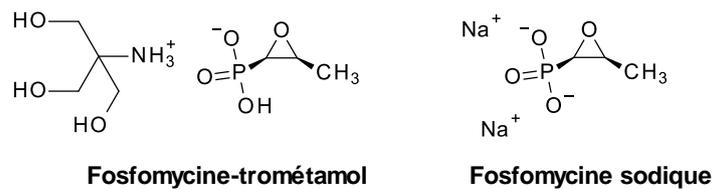


Figure 18 : Structures des différentes formes de la fosfomycine.

La **fosfomycine** (Figure 18) est l'unique antibiotique de sa classe. Cette molécule est produite par différentes sous-espèces de *Streptomyces*, et peut également être synthétisée industriellement à partir du diméthyl-2-oxopropylphosphonate.⁷

Grâce à sa similarité de structure avec le phosphoénolpyruvate (PEP), la fosfomycine inhibe de manière irréversible l'énol pyruvate transférase MurA. En présence du substrat UDP-NAG, la conformation de MurA permet d'accueillir la fosfomycine dans une poche de liaison comportant différents résidus chargés positivement (Lys22, Arg120 et Arg397). Ces résidus forment plusieurs liaisons ioniques et hydrogène avec le groupement phosphonate de la fosfomycine. Le cycle époxyde de l'antibiotique se trouve alors à proximité du résidu cystéine 115. Le rapprochement de ce site électrophile provoque l'alkylation de la fonction thiol de l'acide aminé (Figure 19). La formation de cette liaison covalente inactive ainsi l'enzyme, empêchant la formation de la sous-unité UDP-NAM nécessaire à la synthèse du peptidoglycane, ce qui cause à terme la mort de la bactérie.⁸

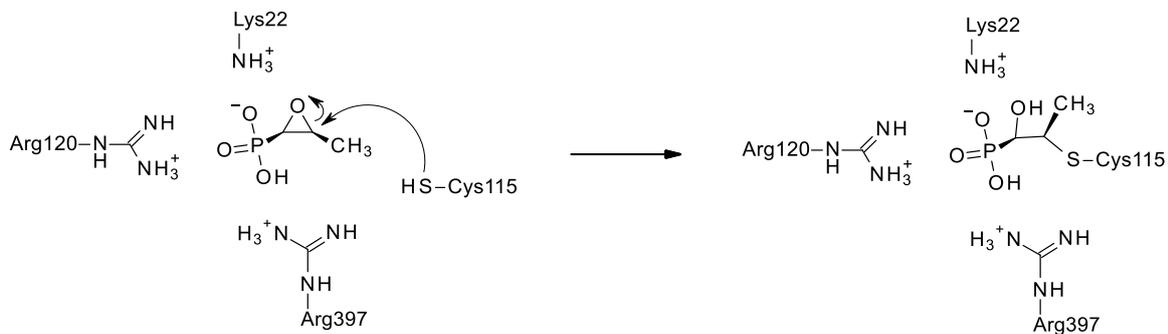


Figure 19 : Mécanisme d'inactivation de MurA par la fosfomycine.⁸

La fosfomycine est caractérisée par une activité bactéricide et un large spectre antibactérien, incluant des bactéries à Gram positif comme les staphylocoques (dont SARM), les entérocoques et le pneumocoque, ainsi que des bactéries à Gram négatif, particulièrement les entérobactériales, *Neisseria meningitidis*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Haemophilus influenzae*.

La fosfomycine est disponible sous deux formes possédant des indications différentes. Grâce à une forte élimination rénale sous forme inchangée, la fosfomycine-trométamol administrée par voie orale

est le traitement de première intention des infections urinaires non compliquées chez la femme. D'autre part, la fosfomycine sodique, disponible sous forme injectable, est réservée aux infections sévères à germes sensibles (méningite, infection ostéoarticulaire, endocardite, etc.) en association avec un autre antibiotique.

Suite aux β -lactamines et à la fosfomycine, la dernière catégorie d'antibiotiques ciblant la synthèse du peptidoglycane bactérien sont les glycopeptides regroupant la vancomycine, la téicoplanine et la dalbavancine.

Glycopeptides

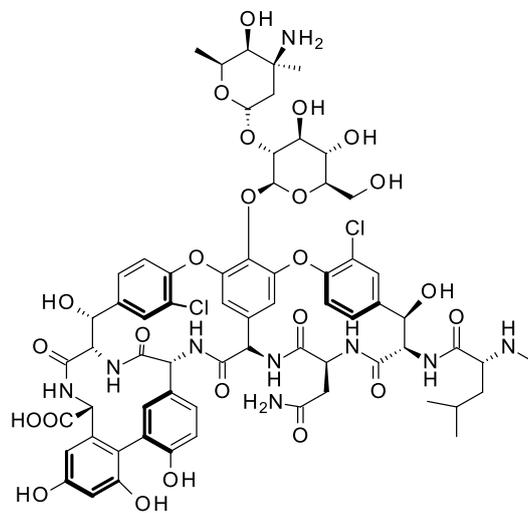


Figure 20 : Structure de la vancomycine.

Il existe trois glycopeptides actuellement disponibles en France : la **vancomycine** (Figure 20) et la **téicoplanine**, deux produits naturels issus d'Actinomycètes, ainsi que la **dalbavancine**, un produit hémisynthétique. Ces trois composés sont capables de se lier à l'extrémité D-Ala-D-Ala de la chaîne pentapeptidique du peptidoglycane, empêchant ainsi les réactions de transpeptidation nécessaires à la création de la structure réticulée du peptidoglycane.⁹

Les glycopeptides possèdent une activité bactéricide dirigée contre les bactéries à Gram positif, dont les staphylocoques (résistant ou non à la méticilline), les streptocoques, les entérocoques et *Clostridioides difficile*. Du fait de leur poids moléculaire élevé, les glycopeptides possèdent une faible perméation vis-à-vis de la membrane plasmique externe des germes à Gram négatif, les rendant naturellement résistants à ces antibiotiques. De la même manière, leur grande taille confère à ces composés une très faible absorption dans le tube digestif.

Par conséquent, les glycopeptides sont administrés par voie parentérale et sont prescrits en première intention pour les infections sévères dues à des bactéries à Gram positif (bactériémies, endocardites, péritonites, méningites, infections ostéoarticulaires, pulmonaires, urinaires etc.). La vancomycine reste le traitement de référence pour les infections à SARM. D'autre part, il est important de noter que le traitement des infections à *C. difficile*, localisées au niveau intestinal, est la seule situation où les glycopeptides sont administrés par voie orale.

Empêcher la synthèse du peptidoglycane n'est pas le seul mécanisme permettant de cibler l'enveloppe bactérienne. Certains composés sont capables de désorganiser la membrane plasmique.

2.2. Désorganisation de la membrane plasmique

Il existe deux familles de composés désorganisant la membrane plasmique bactérienne : les lipopeptides cycliques, capables de s'insérer dans cette dernière, et les polymyxines, responsables d'un déplacement d'ions perturbant le potentiel électrochimique de la membrane. Ces deux mécanismes conduisent à la fuite d'éléments cellulaires et provoquent ainsi la mort de la bactérie.

Lipopeptides cycliques

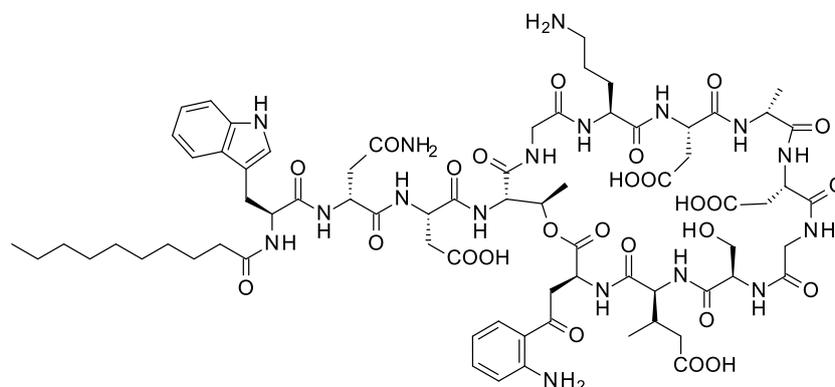


Figure 21 : Structure de la daptomycine.

La **daptomycine** (Figure 21) est le seul représentant de la classe des lipopeptides cycliques. Cette molécule est produite par des souches de *Streptomyces roseosporus* pour lesquelles de l'acide décanoïque a été ajouté au milieu de culture. La daptomycine est structurellement semblable aux peptides cationiques antibactériens produits par l'organisme au cours de l'immunité innée. Elle est constituée d'un cycle de 13 acides aminés et d'une chaîne latérale terminée par un acide décanoïque.

La chaîne lipophile de la daptomycine va interagir avec les différents phosphatidylglycérols de la membrane plasmique bactérienne et va s'y insérer par un mécanisme calcium-dépendant. Suite à une oligomérisation, des pores vont se former, provoquant la fuite de différents éléments cellulaires

comme des ions potassium, magnésium et de l'ATP, ce qui conduira à terme à la mort de la bactérie (Figure 22). Il est intéressant de noter que l'activité bactéricide de la daptomycine ne s'observe que sur les bactéries à Gram positif, due à l'incapacité de l'antibiotique à traverser la membrane externe des bactéries à Gram négatif.^{10,11}

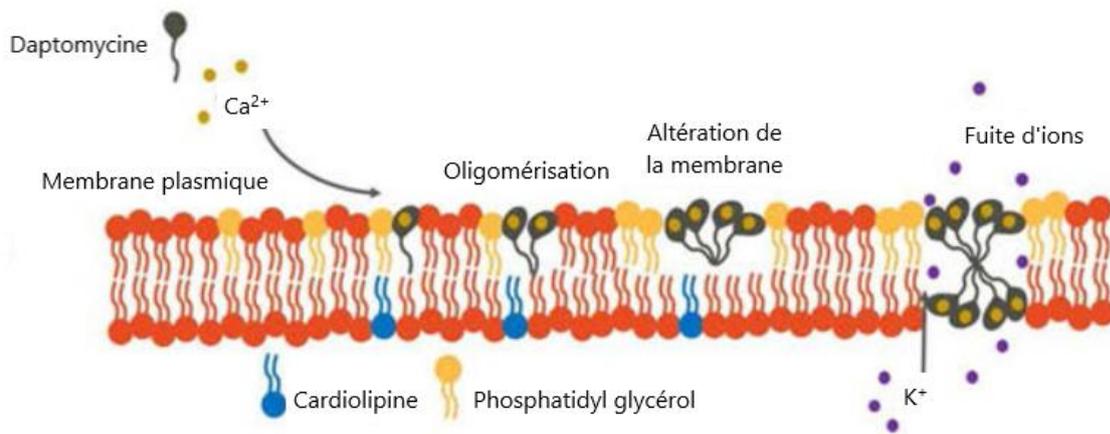


Figure 22 : Mécanisme d'action de la daptomycine.¹²

Ainsi, la daptomycine possède une activité antibactérienne sur la plupart des bactéries à Gram positif, aérobies et anaérobies, dont le SARM et les entérocoques résistants à la vancomycine (ERV). Malgré ce large spectre d'action, la daptomycine ne permettra pas de traiter des infections respiratoires basses car elle est inactivée par le surfactant pulmonaire *via* la formation d'agrégats.¹³

Par conséquent, elle peut être prescrite dans le cadre d'infections compliquées de la peau et des tissus mous ou d'endocardites dues à *Staphylococcus aureus*, associées ou non à une bactériémie.

Polymyxines

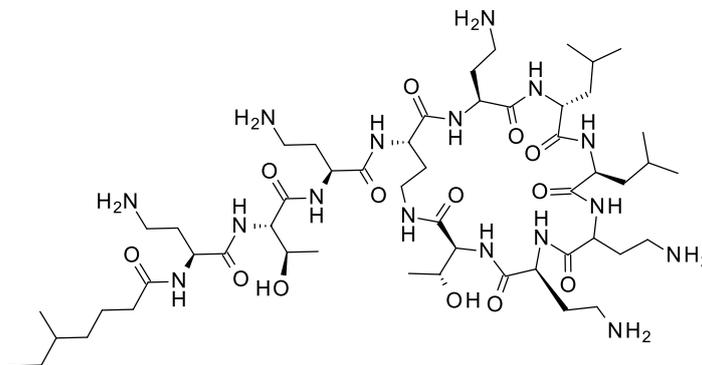


Figure 23 : Structure de la colistine.

Les polymyxines sont des antibiotiques polypeptidiques produits par différentes souches de *Bacillus polymyxa*. Deux polymyxines peuvent être prescrites aujourd'hui en France : la polymyxine E, aussi appelée **colistine** (Figure 23), et la **polymyxine B**.

Les polymyxines, chargées positivement, sont capables de se lier au lipide A du LPS des bactéries à Gram négatif *via* des interactions électrostatiques. Cette liaison va entraîner le déplacement d'ions Ca^{2+} et Mg^{2+} , précédemment coordonnés avec les groupements phosphates du lipide A. Ces ions servant à stabiliser la membrane plasmique, cette dernière sera alors altérée, entraînant la fuite de composés cellulaires et provoquant la mort de la bactérie suite à une trop grande augmentation de la perméabilité membranaire.¹⁴ Ainsi, les polymyxines possèdent un large spectre d'actions sur les bactéries aérobies à Gram négatif. Il existe quelques exceptions comme les bactéries du genre *Neisseria* et *Proteus* qui ne sont pas sensibles à l'action des polymyxines. En outre, les bactéries à Gram positif sont naturellement résistantes aux polymyxines.

La colistine est indiquée dans le cadre d'infections sévères documentées dues à des bactéries à Gram négatif sensibles, chez des patients pour qui les options thérapeutiques sont limitées. Elle est administrée par voie parentérale sous forme de prodrogue : le colistiméthate sodique. La colistine fait partie des antibiotiques de réserve dans la liste des médicaments essentiels de l'OMS. En effet, cet antibiotique possède une activité sur des souches de bactéries à Gram négatif multirésistantes, notamment *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii* et peut provoquer des effets indésirables importants, spécifiquement une toxicité rénale fréquente et dose-limitante ainsi qu'une toxicité neurologique (paresthésie, désorientation, confusion).

D'autre part, la polymyxine B est plutôt réservée au traitement d'infections locales telles que des vaginites, des otites, différentes infections oculaires et buccales. Elle est donc disponible sous différentes formes topiques (collyre, suspension auriculaire, capsules vaginales) en combinaison avec un autre antibiotique et éventuellement un corticoïde.

Après avoir détaillé les antibiotiques ciblant la membrane plasmique bactérienne, les composés interférant avec la réplication de l'ADN bactérien seront étudiés.

3. Antibiotiques interférant avec la réplication de l'ADN bactérien

Parmi les antibiotiques disponibles en France aujourd'hui, on distingue trois processus d'interférence avec la réplication de l'ADN bactérien. Dans un premier temps seront abordés les inhibiteurs des topoisomérases bactériennes type quinolones et fluoroquinolones. Dans un deuxième temps, le mécanisme d'action des composés détériorant l'ADN bactérien, comme les nitro-imidazolés, sera explicité. Enfin, nous verrons comment les sulfamides antibactériens, perturbateurs du métabolisme

de l'acide folique, peuvent provoquer la mort de la bactérie par une inhibition indirecte de la synthèse des bases de l'ADN.

3.1. Inhibition des topoisomérases bactériennes : quinolones et fluoroquinolones

Les antibiotiques de la classe des quinolones (Figure 24) sont des composés d'origine synthétique constitués d'un noyau quinolone substitué en position 3 par une fonction acide carboxylique. Les quinolones de première génération comme l'**acide nalidixique** ou l'**acide pipémidique** ont été progressivement remplacées par les quinolones de seconde génération : les fluoroquinolones, caractérisées par un atome de fluor en position 6. Huit sont actuellement disponibles en France : la **ciprofloxacine**, la **délafloxacine**, l'**énoxacine**, la **lévofloxacine**, la **loméfloxacine**, la **moxifloxacine**, la **norfloxacine** et l'**ofloxacine**.

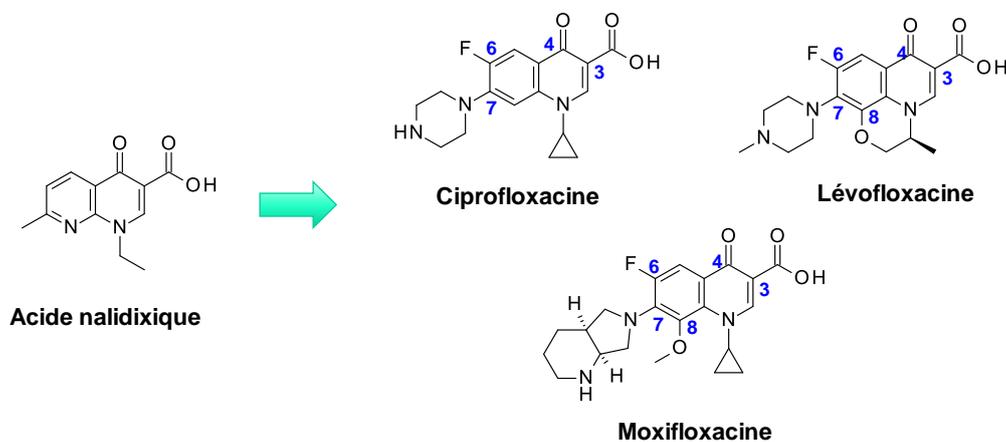


Figure 24 : Structures de l'acide nalidixique et de différentes fluoroquinolones.

Les fluoroquinolones ciblent à la fois l'ADN gyrase, chez les bactéries Gram négatives principalement, et la topoisomérase IV, particulièrement chez les germes à Gram positif. Ces deux enzymes essentielles font partie de la classe des topoisomérases II et catalysent l'interconversion entre différents états topologiques de l'ADN par hydrolyse de l'ATP. La topoisomérase provoque d'abord une coupure double brin espacée de 4 paires de bases. Ce site de clivage est stabilisé par des liaisons covalentes entre l'enzyme et les extrémités 5' des brins clivés afin de préserver l'intégrité de l'information génétique. L'enzyme peut ensuite faire passer une seconde double hélice d'ADN à travers le site de clivage dans le but de créer un surenroulement ou une relaxation de l'ADN. Les fluoroquinolones s'intercalent entre les bases de l'ADN au niveau du site de clivage du brin et interagissent avec la topoisomérase *via* un pont entre plusieurs molécules d'eau et un ion Mg^{2+} (Figure 25). Le complexe ADN-topoisomérase-fluoroquinolone formé est stable, bloquant ainsi la réplication et la transcription, ce qui conduit à la mort lente de la bactérie. Si ce complexe est dissocié et que la cassure de l'ADN

n'est pas réparée, cela provoquera la mort rapide de la bactérie. Ces deux mécanismes peuvent également mener à la production d'espèces réactives de l'oxygène, ce qui accélère la mort du germe.

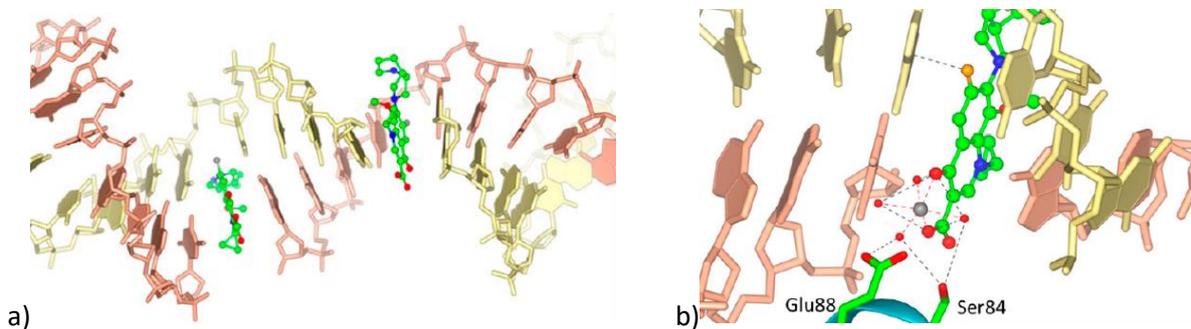


Figure 25 : Structure co-cristallographique de la moxifloxacin (en vert) liée au complexe ADN-topoisomérase IV de *Acinetobacter baumannii* ; a) Détail de la moxifloxacin partiellement intercalée entre les bases de l'ADN aux sites de clivage ; b) Pont entre la moxifloxacin, quatre molécules d'eau (en rouge), un ion Mg^{2+} (en gris) et la topoisomérase IV.^{15,16}

Le noyau quinolone réalise des interactions de π -stacking avec les bases de l'ADN au niveau du site de coupure du brin. La fonction acide carboxylique en position 3 est essentielle pour l'activité car elle permet de former le réseau de liaisons hydrogène entre plusieurs molécules d'eau, l'ion Mg^{2+} et la topoisomérase, plus spécifiquement une sérine et un résidu acide très conservés. L'atome de fluor en position 6 module la répartition électronique du bicyclic aromatique, renforçant l'interaction π -stacking avec les bases de l'ADN ce qui améliore la puissance des composés.¹⁷ D'autre part, le substituant en position 7 influe sur le spectre d'action de la quinolone, dirigé plutôt vers les bactéries à Gram positif ou à Gram négatif.¹⁸

L'effet bactéricide concentration-dépendant, le large spectre d'action et la bonne biodisponibilité orale des fluoroquinolones en font une classe d'antibiotiques amplement utilisée en clinique. Elles peuvent être prescrites pour traiter notamment des infections urinaires, digestives et intra-abdominales, génitales, respiratoires (dont des pneumopathies communautaires grave et la tuberculose multi-résistante) et ostéoarticulaires.

Les fluoroquinolones peuvent provoquer des effets indésirables propres à leur classe, spécialement des tendinopathies, une phototoxicité et des troubles du SNC (maux de têtes, épisodes de confusion).

[3.2. Détérioration de l'ADN : nitro-imidazolés](#)

Les antibiotiques nitro-imidazolés (Figure 26) sont des molécules synthétiques dérivées de l'azomycine (2-nitroimidazole), un composé naturel produit par différentes espèces d'Actinomycètes. Ils sont constitués d'un noyau imidazole substitué en position 5 par un groupement nitro. Quatre sont aujourd'hui disponibles en France : le **métronidazole**, l'**ornidazole**, le **secnidazole** et le **tinidazole**.

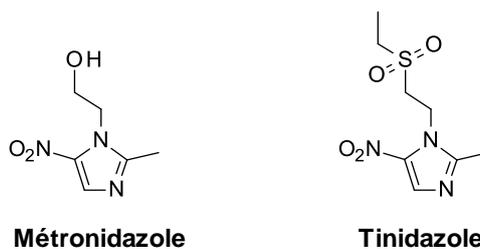


Figure 26 : Structures du métronidazole et du tinidazole.

Ces principes actifs sont des prodrogues : la molécule administrée doit être modifiée chimiquement avant de pouvoir exercer son activité antimicrobienne. Dans le cas des nitro-imidazolés, le groupement nitro doit être réduit afin de former par la suite différents métabolites toxiques. Cette réduction ne peut avoir lieu que dans des organismes où la concentration en oxygène est très faible, c'est-à-dire des organismes anaérobies. Cette particularité permet une spécificité d'action des nitro-imidazolés qui ne pourront pas être réduits et donc toxiques dans les cellules humaines.

Chez les micro-organismes anaérobies, plusieurs enzymes sont capables de réduire le groupement nitro des antibiotiques nitro-imidazolés : la pyruvate-ferrédoxine oxydoréductase (PFOR), la thiorédoxine réductase (TrxR) ou encore la nitroréductase RdxA particulièrement chez *Helicobacter pylori*. Le fait qu'il existe plusieurs cascades enzymatiques capables de réduire cette fonction nitro rend l'émergence de souches résistantes plus rare.

Deux voies de réduction sont possibles : une voie menant à des intermédiaires stables et non toxiques (« inactivation réductrice ») et une voie conduisant à l'ouverture du cycle imidazole et à la formation de métabolites toxiques (« activation réductrice », [Figure 27](#)). Ces métabolites toxiques pourront agir sur différentes cibles et causer des dommages qui conduiront à la mort du micro-organisme. Il a été montré que les métabolites issus de la réduction du métronidazole peuvent former des adduits sur des résidus cystéines. De plus, ces métabolites peuvent également détériorer l'ADN en formant des adduits avec des nucléotides, empêcher la synthèse et la réparation de l'ADN par une inhibition indirecte de la ribonucléotide réductase et même causer des cassures de l'ADN. La réduction du composé nitro-imidazolé peut également perturber le potentiel d'oxydoréduction de la cellule, provoquant un blocage de la force motrice et une diminution de la production d'ATP. Jusqu'à présent, il n'a pas été déterminé quel intermédiaire, différencié par l'état d'oxydation de l'atome d'azote extra-cyclique, est la forme toxique à proprement parler.^{19,20}

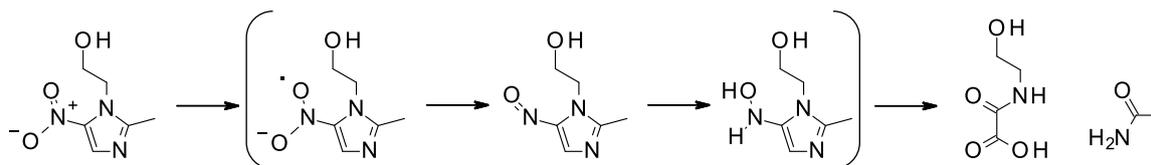


Figure 27 : Voie d'activation réductrice du métronidazole.

De par ce mécanisme d'action, les nitro-imidazolés possèdent une activité sur différents types de micro-organismes anaérobies ou microaérophiles dont des bactéries (*Clostridioides difficile*, *Helicobacter pylori*) et des protozoaires (*Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis*, *Trichomonas vaginalis*). Les nitro-imidazolés sont également indiqués dans la prévention et le traitement d'infections de la cavité orale.

3.3. Perturbateurs du métabolisme de l'acide folique : sulfamides antibactériens

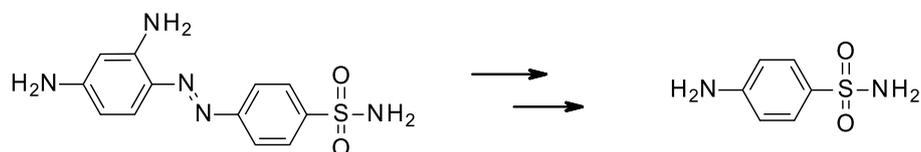


Figure 28 : Structures de la prodrogue Prontosil (sulfamidochrysoïdine) et du composé actif (4-aminobenzenesulfonamide).

C'est un criblage de différents colorants azoïques en 1932 qui a permis d'identifier la sulfamidochrysoïdine (Prontosil) comme possédant une activité antibactérienne importante sur les Cocci à Gram positif (notamment le streptocoque). Il a été découvert par la suite que la sulfamidochrysoïdine était métabolisée *in vivo* pour former le 4-aminobenzenesulfonamide, le composé possédant l'activité antibactérienne (Figure 28).

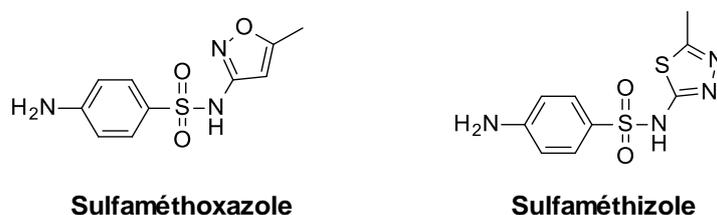


Figure 29 : Structures du sulfaméthoxazole et du sulfaméthizole.

Aujourd'hui, il existe quatre sulfamides antibactériens disponibles en France (Figure 29) : la combinaison **sulfaméthoxazole-triméthoprime** (DCI cotrimoxazole), la **sulfadiazine**, le **sulfaméthizole** et le **sulfafurazole** (commercialisé en combinaison avec l'érythromycine).

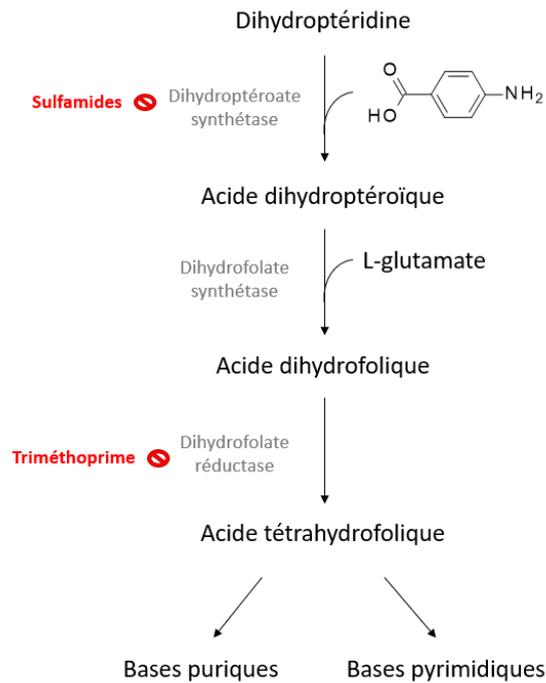


Figure 30 : Voie de l'acide folique chez les bactéries et cibles d'action des sulfamides et du triméthoprim.

Les bactéries doivent elles-mêmes synthétiser à partir de l'acide para-aminobenzoïque (PABA) l'acide tétrahydrofolique, dont la forme oxydée, l'acide folique (ou vitamine B9), est un cofacteur nécessaire pour la synthèse des bases puriques et pyrimidiques de l'ADN (Figure 30). Grâce aux similarités structurales avec le PABA, les sulfamides antibactériens inhibent de manière compétitive la dihydroptéroate synthétase, bloquant ainsi cette voie métabolique et conduisant à la mort de la bactérie. Les sulfamides antibactériens prescrits seuls possèdent une action bactériostatique.

Le triméthoprim est un inhibiteur de la dihydrofolate réductase, une autre enzyme impliquée dans la voie de synthèse de l'acide tétrahydrofolique et permet ainsi une action bactéricide synergique avec le sulfaméthoxazole.

Les sulfamides antibactériens sont indiqués dans le traitement de différentes infections bactériennes (infections urogénitales, otites et sinusites) ainsi que d'autres types d'infections comme la pneumocystose ou la toxoplasmose. Néanmoins, ces antibiotiques sont de moins en moins utilisés en clinique de par l'apparition rapide de mécanismes de résistance.

Après avoir détaillé les différents antibiotiques ciblant l'enveloppe bactérienne ou interférant avec la réplication de l'ADN bactérien, la dernière partie de ce chapitre sera concentrée sur les antibiotiques interférant avec la synthèse des protéines.

4. Antibiotiques interférant avec la synthèse des protéines

4.1. Fidaxomicine

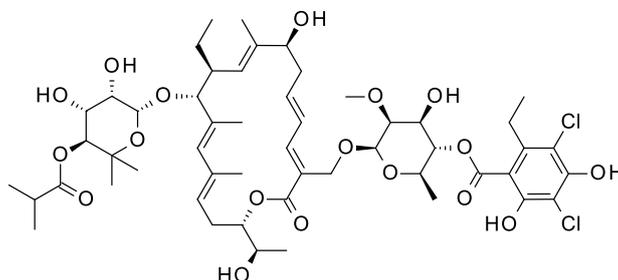


Figure 31 : Structure de la fidaxomicine.

La **fidaxomicine** (Figure 31) est constituée d'un macrocycle lactonique glycosylé à 18 chaînons. Cet antibiotique à l'action bactéricide est produit par différentes espèces d'Actinomycètes.

La fidaxomicine se distingue des antibiotiques de la classe des macrolides principalement de par son mécanisme d'action : la fidaxomicine inhibe l'ARN polymérase-ADN dépendante. Cette inhibition intervient dès la formation du complexe avec l'ADN, avant l'étape d'initiation de la transcription, à l'inverse des ansamycines.²¹

Cet antibiotique possède une activité sur différentes bactéries à Gram positif, notamment sur *Clostridioides difficile* (anciennement *Clostridium*).²² Les infections à *Clostridioides difficile* sont des infections nosocomiales survenant après un traitement antibiotique : celui-ci va déséquilibrer le microbiote intestinal du patient, ce qui, associé à d'autres facteurs, va permettre la colonisation par *C. difficile*. Les toxines produites par ce pathogène vont provoquer une colite associée à des diarrhées. Les infections sévères à *C. difficile* peuvent nécessiter une colectomie, et peuvent aller jusqu'à provoquer le décès du patient.²³

Ainsi, la fidaxomicine est exclusivement indiquée pour des infections sévères à *Clostridioides difficile* depuis 2011.

4.2. Ansamycines

Les ansamycines (Figure 32) sont des antibiotiques macrocycliques inhibiteurs de l'ARN polymérase bactérienne. La rifamycine B (**rifamycine**) est une molécule naturelle produite par *Amycolatopsis rifamycinica* et est un précurseur de plusieurs dérivés hémisynthétiques, dont la **rifampicine** et la

rifabutine. Les antibiotiques de la classe des ansamycines doivent leur nom à la forme géométrique qu'ils prennent dans l'espace, pouvant représenter un panier avec une anse.

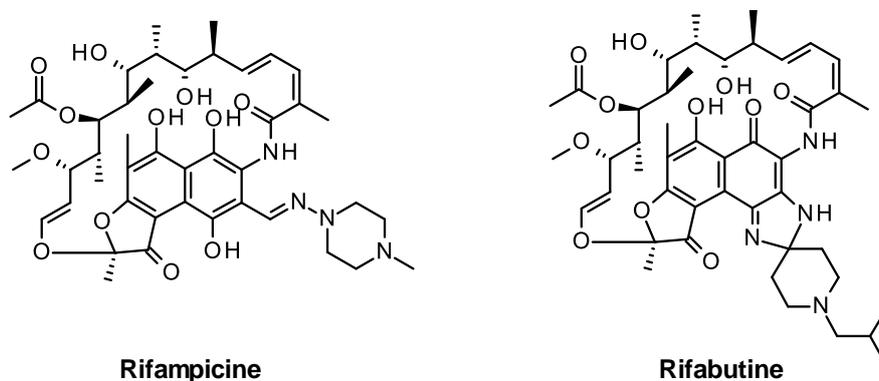


Figure 32 : Structures de la rifampicine et de la rifabutine.

L'inhibition de l'ARN polymérase bactérienne intervient suite à l'étape d'initiation. L'activité bactéricide des ansamycines est due à une gêne stérique occasionnée par l'agent thérapeutique lors de son interaction avec l'enzyme : la polymérisation des nucléotides de l'ARN se trouve bloquée, empêchant ainsi la poursuite de la transcription.²⁴

De par leur poids moléculaire conséquent, les ansamycines présentent principalement une activité contre les bactéries à Gram positif et contre *Mycobacterium tuberculosis*. La rifampicine, chef de file des ansamycines, fait en effet partie des traitements de première intention contre la tuberculose avec l'isoniazide, l'éthambutol et le pyrazinamide.

4.3. Oxazolidinones

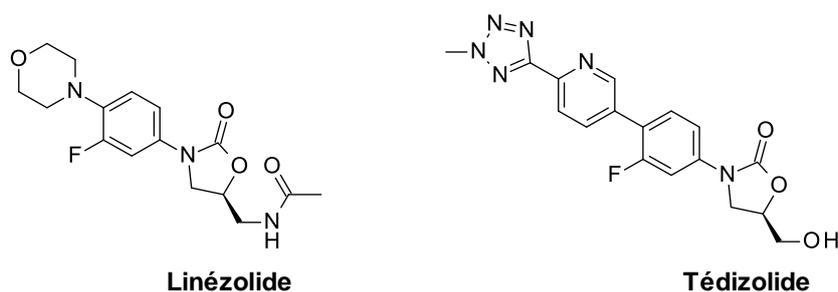


Figure 33 : Structures des deux antibiotiques oxazolidinones autorisés en France.

Les antibiotiques de la classe des oxazolidinones (Figure 33) sont des composés synthétiques initialement développés comme antidépresseurs en tant qu'inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO). Le **linézolide** a été le premier antibiotique de cette classe commercialisé. Il a été suivi quelques années plus tard par le **tédizolide**, disponible sous forme de prodrogue, le phosphate de tédizolide.

Le linézolide et le tédzolide inhibent la synthèse protéique bactérienne dès l'étape d'initiation. En effet, ils se lient à l'ARN ribosomal 23S de la sous-unité 50S, empêchant ainsi la fixation avec la sous-unité 30S et l'assemblage du complexe fonctionnel de traduction 70S. Il a été montré que le cycle oxazolidinone ainsi que la configuration du carbone chiral sont des éléments essentiels pour la liaison à l'ARN ribosomal bactérien.²⁵ Ce mécanisme d'action leur confère une activité bactériostatique. D'autre part, le linézolide inhiberait également la synthèse de facteurs de virulence des Cocci à Gram positifs.²⁶

Les antibiotiques de la classe des oxazolidinones sont actifs sur toutes les bactéries à Gram positif, dont les souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méticilline et les entérocoques résistants à la vancomycine. En revanche, les bactéries à Gram négatif (excepté *Pasteurella*) ne sont pas sensibles au linézolide et au tédzolide dû à un problème de perméabilité et d'efflux.^{27,28}

Ainsi, les antibiotiques oxazolidinones peuvent être prescrits en cas d'infection de la peau et des tissus mous par des bactéries à Gram positif. Le linézolide est également indiqué contre des pneumopathies communautaires ou nosocomiales.

Parce que ces structures ont d'abord été conçues pour être des inhibiteurs de monoamine oxydase, les antibiotiques oxazolidinones peuvent provoquer des syndromes sérotoninergiques s'ils sont associés avec d'autres agents augmentant la concentration en sérotonine (inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine par exemple). De plus, il est important de noter que le tédzolide est un inducteur de cytochromes et de la glycoprotéine P.

4.4. Les aminosides

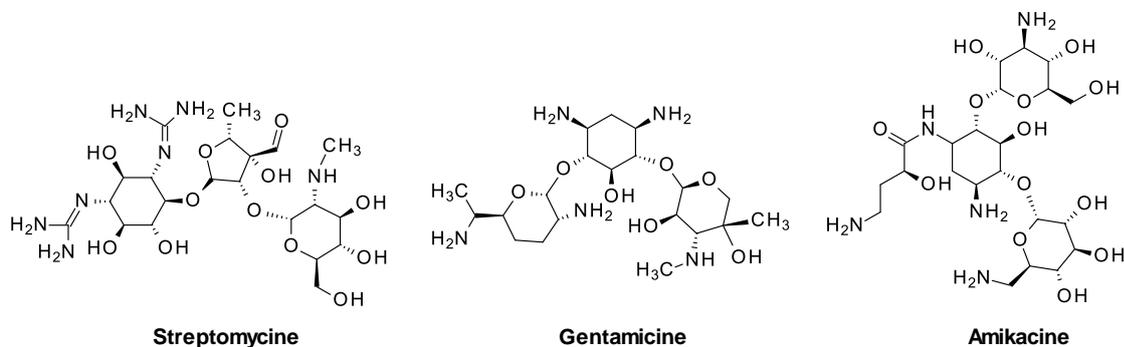


Figure 34 : Structures de deux aminosides naturels, la streptomycine et la gentamicine, et d'un aminoside hémisynthétique, l'amikacine.

Les aminosides (Figure 34) sont des molécules antibiotiques issues de bactéries de l'ordre des actinomycètes, plus précisément du genre *Streptomyces* (suffixe -mycine : **kanamycine**, **néomycine**,

streptomycine, tobramycine) ou du genre *Micromonospora* (suffixe -micine : **gentamicine**). Certains aminosides sont également des composés hémisynthétiques (**amikacine, isepamicine, nétilmicine**).

Leur structure se compose d'un noyau dérivé de l'inositol (streptamine ou 2-désoxystreptamine) substitué par une ou plusieurs osamines. Les groupements hydroxyles et aminos libres sont les éléments clés permettant la liaison de l'aminoside à la sous-unité 30S du ribosome bactérien, plus particulièrement sur l'ARN ribosomal 16S (site A). Cette fixation peut empêcher l'initiation de la traduction, stopper la synthèse du polypeptide en cours, ou entraîner l'incorporation d'un acide aminé incorrect, menant ainsi à la synthèse d'une protéine non fonctionnelle. L'accumulation de ces protéines non fonctionnelles conduit à la mort de la bactérie. Ce mécanisme confère aux aminosides un effet bactéricide rapide concentration-dépendant ainsi qu'un effet post antibiotique prolongé.²⁹

Les aminosides peuvent également impacter les ribosomes mitochondriaux eucaryotes, particulièrement dans les cellules rénales et dans les cellules de l'oreille interne suite à l'accumulation de l'antibiotique. Cette accumulation peut provoquer une toxicité rénale réversible, ainsi qu'une ototoxicité d'abord réversible (atteinte des cellules vestibulaires) puis irréversible (atteinte des cellules cochléaires entraînant une surdité).

Les aminosides peuvent diffuser de manière passive à travers la membrane externe des bactéries à Gram négatif *via* l'utilisation des porines, mais traversent la membrane interne par un mécanisme actif dépendant de la chaîne respiratoire procaryote. Ce mécanisme d'entrée oxygène-dépendant explique la résistance innée des bactéries anaérobies strictes aux aminosides. Ainsi, les germes sensibles aux aminosides englobent les bacilles à Gram négatif aérobies (entérobactérales, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.), les cocci Gram positifs (notamment *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline), les bacilles à Gram positif aérobies (*Listeria monocytogenes*, *Bacillus* spp., corynébactéries) et les mycobactéries.

De par leur large spectre d'action et leurs effets indésirables importants, les aminosides sont réservés au traitement d'infections sévères suite à la réalisation d'un antibiogramme et sont généralement prescrits en association.

Initialement, les tétracyclines possédaient un spectre antibactérien large. Aujourd'hui, suite à l'apparition de nombreuses résistances, l'activité bactériostatique des tétracyclines permet de traiter certaines infections respiratoires, certaines infections génitales, la brucellose, la maladie de Lyme ou encore l'acné. La tigécycline est moins affectée par les systèmes de résistance bactériens spécifiques aux tétracyclines.³³ Ainsi, elle peut être également prescrite contre des infections intra-abdominales compliquées et des infections compliquées de la peau et des tissus mous.

Les tétracyclines peuvent provoquer des effets indésirables propres à leur classe comme une photosensibilisation ou une coloration des dents avec hypoplasie de l'émail. Leur rôle de chélateur d'ion, nécessaire pour leur activité sur le ribosome bactérien, peut néanmoins diminuer leur absorption digestive si elles sont administrées en même temps que différents cations (Fe^{2+} , Mg^{2+} , Ca^{2+} etc.).

4.6. Phénicolés

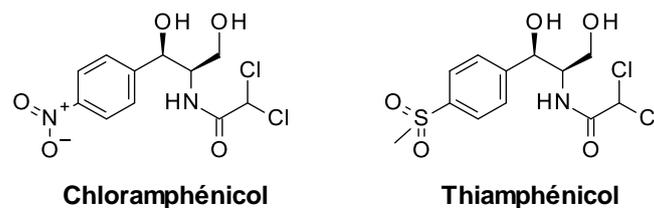


Figure 37 : Structures du chloramphénicol et du thiamphénicol.

Le chef de file des phénicolés (Figure 37) est le chloramphénicol, une molécule naturelle extraite de *Streptomyces venezuelae*. De cette structure est dérivée le **thiamphénicol**, seul représentant de la classe des phénicolés encore disponible en France. En effet, le chloramphénicol a été retiré du marché à cause de sa toxicité (cas d'aplasies médullaires irréversibles).

Les antibiotiques de la classe des phénicolés inhibent la synthèse protéique bactérienne par liaison avec la sous-unité 50S du ribosome bactérien. En effet, ils empêchent la liaison de l'ARN de transfert au site A du ribosome, stoppant ainsi l'élongation du peptide.

Le thiamphénicol est caractérisé par un spectre d'action plutôt large. En effet, il possède une activité bactériostatique sur des bactéries à Gram positif et à Gram négatif, dont des germes anaérobies. Cependant son utilisation est réservée au traitement d'infections documentées dû à l'apparition de nombreuses résistances.

Ainsi, le thiamphénicol peut être indiqué dans le cadre de fièvres typhoïdes, d'infections biliaires, d'infections respiratoires ou encore de méningites à *Haemophilus influenzae*.

4.7. Acide fusidique

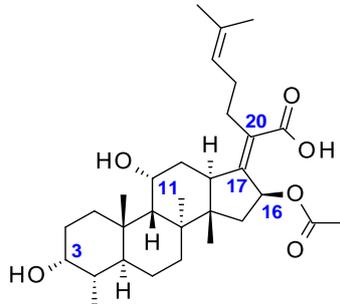


Figure 38 : Structure de l'acide fusidique.

L'**acide fusidique** (Figure 38) est un stéroïde naturel produit par le champignon *Fusidium coccineum*. Il s'agit d'un inhibiteur de la synthèse protéique bactérienne. En se liant au facteur d'élongation G (EF-G) du ribosome bactérien, l'acide fusidique empêche la libération de celui-ci et la translocation de la chaîne peptidique. Comme la translocation est une étape nécessaire de l'élongation et du recyclage des ribosomes, l'acide fusidique peut interférer avec ces deux phases pour bloquer la synthèse protéique bactérienne.³⁴ Des études de relations structure-activité ont montré que la configuration Z de l'alcène entre C17 et C20, les deux groupements hydroxyles en positions 3 et 11 ainsi que le groupement acétyle de la position 16 sont essentiels pour l'activité de l'acide fusidique.³⁵

L'acide fusidique est uniquement actif sur les bactéries à Gram positif, spécifiquement sur *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pyogenes*.³⁶ Il est donc particulièrement utilisé pour traiter les infections à staphylocoque, notamment cutanées. Sa structure stéroïdienne lui permet une bonne diffusion à travers la peau, expliquant l'intérêt des formes topiques. L'acide fusidique peut également être prescrit par voie systémique pour des infections staphylococciques multirésistantes en combinaison avec un autre antibiotique.

Concernant la prescription de l'acide fusidique, il est important de noter que son administration est contre-indiquée lors d'un traitement avec une statine. En effet, l'acide fusidique interfère avec la clairance des statines, provoquant une augmentation du risque de rhabdomyolyse qui peut aller jusqu'au décès du patient.³⁷

4.8. Les macrolides

Les macrolides (Figure 39) se composent d'un cycle lactone à 14, 15 ou 16 atomes de carbone, substitué par différents oses ou osamines. L'**érythromycine**, isolée de *Streptomyces erythraeus*, a été l'un des premiers macrolides découverts. D'autres macrolides sont également des produits naturels issus de bactéries de l'ordre des actinomycètes comme la **josamycine** et la **spiramycine**. A l'inverse, l'**azithromycine**, la **clarithromycine** et la **roxithromycine** sont des composés hémisynthétiques obtenus à partir de l'érythromycine.

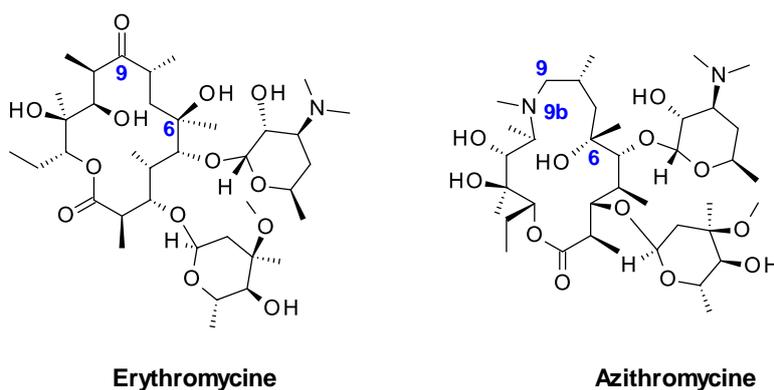


Figure 39 : Structures d'un macrolide naturel, l'érythromycine, et d'un macrolide hémisynthétique, l'azithromycine.

Les macrolides se lient à la sous unité 50S du ribosome bactérien, et plus particulièrement à l'ARN ribosomal 23S à l'intérieur du tunnel de sortie du peptide naissant, *via* une interaction entre les substituants de la désosamine du macrolide et le nucléotide A2058.³⁸ Cette interaction est renforcée par la proximité de la face hydrophobe du macrocycle avec les nucléotides 2611 et 2057. Grâce à l'encombrement stérique généré dans le tunnel du ribosome, le macrolide empêche l'élongation du peptide lorsqu'il atteint 5 à 11 acides aminés, stoppant ainsi la synthèse protéique bactérienne.³⁹

Les macrolides naturels présentent un profil pharmacocinétique défavorable avec une faible biodisponibilité et un manque de stabilité au contact de l'acidité gastrique. Les modifications structurales sur les positions C6 ou C9 des dérivés hémisynthétiques ont permis d'améliorer ces caractéristiques pharmacocinétiques.

Les macrolides possèdent une activité bactériostatique avec un spectre antibactérien assez vaste, essentiellement ciblé sur les bactéries à Gram positif. Leur faible action sur les bactéries à Gram négatif (exceptées *Neisseria* spp., *Helicobacter pylori*, *Campylobacter*, *Legionella pneumoniae*) peut s'expliquer par leur difficulté à traverser la double membrane de ces germes. En clinique, les antibiotiques de la classe des macrolides sont la référence pour traiter les infections à germe intracellulaire (*Chlamydomphila* spp., *Mycoplasma* spp., *Legionella pneumophila*, *Bartonella henselae*)

du fait de leur lipophilie qui leur confère une bonne diffusion tissulaire. Les macrolides sont également très utilisés pour traiter les infections respiratoires hautes et basses, grâce à leur accumulation au niveau pulmonaire.

Concernant leur utilisation en clinique, il est important de noter que les macrolides sont des inhibiteurs du cytochrome P450 3A4, et peuvent provoquer des torsades de pointes par allongement de l'intervalle QT.

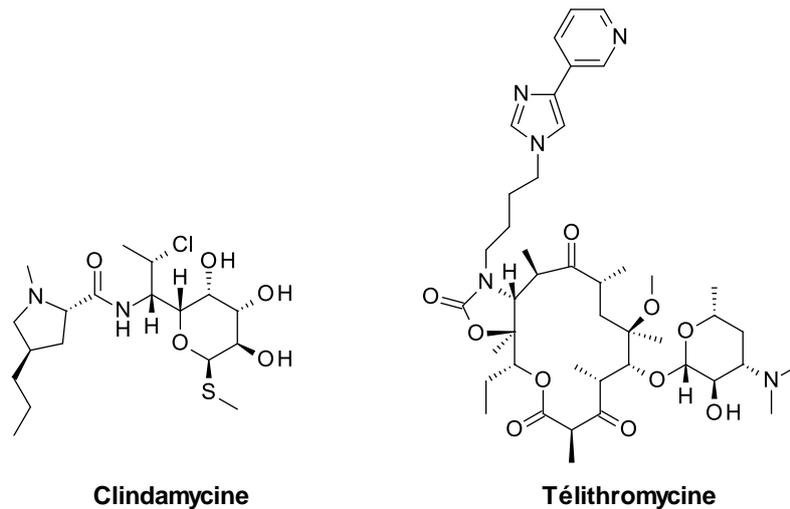


Figure 40 : Structures de deux composés apparentés aux macrolides, la clindamycine et la télithromycine.

D'autres classes d'antibiotiques possèdent le même mécanisme d'action et sont ainsi apparentées aux macrolides (Figure 40) : les lincosamides (**clindamycine, lincomycine**), les kétolides (**télithromycine**) et les streptogramines (**pristinamycine – IA et IIA**).

Cet arsenal thérapeutique antibactérien large et varié est essentiel car les bactéries disposent de différents moyens pour échapper à l'action bactéricide ou bactériostatique de ces principes actifs. Ce phénomène est appelé antibiorésistance.

III) L'antibiorésistance

Cette partie consacrée à l'antibiorésistance sera divisée en deux axes. Dans un premier temps, les différents mécanismes de résistance chez la bactérie seront expliqués. Dans un second temps, nous verrons la raison pour laquelle ce phénomène d'antibiorésistance a pris de l'ampleur ces dernières années et pourquoi il est important d'agir dès maintenant.

1. Mécanismes de résistance d'une bactérie

Il existe plusieurs mécanismes qui confèrent aux bactéries une résistance à une ou plusieurs familles d'antibiotiques. Dans un premier temps, la différence entre résistance innée ou acquise sera abordée. Dans un second temps, les différents moyens de résistance chez les bactéries seront explicités.

1.1. Résistance innée et acquise

Les bactéries peuvent être naturellement résistantes à l'action de certains antibiotiques de par leur constitution : on parle de résistance innée. Par exemple, les macrolides sont généralement peu actifs sur les bactéries à Gram négatif à cause de la difficulté à traverser la double membrane de ces micro-organismes. De même, les polymyxines n'ont aucune activité sur les bactéries à Gram positif, puisque le point d'accroche de ces antibiotiques est le lipide A, constituant essentiel du LPS, caractéristique des bactéries à Gram négatif.

A l'inverse, certaines bactéries, au départ sensibles à un antibiotique, peuvent y devenir résistantes. En effet, les bactéries sont victimes de mutations aléatoires et l'une de ces mutations peut rendre la bactérie résistante à un antibiotique. Ce phénomène de résistance acquise est naturel mais est favorisé par une pression de sélection, comme le mésusage des antibiotiques. Si une bactérie devient résistante en présence d'un antibiotique, elle pourra proliférer au détriment des bactéries qui y sont sensibles. La bactérie résistante pourra ensuite disséminer ses gènes, soit par transfert vertical à la prochaine génération de bactéries, soit par transfert horizontal.

Il existe trois grands mécanismes de transfert de gène horizontal chez les bactéries :

- **La conjugaison (Figure 41)** : une bactérie donneuse F+ (portant le facteur de fertilité F) reconnaît une bactérie réceptrice F- (ne portant pas le facteur de fertilité F). Suite à un contact cellule-cellule établi *via* le pilus sexuel, la bactérie F+ transfère un des deux brins de son plasmide à la bactérie F-. Les brins complémentaires sont ensuite synthétisés chez chacune des bactéries (réplication) et l'ADN se replace sous forme circulaire. Ce

phénomène est accentué par la promiscuité des micro-organismes, comme à l'intérieur du tractus gastro-intestinal.⁴⁰

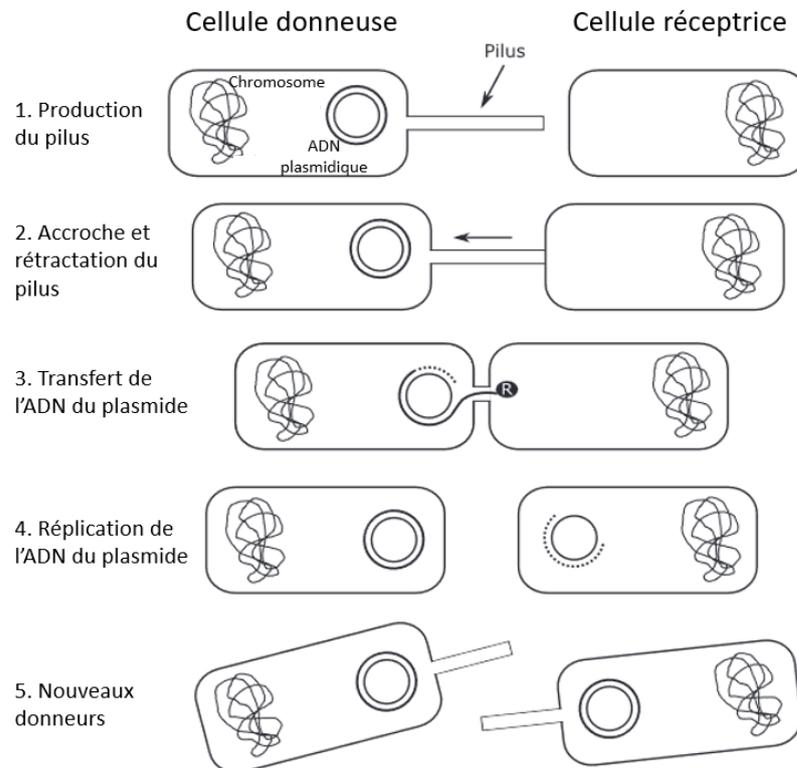


Figure 41 : Mécanisme de la conjugaison.⁴⁰

- **La transformation (Figure 42)** : certaines bactéries dites « compétentes » sont capables d'incorporer dans leur génome de l'ADN nu présent dans l'environnement. Seules *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* et les bactéries du genre *Neisseria* sont capables de transformation.⁴¹
- **La transduction (Figure 42)** : lorsqu'une bactérie est infectée par un phage, celui-ci intègre son ADN dans le chromosome bactérien afin qu'il puisse être répliqué. Cet ADN nouvellement formé sera ensuite incorporé dans des nouvelles capsides afin de former de nouveaux phages. Lors de l'encapsidation, il arrive que le phage incorpore également de l'ADN bactérien. Cet ADN pourra alors être transmis à d'autres bactéries qui seront infectées par le phage.

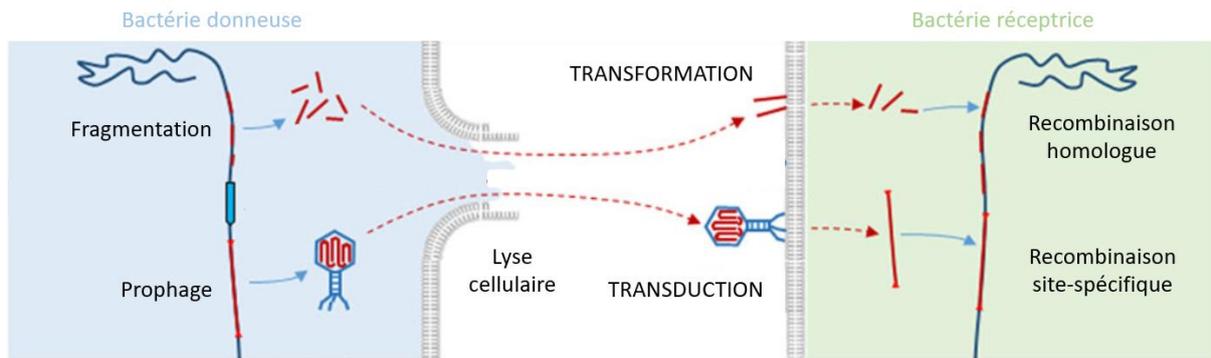


Figure 42 : Mécanismes de la transformation et de la transduction.⁴²

Tous ces phénomènes permettent aux bactéries d'obtenir un ou plusieurs avantages sélectifs face aux antibiotiques. Afin d'expliquer comment ces mutations et transferts de gène permettent aux germes de devenir résistants, différents exemples vont être abordés pour chaque mécanisme de résistance comprenant la modification de la cible, l'inactivation chimique de l'antibiotique par la bactérie, l'efflux de l'antibiotique et enfin la diminution de la perméabilité membranaire (Figure 43).

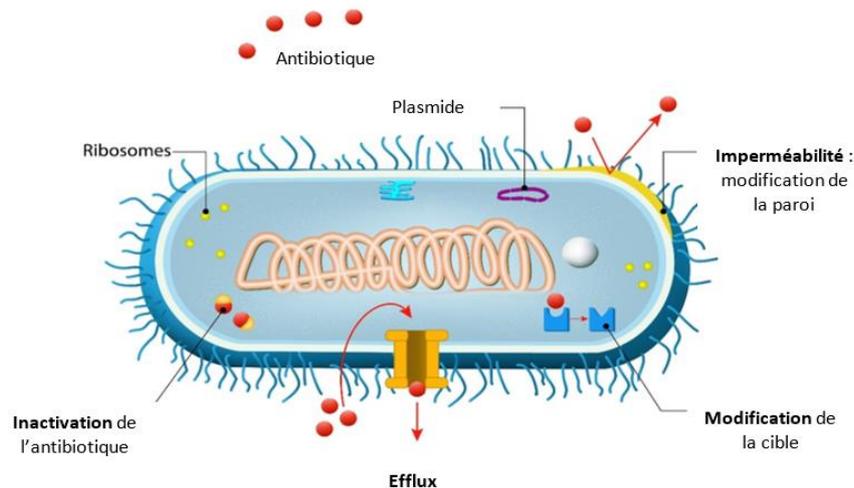


Figure 43 : Les différents mécanismes de résistance chez les bactéries.⁴³

1.2. Modification et protection de la cible

Premièrement, la bactérie est capable de **diminuer la liaison de l'antibiotique à sa cible**, soit par une modification du site de liaison, soit par délogement de l'antibiotique après sa liaison (« protection » de la cible).

Topoisomérase des fluoroquinolones

Un mécanisme courant de résistance est le changement d'un ou plusieurs acides aminés de la cible suite à une(des) mutation(s) ponctuelle(s). Pour illustrer ce mécanisme, l'exemple de la résistance aux

fluoroquinolones sera abordé. Les fluoroquinolones inhibent deux topoisomérases II bactériennes : l'ADN gyrase et la topoisomérase IV. Ces antibiotiques se lient notamment à la sous unité GyrA pour l'ADN gyrase ou ParC pour la topoisomérase IV. Ainsi, des mutations dans les gènes *gyrA* ou *parC* peuvent engendrer des modifications de la séquence protéique des sous-unités correspondantes. Ces mutations touchent notamment les deux acides aminés clés pour la liaison des fluoroquinolones, une sérine et un résidu acide (généralement acide glutamique) très conservés.⁴⁴ Ce changement d'acide aminé entraîne une diminution de l'affinité des fluoroquinolones pour l'ADN gyrase ou la topoisomérase IV respectivement. Cette diminution d'affinité peut aller jusqu'à rendre les souches résistantes aux fluoroquinolones.⁴⁵

Protection de la cible : protection des ribosomes contre les tétracyclines

La bactérie est aussi capable de « protéger » la protéine cible d'un antibiotique en le délogeant de son site de liaison grâce à une ou plusieurs autres protéines. Par exemple, Tet(M) et Tet(O) sont deux GTPases déterminantes pour la résistance bactérienne contre les tétracyclines. Elles sont codées par des éléments génétiques mobiles et sont donc présentes chez un large panel de bactéries à Gram positif et négatif.

Ces GTPases sont des analogues des facteurs d'élongation (EF-G et EF-Tu) nécessaires pour la synthèse protéique bactérienne. Tet(M) et Tet(O) sont ainsi capables d'interagir avec le ribosome et de déloger la tétracycline placée dans son site de liaison. Ces deux protéines seront ensuite capables de modifier la conformation du ribosome, empêchant une nouvelle liaison avec la tétracycline.⁴⁶

1.3. Inactivation chimique de l'antibiotique

Deuxièmement, les bactéries peuvent **agir directement sur le composé antibiotique**, en le modifiant chimiquement. Afin d'illustrer ce mécanisme de résistance majeur, les exemples des β -lactamases et des enzymes modifiant les aminoglycosides seront détaillés. Ces deux types d'enzymes peuvent hydrolyser ou encombrer le principe actif, empêchant ainsi sa liaison à la cible.

Les β -lactamases

Les β -lactamases sont des enzymes sécrétées par la bactérie et capables d'hydrolyser le cycle β -lactame caractéristique des antibiotiques de la classe des β -lactamines, inactivant ainsi ces derniers. Ces enzymes sont regroupées en 4 classes (A, B, C et D) selon leur séquence en acides aminés (classification d'Ambler, Tableau 2).⁴⁷

Tableau 2 : Classification d'Amber des β -lactamases, substrats et exemples représentatifs de chaque classe.⁴⁸

Classe d'Amber	Substrats	Exemples représentatifs
A (sérine- β -lactamases)	Pénicillines Pénicillines et céphalosporines à spectre peu étendu Pénicillines et céphalosporines Pénicillines Pénicillines, céphalosporines et carbapénèmes	Pénicillinases des bactéries à Gram positif TEM-1, TEM-2, SHV-1 SHV-2, TEM-10, CTX-M, GES-1 TEM-30, SHV-72 KPC, SME, NMC-A, GES-2
B (métallo- β -lactamases)	β -lactamines dont carbapénèmes, à l'exception des monobactams	IMP, VIM, NDM
C (sérine-céphalosporinases)	Céphalosporines	AmpC, CMY, ACT-1, DHA
D (sérine-oxacillinases)	Pénicillines et cloxacilline, éventuellement céphalosporines et carbapénèmes	OXA-1/30, OXA-10, OXA-23, OXA-24/40, OXA-48

Les classes A, C et D rassemblent les β -lactamases de type sérine-protéase (Sérine- β -Lactamases, SBL). Celles-ci forment une liaison covalente entre le groupement hydroxyle de la sérine du site catalytique et le carbonyle du cycle β -lactame de l'antibiotique *via* un intermédiaire tétraédrique (IT1). Cet adduit avec l'enzyme peut ensuite être hydrolysé (intermédiaire tétraédrique 2, IT2) pour libérer l'acide carboxylique d'un côté et l'enzyme régénérée de l'autre (Figure 44).

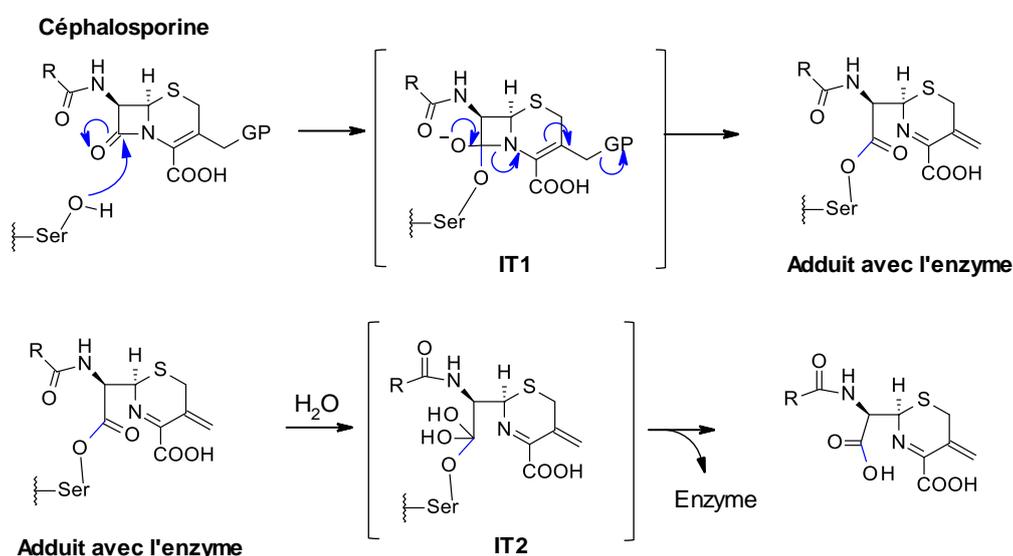


Figure 44 : Mécanisme de l'hydrolyse d'une céphalosporine par une sérine β -lactamase (GP : groupement partant).

Les β -lactamases de classe A sont très répandues et regroupent des enzymes possédant des spectres de substrat variés : des pénicillinases, des céphalosporinases, des carbapénémases (notamment KPC, *Klebsiella pneumoniae carbapenemase*) et des β -lactamases à spectre étendu (BLSE, enzymes capables

de cliver toutes les β -lactamines exceptés les carbapénèmes). On les retrouve à la fois chez les bactéries à Gram positif et à Gram négatif. Les β -lactamases de classe C comme les enzymes AmpC sont qualifiées de sérine-céphalosporinases en raison de leur capacité à hydrolyser préférentiellement les céphalosporines. Enfin, les β -lactamases de classe D sont capables d'hydrolyser l'oxacilline plus efficacement que les enzymes de classe A et C, c'est pourquoi elles sont aussi appelées oxacillinases (OXA) malgré leur large spectre de substrat.

D'autre part, la classe B rassemble les β -lactamases de type métalloprotéase à zinc (Métallo- β -Lactamase, MBL). L'hydrolyse du cycle β -lactame passe ici par un intermédiaire anionique stabilisé par l'atome de zinc présent dans le site catalytique (Figure 45).

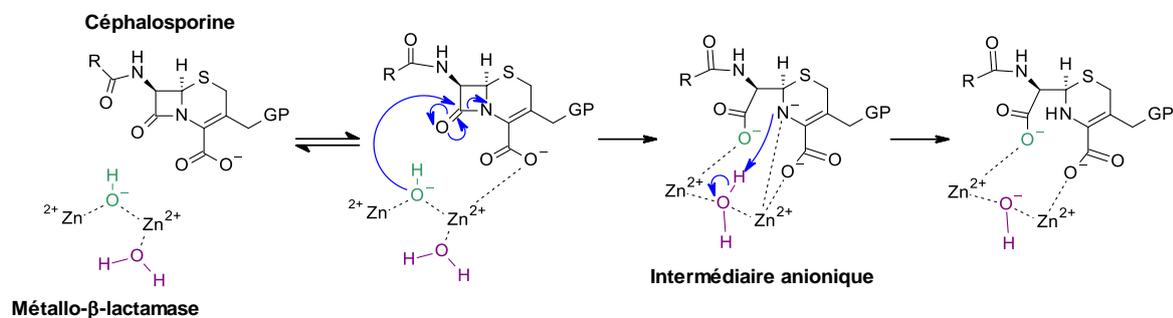


Figure 45 : Mécanisme de l'hydrolyse d'une céphalosporine par une métallo- β -lactamase.

Les β -lactamases de la classe B sont capables d'hydrolyser des pénicillines, des céphalosporines et des carbapénèmes, ce qui fait de ces enzymes des cibles importantes pour lutter contre l'antibiorésistance. Par exemple, NDM et VIM sont deux métallo- β -lactamases principalement encodées par des plasmides chez *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* et les entérobactérales. La dissémination de ces enzymes participe donc largement à l'apparition de pathogènes multirésistants, d'autant qu'il n'existe actuellement aucun inhibiteur de métallo- β -lactamase sur le marché.

Au total, plus de 7400 β -lactamases ont été décrites,⁴⁹ ce qui en fait un outil de résistance bactérienne capital. De plus, il est important de noter que, bien que certaines β -lactamases soient spécifiques d'une espèce bactérienne, leur dissémination inter-espèce est possible et renforce leur rôle majeur dans l'antibiorésistance.

Les enzymes modifiant les aminoglycosides (ou AME, aminoglycoside modifying enzymes)

Les enzymes modifiant les aminoglycosides (AME) sont les principales responsables de la résistance aux aminosides. Ces enzymes sont capables de transférer différents groupements de manière

covalente sur les groupements aminos ou hydroxyles des aminosides. Elles sont classées selon leur activité biochimique en trois groupes :

- AAC : aminoglycoside acétyltransférases acétyl CoA-dépendantes
- ANT : aminoglycoside nucléotidyltransférases ATP-dépendantes
- APH : aminoglycoside phosphotransférases ATP-dépendantes

Le groupement ainsi lié à l'aminoside engendre un encombrement stérique qui va diminuer l'affinité de l'aminoside pour sa cible, résultant en une augmentation de la CMI.

Ces enzymes sont généralement codées sur des plasmides ou des éléments génétiques mobiles (intégrons et transposons) ce qui facilite la dissémination de la résistance. Il existe des différences importantes dans la distribution géographique des AME et dans les espèces bactériennes qui les expriment. Il est aussi intéressant de noter que ces enzymes n'ont pas toutes la même spécificité de substrat. Ainsi, les enzymes de la famille APH(3) sont exprimées par différentes bactéries à Gram positif et négatif et peuvent altérer la structure de la kanamycine et de la streptomycine, alors que l'enzyme AAC(6')-I est particulièrement retrouvée chez les entérobactérales, *Pseudomonas* et *Acinetobacter* et affectent la plupart des aminosides, dont l'amikacine et la gentamicine.

1.4. Pompes d'efflux

Un autre mécanisme de défense chez les bactéries est la (sur)expression de **pompes d'efflux**, qui vont prendre en charge l'antibiotique, **réduire sa concentration intrabactérienne** et ainsi prévenir son action.

Les pompes d'efflux bactériennes sont des protéines membranaires de transport qui ont un rôle principal de détoxification *via* l'expulsion des déchets du métabolisme et de xénobiotiques (métaux lourds, sels biliaires, pesticides, antibiotiques). Ces pompes sont exprimées de manière physiologique par les bactéries et ont également un rôle dans la communication intercellulaire (*quorum sensing*), dans l'export de facteurs de virulence et dans la formation de biofilms.^{50,51}

Les pompes d'efflux bactériennes sont classées en différentes familles, selon leur mode d'action et leur structure. On distingue cinq classes de pompes d'efflux chez les bactéries : les transporteurs ABC (*ATP-Binding Cassette*), les transporteurs MFS (*Major Facilitator Superfamily*), les transporteurs MATE (*Multidrug And Toxin Extrusion*), les transporteurs SMR (*Small Multidrug Resistance*), et les transporteurs de la famille RND (*Resistance Nodulation cell Division*).⁵²

Des pompes très différentes peuvent être responsables d'antibiorésistance. Par exemple, les pompes *Major Facilitator Superfamily* de la famille Tet comme Tet(A) permettent de traverser uniquement la membrane cytoplasmique et peuvent être présentes chez des bactéries à Gram positif et négatif (Figure 46). Les différentes pompes Tet sont spécifiques des tétracyclines. Elles sont principalement retrouvées sur des éléments génétiques mobiles, ce qui font de ces pompes des éléments de résistance acquise.⁴⁶

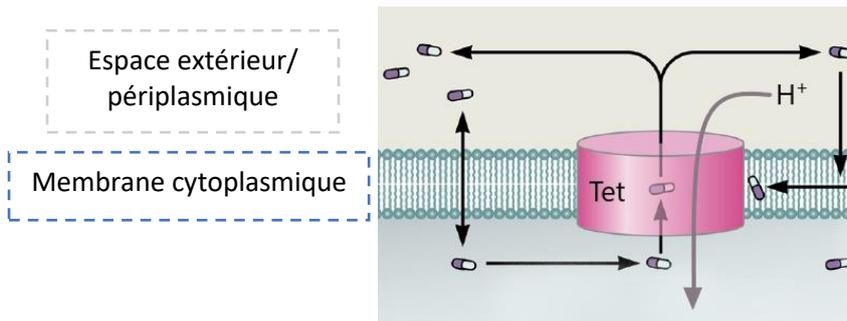


Figure 46 : Représentation schématique du fonctionnement d'une pompe Tet, adaptée de Li *et al.*⁵²

A l'inverse, les pompes de la famille *Resistance Nodulation cell Division*, comme AcrAB-ToIC chez *E. coli* ou MexAB-OprM chez *P. aeruginosa*, ne sont retrouvées que chez les bactéries à Gram négatif. Ces pompes sont constituées d'un complexe tripartite comportant :

- une pompe d'efflux dans la membrane interne (AcrB ou MexB),
- une porine dans le membrane externe (OMP, *Outer Membrane Protein*, TolC ou OprM),
- une protéine de fusion membranaire (MFP, *Membrane Fusion Protein*, AcrA ou MexA).

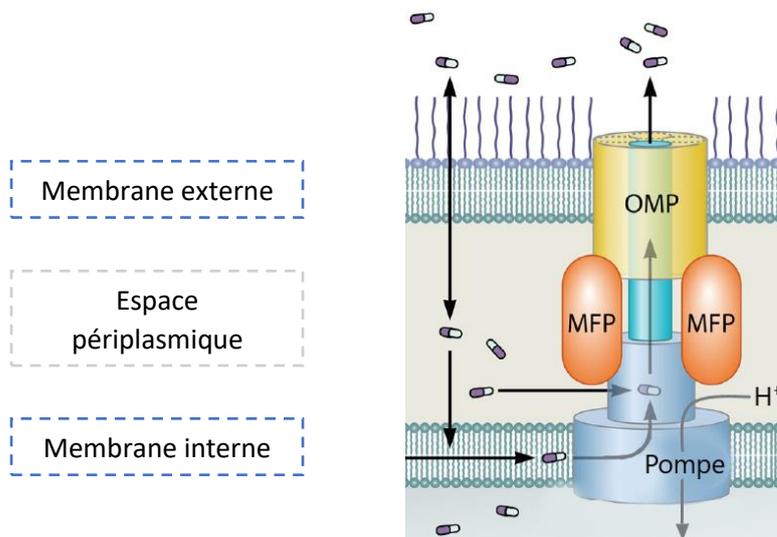


Figure 47 : Représentation schématique du fonctionnement d'une pompe de la famille RND, adaptée de Li *et al.*⁵²

Ces complexes permettent l'efflux à travers les membranes interne et externe des bactéries à Gram négatif en utilisant la force protomotrice ([Figure 47](#)). Ces pompes possèdent une large spécificité de substrat et sont largement impliquées dans la multirésistance des bactéries à Gram négatif.⁵³ Les gènes codant pour les pompes de la famille RND sont généralement retrouvés sur le chromosome bactérien, ce qui en fait plutôt des éléments de résistance innée. Cependant, elles peuvent également être impliquées dans des phénomènes de résistance acquise. En effet, des mutations aléatoires peuvent provoquer une surexpression de ces pompes, et ainsi augmenter la capacité de résistance d'une bactérie.⁵⁴

[1.5. Diminution de la perméabilité membranaire](#)

Enfin, le dernier mécanisme de résistance bactérienne est la **diminution de la perméabilité membranaire** en jouant sur les **porines**. Ce mécanisme est particulièrement répandu chez les bactéries à Gram négatif, pour lesquelles la membrane plasmique externe agit comme une première ligne de défense contre les antibiotiques.

Les antibiotiques hydrophiles (comme les β -lactamines, les tétracyclines et les fluoroquinolones) pénètrent généralement la membrane externe *via* ces porines, des canaux permettant le passage de petites molécules hydrophiles. Cette particularité peut expliquer la résistance innée de *Pseudomonas* et *Acinetobacter* aux β -lactamines de par leur plus faible expression de porines, ainsi que l'expression de porines différentes des autres bactéries à Gram négatif.

Ainsi, la diminution de la perméabilité membranaire peut passer par trois mécanismes différents : un changement des porines exprimées à la membrane, une diminution de l'expression des porines ou une déficience de la fonction des porines.

Parmi les porines les mieux caractérisées, OmpF, OmpC et PhoE sont celles fréquemment responsables de résistance chez *E. coli*. De la même manière, OprD est une porine classiquement surexprimée par *Pseudomonas* pour effluer les antibiotiques, notamment les carbapénèmes.⁵⁵

Tous ces mécanismes de résistance (modification ou protection de la cible, inactivation de l'antibiotique, (sur)expression de pompes d'efflux, diminution de la perméabilité membranaire) confèrent aux bactéries des armes pour se défendre contre les différents composés antibactériens qu'elles peuvent rencontrer. De tout de temps, les bactéries ont dû apprendre à vivre en compétition avec d'autres organismes, notamment certains produisant des molécules antibactériennes, comme des champignons ou même d'autres bactéries. C'est la raison pour laquelle elles ont développé ces

nombreux moyens de résistance. Néanmoins, si les bactéries résistantes ont toujours existé, c'est l'utilisation massive des antibiotiques qui a sélectionné de nombreuses souches bactériennes et a accentué le phénomène d'antibiorésistance.

2. La montée des bactéries multirésistantes

La découverte de molécules antibiotiques a permis de traiter plusieurs maladies infectieuses bactériennes, auparavant mortelles. Ce bénéfice important pour la santé publique explique leur utilisation intensive et parfois inadaptée : durée de traitement trop courte, dose trop faible, mauvaise observance, automédication etc. De plus, le succès des antibiotiques ne s'est pas limité à l'utilisation humaine. Pendant de nombreuses années, ceux-ci ont été utilisés comme « facteurs de croissance » pour les animaux d'élevage. Ces utilisations abusives des antibiotiques, associées à l'éventuel mauvais retraitement à la sortie des usines de production de principes actifs, ont entraîné une contamination progressive des sols et de l'eau.

L'usage intensif associé au mésusage et à la présence importante d'antibiotiques dans l'environnement ont, à force, sélectionné des souches bactériennes résistantes. Ce processus est alarmant puisque les infections bactériennes résistantes ont été associées à presque 5 millions de morts dans le monde en 2019.⁵⁶ D'ici 2050, les infections bactériennes multirésistantes causeront plus de 10 millions de morts par an avec un coût total de 100 milliards de dollars selon le rapport de Jim O'Neill.⁵⁷ Face à ce phénomène global, il est important de noter que l'évolution de la résistance de certains germes devient particulièrement préoccupante. C'est le cas de *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* et les entérobactérales comme *Escherichia coli* qui ont été classés comme « critiques » par l'Organisation Mondiale de la Santé. En effet, la résistance de ces pathogènes aux céphalosporines de troisième génération et aux carbapénèmes devient de plus en plus fréquente, limitant grandement les solutions thérapeutiques pour ces infections.⁵⁸

De plus, depuis l'âge d'or des antibiotiques, peu de nouveaux composés ont été mis sur le marché, ce qui restreint davantage les possibilités de traitement ([Figure 48](#)). Ce phénomène s'explique par le retour sur investissement limité suite à la mise sur le marché d'un nouvel antibiotique, principalement dû à trois facteurs :

- **L'apparition rapide de résistance** : dès la mise sur le marché des premiers antibiotiques, des souches résistantes ont été décrites. Cette sélection de souches résistantes peut rendre le composé obsolète prématurément.
- **Une durée de traitement la plus courte possible**

- **Epargne des nouveaux antibiotiques** : afin de prévenir l'apparition de résistance et de garder des options thérapeutiques, les nouveaux antibiotiques mis sur le marché sont gardés en réserve.

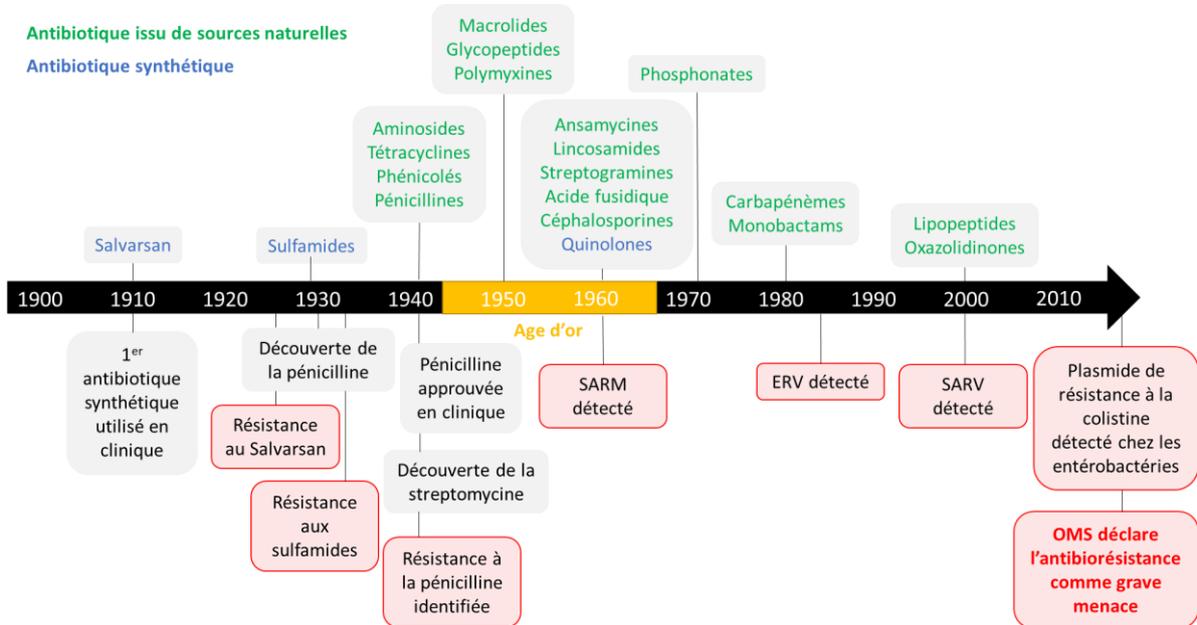


Figure 48 : Frise chronologique indiquant la découverte et la mise sur le marché d'une classe d'antibiotiques, ainsi que l'apparition concomitante de résistances, adaptée de Hutchings *et al.*⁵⁹ SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline, ERV : entérocoque résistant à la vancomycine, SARV : *Staphylococcus aureus* résistant à la vancomycine.

Se pose alors la question : comment agir face à l'ampleur et à l'évolution de l'antibiorésistance ?

La première alternative est de limiter la sélection de souches résistantes en promouvant un meilleur usage des antibiotiques, *via* différentes campagnes de prévention auprès des patients mais aussi des prescripteurs.

La deuxième solution est de garder en réserve certains antibiotiques dans le but de conserver des alternatives thérapeutiques pour les bactéries résistantes aux traitements courants. L'OMS a ainsi établi une liste d'antibiotiques de réserve à n'utiliser qu'en dernier recours. Cette dernière regroupe notamment des céphalosporines (associées ou non à un inhibiteur de β -lactamase), un carbapénème (en association avec un inhibiteur de β -lactamase), la fosfomycine, deux polymyxines, un aminoside et un antibiotique plus récent, le linézolide (Tableau 3).

Tableau 3 : Antibiotiques de réserve selon la liste des médicaments essentiels de l’OMS en 2021.

Dénomination Commune Internationale	Famille
Céfidérocol	Céphalosporine (C5G)
Ceftazidime en combinaison avec avibactam	Céphalosporine (C3G) + inhibiteur de β -lactamase
Méropénem en combinaison avec vaborbactam	Carbapénème + inhibiteur de β -lactamase
Fosfomycine	Phosphonate
Colistine	Polymyxine
Polymyxine B	Polymyxine
Plazomicine	Aminoside
Linézolide	Oxazolidinone

Enfin, dans ce manuscrit seront discutés la recherche et le développement de nouveaux antibiotiques mais aussi de composés capables de rendre une bactérie à nouveau sensible à un ou plusieurs antibiotique(s) donné(s).

Dans un premier temps, les composés antibiotiques mis sur le marché depuis 2015 ou actuellement en phase clinique, et ciblant les pathogènes critiques pour l’OMS (*Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* et les entérobactérales) seront détaillés. Dans un second temps, les adjuvants aux antibiotiques, des composés capables de potentialiser l’activité d’antibiotiques devenus inactifs, seront définis.

IV) Molécules antibiotiques mises sur le marché après 2015 ou actuellement en phase clinique

Les antibiotiques actifs sur *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* et/ou les entérobactérales récemment autorisés ou actuellement en phase clinique peuvent être regroupés en trois catégories. Premièrement, les nouveaux antibiotiques faisant partie de classes thérapeutiques existantes seront abordés. Deuxièmement, les antibiotiques possédant une nouvelle cible ou un nouveau mode d'action seront listés. Enfin, les molécules repositionnées, c'est-à-dire déjà autorisées en clinique mais pour une autre indication thérapeutique, seront présentées.

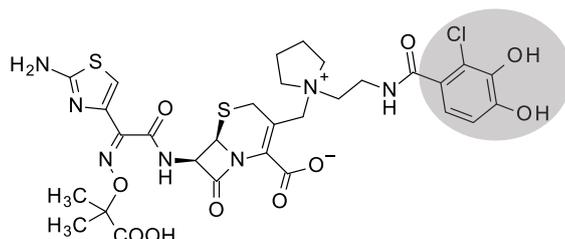
1. Nouveaux antibiotiques de classes thérapeutiques existantes

Les antibiotiques actuellement en phase clinique ou récemment mis sur le marché agissent principalement sur des cibles déjà connues et possèdent un mécanisme d'action établi. Cette observation s'explique par la diminution du risque de toxicité ou d'inefficacité par rapport à une molécule possédant un nouveau mécanisme d'action.

Depuis 2015, plusieurs nouveaux composés capables de cibler *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* et/ou les entérobactérales font partie de cinq classes thérapeutiques déjà bien étudiées : les β -lactamines, les polymyxines, les fluoroquinolones, les aminosides et les tétracyclines.

1.1. Nouvelles β -lactamines

Les β -lactamines font partie des antibiotiques les plus prescrits.⁶⁰ Ainsi, plusieurs nouveaux antibiotiques de cette classe sont entrés en développement ou ont été autorisés en clinique depuis 2015. Afin d'améliorer les propriétés de ces nouveaux composés par rapport aux β -lactamines déjà existantes, plusieurs stratégies ont été développées comme le greffage d'un groupement sidérophore pour améliorer la perméation ou la conception de molécules moins sensibles à l'action des β -lactamases.



→ Le **céfiderocol** (FETROJA[®], [Figure 49](#)) est un antibiotique de la classe des céphalosporines développé par Shionogi & Co., Ltd. Son utilisation a été autorisée par la FDA en 2019 pour les infections urinaires compliquées⁶¹ et en 2020 pour les infections pulmonaires nosocomiales dues à certains pathogènes (dont *Acinetobacter* spp., *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Klebsiella pneumoniae*).⁶²

Le céfiderocol se démarque des autres molécules de la classe des céphalosporines par son activité sur les bactéries productrices de carbapénémases telles que la carbapénémase de *Klebsiella pneumoniae* (KPC) et la New Delhi métallo-β-lactamase (NDM-1).⁶³ Des études ont également démontré une activité antibactérienne *in vitro* et *in vivo* significative du céfiderocol sur des isolats cliniques de souches d'entérobactériales productrices de carbapénémases, ainsi que sur des souches de *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*.^{64,65}

Le spectre d'action du céfiderocol s'explique par la présence d'un groupement sidérophore dans sa structure chimique.⁶⁶ Ce sidérophore, un groupement catéchol, permet de chélater le fer (Fe³⁺) et est ainsi reconnu par le système de transport du fer de la bactérie. Il confère donc au céfiderocol une meilleure pénétration à travers la membrane externe des bactéries à Gram négatif.

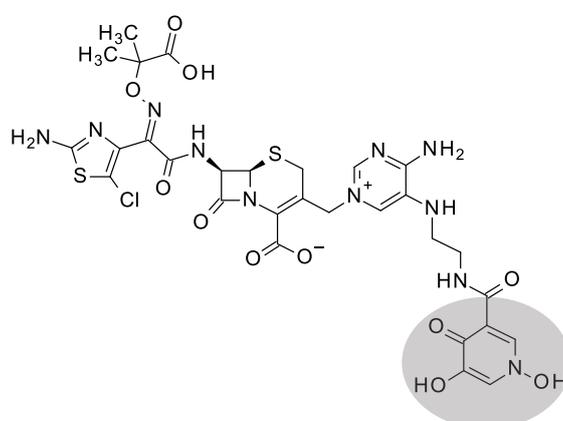


Figure 50 : Structure de GT-1 (le groupement sidérophore est entouré en gris).

→ **GT-1** (ou **LCB10-0200**, [Figure 50](#)) est une nouvelle céphalosporine développée par LegoChem Biosciences puis Geom Therapeutics, qui possède un groupement sidérophore (1,3-dihydroxypyridin-4-one). Ce composé a montré une activité antibactérienne sur des isolats cliniques de bactéries à Gram négatif, dont *P. aeruginosa*, *E. coli* et *A. baumannii*.⁶⁷ Un essai clinique de phase I a débuté en Australie en 2018 mais a dû être stoppé prématurément à cause d'un problème de toxicité.⁶⁸

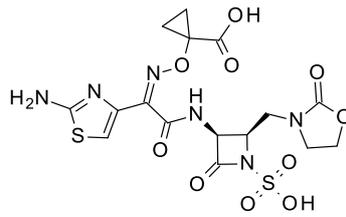
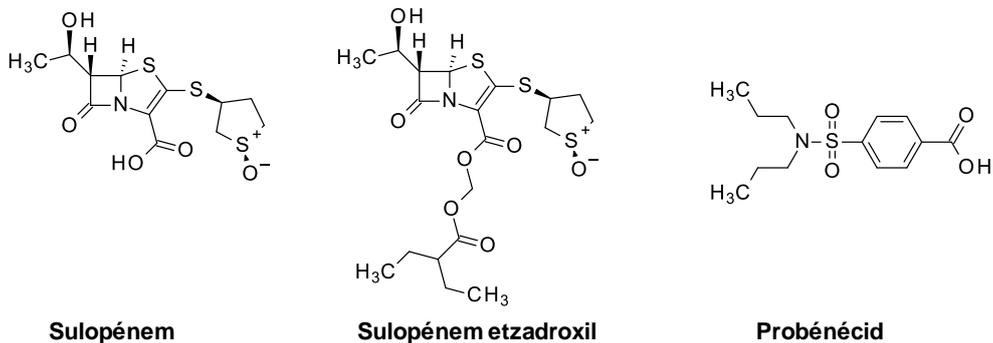


Figure 51 : Structure de LYS228.

→ **LYS228** (ou **BOS228**, [Figure 51](#)) fait partie de la classe des monobactams et a été développé par Novartis puis par Boston Pharmaceuticals. Les monobactams sont les seuls antibiotiques de la classe des β -lactamines à ne pas être hydrolysés par les métallo- β -lactamases (MBL) mais peuvent être dégradés par les β -lactamases de type sérine-protéase (SBL). Le composé LYS228 a été conçu pour être stable en présence de ces 2 types d'enzymes afin d'élargir son spectre d'activité sur les bactéries multirésistantes.⁶⁹ Son efficacité *in vivo* a été démontrée sur un modèle murin infecté par différentes souches de *K. pneumoniae* productrices de carbapénémases (soit KPC qui est une SBL, soit NDM-1 qui est une MBL).⁷⁰ Des essais de phase II pour traiter des infections intra-abdominales compliquées dues à des bactéries à Gram négatif ont été commencés par Novartis⁷¹ puis arrêtés par Boston Pharmaceuticals qui a repris le développement de LYS228.⁷²



Sulopénem

Sulopénem etzadroxil

Probénécid

Figure 52 : Structures du sulopénem, de la prodrogue sulopénem etzadroxil et du probénécid.

→ Le **sulopénem** ([Figure 52](#)) est un thiopénème développé par Pfizer dans les années 1990.⁷³ Ce composé a montré une activité *in vitro* sur des isolats cliniques d'*E. coli* multirésistants (dont des souches productrices de BLSE et d'AmpC).⁷⁴ Contrairement à l'imipénem, le sulopénem n'est pas dégradé par la déshydropeptidase-1 rénale. Pour améliorer sa biodisponibilité par voie orale, il peut être administré sous forme de prodrogue (sulopénem etzadroxil).⁷⁵ Les droits d'utilisation du sulopénem et de la prodrogue correspondante ont été rachetés par Iterum Therapeutics plc en 2015 qui évalue actuellement son utilisation en combinaison avec le probénécid, un inhibiteur de la sécrétion tubulaire de certaines β -lactamines qui permet d'augmenter la demi-vie du sulopénem. Cette combinaison thérapeutique est actuellement en phase III pour trois indications différentes : traiter les infections intra-abdominales compliquées en IV,⁷⁶ les infections urinaires compliquées en IV,⁷⁷ et traiter les infections urinaires non compliquées par voie orale.⁷⁸

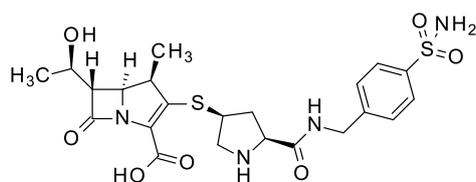


Figure 53 : Structure du benapénem.

→ Le **benapénem** (Figure 53), un composé développé par Sihuan Pharmaceuticals, fait partie de la classe des carbapénèmes. Des données précliniques non publiées par Sihuan Pharmaceuticals ont démontré son effet bactéricide et son spectre d'action similaire aux autres carbapénèmes sur le marché. Sa structure chimique proche de l'ertapénem lui confère une longue demi-vie par rapport aux autres carbapénèmes, permettant une seule administration par jour. Un essai de phase I a été entrepris et a confirmé la sécurité d'utilisation du benapénem. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé et le composé a montré une bonne tolérance générale.⁷⁹ Le benapénem est actuellement évalué en phase II/III pour traiter les infections urinaires compliquées par administration IV quotidienne.⁸⁰

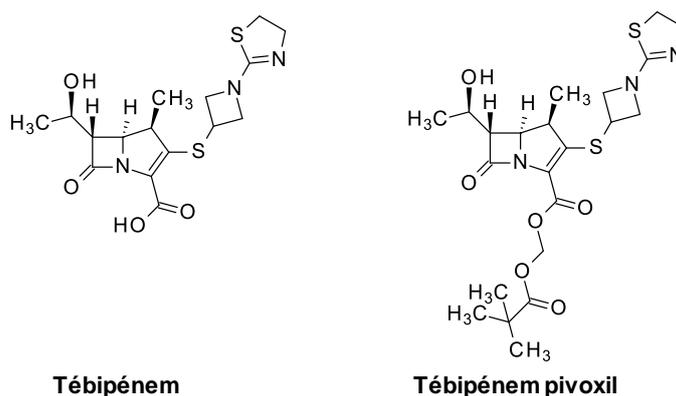


Figure 54 : Structure du tebipénem et de la prodrogue tebipénem pivoxil.

→ Le **tebipénem pivoxil** (Figure 54) est le premier carbapénème administrable par voie orale développé par Meiji Seika Pharma. Son utilisation a été autorisée au Japon en 2009 pour traiter les infections respiratoires et oropharyngées chez les enfants. Depuis, le tebipénem a montré une activité contre des entérobactéries productrices de BLSE (dont *E. coli* et *K. pneumoniae*).⁸¹ Les droits d'exploitation ont été repris par Spero Therapeutics qui réalise actuellement un essai de phase III pour l'utilisation du sel de brome de tebipénem pivoxil dans le traitement d'infections urinaires compliquées chez l'adulte.⁸²

1.2. Nouvelles polymyxines

Les polymyxines, comme les β -lactamines, ciblent l'enveloppe bactérienne. Elles sont capables de déstabiliser la membrane externe des bactéries à Gram négatif mais présentent généralement

beaucoup d'effets indésirables systémiques. L'une des stratégies est donc de développer des composés moins toxiques, comme SPR206 et MRX-8.

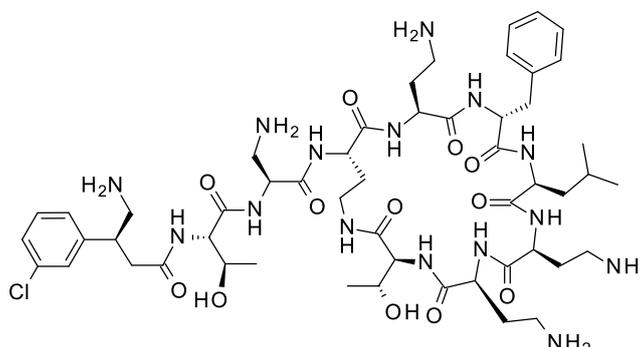


Figure 55 : Structure de SPR206.

→ **SPR206** (Figure 55) est une polymyxine avec un squelette nonapeptidique. Ce composé a été développé par Spero Therapeutics, dans le but d'améliorer la puissance des polymyxines existantes et de diminuer leur toxicité par accumulation rénale. En effet, les polymyxines sont une classe d'antibiotiques à large spectre sur les bactéries à Gram négatif multirésistantes mais présentant de nombreux effets indésirables, notamment une néphrotoxicité importante. Après une étude approfondie des relations structure-activité et structure-toxicité, le composé SPR206 a été sélectionné comme candidat clinique. Ce composé a pu être testé sur un panel de 200 souches cliniques, dont des souches résistantes aux carbapénèmes, à la tigécycline et à la colistine (une autre polymyxine). SPR206 s'est révélé actif sur tous les isolats, exceptés ceux résistants à la colistine. De plus, SPR206 a présenté des CMI 2 à 4 fois plus faibles que la colistine et la polymyxine B sur les souches d'*A. baumannii*, *P. aeruginosa* et les entérobactériales testées.⁸³ Concernant son évaluation *in vivo*, SPR206 a montré des résultats prometteurs sur différents modèles murins d'infection avec une souche d'*A. baumannii* résistante aux carbapénèmes : il a permis une réduction de 4.3 log de la charge bactérienne après 3 administrations IV de 3.44 mg/kg dans un modèle d'infection de la cuisse. La néphrotoxicité de SPR206 a ensuite été évaluée dans un modèle murin. Le dosage de biomarqueurs de souffrance rénale a montré une moindre toxicité de SPR206 par rapport à la polymyxine B et aucun changement histologique n'a été observé sur les reins des souris traitées avec SPR206.⁸⁴ Enfin, ce candidat médicament a déjà été évalué dans trois essais de phase I, où aucun signe de néphrotoxicité n'a été observé à la plus haute dose administrée (100 mg toutes les 8h pendant 14 jours).⁸⁵⁻⁸⁸

→ **MRX-8** est une nouvelle polymyxine développée par MicuRx selon l'approche de « *soft drug design* », visant à concevoir des molécules moins toxiques et présentant une fenêtre thérapeutique plus grande. MRX-8 (dont la structure n'a pas été divulguée) possède un ester d'acide gras, qui sera

clivé rapidement après que le composé ait exercé son activité pharmacologique afin de former un métabolite moins toxique. Ce dernier est beaucoup moins accumulé dans les reins, limitant les effets indésirables.⁸⁹ MRX-8 a été évalué dans des modèles murins d'infections de la cuisse et d'infections pulmonaires par différents pathogènes à Gram négatif. Ce nouveau composé antibiotique a permis une réduction de plus d'un log de CFU à une dose de 35 mg/kg sur des modèles murins d'infections de la cuisse par différentes souches de *P. aeruginosa* et *E. coli*.⁹⁰ La sécurité d'utilisation de MRX-8 est actuellement évaluée dans un essai clinique de phase I.⁹¹

1.3. Nouvelles fluoroquinolones

Une autre classe thérapeutique importante dans la lutte contre les infections bactériennes est la classe des fluoroquinolones. Ces molécules sont amplement prescrites mais les souches résistantes aux fluoroquinolones sont de plus en plus fréquentes. Les chercheurs sont donc en train de développer des nouvelles fluoroquinolones moins sensibles aux mécanismes de défense des bactéries.

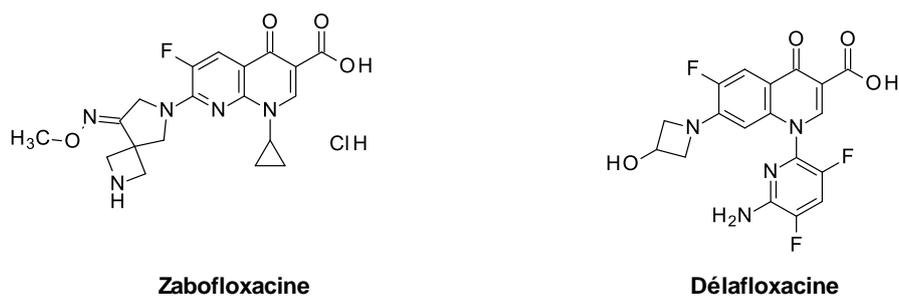


Figure 56 : Structures de la zabofloxacin et de la délafloxacin.

→ La **zabofloxacin** (ZABOLANTE®, [Figure 56](#)) est une fluoroquinolone possédant un noyau naphthyridine développée par Dong Wha Pharmaceuticals et dont l'utilisation a été autorisée en 2015 par la Corée du Sud pour traiter les exacerbations bactériennes aiguës de BPCO (Bronchopneumopathie Chronique Obstructive). Comparée à la ciprofloxacine, elle possède une plus grande puissance *in vitro* et *in vivo* sur des bactéries à Gram positif, dont des souches normalement résistantes aux fluoroquinolones. Concernant les bactéries à Gram négatif, la zabofloxacin possède une activité du même ordre de grandeur que la ciprofloxacine sur *E. coli*, mais a montré une puissance plus faible sur *A. baumannii* et *P. aeruginosa* par exemple.⁹² En revanche, cette tendance ne s'applique pas sur *Neisseria gonorrhoeae*, puisque la zabofloxacin possède une CMI₉₀ huit fois inférieure à celle de la ciprofloxacine.⁹³

→ La **délafloxacin** (BAXDELA®, [Figure 56](#)) est un composé développé par Melinta Therapeutics dont l'autorisation a été donnée par la FDA en 2017 pour traiter des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous et en 2019 pour traiter les infections bactériennes pulmonaires

communautaires.⁹⁴ Ne possédant pas d'atome d'azote basique dans sa structure, la délafloxacine est non chargée à pH acide, pH correspondant à différents sites d'infection (conduit urinaire, liquide d'abcès, phagolysosomes des cellules infectées). Ainsi, elle pénètre plus facilement dans la bactérie ou la cellule infectée par rapport aux autres fluoroquinolones.⁹⁵ La délafloxacine s'est montrée active sur des entérobactériales comme *E. coli* et *K. pneumoniae* en test *in vitro*⁹⁶ et sur des isolats cliniques de *P. aeruginosa* résistants à la ciprofloxacine.⁹⁷



Figure 57 : Structure de la finafloxacine.

→ La **finafloxacine** (Figure 57) est une fluoroquinolone possédant un groupement cyano en position 8. Une formulation de suspension otique topique de finafloxacine (Xtoro™), développée par Alcon (une division de Novartis), a été approuvée en 2014 aux États-Unis pour le traitement de l'otite externe aiguë causée par des souches sensibles de *P. aeruginosa* et de *Staphylococcus aureus*. Son efficacité est optimale dans un milieu légèrement acide (pH entre 5.8 et 6.2). En effet, la CMI₉₀ de la finafloxacine est divisée par 8 sur des souches sensibles de *P. aeruginosa* et *E. coli* par exemple, là où la ciprofloxacine voit sa CMI₉₀ augmenter d'un facteur 2 et 8 respectivement.⁹⁸ Suite à ces résultats prometteurs, une formulation orale et une formulation intra-veineuse sont actuellement étudiées par MerLion Pharmaceuticals dans trois essais de phase II, pour traiter des infections urinaires compliquées⁹⁹ et non compliquées,¹⁰⁰ ainsi que des infections à *Helicobacter pylori*.¹⁰¹ Enfin, il est intéressant de noter que la finafloxacine a également montré une activité prometteuse *in vitro* sur différents pathogènes liés au bioterrorisme, comme *Yersinia pestis* ou *Bacillus anthracis*.¹⁰²

1.4. Nouveaux aminosides

L'un des principaux mécanismes de résistance contre les aminosides est la production d'enzymes modifiant les aminosides (AME). Ainsi, le but est désormais de découvrir des aminosides non substrats de ces enzymes.

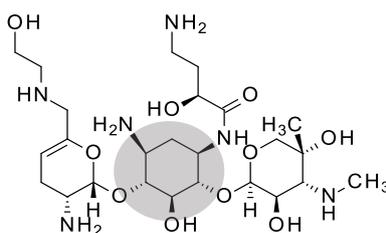


Figure 58 : Structure de la plazomicine (le cycle déoxystreptamine est entouré en gris).

→ La **plazomicine** (ZEMDRI®, [Figure 58](#)) est un dérivé héli-synthétique de la sisomicine, un composé antibiotique naturel synthétisé par *Micromonospora inyoensis*.¹⁰³ C'est un « néoglycoside », un antibiotique d'une nouvelle génération d'aminoside. Ce composé a été développé par Achaogen, Inc dans l'optique de traiter spécifiquement les bactéries à Gram négatif multirésistantes. En effet, sa structure chimique a été conçue dans le but de conserver l'activité antibactérienne des aminosides classiques, sans être substrat des AME (*Aminoside Modifying Enzymes*), responsables d'un des principaux mécanismes de résistance aux aminosides.¹⁰⁴ En effet, la plazomicine s'est montrée active sur des souches bactériennes productrices d'AME, de BLSE et sur des souches d'entérobactérales résistantes aux carbapénèmes.¹⁰⁵ Son utilisation a été autorisée par la FDA en 2018 pour traiter les infections urinaires compliquées avec options de traitement limitées.¹⁰⁶

1.5. Nouvelles tétracyclines

Les tétracyclines étant l'une des plus vieilles classes d'antibiotiques découvertes, plusieurs mécanismes de résistance sont apparus et ont pu être caractérisés. Comme pour les β -lactamines, les fluoroquinolones ou les aminosides, l'objectif est désormais de concevoir des molécules capables de contourner ces mécanismes propres à la classe des tétracyclines.

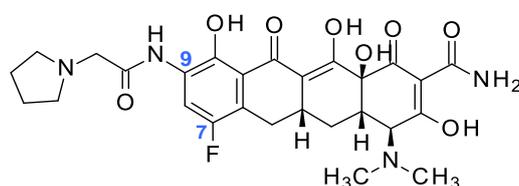


Figure 59 : Structure de l'éravacycline.

→ L'**éravacycline** ([Figure 59](#)) est une fluorocycline développée par Tetrphase Pharmaceuticals.¹⁰⁷ Ce nouveau type de tétracycline substitué en C7 par un fluor et en C9 par une chaîne amide a pu être découvert suite à la mise au point d'une synthèse totale des tétracyclines, qui a permis d'élargir la diversité des groupements introduits, plus limitée avec une approche par hémisynthèse. La chaîne en C9 comportant une pyrrolidine s'est révélée importante pour la puissance du composé, notamment sur les souches résistantes aux tétracyclines.^{108,109}

In vitro, elle possède une CMI₉₀ de 0.13 $\mu\text{g}/\text{mL}$ sur une souche d'*E. coli* exprimant des BLSE et les gènes de résistance aux tétracyclines *tet(B)* et *tet(D)*, soit une puissance similaire à la tigécycline où à l'imipénem. Dans un modèle murin de pyélonéphrite par une souche d'*E. coli* exprimant *tet(B)*, l'éravacycline en IV a permis une diminution de la charge bactérienne de plus de deux log.¹¹⁰

Le rassemblement de deux essais cliniques de phase III (IGNITE-1 et IGNITE-4) a montré une non-infériorité par rapport à l'ertapénem et au méropénem.¹⁰⁷ Suite à ces essais, l'utilisation de l'éravacycline pour traiter des infections intra-abdominales compliquées a été approuvée en 2018 par la FDA et l'EMA.

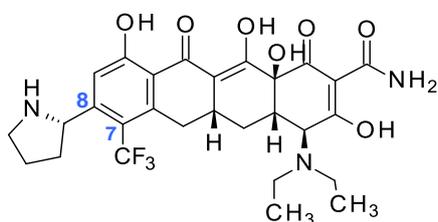


Figure 60 : Structure de TP-6076.

→ **TP-6076** (Figure 60) est également une fluorocycline synthétique développée par Tetrphase Pharmaceuticals. Son squelette tétracycline est substitué en C7 par un groupement trifluorométhyle et en C8 par un noyau pyrrolidine. *In vitro*, TP-6076 a été testé sur un large panel de bactéries à Gram négatif et a montré une CMI₉₀ de 1 µg/mL en moyenne sur des entérobactérales productrices de carbapénémases et une CMI₉₀ de 0.12 µg/mL en moyenne sur des souches d'*A. baumannii* résistantes aux carbapénèmes.¹¹¹ Ces résultats encourageants ont été étayés par un test sur un panel de 323 souches d'*A. baumannii* résistantes aux carbapénèmes, dans lequel TP-6076 a montré des CMI₉₀ toutes inférieures à 0.5 µg/mL.¹¹² Il a également été montré que TP-6076 conserve son activité antibactérienne sur des souches possédant des gènes de résistance aux tétracyclines (*tet(A)*, *tet(B)*, *tet(D)* et *tet(M)*).¹¹⁰ Dans un modèle murin d'infection pulmonaire par une souche d'*A. baumannii* résistante aux carbapénèmes, une dose de 5 mg/kg de TP-6076 administrée en IV deux fois par jour a permis de réduire la charge bactérienne de plus de quatre log après 48h et s'est révélée plus efficace que la tigécycline à 50 mg/kg.¹¹⁰ Tetrphase Pharmaceuticals est en train d'évaluer la pharmacocinétique et la sureté de TP-6076 dans un essai clinique de phase I, dans le but de traiter des pneumonies causées par *A. baumannii*.¹¹³

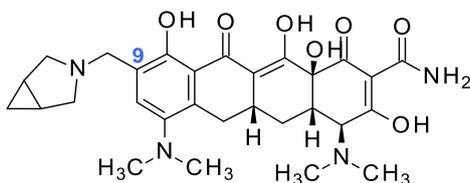


Figure 61 : Structure de KBP-7072.

→ **KBP-7072** (Figure 61) est une nouvelle tétracycline, faisant partie plus particulièrement de la classe des aminométhylcyclines, développée par KBP Biosciences. La fonction amine tertiaire en position 9 réalise un pont salin avec un groupement phosphate à proximité (groupement phosphate du

nucléotide G1053 chez *Thermus thermophilus*).¹¹⁴ Cette interaction clé pourrait expliquer le large spectre d'action de KBP-7072 ainsi que son échappement aux mécanismes classiques de résistance aux tétracyclines.¹¹⁵ En effet, KBP-7072 a montré une activité très intéressante sur plusieurs bactéries à Gram positif et négatif, particulièrement sur *A. baumannii* (isolats cliniques résistants ou non aux carbapénèmes) où ce composé est quatre fois plus puissant que la tigécycline, avec une CMI₉₀ de 1 µg/mL.^{116,117} Ces données ont été étayées par une étude pharmacocinétique/pharmacodynamique dans un modèle murin d'infection pulmonaire par *S. aureus* ou *S. pneumoniae*.¹¹⁸ L'utilisation de KBP-7072 a ainsi été évaluée dans trois essais de phase I chez des sujets sains et est en attente d'un essai de phase II.¹¹⁹⁻¹²¹

Pour conclure, on remarque que de nombreux antibiotiques en développement ou récemment autorisés font partie de classes thérapeutiques déjà existantes. Cependant, une innovation est nécessaire pour contourner les mécanismes de résistances des bactéries. D'un autre côté, il est possible de concevoir des antibiotiques possédant un nouveau mécanisme d'action, pour lequel les pathogènes n'ont pas encore développé de résistance.

2. Antibiotiques possédant une nouvelle cible ou un nouveau mode d'action

Seuls trois composés se lient à de nouvelles cibles ou possédant de nouveaux mécanismes d'action sont actuellement en développement clinique. Ces trois nouvelles molécules ont été conçues avec trois stratégies différentes :

- Inhiber une protéine essentielle pour le développement de la bactérie et qui ne possède pas encore d'inhibiteur sur le marché (murépavatine)
- Inhiber des protéines essentielles pour la bactérie, qui possèdent des inhibiteurs connus mais *via* un nouveau mode de liaison pour éviter les résistances croisées (gépotidacine)
- Bloquer la virulence de la bactérie sans la tuer afin qu'elle puisse être éradiquée ensuite par le système immunitaire de l'hôte (fluorothiazinone).

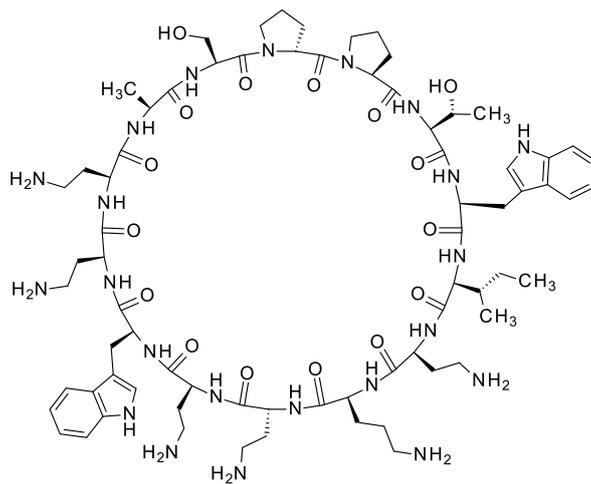


Figure 62 : Structure de la murépvadine.

→ La **murépvadine** (Figure 62) est un peptidomimétique cyclique développé par la société Polyphor et fait partie de la classe des antibiotiques ciblant une protéine de la membrane externe (OMPTA : *Outer Membrane Protein Targeting Antibiotic*). Cette molécule a été découverte suite à un criblage de macrocycles synthétiques mimant des épitopes protéiques (approche PEM : *Protein Epitope Mimetic*), plus particulièrement des peptides de défense de l'hôte comme la protégrine.¹²² La murépvadine se lie à l'extrémité N-terminale du tonneau β du transporteur LptD (*Lipopolysaccharide transport protein D*) chez *P. aeruginosa*. Ainsi, elle inhibe le transport du LPS vers la surface de la cellule bactérienne, ce qui perturbe l'intégrité de la membrane externe, conduisant à la mort de la bactérie.¹²³ L'extrémité N-terminale du transporteur LpdtD est constituée de 300 résidus chez *P. aeruginosa*, et de seulement 180 résidus chez *E. coli*. Cette différence permet à la murépvadine d'être spécifique du genre *Pseudomonas*, et plus particulièrement de *P. aeruginosa*.¹²⁴ Deux essais de phase III pour traiter des infections nosocomiales dues à *P. aeruginosa* ont été entrepris mais ont dû être stoppés à cause d'un problème de toxicité rénale lors de l'administration IV.¹²⁵ Cependant, Polyphor continue le développement de la murépvadine par voie inhalée pour traiter les surinfections à *P. aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose. Des tests *in vitro* sur des isolats cliniques de *P. aeruginosa* dans un modèle de mucoviscidose ont déjà montré des résultats prometteurs.¹²⁶

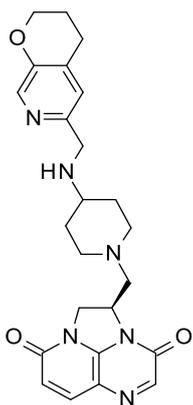


Figure 63 : Structure de la gépotidacine.

→ La **gépotidacine** (Figure 63) est un inhibiteur de l'ADN gyrase et de la topoisomérase IV bactériennes développé par GSK et fait partie de la classe des « nouveaux inhibiteurs de topoisomérase bactérienne » (NBTI, *Novel Bacterial Topoisomerase Inhibitor*). De par sa structure, la gépotidacine possède un mode de liaison distinct des fluoroquinolones. Son noyau triazaacénaphthylène s'intercale dans la coupure simple brin de l'ADN et le groupement pyranopyridine se retrouve à l'interface des deux sous-unités de la topoisomérase (Figure 64).^{127,128}

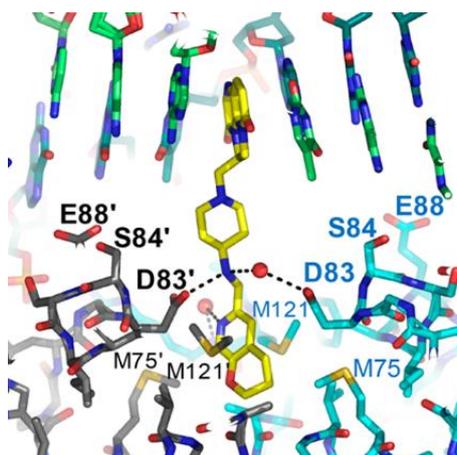


Figure 64 : Structure co-cristallographique de la gépotidacine (en jaune) avec l'ADN (en vert), et les deux sous-unités GyrA de l'ADN gyrase de *Staphylococcus aureus* (en gris et bleu clair).

Ainsi, la gépotidacine possède un mécanisme d'action différent des fluoroquinolones, ce qui lui permet d'exercer son activité bactéricide sur un large spectre de micro-organismes, notamment des germes résistants aux fluoroquinolones. En effet, la gépotidacine a montré une activité *in vitro* sur différentes souches de *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pneumoniae* (dont des souches résistantes à la méticilline et à la lévofloxacine) avec une CMI₉₀ de 0.5 µg/mL.^{129,130} Ce composé possède également une puissance intéressante sur des bactéries à Gram négatif comme *E. coli* avec une CMI₉₀ de 4 µg/mL sur des souches résistantes à la lévofloxacine. Suite à plusieurs essais de phase I et II,¹³¹⁻¹³⁴ la gépotidacine est actuellement évaluée dans trois essais de phase III : deux pour le traitement d'infections urinaires non compliquées en comparaison avec la nitrofurantoïne^{135,136} et un pour le

traitement de gonorrhée urogénitale non compliquée en comparaison avec la combinaison ceftriaxone/azithromycine.¹³⁷

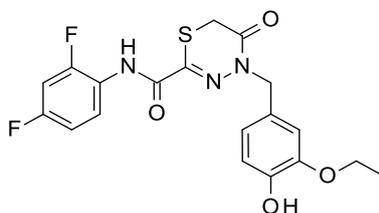


Figure 65 : Structure de la fluorothiazinone.

→ La **fluorothiazinone** (CL-55, ftortiazinon, [Figure 65](#)) est une petite molécule capable d'inhiber le système de sécrétion bactérienne de type III (T3SS), développée par le Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology en Russie. Le T3SS est un système bien conservé chez les bactéries à Gram négatif et qui permet la sécrétion de différents facteurs de virulence. En inhibant le T3SS, la bactérie est toujours viable mais n'est plus virulente et le système immunitaire de l'hôte peut l'éradiquer. Comme ce composé ne provoque pas directement la mort de la bactérie, ce traitement permettrait d'éviter la sélection de germes résistants. Dans un modèle murin d'infection aiguë à *Salmonella enterica*, une dose de 10 mg/kg de fluorothiazinone a permis à toutes les souris traitées de survivre pendant les 2 mois d'observation, là où les souris non traitées sont toutes mortes après 12 jours.¹³⁸ De même, dans un modèle murin d'infection pulmonaire par différents isolats cliniques de *Pseudomonas aeruginosa*, le composé a permis de réduire la mortalité et la charge bactérienne des souris avec une dose de 50 mg/kg *per os* administrée deux fois par jour pendant 4 jours.¹³⁹ Les tests précliniques ont confirmé l'innocuité, l'absence de toxicité aiguë et chronique, de mutagénicité et l'absence de toxicité pour la reproduction. Un essai clinique de phase I pour évaluer la sécurité de la fluorothiazinone a été réalisé¹⁴⁰ et un essai de phase II pour le traitement d'infections urinaires compliquées dues à *Pseudomonas aeruginosa* est en cours.¹⁴¹

Pour terminer ce chapitre concernant les antibiotiques actifs sur *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* et/ou les entérobactériales récemment autorisés ou actuellement en phase clinique, les différents composés repositionnés seront abordés.

3. Molécules repositionnées

Une molécule est dite repositionnée lorsqu'elle est développée pour le traitement d'une pathologie mais qu'elle possède déjà une autorisation de mise sur le marché pour une autre indication thérapeutique. L'avantage de la stratégie de repositionnement est de connaître en amont le profil toxicologique du composé et les effets indésirables observables à l'échelle d'une population

importante. Concernant le traitement d'infections à *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* et/ou aux entérobactériales, deux principes actifs possédant déjà une AMM sont étudiés comme nouveaux antibiotiques : la rifabutine, indiquée dans le traitement de la tuberculose multirésistante et l'apramycine, un antibiotique utilisé en médecine vétérinaire.

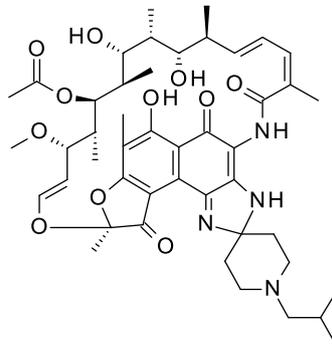


Figure 66 : Structure de la rifabutine.

→ **BV100** est une nouvelle formulation de la rifabutine (Figure 66) pour une administration intra-veineuse développée par Bioversys. La rifabutine s'est révélée être le composé le plus puissant ($\text{CMI}_{50} = 0.008 \mu\text{g/mL}$) sur des isolats XDR d'*A. baumannii* suite à un criblage en milieu pauvre en nutriments. Ce dernier permet de mieux reproduire les conditions de croissance d'une bactérie lors d'une infection d'un organisme vivant. De manière intéressante, dans un milieu riche en nutriments, la rifabutine possède une concentration minimale inhibitrice plus élevée sur *A. baumannii* ($\text{CMI}_{50} = 3 \mu\text{g/mL}$). Cette différence est due à la surexpression de *fhuE* par la bactérie en milieu pauvre, un transporteur de sidérophore capable de prendre en charge la rifabutine, et ainsi d'augmenter sa concentration intra-bactérienne. Ces résultats prometteurs sont appuyés par une expérience *in vivo* sur un modèle murin d'infection pulmonaire par une souche CRAB (*carbapenem-resistant A. baumannii*), où la rifabutine a permis une amélioration de la survie des souris infectées.¹⁴² Cependant, les formulations orales disponibles de la rifabutine ne permettent pas d'atteindre les concentrations plasmatiques requises à cause d'une faible biodisponibilité. Une formulation intra-veineuse a donc été développée¹⁴³ et est actuellement évaluée dans trois essais de phase I.¹⁴⁴⁻¹⁴⁶

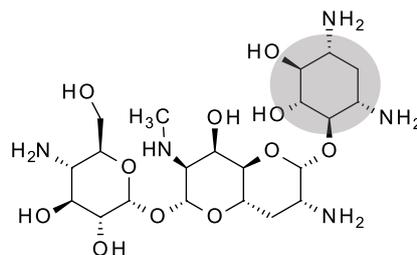


Figure 67 : Structure de l'apramycine (le cycle déoxystreptamine est entouré en gris).

→ L'**apramycine** (Figure 67) est une molécule naturelle produite par *Streptoalloteichus tenebrarius*, une bactérie à Gram positif. L'apramycine est une déoxystreptamine monosubstituée qui cible le ribosome bactérien. Elle fait donc partie de la classe des aminosides, bien que les aminosides actuellement utilisés en clinique soient des déoxystreptamines disubstituées. Cette différence de structure permet à l'apramycine d'échapper aux mécanismes de résistance aux aminosides, et ainsi d'être active sur des souches bactériennes MDR, voire XDR. De plus, cette différence chimique permet une baisse de l'ototoxicité, un effet indésirable classique des aminosides.¹⁴⁷ *In vitro*, l'apramycine a démontré un large spectre d'activité sur un panel de 1232 souches bactériennes (incluant des souches MDR résistantes aux aminosides, ainsi que des entérobactérales et des souches de *A. baumannii* produisant des carbapénémases), avec des CMI₉₀ comprises entre 4 et 16 µg/mL.¹⁴⁸ Elle s'est également révélée efficace sur des souches de *Klebsiella pneumoniae* hypervirulentes et résistantes aux carbapénèmes et aminosides avec une CMI₉₀ de 8 µg/mL.¹⁴⁹ L'apramycine est déjà utilisée comme médicament vétérinaire et son repositionnement comme médicament humain est actuellement effectué par Juvabis Therapeutics, qui a déjà réalisé un essai clinique de phase I en administration IV.¹⁵⁰

Malgré des premiers résultats prometteurs, des souches de *Klebsiella pneumoniae* résistantes à l'apramycine ont déjà été décrites : 16% des souches issues d'un panel collecté à New York et au New Jersey entre 2013 et 2018 sont résistantes à l'apramycine.¹⁵¹

En conclusion, plusieurs antibiotiques actifs sur *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* et/ou les entérobactérales ont été récemment autorisés ou sont actuellement en phase clinique. Dans le chapitre suivant, une autre solution pour lutter contre les bactéries résistantes ou multirésistantes sera abordée : la potentialisation d'antibiotiques déjà existants à l'aide d'adjuvants.

V) Adjuvants aux antibiotiques

Des solutions ingénieuses ont été pensées pour limiter l'impact de la résistance aux antibiotiques, notamment l'administration d'adjuvants qui vont permettre de lever artificiellement la résistance à un antibiotique, une famille d'antibiotiques voire même à plusieurs familles d'antibiotiques. Ces composés ont pour but de bloquer directement un des mécanismes de résistance de la bactérie, mais seuls, ils ne permettent pas l'éradication du pathogène. Dans ce manuscrit, seront détaillés trois types d'adjuvants aux antibiotiques :

- les inhibiteurs de β -lactamases
- les perméabilisants
- les inhibiteurs de pompes d'efflux.

1. Les inhibiteurs de β -lactamases

Suite à l'utilisation massive des β -lactamines, des bactéries résistantes produisant des β -lactamases ont été mises en évidence (cf chapitre III, partie 1.3 sur les β -lactamases). Les β -lactamases sont des enzymes capables d'hydrolyser le cycle β -lactame de ces antibiotiques. Parmi celles-ci, on distingue les sérine- β -lactamases (classes A, C et D d'Amblar) et les métallo- β -lactamases (classe B d'Amblar). Les efforts pour trouver des inhibiteurs de ces enzymes ont commencé au milieu des années 70, peu après la première description de β -lactamases transférables. Aujourd'hui, plusieurs β -lactamines sont commercialisées avec un inhibiteur de β -lactamases, afin de minimiser l'inactivation de l'antibiotique par la bactérie.

1.1. Les inhibiteurs de β -lactamases déjà utilisés en clinique

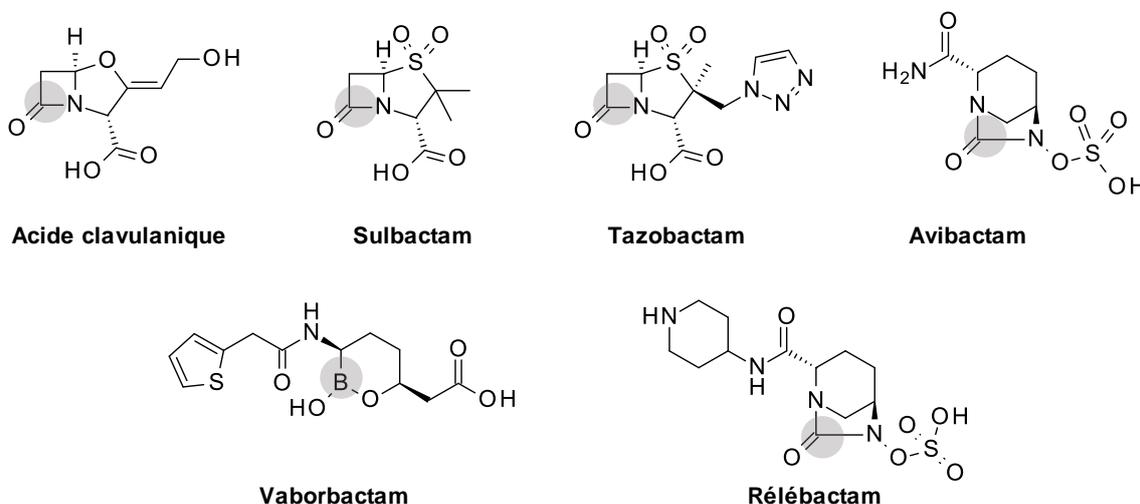


Figure 68 : Structures des inhibiteurs de β -lactamase disponibles en France. Les centres électrophiles sont entourés en gris.

Huit combinaisons β -lactamine/inhibiteur de β -lactamases sont actuellement disponibles en France (Figure 68, Tableau 4).

Tableau 4 : Les différentes associations antibiotique-inhibiteur de β -lactamase disponibles en France.⁵

Nom de la spécialité	Inhibiteur de β -lactamase	Antibiotique
Augmentin	Acide clavulanique	Amoxicilline
Timentin	Acide clavulanique	Ticarcilline
Unacim	Sulbactam	Ampicilline
Tazocilline	Tazobactam	Pipéracilline
Zerbaxa	Tazobactam	Ceftazolane
Zavicefta	Avibactam	Ceftazidime
Vaborem	Vaborbactam	Méropénem
Recarbrio	Rélébactam	Imipénem

L'**acide clavulanique** est un produit naturel issu de *Streptomyces clavuligerus* capable d'inhiber la plupart des β -lactamases de la classe A, dont des BLSE, ainsi que certaines sérine-carbapénémases. Suite à la découverte de ce premier inhibiteur, des dérivés semi-synthétiques possédant une fonction sulfone ont été introduits en clinique : le **sulbactam** et le **tazobactam**. Ces composés sont caractérisés par un spectre d'action similaire à l'acide clavulanique, et ont également montré une activité sur les céphalosporinases de la classe C.¹⁵²

Ces trois inhibiteurs fonctionnent comme des substrats-suicide pour les β -lactamases : la sérine 70 du site actif de l'enzyme va réaliser une attaque nucléophile sur le carbone électrophile du carbonyle du cycle β -lactame, qui après réarrangement pourra donner l'intermédiaire imine en équilibre avec la forme iminium. Cette dernière pourra ensuite réagir avec la sérine 130 de la β -lactamase, conduisant à l'inhibition irréversible de l'enzyme. Ce phénomène est en compétition avec l'hydrolyse de l'intermédiaire imine, qui aboutit à la régénération de l'enzyme active (Figure 69).¹⁵³

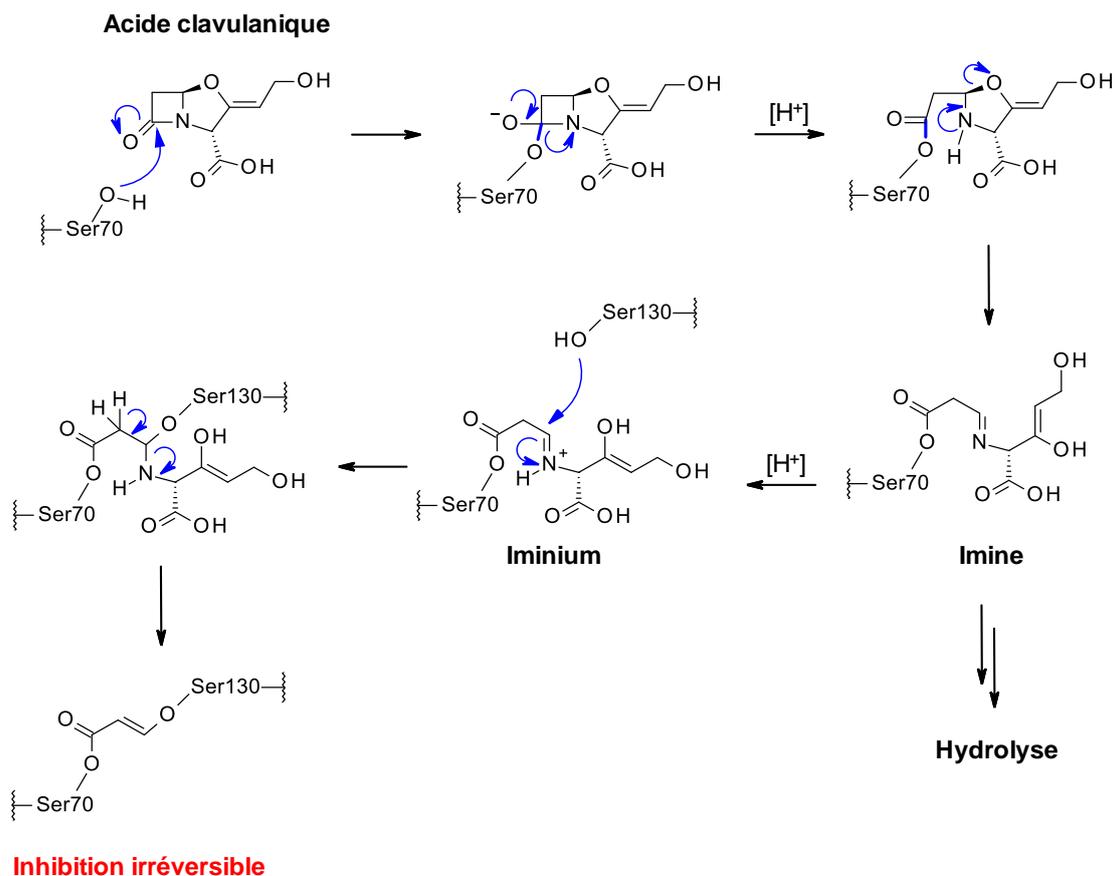


Figure 69 : Mécanisme supposé de l'inhibition des β -lactamases de classe A par l'acide clavulanique.^{4,154}

Dernièrement, une nouvelle classe d'inhibiteurs de β -lactamases a été découverte. Il s'agit d'inhibiteurs non β -lactames définis par un groupement diazabicyclooctane (DBO) dont la molécule chef-de-file est l'**avibactam**. Le cycle à cinq sommets des inhibiteurs DBO contient une fonction amide qui pourra réagir de manière covalente avec la sérine des β -lactamases *via* une réaction d'acylation, comme pour les précédents inhibiteurs. En revanche, le complexe ainsi formé n'est pas sensible à l'hydrolyse. Il subira préférentiellement une réaction de désacétylation qui libérera l'enzyme sous sa forme active ainsi que l'inhibiteur sous forme inchangée : on parle donc d'inhibiteur covalent réversible (Figure 70). A noter que cette réaction de désacétylation est très lente concernant les β -lactamases de classe D, impliquant plutôt une inhibition irréversible.⁴⁸

Ainsi, l'avibactam est un inhibiteur puissant des β -lactamases de classe A et C, dont des BLSE et KPC non inhibées par les autres inhibiteurs sur le marché, mais également de certaines β -lactamases de classe D.

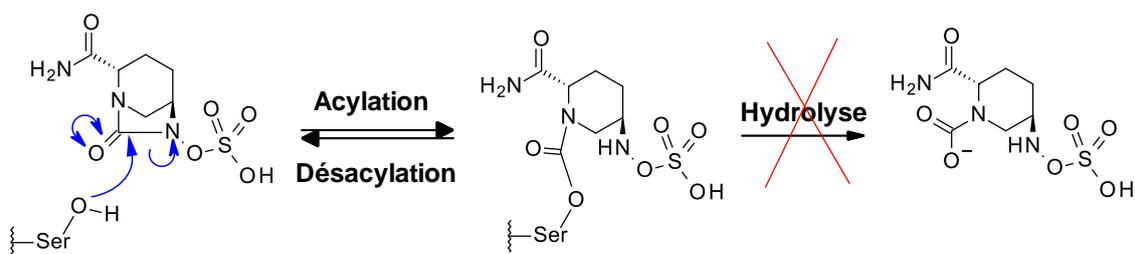


Figure 70 : Mécanisme de l'inhibition des β -lactamases par l'avibactam.⁴⁸

Depuis 2015, deux nouveaux inhibiteurs de β -lactamases ont été approuvés : le vaborbactam et le rélébactam. Ils seront détaillés dans la suite de cette partie.

→ Le **vaborbactam** (Figure 68) a été développé par Rembex Pharmaceuticals puis The Medicines Company, en combinaison avec le méropénem (VABOREM®).¹⁵⁵ Cette combinaison a été approuvée en 2017 par la FDA et l'EMA pour traiter les infections urinaires compliquées dues à des bactéries Gram négatives, les infections intra-abdominales compliquées, les pneumonies nosocomiales, ainsi que les septicémies et autres infections dues à des bactéries à Gram négatif aérobies avec options de traitement limitées.¹⁵⁶ Il inhibe entre-autres les carbapénémases des classes A et C, mais pas celles des classes B et D. Le vaborbactam est le premier inhibiteur de β -lactamase possédant un ester boronique cyclique. L'atome de bore, grâce à son orbitale vacante, est capable de former une liaison covalente réversible avec le groupement hydroxyle de la sérine catalytique de certaines β -lactamases.¹⁵⁷

→ Le **rélébactam** (Figure 68) est un inhibiteur de β -lactamase diazabicyclooctane (DBO) développé par Merck & Co.¹⁵⁵ Il est disponible en combinaison avec l'imipénem et la cilastatine, un inhibiteur de la déhydropeptidase-1 rénale (DHP-1), une enzyme responsable de la dégradation de l'imipénem. Cette combinaison (RECARBRIO®) a été approuvée en 2019 par la FDA pour traiter les infections urinaires et les infections intra-abdominales compliquées. Comme l'avibactam, il inhibe les β -lactamases de classe A et C, dont AmpC et KPC, enzymes responsables de la résistance à l'imipénem. Cependant, le rélébactam n'inhibe pas les β -lactamases de classe D.¹⁵⁸

Parce que les β -lactamases sont très nombreuses et diverses, les chercheurs continuent de développer de nouveaux inhibiteurs de celles-ci, afin de potentialiser un maximum de β -lactamines sur différentes souches devenues résistantes. Notamment, il n'existe pas encore d'inhibiteur de β -lactamases de classe B en clinique, alors que ces enzymes sont capables d'hydrolyser la plupart des β -lactamines, dont les carbapénèmes. Les inhibiteurs de β -lactamases actuellement en développement clinique seront donc abordés dans la suite de ce chapitre.

1.2. Les inhibiteurs de β -lactamases en développement clinique

Plusieurs inhibiteurs de β -lactamase sont actuellement en développement clinique. Parmi ceux-ci, on retrouve trois familles chimiques : les inhibiteurs possédant un noyau pénème sulfone (comme le sulbactam et le tazobactam), les inhibiteurs DBO (comme l'avibactam) et les inhibiteurs dérivés de l'acide boronique (Figure 71).

Phase I	Phase II	Phase III
<p>ARX-1796 (prodrogue d'avibactam)/ β-lactamine non divulguée</p> <p>Avibactam^(b)/méro pénem</p> <p>ETX0282 (prodrogue de ETX1317^(a))/céfopodoxime</p> <p>Nacubactam^(a)/méro pénem</p> <p>VNRX-7145/céfibuène</p> <p>QPX7728/QPX2014</p>		<p>Avibactam^(b)/aztréonam</p> <p>Durlobactam^(a)/sulbactam</p> <p>Zidébactam^(a)/céfépime</p> <p>Taniborbactam/céfépime</p> <p>Enmetazobactam/céfépime</p> <p>XNW-4107^(c)/imipénem, cilastatine</p>

Figure 71 : Différentes combinaisons IBL/ β -lactamine en développement clinique. Les IBL de type DBO sont écrits en bleu foncé, ceux dérivés de l'acide boronique sont écrits en bleu clair et ceux présentant un noyau pénème sulfone en violet. ^(a) IBL possédant une activité antibactérienne intrinsèque, ^(b) IBL déjà sur le marché dans une autre combinaison, ^(c) la structure de l'IBL n'a pas été divulguée.

L'enmetazobactam est actuellement le seul inhibiteur possédant un noyau pénème sulfone en développement. Sa combinaison avec le céfépime a démontré une activité intéressante sur des entérobactériales produisant des BLSE et s'est révélée plus puissante que la combinaison tazobactam/pipéracilline.

La supériorité des inhibiteurs possédant un noyau diazabicyclooctane a été confirmée suite à la mise sur le marché des combinaisons avibactam/ceftazidime et rélebactam/imipénem/cilastatine. C'est la raison pour laquelle on retrouve deux nouvelles combinaisons avec l'avibactam (méro pénem et aztréonam) actuellement en développement clinique, de même que cinq nouveaux inhibiteurs DBO (ARX-1796, ETX0282, nacubactam, durlobactam et zidébactam).

Plus récemment, une troisième catégorie d'inhibiteurs de β -lactamases a été conçue : des inhibiteurs dérivés de l'acide boronique. Le premier ayant reçu une autorisation de mise sur le marché est le vaborbactam, en combinaison avec le méro pénem. D'autres inhibiteurs dérivés de l'acide boronique sont en développement comme VNRX-7145, QPX7728 et le taniborbactam.

XNW-4107 est un inhibiteur de β -lactamase développé par Sinovent en association avec l'imipénem et la cilastatine. Cependant, les activités biologiques ainsi que la structure n'ont pas été divulguées. Ce composé a déjà été évalué dans plusieurs essais de phase I et est actuellement évalué dans des essais cliniques de phase III.

Il est intéressant de noter que certains inhibiteurs de β -lactamases possèdent également une activité antibactérienne propre, on parle alors de *β -lactam enhancer* (BLE). C'est le cas par exemple du zidébactam. Ainsi, la combinaison zidébactam/céfépime, actuellement en phase I pour des infections causées par des bactéries à Gram négatif multirésistantes, a montré une activité sur des clones produisant des métallo- β -lactamases, non pas par inhibition directe des MBL, mais en ciblant davantage de PBP différentes.¹⁵⁹

Dans la suite de ce chapitre, les deux pan-inhibiteurs de β -lactamases en développement clinique, des composés ciblant les 4 classes existantes de β -lactamases, seront détaillés.

Pan-inhibiteurs de β -lactamases

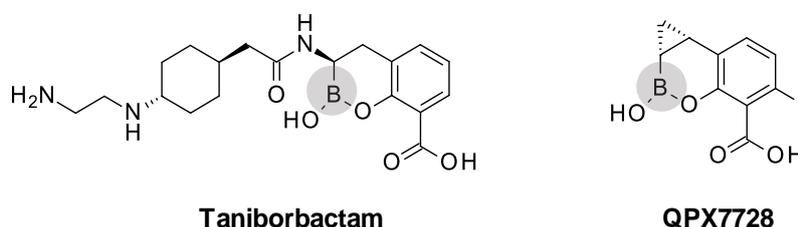


Figure 72 : Structures du taniborbactam et de QPX7728 (le site électrophile est entouré en gris).

→ Le **taniborbactam** (VNRX-5133, [Figure 72](#)) est développé par le laboratoire Venatorx en combinaison avec le céfépime, un antibiotique de la classe des céphalosporines. Le taniborbactam est le premier pan-inhibiteur de β -lactamases à entrer en développement clinique. *In vitro*, il est capable d'inhiber des SBL des classes A, C et D (IC_{50} entre 0.4 nM et 420 nM), ainsi que des β -lactamases de classe B, dont la NDM-1 et la VIM-2 (IC_{50} de 190 nM et 26 nM respectivement).¹⁶⁰ En combinaison avec le céfépime, il a permis une réduction de 3 log de la charge bactérienne sans recroissance d'isolats cliniques de *K. pneumoniae* et *P. aeruginosa* résistants au céfépime, et exprimant des MBL (NDM et VIM-2 respectivement).¹⁶¹ Lors d'une étude clinique de phase I incluant 84 volontaires sains, le taniborbactam n'a pas provoqué d'effet indésirable grave.¹⁶² La combinaison taniborbactam et céfépime est actuellement évaluée en phase III pour traiter des infections urinaires compliquées par injection intra-veineuse, en comparaison avec le méropénem.¹⁶³

→ **QPX7728** (Figure 72) est une molécule développée par QPex Biopharma capable d'inhiber les β -lactamases des quatre classes d'Amber. *In vitro*, QPX7728 est capable d'inhiber des β -lactamases de classe A dont des BLSE et des carbapénémases comme KPC, ainsi que des β -lactamases de classe C comme P99, avec une IC_{50} de l'ordre du nanomolaire. C'est également un puissant inhibiteur des carbapénémases de classe D, notamment celles exprimées par *A. baumannii* comme OXA-23, pour laquelle QPX7728 possède une IC_{50} de 1.2 nM. Enfin, il est capable d'inhiber des métallob β -lactamases de classe B, particulièrement NDM-1 (IC_{50} de 55 nM) et VIM-1 (IC_{50} de 14 nM).¹⁶⁴ QPX7831 est une prodrogue ester de QPX7728 développée pour une administration par voie orale.¹⁶⁵ Elle est actuellement évaluée dans un essai clinique de phase I pour étudier sa sécurité, tolérance et ses caractéristiques pharmacocinétiques.¹⁶⁶

Ainsi, les inhibiteurs de β -lactamases sont une classe de composés déjà très utilisée et sont en pleine expansion avec 12 combinaisons inhibiteur de β -lactamase/ β -lactamine actuellement en développement clinique. Ce sont aujourd'hui les seuls composés capables de contrer l'inactivation chimique des antibiotiques par les bactéries.

2. Perméabilisants

Un autre type d'adjuvants regroupe les perméabilisants, des composés capables de rendre la membrane plasmique des bactéries plus perméable afin de faciliter l'entrée des antibiotiques.

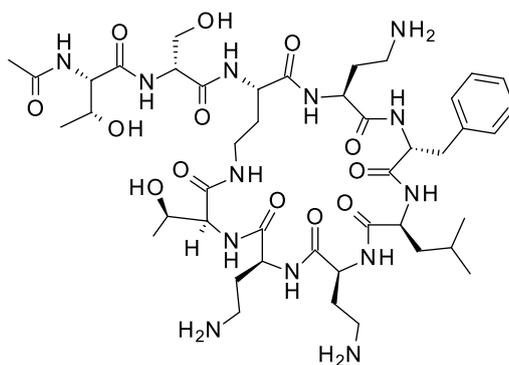


Figure 73 : Structure de SPR741.

→ **SPR741** (Figure 73) est un peptide dérivé de la polymyxine B développé par Spero Therapeutics. Ce composé, grâce à plusieurs charges positives, est capable de désorganiser la membrane externe des bactéries à Gram négatif, ce qui facilite la pénétration d'antibiotiques dans la bactérie. Ainsi, *in vitro*, SPR741 a été capable de diminuer la CMI_{90} d'un facteur 32 ou plus d'antibiotiques de différentes familles sur plusieurs souches d'*E. coli*, de *K. pneumoniae* et d'*A. baumannii*, dont la rifampicine, la mupirocine, l'acide fusidique, la retapamuline.¹⁶⁷ De plus, 8 μ g/mL de SPR741 permet d'améliorer la

CMI₉₀ du méropénem d'un facteur 256. De manière intéressante, SPR741 possède une légère activité antibactérienne intrinsèque avec une CMI₉₀ de 16 µM sur *E. coli*. Après avoir réalisé deux essais de phase I, dont un en combinaison avec ceftazidime, pipéracilline/tazobactam ou aztréonam,^{168,169} Spero Therapeutics a stoppé le développement de SPR741 pour se concentrer sur un autre candidat clinique vu précédemment : SPR206 (cf chapitre IV, partie 1.2 sur les nouvelles polymyxines).¹⁷⁰

En conclusion, on remarque que la limite entre antibiotique désorganisant la membrane plasmique et adjuvant perméabilisant est plutôt fine, puisque la conception d'un tel adjuvant a en fait permis le développement d'un composé possédant une activité antibiotique intrinsèque. Une dernière classe d'adjuvants permet également d'augmenter la concentration intrabactérienne d'antibiotiques : les inhibiteurs de pompes d'efflux.

3. Inhibiteurs de pompes d'efflux

Inhiber les pompes d'efflux est une stratégie qui permettrait de lever la résistance aux antibiotiques substrats de ces pompes, de diminuer la pression de sélection en réduisant les doses d'antibiotique administrées et qui pourraient également diminuer la pathogénicité de certaines bactéries, notamment grâce à l'implication de ces pompes dans la formation de biofilms. Plusieurs de ces inhibiteurs ont démontré l'intérêt des EPI (*Efflux Pump Inhibitors*) dans différents tests *in vitro* mais aucun d'entre eux n'a encore atteint le stade clinique.

Dans ce manuscrit, seules les petites molécules synthétiques inhibitrices des pompes de la famille RND (principalement AcrAB-TolC chez les entérobactérales et MexAB-OprM chez *Pseudomonas aeruginosa*) seront détaillées. En effet, les pompes d'efflux RND sont largement impliquées dans la multirésistance aux antibiotiques grâce à leur large spécificité de substrat (cf chapitre III, partie 1.4 sur les pompes d'efflux).

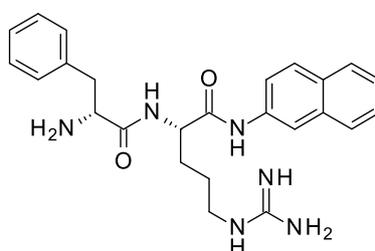


Figure 74 : Structure de PAβN.

→ **PAβN** (Phénylalanine-Arginine-β-Naphtylamide, [Figure 74](#)) est un composé peptidomimétique inhibiteur compétitif des pompes d'efflux chez *P. aeruginosa*, *A. baumannii* et chez différentes

entérobactérales.¹⁷¹⁻¹⁷³ Il est intéressant de noter que ce composé possède également un effet perméabilisant des membranes.¹⁷⁴

Cependant, PA β N est uniquement utilisé comme outil pharmacologique pour l'étude des pompes d'efflux à cause de problèmes de toxicité.¹⁷⁵ D'autres composés peptidomimétiques non hémolytiques et ne présentant pas de cytotoxicité sur différentes souches de cellules humaines sont actuellement développés par Domalaon *et al.*¹⁷⁶

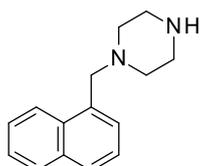


Figure 75 : Structure du NMP (1-(1-naphtylméthyl)-pipérazine).

→ **NMP** (1-(1-naphtylméthyl)-pipérazine, [Figure 75](#)) est un autre inhibiteur compétitif qui permet de potentialiser l'activité de plusieurs antibiotiques sur *P. aeruginosa*, *A. baumannii* et des entérobactérales.¹⁷⁷⁻¹⁸⁰ NMP (100 μ g/mL) a notamment été capable de booster l'activité de la lévofloxacine, le linézolide et la rifampicine de plus d'un facteur 4 dans la majorité des 60 isolats cliniques d'*E. coli* testés. De manière intéressante, cet effet boost était plus marqué sur les souches résistantes aux fluoroquinolones.¹⁸¹ Cependant, le squelette arylpipérazine de NMP pourrait en faire un agoniste sérotoninergique, ce qui limiterait son utilisation en clinique.

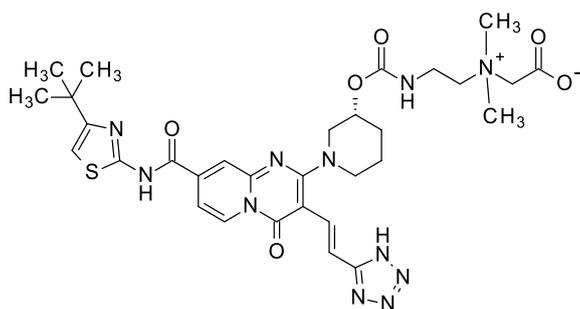


Figure 76 : Structure de D13-9001.

→ **D13-9001** est un inhibiteur des pompes AcrAB-ToIC et MexAB-OprM possédant un noyau pyridopyrimidine ([Figure 76](#)).¹⁸² *In vitro*, une concentration de 2 μ g/mL a permis de diminuer d'un facteur 8 la CMI de la lévofloxacine et de l'aztréonam sur une souche de *P. aeruginosa* surexprimant la pompe MexAB-OprM. *In vivo*, la mortalité de rats dans un modèle d'infection aiguë à *Pseudomonas* a été diminuée avec la combinaison aztréonam/D13-9001 par rapport à l'aztréonam seul. De plus, cet

inhibiteur de pompe d'efflux possède une bonne solubilité grâce à la présence d'un ammonium quaternaire, et un profil toxicologique intéressant pour un développement préclinique.¹⁸³

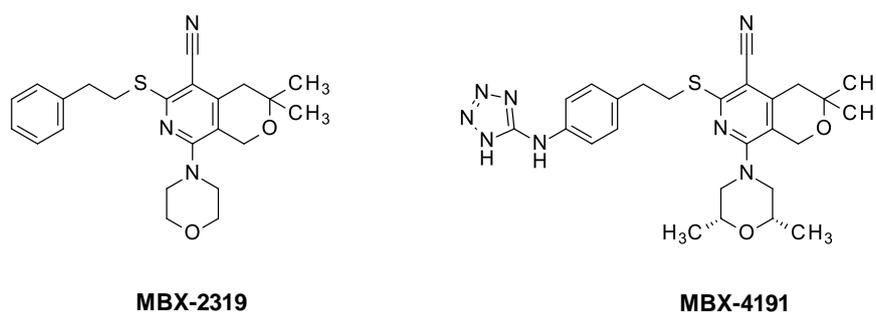


Figure 77 : Structures de différents composés de la série d'inhibiteurs de pompes d'efflux de Microbiotix.

→ Les composés de la **série MBX** sont développés par la société Microbiotix (Figure 77). Ce sont des inhibiteurs de la pompe AcrAB-TolC,^{184,185} principalement retrouvée chez les entérobactérales comme *E. coli*. Ces composés, notamment MBX-4191, n'ont pas d'activité antibactérienne intrinsèque (CMI > 100 µM). Ils sont capables de booster l'activité de plusieurs antibiotiques différents, comme la lévofloxacine, la tétracycline et la minocycline. MBX-4191 a aussi été testé sur des souches d'*E. coli* exprimant Tet(B) ou Tet(D) (donc résistantes aux tétracyclines) et a pu restaurer l'activité antibactérienne de la minocycline à une concentration de 1 µM.¹⁸⁶ Suite à ces résultats favorables, ce composé a été évalué dans un modèle murin de septicémie avec une souche de *K. pneumoniae* productrice de carbapénémases. La combinaison minocycline/inhibiteur de pompe d'efflux a engendré une réduction de la mortalité dose-dépendante par rapport à la minocycline seule.¹⁸⁷

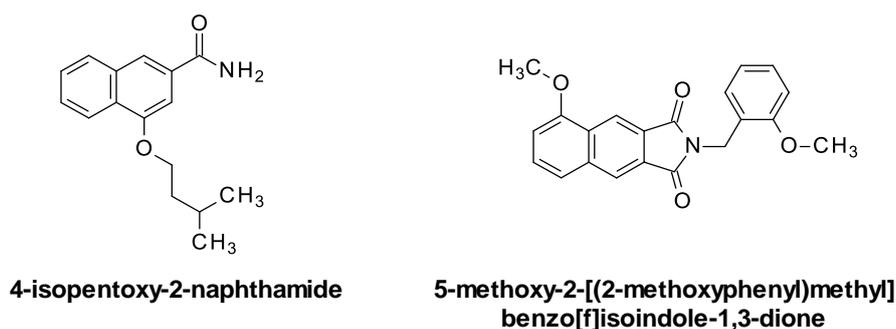


Figure 78 : Structures du 4-isopentyloxy-2-naphthamide et d'un dérivé 2,3-naphthalimide.

→ Le **4-isopentyloxy-2-naphthamide** (Figure 78) est un inhibiteur d'AcrB développé par Wang *et al.* Ce composé ne possède pas d'activité antibactérienne propre, et n'a pas d'effet perméabilisateur de la membrane interne ou externe des bactéries à Gram négatif. Il inhibe l'efflux du rouge de Nil, un colorant spécifiquement efflué par AcrB, et peut restaurer l'activité antibactérienne de l'érythromycine et du chloramphénicol à hauteur d'une souche qui n'exprime pas AcrB.¹⁸⁸ Suite à plusieurs programmes de chimie médicinale, d'autres composés plus puissants que le 4-isopentyloxy-

2-naphthamide ont été mis au jour en ajoutant différents substituants sur la chaîne amide ou éther,¹⁸⁹ ou en remplaçant le noyau naphthamide par un noyau 5-methoxy-2,3-naphthalimide (Figure 78).¹⁹⁰

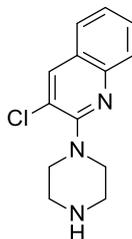


Figure 79 : Structure du composé BDM88855.

→ **BDM88855** (Figure 79) est un inhibiteur de la pompe AcrAB-TolC nouvellement décrit.¹⁹¹ Il a la particularité d'être le seul inhibiteur connu à se lier au domaine transmembranaire de AcrB, lui conférant un mécanisme d'action allostérique. *In vitro*, BDM88855 a été capable de booster de plus d'un facteur 100 l'activité de l'oxacilline, du linézolide, de la novobiocine et de l'acide fusidique, des antibiotiques pris en charge par AcrAB-TolC et donc normalement inactifs sur les bactéries à Gram négatif. De plus, ce composé n'a eu aucune incidence sur l'activité des antibiotiques non substrats d'AcrAB-TolC testés.

Pour conclure, les inhibiteurs de pompes d'efflux décrits permettent d'augmenter *in vitro* la concentration intrabactérienne de plusieurs familles d'antibiotiques et ainsi de potentialiser leur action. Cependant, aucun d'entre eux n'a encore atteint le stade de candidat préclinique, soit à cause d'un problème de toxicité, soit par manque de solubilité ou de puissance.

Les adjuvants sont donc un outil majeur de la lutte contre l'antibiorésistance, grâce à leur capacité de rendre à nouveau actif des antibiotiques contre lesquels les bactéries avaient développé des mécanismes de résistance.

Conclusion générale

Comme vu précédemment, nous disposons aujourd'hui d'un large arsenal thérapeutique pour lutter contre les infections bactériennes. Cependant, celui-ci ne suffit plus face à la montée des bactéries résistantes et multi-résistantes. En effet, le développement d'antibiotiques s'est tari depuis les années 60, malgré l'apparition de germes de plus en plus agressifs.

Parmi les solutions envisageables pour pallier ce problème, ce manuscrit s'est concentré sur le développement de petites molécules antibiotiques et boosters d'antibiotiques. Il a ainsi été montré que plusieurs molécules sont récemment arrivées sur le marché. De plus, un grand nombre de molécules en développement existent, et dont certaines pourraient être disponibles en clinique dans les prochaines années. La majorité de ces composés fait partie de classes thérapeutiques déjà existantes (β -lactamines, fluoroquinolones, etc.), mais certains proposent un nouveau mécanisme d'action, pouvant ainsi limiter le risque de résistance croisée.

Cependant, les petites molécules ne sont pas les seules armes dont nous disposons pour lutter contre les infections bactériennes. Il existe en effet plusieurs autres stratégies, qui ont déjà fait leurs preuves ou sont encore en développement :

- Vaccins (*Haemophilus influenzae* type B, pneumocoque)
- Anticorps et ADC (*Antibody Drug Conjugate*) qui permettent de neutraliser les toxines (*Clostridium botulinum*, *Bacillus anthracis*, *C. difficile*)
- Modulation du microbiote (par exemple la transplantation fécale)
- Phages et peptides dérivés de phages.

En conclusion, plusieurs nouvelles solutions thérapeutiques pour lutter contre l'antibiorésistance sont aujourd'hui disponibles ou sont en développement. Mais ces solutions thérapeutiques ne suffisent pas à elles seules. Elles doivent en effet être accompagnées de mesures d'hygiène et de prévention sur l'utilisation adéquate des antibiotiques, où les professionnels de santé, dont les pharmaciens, jouent un rôle crucial.

Bibliographie

- (1) Moyes, R. B.; Reynolds, J.; Breakwell, D. P. Differential Staining of Bacteria: Gram Stain. *Curr. Protoc. Microbiol.* **2009**, *15* (1). <https://doi.org/10.1002/9780471729259.mca03cs15>.
- (2) Coloration de Gram. *Wikipédia*; 2021.
- (3) Mohr, K. I. History of Antibiotics Research. In *How to Overcome the Antibiotic Crisis*; Stadler, M., Dersch, P., Eds.; Current Topics in Microbiology and Immunology; Springer International Publishing: Cham, 2016; Vol. 398, pp 237–272. https://doi.org/10.1007/82_2016_499.
- (4) Lima, L. M.; Silva, B. N. M. da; Barbosa, G.; Barreiro, E. J. β -Lactam Antibiotics: An Overview from a Medicinal Chemistry Perspective. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *208*, 112829. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112829>.
- (5) *Antibiotiques, antiviraux (traitement par) - - VIDAL eVIDAL*. https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/recos/details/4036/antibiotiques_antiviraux_traitement_par/generalites (accessed 2022-01-20).
- (6) Kees, F.; Grobecker, H. Systematics of Beta-Lactams: Chemical Properties and Structure Activity Relationship of Oral Cephalosporins. In *Antibiotics and Chemotherapy*; Moellering Jr., R. C., Ed.; S. Karger AG, 1995; Vol. 47, pp 1–7. <https://doi.org/10.1159/000430070>.
- (7) Cao, Y.; Peng, Q.; Li, S.; Deng, Z.; Gao, J. The Intriguing Biology and Chemistry of Fosfomycin: The Only Marketed Phosphonate Antibiotic. *RSC Adv.* **2019**, *9* (72), 42204–42218. <https://doi.org/10.1039/C9RA08299A>.
- (8) Falagas, M. E.; Vouloumanou, E. K.; Samonis, G.; Vardakas, K. Z. Fosfomycin. *Clin. Microbiol. Rev.* **2016**, *29* (2), 321–347. <https://doi.org/10.1128/CMR.00068-15>.
- (9) Zeng, D.; Debabov, D.; Hartsell, T. L.; Cano, R. J.; Adams, S.; Schuyler, J. A.; McMillan, R.; Pace, J. L. Approved Glycopeptide Antibacterial Drugs: Mechanism of Action and Resistance. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **2016**, *6* (12), a026989. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a026989>.
- (10) Heidary, M.; Khosravi, A. D.; Khoshnood, S.; Nasiri, M. J.; Soleimani, S.; Goudarzi, M. Daptomycin. *J. Antimicrob. Chemother.* **2018**, *73* (1), 1–11. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx349>.
- (11) Taylor, S. D.; Palmer, M. The Action Mechanism of Daptomycin. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24* (24), 6253–6268. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.05.052>.
- (12) Tran, T. T.; Munita, J. M.; Arias, C. A. Mechanisms of Drug Resistance: Daptomycin Resistance. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2015**, *1354* (1), 32–53. <https://doi.org/10.1111/nyas.12948>.
- (13) Silverman, J. A.; Mortin, L. I.; Vanpraagh, A. D. G.; Li, T.; Alder, J. Inhibition of Daptomycin by Pulmonary Surfactant: In Vitro Modeling and Clinical Impact. *J. Infect. Dis.* **2005**, *191* (12), 2149–2152. <https://doi.org/10.1086/430352>.
- (14) Bialvaei, A. Z.; Samadi Kafil, H. Colistin, Mechanisms and Prevalence of Resistance. *Curr. Med. Res. Opin.* **2015**, *31* (4), 707–721. <https://doi.org/10.1185/03007995.2015.1018989>.
- (15) Bush, N. G.; Diez-Santos, I.; Abbott, L. R.; Maxwell, A. Quinolones: Mechanism, Lethality and Their Contributions to Antibiotic Resistance. *Molecules* **2020**, *25* (23), 5662. <https://doi.org/10.3390/molecules25235662>.
- (16) Wohlkonig, A. Structural Basis of Quinolone Inhibition of Type IIA Topoisomerases and Target-Mediated Resistance. *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2010**, *17* (9), 1152–1153.
- (17) Laponogov, I.; Sohi, M. K.; Veselkov, D. A.; Pan, X.-S.; Sawhney, R.; Thompson, A. W.; McAuley, K. E.; Fisher, L. M.; Sanderson, M. R. Structural Insight into the Quinolone–DNA Cleavage Complex of Type IIA Topoisomerases. *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2009**, *16* (6), 667–669. <https://doi.org/10.1038/nsmb.1604>.
- (18) Domagala, J. M. Structure-Activity and Structure-Side-Effect Relationships for the Quinolone Antibacterials. *J. Antimicrob. Chemother.* **1994**, *33* (4), 685–706. <https://doi.org/10.1093/jac/33.4.685>.

- (19) Dingsdag, S. A.; Hunter, N. Metronidazole: An Update on Metabolism, Structure–Cytotoxicity and Resistance Mechanisms. *J. Antimicrob. Chemother.* **2018**, *73* (2), 265–279. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx351>.
- (20) Leitsch, D. A Review on Metronidazole: An Old Warhorse in Antimicrobial Chemotherapy. *Parasitology* **2019**, *146* (9), 1167–1178. <https://doi.org/10.1017/S0031182017002025>.
- (21) Venugopal, A. A.; Johnson, S. Fidaxomicin: A Novel Macrocyclic Antibiotic Approved for Treatment of Clostridium Difficile Infection. 7.
- (22) Babakhani, F.; Gomez, A.; Robert, N.; Sears, P. Killing Kinetics of Fidaxomicin and Its Major Metabolite, OP-1118, against Clostridium Difficile. *J. Med. Microbiol.* **2011**, *60* (8), 1213–1217. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.029470-0>.
- (23) Leffler, D. A.; Lamont, J. T. Clostridium Difficile Infection. *N. Engl. J. Med.* **2015**, *372* (16), 1539–1548. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1403772>.
- (24) Campbell, E. A.; Korzheva, N.; Mustaev, A.; Murakami, K.; Nair, S.; Goldfarb, A.; Darst, S. A. Structural Mechanism for Rifampicin Inhibition of Bacterial RNA Polymerase. *Cell* **2001**, *104* (6), 901–912. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(01\)00286-0](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(01)00286-0).
- (25) Ippolito, J. A.; Kanyo, Z. F.; Wang, D.; Franceschi, F. J.; Moore, P. B.; Steitz, T. A.; Duffy, E. M. Crystal Structure of the Oxazolidinone Antibiotic Linezolid Bound to the 50S Ribosomal Subunit. *J. Med. Chem.* **2008**, *51* (12), 3353–3356. <https://doi.org/10.1021/jm800379d>.
- (26) Gemmell, C. G.; Ford, C. W. Virulence Factor Expression by Gram-Positive Cocci Exposed to Subinhibitory Concentrations of Linezolid. *J. Antimicrob. Chemother.* **2002**, *50* (5), 665–672. <https://doi.org/10.1093/jac/dkf192>.
- (27) Takroui, K.; Cooper, H. D.; Spaulding, A.; Zucchi, P.; Koleva, B.; Cleary, D. C.; Tear, W.; Beuning, P. J.; Hirsch, E. B.; Aggen, J. B. Progress against Escherichia Coli with the Oxazolidinone Class of Antibacterials: Test Case for a General Approach To Improving Whole-Cell Gram-Negative Activity. *ACS Infect. Dis.* **2016**, *2* (6), 405–426. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.6b00003>.
- (28) Schumacher, A.; Trittler, R.; Bohnert, J. A.; Kümmerer, K.; Pagès, J.-M.; Kern, W. V. Intracellular Accumulation of Linezolid in Escherichia Coli, Citrobacter Freundii and Enterobacter Aerogenes: Role of Enhanced Efflux Pump Activity and Inactivation. *J. Antimicrob. Chemother.* **2007**, *59* (6), 1261–1264. <https://doi.org/10.1093/jac/dkl380>.
- (29) Becker, B.; Cooper, M. A. Aminoglycoside Antibiotics in the 21st Century. *ACS Chem. Biol.* **2013**, *8* (1), 105–115. <https://doi.org/10.1021/cb3005116>.
- (30) Chopra, I.; Roberts, M. Tetracycline Antibiotics: Mode of Action, Applications, Molecular Biology, and Epidemiology of Bacterial Resistance. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **2001**, *65* (2), 232–260. <https://doi.org/10.1128/MMBR.65.2.232-260.2001>.
- (31) Rusu, A.; Buta, E. L. The Development of Third-Generation Tetracycline Antibiotics and New Perspectives. *Pharmaceutics* **2021**, *13* (12), 2085. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13122085>.
- (32) Brodersen, D. E.; Clemons, W. M.; Carter, A. P.; Morgan-Warren, R. J.; Wimberly, B. T.; Ramakrishnan, V. The Structural Basis for the Action of the Antibiotics Tetracycline, Pactamycin, and Hygromycin B on the 30S Ribosomal Subunit. *Cell* **2000**, *103* (7), 1143–1154. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)00216-6](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)00216-6).
- (33) Greer, N. D. Tigecycline (Tygacil): The First in the Glycylcycline Class of Antibiotics. *Bayl. Univ. Med. Cent. Proc.* **2006**, *19* (2), 155–161. <https://doi.org/10.1080/08998280.2006.11928154>.
- (34) Savelsbergh, A.; Rodnina, M. V.; Wintermeyer, W. Distinct Functions of Elongation Factor G in Ribosome Recycling and Translocation. *RNA* **2009**, *15* (5), 772–780. <https://doi.org/10.1261/rna.1592509>.
- (35) Godtfredsen, W. O.; Von Daehne, W.; Tybring, L.; Vangedal, S. Fusidic Acid Derivatives. I. Relationship between Structure and Antibacterial Activity. *J. Med. Chem.* **1966**, *9* (1), 15–22. <https://doi.org/10.1021/jm00319a004>.
- (36) Collignon, P.; Turnidge, J. Fusidic Acid in Vitro Activity. *Int. J. Antimicrob. Agents* **1999**, *12*, S45–S58. [https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(98\)00073-9](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(98)00073-9).

- (37) Eng, H.; Scialis, R. J.; Rotter, C. J.; Lin, J.; Lazzaro, S.; Varma, M. V.; Di, L.; Feng, B.; West, M.; Kalgutkar, A. S. The Antimicrobial Agent Fusidic Acid Inhibits Organic Anion Transporting Polypeptide-Mediated Hepatic Clearance and May Potentiate Statin-Induced Myopathy. *Drug Metab. Dispos.* **2016**, *44* (5), 692–699. <https://doi.org/10.1124/dmd.115.067447>.
- (38) Dunkle, J. A.; Xiong, L.; Mankin, A. S.; Cate, J. H. D. Structures of the Escherichia Coli Ribosome with Antibiotics Bound near the Peptidyl Transferase Center Explain Spectra of Drug Action. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2010**, *107* (40), 17152–17157. <https://doi.org/10.1073/pnas.1007988107>.
- (39) Dinos, G. P. The Macrolide Antibiotic Renaissance: The Present and Future of Macrolide Antibiotics. *Br. J. Pharmacol.* **2017**, *174* (18), 2967–2983. <https://doi.org/10.1111/bph.13936>.
- (40) Graf, F. E.; Palm, M.; Warringer, J.; Farewell, A. Inhibiting Conjugation as a Tool in the Fight against Antibiotic Resistance. *Drug Dev. Res.* **2019**, *80* (1), 19–23. <https://doi.org/10.1002/ddr.21457>.
- (41) Blokesch, M. Natural Competence for Transformation. *Curr. Biol.* **2016**, *26* (21), R1126–R1130. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.08.058>.
- (42) Gillings, M. R. Lateral Gene Transfer, Bacterial Genome Evolution, and the Anthropocene. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2017**, *1389* (1), 20–36. <https://doi.org/10.1111/nyas.13213>.
- (43) *Arc Bio Launches Antimicrobial Resistance Software*. BioSpace. <https://www.biospace.com/article/arc-bio-launches-antimicrobial-resistance-software/> (accessed 2020-06-07).
- (44) Aldred, K. J.; McPherson, S. A.; Turnbough, C. L.; Kerns, R. J.; Osheroff, N. Topoisomerase IV-Quinolone Interactions Are Mediated through a Water-Metal Ion Bridge: Mechanistic Basis of Quinolone Resistance. *Nucleic Acids Res.* **2013**, *41* (8), 4628–4639. <https://doi.org/10.1093/nar/gkt124>.
- (45) Redgrave, L. S.; Sutton, S. B.; Webber, M. A.; Piddock, L. J. V. Fluoroquinolone Resistance: Mechanisms, Impact on Bacteria, and Role in Evolutionary Success. *Trends Microbiol.* **2014**, *22* (8), 438–445. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2014.04.007>.
- (46) Nguyen, F.; Starosta, A. L.; Arenz, S.; Sohmen, D.; Dönhöfer, A.; Wilson, D. N. Tetracycline Antibiotics and Resistance Mechanisms. *Biol. Chem.* **2014**, *395* (5), 559–575. <https://doi.org/10.1515/hsz-2013-0292>.
- (47) Ambler, R. P.; Baddiley, J.; Abraham, E. P. The Structure of β -Lactamases. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* **1980**, *289* (1036), 321–331. <https://doi.org/10.1098/rstb.1980.0049>.
- (48) González-Bello, C.; Rodríguez, D.; Pernas, M.; Rodríguez, Á.; Colchón, E. β -Lactamase Inhibitors To Restore the Efficacy of Antibiotics against Superbugs. *J. Med. Chem.* **2020**, *63* (5), 1859–1881. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b01279>.
- (49) Naas, T.; Oueslati, S.; Bonnin, R. A.; Dabos, M. L.; Zavala, A.; Dortet, L.; Retailleau, P.; Iorga, B. I. Beta-Lactamase Database (BLDB) – Structure and Function. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2017**, *32* (1), 917–919. <https://doi.org/10.1080/14756366.2017.1344235>.
- (50) Sun, J.; Deng, Z.; Yan, A. Bacterial Multidrug Efflux Pumps: Mechanisms, Physiology and Pharmacological Exploitations. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2014**, *453* (2), 254–267. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.05.090>.
- (51) Alav, I.; Sutton, J. M.; Rahman, K. M. Role of Bacterial Efflux Pumps in Biofilm Formation. *J. Antimicrob. Chemother.* **2018**, *73* (8), 2003–2020. <https://doi.org/10.1093/jac/dky042>.
- (52) Li, X.-Z.; Plésiat, P.; Nikaido, H. The Challenge of Efflux-Mediated Antibiotic Resistance in Gram-Negative Bacteria. *Clin. Microbiol. Rev.* **2015**, *28* (2), 337–418. <https://doi.org/10.1128/CMR.00117-14>.
- (53) Zwama, M.; Nishino, K. Ever-Adapting RND Efflux Pumps in Gram-Negative Multidrug-Resistant Pathogens: A Race against Time. *Antibiotics* **2021**, *10* (7), 774. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10070774>.
- (54) Tavío, M. M.; Aquili, V. D.; Vila, J.; Poveda, J. B. Resistance to Ceftazidime in Escherichia Coli Associated with AcrR, MarR and PBP3 Mutations and Overexpression of SdiA. *J. Med. Microbiol.* **2014**, *63* (1), 56–65. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.063727-0>.

- (55) Trias, J.; Nikaido, H. Outer Membrane Protein D2 Catalyzes Facilitated Diffusion of Carbapenems and Penems through the Outer Membrane of *Pseudomonas Aeruginosa*. *ANTIMICROB AGENTS CHEMOTHER* **1990**, *34*, 6.
- (56) Murray, C. J.; Ikuta, K. S.; Sharara, F.; Swetschinski, L.; Robles Aguilar, G.; Gray, A.; Han, C.; Bisignano, C.; Rao, P.; Wool, E.; Johnson, S. C.; Browne, A. J.; Chipeta, M. G.; Fell, F.; Hackett, S.; Haines-Woodhouse, G.; Kashef Hamadani, B. H.; Kumaran, E. A. P.; McManigal, B.; Agarwal, R.; Akech, S.; Albertson, S.; Amuasi, J.; Andrews, J.; Aravkin, A.; Ashley, E.; Bailey, F.; Baker, S.; Basnyat, B.; Bekker, A.; Bender, R.; Bethou, A.; Bielicki, J.; Boonkasidecha, S.; Bukosia, J.; Carvalheiro, C.; Castañeda-Orjuela, C.; Chansamouth, V.; Chaurasia, S.; Chiurchiù, S.; Chowdhury, F.; Cook, A. J.; Cooper, B.; Cressey, T. R.; Criollo-Mora, E.; Cunningham, M.; Darboe, S.; Day, N. P. J.; De Luca, M.; Dokova, K.; Dramowski, A.; Dunachie, S. J.; Eckmanns, T.; Eibach, D.; Emami, A.; Feasey, N.; Fisher-Pearson, N.; Forrest, K.; Garrett, D.; Gastmeier, P.; Giref, A. Z.; Greer, R. C.; Gupta, V.; Haller, S.; Haselbeck, A.; Hay, S. I.; Holm, M.; Hopkins, S.; Iregebu, K. C.; Jacobs, J.; Jarovsky, D.; Javanmardi, F.; Khorana, M.; Kissoon, N.; Kobeissi, E.; Kostyanov, T.; Krapp, F.; Krumkamp, R.; Kumar, A.; Kyu, H. H.; Lim, C.; Limmathurotsakul, D.; Loftus, M. J.; Lunn, M.; Ma, J.; Mturi, N.; Munera-Huertas, T.; Musicha, P.; Mussi-Pinhata, M. M.; Nakamura, T.; Nanavati, R.; Nangia, S.; Newton, P.; Ngoun, C.; Novotney, A.; Nwakanma, D.; Obiero, C. W.; Olivás-Martínez, A.; Olliaro, P.; Ooko, E.; Ortiz-Brizuela, E.; Peleg, A. Y.; Perrone, C.; Plakkal, N.; Ponce-de-Leon, A.; Raad, M.; Ramdin, T.; Riddell, A.; Roberts, T.; Robotham, J. V.; Roca, A.; Rudd, K. E.; Russell, N.; Schnall, J.; Scott, J. A. G.; Shivamallappa, M.; Sifuentes-Osornio, J.; Steenkeste, N.; Stewardson, A. J.; Stoeva, T.; Tasak, N.; Thaiprakong, A.; Thwaites, G.; Turner, C.; Turner, P.; van Doorn, H. R.; Velaphi, S.; Vongpradith, A.; Vu, H.; Walsh, T.; Waner, S.; Wangrangsimakul, T.; Wozniak, T.; Zheng, P.; Sartorius, B.; Lopez, A. D.; Stergachis, A.; Moore, C.; Dolecek, C.; Naghavi, M. Global Burden of Bacterial Antimicrobial Resistance in 2019: A Systematic Analysis. *The Lancet* **2022**, S0140673621027240. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0).
- (57) *Publications | AMR Review*. <https://amr-review.org/Publications.html> (accessed 2020-06-07).
- (58) *WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed*. <https://www.who.int/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed> (accessed 2020-06-07).
- (59) Hutchings, M. I.; Truman, A. W.; Wilkinson, B. Antibiotics: Past, Present and Future. *Curr. Opin. Microbiol.* **2019**, *51*, 72–80. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2019.10.008>.
- (60) *Outpatient Antibiotic Prescriptions — United States, 2015 | Antibiotic Use | CDC*. <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/data/report-2015.html> (accessed 2022-06-14).
- (61) Commissioner, O. of the. *FDA approves new antibacterial drug to treat complicated urinary tract infections as part of ongoing efforts to address antimicrobial resistance*. FDA. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-antibacterial-drug-treat-complicated-urinary-tract-infections-part-ongoing-efforts> (accessed 2021-08-03).
- (62) *Shionogi Announces FDA Approval of FETROJA® (Cefiderocol) for the Treatment of Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia*. <https://www.shionogi.com/us/en/news/2020/9/shionogi-announces-fda-approval-of-fetroja-cefiderocol-for-the-treatment-of-hospital-acquired-bacterial-pneumonia-and-ventilator-associated-bacterial-pneumonia.html> (accessed 2021-08-03).
- (63) Kohira, N.; West, J.; Ito, A.; Ito-Horiyama, T.; Nakamura, R.; Sato, T.; Rittenhouse, S.; Tsuji, M.; Yamano, Y. In Vitro Antimicrobial Activity of a Siderophore Cephalosporin, S-649266, against Enterobacteriaceae Clinical Isolates, Including Carbapenem-Resistant Strains. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2016**, *60* (2), 729–734. <https://doi.org/10.1128/AAC.01695-15>.
- (64) Karlowsky, J. A.; Hackel, M. A.; Tsuji, M.; Yamano, Y.; Echols, R.; Sahm, D. F. In Vitro Activity of Cefiderocol, a Siderophore Cephalosporin, Against Gram-Negative Bacilli Isolated by Clinical Laboratories in North America and Europe in 2015–2016: SIDERO-WT-2015. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2019**, *53* (4), 456–466. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.11.007>.

- (65) Matsumoto, S.; Singley, C. M.; Hoover, J.; Nakamura, R.; Echols, R.; Rittenhouse, S.; Tsuji, M.; Yamano, Y. Efficacy of Cefiderocol against Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacilli in Immunocompetent-Rat Respiratory Tract Infection Models Recreating Human Plasma Pharmacokinetics. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2017**, *61* (9), e00700-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.00700-17>.
- (66) Aoki, T.; Yoshizawa, H.; Yamawaki, K.; Yokoo, K.; Sato, J.; Hisakawa, S.; Hasegawa, Y.; Kusano, H.; Sano, M.; Sugimoto, H.; Nishitani, Y.; Sato, T.; Tsuji, M.; Nakamura, R.; Nishikawa, T.; Yamano, Y. Cefiderocol (S-649266), A New Siderophore Cephalosporin Exhibiting Potent Activities against *Pseudomonas Aeruginosa* and Other Gram-Negative Pathogens Including Multi-Drug Resistant Bacteria: Structure Activity Relationship. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *155*, 847–868. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.06.014>.
- (67) Oh, S.-H.; Park, H.-S.; Kim, H.-S.; Yun, J.-Y.; Oh, K.; Cho, Y.-L.; Kwak, J.-H. Antimicrobial Activities of LCB10-0200, a Novel Siderophore Cephalosporin, against the Clinical Isolates of *Pseudomonas Aeruginosa* and Other Pathogens. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2017**, *50* (6), 700–706. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.06.001>.
- (68) ANZCTR - Registration. <https://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?id=376474> (accessed 2021-08-03).
- (69) Reck, F.; Bermingham, A.; Blais, J.; Capka, V.; Cariaga, T.; Casarez, A.; Colvin, R.; Dean, C. R.; Fekete, A.; Gong, W.; Growcott, E.; Guo, H.; Jones, A. K.; Li, C.; Li, F.; Lin, X.; Lindvall, M.; Lopez, S.; McKenney, D.; Metzger, L.; Moser, H. E.; Prathapam, R.; Rasper, D.; Rudewicz, P.; Sethuraman, V.; Shen, X.; Shaul, J.; Simmons, R. L.; Tashiro, K.; Tang, D.; Tjandra, M.; Turner, N.; Uehara, T.; Vitt, C.; Whitebread, S.; Yifru, A.; Zang, X.; Zhu, Q. Optimization of Novel Monobactams with Activity against Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae - Identification of LYS228. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28* (4), 748–755. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.01.006>.
- (70) Weiss, W. J.; Pulse, M. E.; Nguyen, P.; Growcott, E. J. In Vivo Efficacy of Novel Monobactam LYS228 in Murine Models of Carbapenemase-Producing *Klebsiella Pneumoniae* Infection. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2019**, *63* (4). <https://doi.org/10.1128/AAC.02214-18>.
- (71) Novartis Pharmaceuticals. *A Randomized, Controlled, Evaluator-Blinded, Multi-Center Study to Evaluate LYS228 Pharmacokinetics, Clinical Response, Safety, and Tolerability in Patients With Complicated Intra-Abdominal Infection*; Clinical trial registration results/NCT03354754; clinicaltrials.gov, 2019.
- (72) *Infectious Disease*. Boston Pharmaceuticals. <https://www.bostonpharmaceuticals.com/infectious-disease> (accessed 2021-08-03).
- (73) Minamimura, M.; Taniyama, Y.; Inoue, E.; Mitsuhashi, S. In Vitro Antibacterial Activity and Beta-Lactamase Stability of CP-70,429 a New Penem Antibiotic. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1993**, *37* (7), 1547–1551. <https://doi.org/10.1128/AAC.37.7.1547>.
- (74) Karlowsky, J. A.; Adam, H. J.; Baxter, M. R.; Denisuik, A. J.; Lagacé-Wiens, P. R. S.; Walkty, A. J.; Puttagunta, S.; Dunne, M. W.; Zhanel, G. G. In Vitro Activity of Sulopenem, an Oral Penem, against Urinary Isolates of *Escherichia Coli*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2018**, *63* (1). <https://doi.org/10.1128/AAC.01832-18>.
- (75) Zhanel, G. G.; Pozdirca, M.; Golden, A. R.; Lawrence, C. K.; Zelenitsky, S.; Berry, L.; Schweizer, F.; Bay, D.; Adam, H.; Zhanel, M. A.; Lagacé-Wiens, P.; Walkty, A.; Irfan, N.; Naber, K.; Lynch, J. P.; Karlowsky, J. A. Sulopenem: An Intravenous and Oral Penem for the Treatment of Urinary Tract Infections Due to Multidrug-Resistant Bacteria. *Drugs* **2022**, *82* (5), 533–557. <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01688-1>.
- (76) Iterum Therapeutics, International Limited. *Prospective, Phase 3, Randomized, Multi-Center, Double-Blind Study of Efficacy, Tolerability & Safety of Sulopenem & Sulopenem-Etzadroxil/Probenecid vs Ertapenem Followed by Cipro-Metronidazole for Treatment of CIAI in Adults*; Clinical trial registration NCT03358576; clinicaltrials.gov, 2020.

- (77) Iterum Therapeutics, International Limited. *Expanded Access for the Use of Sulopenem Etzadroxil/Probenecid for the Treatment of Patients With Complicated Urinary Tract Infection Due to Quinolone-Nonsusceptible Uropathogens*; Clinical trial registration NCT04682834; clinicaltrials.gov, 2020.
- (78) Iterum Therapeutics, International Limited. *A Prospective Phase 3 Randomized Multi-Center Double-Blind Study of Efficacy Tolerability & Safety of Oral Sulopenem-Etzadroxil/Probenecid vs Ciprofloxacin for Treatment of Uncomplicated Urinary Tract Infections (UUTI) in Adult Women*; Clinical trial registration NCT03354598; clinicaltrials.gov, 2020.
- (79) Zhao, C.-Y.; Lv, Y.; Zhu, Y.; Wei, M.-J.; Liu, M.-Y.; Ji, X.-W.; Kang, Z.-S.; Xia, Y.-H.; Tian, J.-H.; Ma, Y.; Liu, Y. A First-in-Human Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics Study of Benapenem in Healthy Chinese Volunteers. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2019**, *63* (3). <https://doi.org/10.1128/AAC.02188-18>.
- (80) Sihuan Pharmaceutical Holdings Group Ltd. *A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Positive-Control, Multicenter, Prospective Study to Assess Efficacy and Safety of Intravenous Benapenem in Patients With Complicated Urinary Tract Infection (CUTI) or Acute Pyelonephritis (AP)*; Clinical trial registration NCT04505683; clinicaltrials.gov, 2020.
- (81) McEntee, L.; Johnson, A.; Farrington, N.; Unsworth, J.; Dane, A.; Jain, A.; Cotroneo, N.; Critchley, I.; Melnick, D.; Parr, T.; Ambrose, P. G.; Das, S.; Hope, W. Pharmacodynamics of Tebipenem: New Options for Oral Treatment of Multidrug-Resistant Gram-Negative Infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2019**, *63* (8). <https://doi.org/10.1128/AAC.00603-19>.
- (82) Spero Therapeutics. *A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Multicenter, Prospective Study to Assess the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Orally Administered Tebipenem Pivoxil Hydrobromide (SPR994) Compared to Intravenous Ertapenem in Patients With Complicated Urinary Tract Infection (CUTI) or Acute Pyelonephritis (AP)*; Clinical trial registration NCT03788967; clinicaltrials.gov, 2021.
- (83) Zhang, Y.; Zhao, C.; Wang, Q.; Wang, X.; Chen, H.; Li, H.; Zhang, F.; Wang, H. Evaluation of the in Vitro Activity of New Polymyxin B Analogue SPR206 against Clinical MDR, Colistin-Resistant and Tigecycline-Resistant Gram-Negative Bacilli. *J. Antimicrob. Chemother.* **2020**, *75* (9), 2609–2615. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa217>.
- (84) Brown, P.; Abbott, E.; Abdulle, O.; Boakes, S.; Coleman, S.; Divall, N.; Duperchy, E.; Moss, S.; Rivers, D.; Simonovic, M.; Singh, J.; Stanway, S.; Wilson, A.; Dawson, M. J. Design of Next Generation Polymyxins with Lower Toxicity: The Discovery of SPR206. *ACS Infect. Dis.* **2019**, *5* (10), 1645–1656. <https://doi.org/10.1021/acscinfecdis.9b00217>.
- (85) Spero Therapeutics. *A Phase 1, Open-Label Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of SPR206 Following a Single IV Dose of SPR206 in Subjects With Varying Degrees of Renal Function*; Clinical trial registration NCT04865393; clinicaltrials.gov, 2021.
- (86) Spero Therapeutics. *A Phase 1, Single-Center, Open-Label Study to Assess the Intrapulmonary Pharmacokinetics of SPR206 by Comparing the Plasma, Epithelial Lining Fluid, and Alveolar Macrophage Concentrations Following the Intravenous Administration of SPR206 in Healthy Volunteers*; Clinical trial registration NCT04868292; clinicaltrials.gov, 2021.
- (87) Spero Therapeutics. *A Phase 1, Two-Part, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Single and Multiple Ascending Doses of SPR206 in Healthy Volunteers*; Clinical trial registration NCT03792308; clinicaltrials.gov, 2020.
- (88) Bruss, J.; Lister, T.; Gupta, V. K.; Stone, E.; Morelli, L.; Lei, Y.; Melnick, D. Single- and Multiple-Ascending-Dose Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of the Polymyxin Derivative SPR206. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2021**, *65* (10), e0073921. <https://doi.org/10.1128/AAC.00739-21>.
- (89) Gordeev, M. F.; Liu, J.; Wang, X.; Yuan, Z. Antimicrobial Polymyxins for Treatment of Bacterial Infections. US9771394B2, September 26, 2017.
- (90) Lepak, A. J.; Wang, W.; Andes, D. R. Pharmacodynamic Evaluation of MRX-8, a Novel Polymyxin, in the Neutropenic Mouse Thigh and Lung Infection Models against Gram-Negative

- Pathogens. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2020**, *64* (11), e01517-20.
<https://doi.org/10.1128/AAC.01517-20>.
- (91) MicuRx. *An Adaptive, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Three Part Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MRX-8 Administered Intravenously to Healthy Volunteers in Single Ascending and Multiple Ascending Dose Cohorts*; Clinical trial registration NCT04649541; clinicaltrials.gov, 2021.
- (92) Kwon, A.-R.; Min, Y.-H.; Ryu, J.-M.; Choi, D.-R.; Shim, M.-J.; Choi, E.-C. In Vitro and in Vivo Activities of DW-224a, a Novel Fluoroquinolone Antibiotic Agent. *J. Antimicrob. Chemother.* **2006**, *58* (3), 684–688. <https://doi.org/10.1093/jac/dkl304>.
- (93) Jones, R. N.; Biedenbach, D. J.; Ambrose, P. G.; Wikler, M. A. Zabofloxacin (DW-224a) Activity against *Neisseria Gonorrhoeae* Including Quinolone-Resistant Strains. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* **2008**, *62* (1), 110–112. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2008.05.010>.
- (94) *Baxdela (delafloxacin) FDA Approval History*. Drugs.com. <https://www.drugs.com/history/baxdela.html> (accessed 2021-08-04).
- (95) Lemaire, S.; Tulkens, P. M.; Van Bambeke, F. Contrasting Effects of Acidic PH on the Extracellular and Intracellular Activities of the Anti-Gram-Positive Fluoroquinolones Moxifloxacin and Delafloxacin against *Staphylococcus Aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2011**, *55* (2), 649–658. <https://doi.org/10.1128/AAC.01201-10>.
- (96) Nilius, A. M.; Shen, L. L.; Hensey-Rudloff, D.; Almer, L. S.; Beyer, J. M.; Balli, D. J.; Cai, Y.; Flamm, R. K. In Vitro Antibacterial Potency and Spectrum of ABT-492, a New Fluoroquinolone. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2003**, *47* (10), 3260–3269. <https://doi.org/10.1128/AAC.47.10.3260-3269.2003>.
- (97) Millar, B. C.; McCaughan, J.; Rendall, J. C.; Moore, J. E. Delafloxacin--A Novel Fluoroquinolone for the Treatment of Ciprofloxacin-Resistant *Pseudomonas Aeruginosa* in Patients with Cystic Fibrosis. *Clin. Respir. J.* **2021**, *15* (1), 116–120. <https://doi.org/10.1111/crj.13262>.
- (98) Stubbings, W.; Leow, P.; Yong, G. C.; Goh, F.; Körber-Irrgang, B.; Kresken, M.; Endermann, R.; Labischinski, H. In Vitro Spectrum of Activity of Finafloxacin, a Novel, PH-Activated Fluoroquinolone, under Standard and Acidic Conditions. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2011**, *55* (9), 4394–4397. <https://doi.org/10.1128/AAC.00833-10>.
- (99) MerLion Pharmaceuticals GmbH. *A Multi-Dose, Double-Blind, Double-Dummy, Active- Control, Randomized Clinical (Phase II) Study of Two Dosing Regimens of Finafloxacin for the Treatment of CUTI and/or Acute Pyelonephritis Requiring Hospitalisation.*; Clinical trial registration NCT01928433; clinicaltrials.gov, 2017.
- (100) MerLion Pharmaceuticals GmbH. *A Double-Blind, Double-Dummy, Prospective, Randomized Multiple-Site Study of Oral Finafloxacin 300 Mg b.i.d. Versus Oral Ciprofloxacin 250 Mg b.i.d. in Patients With Lower Uncomplicated UTI (UUTI) With a Treatment Duration of 3 Days*; Clinical trial registration NCT00722735; clinicaltrials.gov, 2009.
- (101) MerLion Pharmaceuticals GmbH. *An Open-Label, Randomized, Multicenter, Two-Arms Efficacy and Safety Study of 14 Days Treatment With Finafloxacin 400 Mg b.i.d. Plus Amoxicillin 1000 Mg b.i.d. Versus Finafloxacin 400 Mg b.i.d. Plus Esomeprazole 40 Mg b.i.d. in Patients With Helicobacter Pylori Infection*; Clinical trial registration NCT00723502; clinicaltrials.gov, 2009.
- (102) Barnes, K. B.; Zumbrun, S. D.; Halasohoris, S. A.; Desai, P. D.; Miller, L. L.; Richards, M. I.; Russell, P.; Bentley, C.; Harding, S. V. Demonstration of the Broad Spectrum in Vitro Activity of Finafloxacin against Pathogens of Biodefense Interest. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2019**, AAC.01470-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.01470-19>.
- (103) Shaeer, K. M.; Zmarlicka, M. T.; Chahine, E. B.; Piccicacco, N.; Cho, J. C. Plazomicin: A Next-Generation Aminoglycoside. *Pharmacotherapy* **2019**, *39* (1), 77–93. <https://doi.org/10.1002/phar.2203>.
- (104) Aggen, J. B.; Armstrong, E. S.; Goldblum, A. A.; Dozzo, P.; Linsell, M. S.; Gliedt, M. J.; Hildebrandt, D. J.; Feeney, L. A.; Kubo, A.; Matias, R. D.; Lopez, S.; Gomez, M.; Wlasichuk, K. B.; Diokno, R.; Miller, G. H.; Moser, H. E. Synthesis and Spectrum of the Neoglycoside ACHN-490.

- Antimicrob. Agents Chemother.* **2010**, *54* (11), 4636–4642.
<https://doi.org/10.1128/AAC.00572-10>.
- (105) Galani, I.; Souli, M.; Daikos, G. L.; Chrysouli, Z.; Poulakou, G.; Psychogiou, M.; Panagea, T.; Argyropoulou, A.; Stefanou, I.; Plakias, G.; Giamarellou, H.; Petrikos, G. Activity of Plazomicin (ACHN-490) against MDR Clinical Isolates of *Klebsiella Pneumoniae*, *Escherichia Coli*, and *Enterobacter Spp.* from Athens, Greece. *J. Chemother. Florence Italy* **2012**, *24* (4), 191–194.
<https://doi.org/10.1179/1973947812Y.0000000015>.
- (106) ZEMDRI® (plazomicin) Injection. <https://zemdri.com/> (accessed 2021-08-04).
- (107) Solomkin, J. S.; Sway, A.; Lawrence, K.; Olesky, M.; Izmailyan, S.; Tsai, L. Eravacycline: A New Treatment Option for Complicated Intra-Abdominal Infections in the Age of Multidrug Resistance. *Future Microbiol.* **2019**. <https://doi.org/10.2217/fmb-2019-0135>.
- (108) Xiao, X.-Y.; Hunt, D. K.; Zhou, J.; Clark, R. B.; Dunwoody, N.; Fyfe, C.; Grossman, T. H.; O'Brien, W. J.; Plamondon, L.; Rönn, M.; Sun, C.; Zhang, W.-Y.; Sutcliffe, J. A. Fluorocyclines. 1. 7-Fluoro-9-Pyrrolidinoacetamido-6-Demethyl-6-Deoxytetracycline: A Potent, Broad Spectrum Antibacterial Agent. *J. Med. Chem.* **2012**, *55* (2), 597–605.
<https://doi.org/10.1021/jm201465w>.
- (109) Clark, R. B.; Hunt, D. K.; He, M.; Achorn, C.; Chen, C.-L.; Deng, Y.; Fyfe, C.; Grossman, T. H.; Hogan, P. C.; O'Brien, W. J.; Plamondon, L.; Rönn, M.; Sutcliffe, J. A.; Zhu, Z.; Xiao, X.-Y. Fluorocyclines. 2. Optimization of the C-9 Side-Chain for Antibacterial Activity and Oral Efficacy. *J. Med. Chem.* **2012**, *55* (2), 606–622. <https://doi.org/10.1021/jm201467r>.
- (110) Grossman, T. *TP-6076 Is Efficacious in a Mouse Pneumonia Model with Carbapenem-Resistant Acinetobacter Baumannii (CRAB) and Retains Potency against Common Tetracycline-Resistance Mechanisms*; other; 2016.
<https://doi.org/10.26226/morressier.56d6be7ad462b80296c97db9>.
- (111) Sun, C.; Deng, Y.; Hunt, D. K.; Fyfe, C.; Kerstein, K.; Xiao, X.-Y. TP-6076, a Fully Synthetic Tetracycline Antibacterial Agent, Is Highly Potent against a Broad Range of Pathogens, Including Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae, 2017.
- (112) Seifert, H.; Stefanik, D.; Olesky, M.; Higgins, P. G. In Vitro Activity of the Novel Fluorocycline TP-6076 against Carbapenem-Resistant *Acinetobacter Baumannii*. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2020**, *55* (1), 105829. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.10.010>.
- (113) Tetrphase Pharmaceuticals, Inc. *A Phase 1, Open-Label, Randomized, PK and Safety Study To Assess Bronchopulmonary Disposition of Intravenous TP-6076 in Healthy Men and Women*; Clinical trial registration NCT03691584; clinicaltrials.gov, 2019.
- (114) Kaminishi, T.; Schedlbauer, A.; Ochoa-Lizarralde, B.; de Astigarraga, E.; Çapuni, R.; Yang, F.; Benn, V.; Liu, Q.; Tan, X.; Zhang, M.; Connell, S. R.; Fucini, P. *The Third-Generation Tetracycline, KBP-7072, Exploits and Reveals a New Potential of the Primary Tetracycline Binding Pocket*; preprint; *Biochemistry*, 2018. <https://doi.org/10.1101/508218>.
- (115) Pfaller, M. A.; Li, L.; Liu, Q.; Zhang, J.; Huband, M. D.; Lindley, J. M.; Mendes, R. E. In Vitro Activity of a Novel Aminomethylcycline Antibacterial (KBP-7072), a Third-Generation Tetracycline, against Clinical Isolates with Molecularly Characterized Tetracycline Resistance Mechanisms. *JAC-Antimicrob. Resist.* **2021**, *3* (4), dlab177.
<https://doi.org/10.1093/jacamr/dlab177>.
- (116) Huband, M. D.; Thompson, J. D.; Gurung, N. D.; Liu, Q.; Li, L.; Zhang, J.; Streit, J. M.; Castanheira, M. Activity of the Novel Aminomethylcycline KBP-7072 and Comparators against 1,057 Geographically Diverse Recent Clinical Isolates from the SENTRY Surveillance Program, 2019. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2022**, *66* (1), e0139721.
<https://doi.org/10.1128/AAC.01397-21>.
- (117) Huband, M. D.; Mendes, R. E.; Pfaller, M. A.; Lindley, J. M.; Strand, G. J.; Benn, V. J.; Zhang, J.; Li, L.; Zhang, M.; Tan, X.; Liu, Q.; Flamm, R. K. In Vitro Activity of KBP-7072, a Novel Third-Generation Tetracycline, against 531 Recent Geographically Diverse and Molecularly Characterized *Acinetobacter Baumannii* Species Complex Isolates. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2020**, *64* (5), e02375-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.02375-19>.

- (118) Lepak, A. J.; Zhao, M.; Liu, Q.; Wang, P.; Wang, Y.; Bader, J. C.; Ambrose, P. G.; Andes, D. R. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Evaluation of a Novel Aminomethylcycline Antibiotic, KBP-7072, in the Neutropenic Murine Pneumonia Model against *Staphylococcus Aureus* and *Streptococcus Pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2019**, *63* (3), e02404-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.02404-18>.
- (119) KBP Biosciences. *A Phase I, Double Blind, Placebo Controlled, Multiple Oral Dose, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic Study of KBP-7072 in Healthy Male and Female Subjects*; Clinical trial registration NCT04532957; clinicaltrials.gov, 2021.
- (120) KBP Biosciences. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Sequential Parallel Group, Single Ascending Dose Study in Healthy Subjects to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of KBP-7072 Following Oral Administration*; Clinical trial registration NCT02454361; clinicaltrials.gov, 2015.
- (121) KBP Biosciences. *A Randomized, Single-Blind, Placebo-Controlled, Sequential Parallel-Group and Multiple Ascending Dose (MAD) Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of KBP-7072 in Healthy Subjects*; Clinical trial registration NCT02654626; clinicaltrials.gov, 2016.
- (122) Srinivas, N.; Jetter, P.; Ueberbacher, B. J.; Werneburg, M.; Zerbe, K.; Steinmann, J.; Van der Meijden, B.; Bernardini, F.; Lederer, A.; Dias, R. L. A.; Misson, P. E.; Henze, H.; Zumbrunn, J.; Gombert, F. O.; Obrecht, D.; Hunziker, P.; Schauer, S.; Ziegler, U.; Käch, A.; Eberl, L.; Riedel, K.; DeMarco, S. J.; Robinson, J. A. Peptidomimetic Antibiotics Target Outer-Membrane Biogenesis in *Pseudomonas Aeruginosa*. *Science* **2010**, *327* (5968), 1010–1013. <https://doi.org/10.1126/science.1182749>.
- (123) Werneburg, M.; Zerbe, K.; Juhas, M.; Bigler, L.; Stalder, U.; Kaech, A.; Ziegler, U.; Obrecht, D.; Eberl, L.; Robinson, J. A. Inhibition of Lipopolysaccharide Transport to the Outer Membrane in *Pseudomonas Aeruginosa* by Peptidomimetic Antibiotics. *ChemBioChem* **2012**, *13* (12), 1767–1775. <https://doi.org/10.1002/cbic.201200276>.
- (124) Sader, H. S.; Biedenbach, D. J.; Jones, R. N.; Dembowsky, K.; Zampaloni, C.; Dale, G. E. In Vitro Evaluation of Antimicrobial Spectrum and Determination of Optimal MIC Test Conditions for the Novel Protein Epitope Mimetics Antibiotic POL7080, 2012.
- (125) Media Release Detail Page. *Polyphor*.
- (126) Díez-Aguilar, M.; Hernández-García, M.; Morosini, M.-I.; Fluit, A.; Tunney, M. M.; Huertas, N.; del Campo, R.; Obrecht, D.; Bernardini, F.; Ekkelenkamp, M.; Cantón, R. Murepavadin Antimicrobial Activity against and Resistance Development in Cystic Fibrosis *Pseudomonas Aeruginosa* Isolates. *J. Antimicrob. Chemother.* **2020**, No. dkaa529. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa529>.
- (127) Bax, B. D.; Chan, P. F.; Eggleston, D. S.; Fosberry, A.; Gentry, D. R.; Gorrec, F.; Giordano, I.; Hann, M. M.; Hennessy, A.; Hibbs, M.; Huang, J.; Jones, E.; Jones, J.; Brown, K. K.; Lewis, C. J.; May, E. W.; Saunders, M. R.; Singh, O.; Spitzfaden, C. E.; Shen, C.; Shillings, A.; Theobald, A. J.; Wohlkonig, A.; Pearson, N. D.; Gwynn, M. N. Type IIA Topoisomerase Inhibition by a New Class of Antibacterial Agents. *Nature* **2010**, *466* (7309), 935–940. <https://doi.org/10.1038/nature09197>.
- (128) Gibson, E. G.; Bax, B.; Chan, P. F.; Osheroff, N. Mechanistic and Structural Basis for the Actions of the Antibacterial Gepotidacin against *Staphylococcus Aureus* Gyrase. *ACS Infect. Dis.* **2019**, *5* (4), 570–581. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.8b00315>.
- (129) Flamm, R. K.; Farrell, D. J.; Rhomberg, P. R.; Scangarella-Oman, N. E.; Sader, H. S. Gepotidacin (GSK2140944) In Vitro Activity against Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2017**, *61* (7). <https://doi.org/10.1128/AAC.00468-17>.
- (130) Biedenbach, D. J.; Bouchillon, S. K.; Hackel, M.; Miller, L. A.; Scangarella-Oman, N. E.; Jakielaszek, C.; Sahm, D. F. In Vitro Activity of Gepotidacin, a Novel Triazaacenaphthylene Bacterial Topoisomerase Inhibitor, against a Broad Spectrum of Bacterial Pathogens. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2016**, *60* (3), 1918–1923. <https://doi.org/10.1128/AAC.02820-15>.

- (131) Hossain, M.; Zhou, M.; Tiffany, C.; Dumont, E.; Darpo, B. A Phase I, Randomized, Double-Blinded, Placebo- and Moxifloxacin-Controlled, Four-Period Crossover Study To Evaluate the Effect of Gepotidacin on Cardiac Conduction as Assessed by 12-Lead Electrocardiogram in Healthy Volunteers. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2017**, *61* (5), e02385-16. <https://doi.org/10.1128/AAC.02385-16>.
- (132) O’Riordan, W.; Tiffany, C.; Scangarella-Oman, N.; Perry, C.; Hossain, M.; Ashton, T.; Dumont, E. Efficacy, Safety, and Tolerability of Gepotidacin (GSK2140944) in the Treatment of Patients with Suspected or Confirmed Gram-Positive Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2017**, *61* (6), e02095-16. <https://doi.org/10.1128/AAC.02095-16>.
- (133) Taylor, S. N.; Morris, D. H.; Avery, A. K.; Workowski, K. A.; Batteiger, B. E.; Tiffany, C. A.; Perry, C. R.; Raychaudhuri, A.; Scangarella-Oman, N. E.; Hossain, M.; Dumont, E. F. Gepotidacin for the Treatment of Uncomplicated Urogenital Gonorrhea: A Phase 2, Randomized, Dose-Ranging, Single-Oral Dose Evaluation. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **2018**, *67* (4), 504–512. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy145>.
- (134) Overcash, J. S.; Tiffany, C. A.; Scangarella-Oman, N. E.; Perry, C. R.; Tao, Y.; Hossain, M.; Barth, A.; Dumont, E. F. Phase 2a Pharmacokinetic, Safety, and Exploratory Efficacy Evaluation of Oral Gepotidacin (GSK2140944) in Female Participants with Uncomplicated Urinary Tract Infection (Acute Uncomplicated Cystitis). *Antimicrob. Agents Chemother.* **2020**, *64* (7), e00199-20. <https://doi.org/10.1128/AAC.00199-20>.
- (135) GlaxoSmithKline. *A Phase III, Randomized, Multicenter, Parallel-Group, Double-Blind, Double-Dummy Study in Adolescent and Adult Female Participants Comparing the Efficacy and Safety of Gepotidacin to Nitrofurantoin in the Treatment of Uncomplicated Urinary Tract Infection (Acute Cystitis) (NCT04187144)*; Clinical trial registration NCT04187144; clinicaltrials.gov, 2020.
- (136) GlaxoSmithKline. *A Phase III, Randomized, Multicenter, Parallel-Group, Double-Blind, Double-Dummy Study in Adolescent and Adult Female Participants Comparing the Efficacy and Safety of Gepotidacin to Nitrofurantoin in the Treatment of Uncomplicated Urinary Tract Infection (Acute Cystitis) (NCT04020341)*; Clinical trial registration NCT04020341; clinicaltrials.gov, 2022.
- (137) GlaxoSmithKline. *A Phase III, Randomized, Multicenter, Open-Label Study in Adolescent and Adult Participants Comparing the Efficacy and Safety of Gepotidacin to Ceftriaxone Plus Azithromycin in the Treatment of Uncomplicated Urogenital Gonorrhea Caused by Neisseria Gonorrhoeae (NCT04010539)*; Clinical trial registration NCT04010539; clinicaltrials.gov, 2022.
- (138) Nesterenko, L. N.; Zigangirova, N. A.; Zayakin, E. S.; Luyksaar, S. I.; Kobets, N. V.; Balunets, D. V.; Shabalina, L. A.; Bolshakova, T. N.; Dobrynya, O. Y.; Gintsburg, A. L. A Small-Molecule Compound Belonging to a Class of 2,4-Disubstituted 1,3,4-Thiadiazine-5-Ones Suppresses Salmonella Infection in Vivo. *J. Antibiot. (Tokyo)* **2016**, *69* (6), 422–427. <https://doi.org/10.1038/ja.2015.131>.
- (139) Sheremet, A. B.; Zigangirova, N. A.; Zayakin, E. S.; Luyksaar, S. I.; Kapotina, L. N.; Nesterenko, L. N.; Kobets, N. V.; Gintsburg, A. L. Small Molecule Inhibitor of Type Three Secretion System Belonging to a Class 2,4-Disubstituted-4H-[1,3,4]-Thiadiazine-5-Ones Improves Survival and Decreases Bacterial Loads in an Airway Pseudomonas Aeruginosa Infection in Mice. *BioMed Res. Int.* **2018**, *2018*, 5810767. <https://doi.org/10.1155/2018/5810767>.
- (140) Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Health Ministry of the Russian Federation. *An Open Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of Fluorothiazinone Used as a Single-Dose Administration or a Treatment Course in Healthy Volunteers*; Clinical trial registration NCT03205462; clinicaltrials.gov, 2018.
- (141) Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Health Ministry of the Russian Federation. *Randomized, Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate Safety and Efficacy of Ftortiazinon in Combination With Maxipime®, in Comparison With Placebo in Combination With Maxipime®, in the Treatment of Patients With Complicated Urinary Tract*

- Infections Caused by P. Aeruginosa*; Clinical trial registration NCT03638830; clinicaltrials.gov, 2021.
- (142) Luna, B.; Trebosc, V.; Lee, B.; Bakowski, M.; Ulhaq, A.; Yan, J.; Lu, P.; Cheng, J.; Nielsen, T.; Lim, J.; Ketphan, W.; Eoh, H.; McNamara, C.; Skandalis, N.; She, R.; Kemmer, C.; Lociuro, S.; Dale, G. E.; Spellberg, B. A Nutrient-Limited Screen Unmasks Rifabutin Hyperactivity for Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter Baumannii*. *Nat. Microbiol.* **2020**, *5* (9), 1134–1143. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0737-6>.
- (143) Trebosc, V.; Kemmer, C.; Lociuro, S.; Gitzinger, M.; Dale, G. E. Rifabutin for Infusion (BV100) for the Treatment of Severe Carbapenem-Resistant *Acinetobacter Baumannii* Infections. *Drug Discov. Today* **2021**, *26* (9), 2099–2104. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2021.07.001>.
- (144) BioVersys AG. *An Open-Label, Non-Randomized, Monocenter, Single-Dose, Phase I Study to Evaluate Pharmacokinetics and Safety of BV100 Administered as Single Intravenous In-Fusion to Subjects With Renal Impairment*; Clinical trial registration NCT05086107; clinicaltrials.gov, 2021.
- (145) BioVersys SAS. *A Phase I, Single-Centre, Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Clinical Trial to Investigate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of BV100 Administered as Multiple Intravenous Doses to Healthy Male Subjects*; Clinical trial registration NCT05087069; clinicaltrials.gov, 2021.
- (146) BioVersys SAS. *A Phase I, Single-Centre, Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Clinical Trial to Investigate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of BV100 Administered as Single Intravenous Doses to Healthy Male Subjects*; Clinical trial registration NCT04636983; clinicaltrials.gov, 2021.
- (147) Durán Alonso, B.; Ishikawa, M.; García-Mateo, N.; Čusak, A.; López-Hernández, I.; Fernández-Martínez, M.; Müller, M.; Rüttiger, L.; Singer, W.; Löwenheim, H.; Kosec, G.; Fujs, Š.; Martínez-Martínez, L.; Schimmang, T.; Petković, H.; Knipper, M. Lower Ototoxicity and Absence of Hidden Hearing Loss Point to Gentamicin C1a and Apramycin as Promising Antibiotics for Clinical Use. **2019**.
- (148) Juhas, M.; Widlake, E.; Teo, J.; Huseby, D. L.; Tyrrell, J. M.; Polikanov, Y. S.; Ercan, O.; Petersson, A.; Cao, S.; Aboklaish, A. F.; Rominski, A.; Crich, D.; Böttger, E. C.; Walsh, T. R.; Hughes, D.; Hobbie, S. N. In Vitro Activity of Apramycin against Multidrug-, Carbapenem- and Aminoglycoside-Resistant Enterobacteriaceae and *Acinetobacter Baumannii*. *J. Antimicrob. Chemother.* **2019**, *74* (4), 944–952. <https://doi.org/10.1093/jac/dky546>.
- (149) Hao, M.; Shi, X.; Lv, J.; Niu, S.; Cheng, S.; Du, H.; Yu, F.; Tang, Y.-W.; Kreiswirth, B. N.; Zhang, H.; Chen, L. In Vitro Activity of Apramycin Against Carbapenem-Resistant and Hypervirulent *Klebsiella Pneumoniae* Isolates. *Front. Microbiol.* **2020**, *11*, 425. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00425>.
- (150) Juvabis AG. *A Phase I, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Apramycin Administered Intravenously in Healthy Adults.*; Clinical trial registration NCT04105205; clinicaltrials.gov, 2021.
- (151) Hao, M.; Schuyler, J.; Zhang, H.; Shashkina, E.; Du, H.; Fouts, D. E.; Satlin, M.; Kreiswirth, B. N.; Chen, L. Apramycin Resistance in Epidemic Carbapenem-Resistant *Klebsiella Pneumoniae* ST258 Strains. *J. Antimicrob. Chemother.* **2021**, *76* (8), 2017–2023. <https://doi.org/10.1093/jac/dkab131>.
- (152) Bush, K.; Bradford, P. A. β -Lactams and β -Lactamase Inhibitors: An Overview. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **2016**, *6* (8). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025247>.
- (153) Fisher, J.; Mobashery, S. Three Decades of the Class A β -Lactamase Acyl-Enzyme. *Curr. Protein Pept. Sci.* **2009**, *10* (5), 401–407. <https://doi.org/10.2174/138920309789351967>.
- (154) Buynak, J. D. Understanding the Longevity of the β -Lactam Antibiotics and of Antibiotic/ β -Lactamase Inhibitor Combinations. *Biochem. Pharmacol.* **2006**, *71* (7), 930–940. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2005.11.012>.

- (155) Zhanel, G. G.; Lawrence, C. K.; Adam, H.; Schweizer, F.; Zelenitsky, S.; Zhanel, M.; Lagacé-Wiens, P. R. S.; Walkty, A.; Denisuk, A.; Golden, A.; Gin, A. S.; Hoban, D. J.; Lynch, J. P.; Karlowsky, J. A. Imipenem-Relebactam and Meropenem-Vaborbactam: Two Novel Carbapenem- β -Lactamase Inhibitor Combinations. *Drugs* **2018**, *78* (1), 65–98. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0851-9>.
- (156) Anonymous. *Vaborem*. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaborem> (accessed 2021-06-28).
- (157) Hecker, S. J.; Reddy, K. R.; Totrov, M.; Hirst, G. C.; Lomovskaya, O.; Griffith, D. C.; King, P.; Tsivkovski, R.; Sun, D.; Sabet, M.; Tarazi, Z.; Clifton, M. C.; Atkins, K.; Raymond, A.; Potts, K. T.; Abendroth, J.; Boyer, S. H.; Loutit, J. S.; Morgan, E. E.; Durso, S.; Dudley, M. N. Discovery of a Cyclic Boronic Acid β -Lactamase Inhibitor (RPX7009) with Utility vs Class A Serine Carbapenemases. *J. Med. Chem.* **2015**, *58* (9), 3682–3692. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00127>.
- (158) Blizzard, T. A.; Chen, H.; Kim, S.; Wu, J.; Bodner, R.; Gude, C.; Imbriglio, J.; Young, K.; Park, Y.-W.; Ogawa, A.; Raghoobar, S.; Hairston, N.; Painter, R. E.; Wisniewski, D.; Scapin, G.; Fitzgerald, P.; Sharma, N.; Lu, J.; Ha, S.; Hermes, J.; Hammond, M. L. Discovery of MK-7655, a β -Lactamase Inhibitor for Combination with Primaxin[®]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24* (3), 780–785. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.12.101>.
- (159) Lepak, A. J.; Zhao, M.; Andes, D. R. WCK 5222 (Cefepime/Zidebactam) Pharmacodynamic Target Analysis against Metallo- β -Lactamase Producing Enterobacteriaceae in the Neutropenic Mouse Pneumonia Model. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2019**, AAC.01648-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.01648-19>.
- (160) Liu, B.; Trout, R. E. L.; Chu, G.-H.; McGarry, D.; Jackson, R. W.; Hamrick, J. C.; Daigle, D. M.; Cusick, S. M.; Pozzi, C.; De Luca, F.; Benvenuti, M.; Mangani, S.; Docquier, J.-D.; Weiss, W. J.; Pevear, D. C.; Xerri, L.; Burns, C. J. Discovery of Taniborbactam (VNRX-5133): A Broad-Spectrum Serine- and Metallo- β -Lactamase Inhibitor for Carbapenem-Resistant Bacterial Infections. *J. Med. Chem.* **2020**, *63* (6), 2789–2801. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b01518>.
- (161) Hamrick, J. C.; Docquier, J.-D.; Uehara, T.; Myers, C. L.; Six, D. A.; Chatwin, C. L.; John, K. J.; Vernacchio, S. F.; Cusick, S. M.; Trout, R. E. L.; Pozzi, C.; Luca, F. D.; Benvenuti, M.; Mangani, S.; Liu, B.; Jackson, R. W.; Moeck, G.; Xerri, L.; Burns, C. J.; Pevear, D. C.; Daigle, D. M. VNRX-5133 (Taniborbactam), a Broad-Spectrum Inhibitor of Serine- and Metallo- β -Lactamases, Restores Activity of Cefepime in Enterobacteriales and Pseudomonas Aeruginosa. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2020**, *64* (3), 19.
- (162) Dowell, J. A.; Dickerson, D.; Henkel, T. Safety and Pharmacokinetics in Human Volunteers of Taniborbactam (VNRX-5133), a Novel Intravenous β -Lactamase Inhibitor. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2021**, *65* (11), e01053-21. <https://doi.org/10.1128/AAC.01053-21>.
- (163) Venatorx Pharmaceuticals, Inc. *A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Active Controlled Noninferiority Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Cefepime/VNRX-5133 in Adults With Complicated Urinary Tract Infections (CUTI), Including Acute Pyelonephritis*; Clinical trial registration NCT03840148; clinicaltrials.gov, 2021.
- (164) Tsivkovski, R.; Totrov, M.; Lomovskaya, O. Biochemical Characterization of QPX7728, a New Ultrabroad-Spectrum Beta-Lactamase Inhibitor of Serine and Metallo-Beta-Lactamases. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2020**, *64* (6), e00130-20. <https://doi.org/10.1128/AAC.00130-20>.
- (165) Reddy, K. R.; Parkinson, J.; Sabet, M.; Tarazi, Z.; Boyer, S. H.; Lomovskaya, O.; Griffith, D. C.; Hecker, S. J.; Dudley, M. N. Selection of QPX7831, an Orally Bioavailable Prodrug of Boronic Acid β -Lactamase Inhibitor QPX7728. *J. Med. Chem.* **2021**, acs.jmedchem.1c01722. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c01722>.
- (166) Qpex Biopharma, Inc. *A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Ascending Single- and Multiple-Dose Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Oral*

- QPX7831 in Healthy Adult Subjects; Clinical trial registration NCT04578873; clinicaltrials.gov, 2021.
- (167) Corbett, D.; Wise, A.; Langley, T.; Skinner, K.; Trimby, E.; Birchall, S.; Dorali, A.; Sandiford, S.; Williams, J.; Warn, P.; Vaara, M.; Lister, T. Potentiation of Antibiotic Activity by a Novel Cationic Peptide: Potency and Spectrum of Activity of SPR741. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2017**, *61* (8), e00200-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.00200-17>.
- (168) Spero Therapeutics. *A Single-Center, Multi-Arm, Open-Label, Randomized, 3-Period, Crossover, Phase 1 Study to Evaluate the DDI, PK, Safety, and Tolerability of Single Doses of SPR741 Co-Administered With Three Different Antibiotics in Healthy Volunteers*; Clinical trial registration NCT03376529; clinicaltrials.gov, 2018.
- (169) Spero Therapeutics. *A Two-Part, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase I Study of the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Single and Multiple Ascending Doses of SPR741 in Healthy Volunteers*; Clinical trial registration NCT03022175; clinicaltrials.gov, 2017.
- (170) Spero Therapeutics Announces Third Quarter 2018 Financial Results and Pipeline Overview | Investors & Media | Spero Therapeutics, Inc. <https://investors.sperotherapeutics.com/news-releases/news-release-details/spero-therapeutics-announces-third-quarter-2018-financial> (accessed 2021-12-01).
- (171) Lomovskaya, O.; Warren, M. S.; Lee, A.; Galazzo, J.; Fronko, R.; Lee, M.; Blais, J.; Cho, D.; Chamberland, S.; Renau, T.; Leger, R.; Hecker, S.; Watkins, W.; Hoshino, K.; Ishida, H.; Lee, V. J. Identification and Characterization of Inhibitors of Multidrug Resistance Efflux Pumps in *Pseudomonas Aeruginosa*: Novel Agents for Combination Therapy. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2001**, *45* (1), 105–116. <https://doi.org/10.1128/AAC.45.1.105-116.2001>.
- (172) Cortez-Cordova, J.; Kumar, A. Activity of the Efflux Pump Inhibitor Phenylalanine-Arginine β -Naphthylamide against the AdeFGH Pump of *Acinetobacter Baumannii*. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2011**, *37* (5), 420–424. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2011.01.006>.
- (173) Lin, K.-H.; Lo, C.-C.; Chou, M.-C.; Yeh, T.-H.; Chen, K.-L.; Liao, W.-Y.; Lo, H.-R. Synergistic Actions of Benzyl Isothiocyanate with Ethylenediaminetetraacetic Acid and Efflux Pump Inhibitor Phenylalanine-Arginine β -Naphthylamide Against Multidrug-Resistant *Escherichia Coli*. *Microb. Drug Resist.* **2020**, *26* (5), 468–474. <https://doi.org/10.1089/mdr.2019.0118>.
- (174) Lamers, R. P.; Cavallari, J. F.; Burrows, L. L. The Efflux Inhibitor Phenylalanine-Arginine Beta-Naphthylamide (PA β N) Permeabilizes the Outer Membrane of Gram-Negative Bacteria. *PLoS ONE* **2013**, *8* (3), e60666. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060666>.
- (175) Lomovskaya, O.; Bostian, K. A. Practical Applications and Feasibility of Efflux Pump Inhibitors in the Clinic—A Vision for Applied Use. *Biochem. Pharmacol.* **2006**, *71* (7), 910–918. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2005.12.008>.
- (176) Domalaon, R.; Sanchak, Y.; Koskei, L. C.; Lyu, Y.; Zhanel, G. G.; Arthur, G.; Schweizer, F. Short Proline-Rich Lipopeptide Potentiates Minocycline and Rifampin against Multidrug- and Extensively Drug-Resistant *Pseudomonas Aeruginosa*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2018**, *62* (4). <https://doi.org/10.1128/AAC.02374-17>.
- (177) Bohnert, J. A.; Kern, W. V. Selected Arylpiperazines Are Capable of Reversing Multidrug Resistance in *Escherichia Coli* Overexpressing RND Efflux Pumps. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2005**, *49* (2), 849–852. <https://doi.org/10.1128/AAC.49.2.849-852.2005>.
- (178) Sonnet, P.; Izard, D.; Mullié, C. Prevalence of Efflux-Mediated Ciprofloxacin and Levofloxacin Resistance in Recent Clinical Isolates of *Pseudomonas Aeruginosa* and Its Reversal by the Efflux Pump Inhibitors 1-(1-Naphthylmethyl)-Piperazine and Phenylalanine-Arginine- β -Naphthylamide. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2012**, *39* (1), 77–80. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2011.08.005>.
- (179) Pannek, S.; Higgins, P. G.; Steinke, P.; Jonas, D.; Akova, M.; Bohnert, J. A.; Seifert, H.; Kern, W. V. Multidrug Efflux Inhibition in *Acinetobacter Baumannii*: Comparison between 1-(1-Naphthylmethyl)-Piperazine and Phenyl-Arginine- β -Naphthylamide. *J. Antimicrob. Chemother.* **2006**, *57* (5), 970–974. <https://doi.org/10.1093/jac/dkl081>.

- (180) Schumacher, A.; Steinke, P.; Bohnert, J. A.; Akova, M.; Jonas, D.; Kern, W. V. Effect of 1-(1-Naphthylmethyl)-Piperazine, a Novel Putative Efflux Pump Inhibitor, on Antimicrobial Drug Susceptibility in Clinical Isolates of Enterobacteriaceae Other than Escherichia Coli. *J. Antimicrob. Chemother.* **2006**, *57* (2), 344–348. <https://doi.org/10.1093/jac/dki446>.
- (181) Kern, W. V.; Steinke, P.; Schumacher, A.; Schuster, S.; Baum, H. von; Bohnert, J. A. Effect of 1-(1-Naphthylmethyl)-Piperazine, a Novel Putative Efflux Pump Inhibitor, on Antimicrobial Drug Susceptibility in Clinical Isolates of Escherichia Coli. *J. Antimicrob. Chemother.* **2006**, *57* (2), 339–343. <https://doi.org/10.1093/jac/dki445>.
- (182) Nakashima, R.; Sakurai, K.; Yamasaki, S.; Hayashi, K.; Nagata, C.; Hoshino, K.; Onodera, Y.; Nishino, K.; Yamaguchi, A. Structural Basis for the Inhibition of Bacterial Multidrug Exporters. *Nature* **2013**, *500* (7460), 102–106. <https://doi.org/10.1038/nature12300>.
- (183) Yoshida, K.-I.; Nakayama, K.; Ohtsuka, M.; Kuru, N.; Yokomizo, Y.; Sakamoto, A.; Takemura, M.; Hoshino, K.; Kanda, H.; Nitani, H.; Namba, K.; Yoshida, K.; Imamura, Y.; Zhang, J. Z.; Lee, V. J.; Watkins, W. J. MexAB-OprM Specific Efflux Pump Inhibitors in Pseudomonas Aeruginosa. Part 7: Highly Soluble and in Vivo Active Quaternary Ammonium Analogue D13-9001, a Potential Preclinical Candidate. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15* (22), 7087–7097. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.07.039>.
- (184) Sjuts, H.; Vargiu, A. V.; Kwasny, S. M.; Nguyen, S. T.; Kim, H.-S.; Ding, X.; Ornik, A. R.; Ruggione, P.; Bowlin, T. L.; Nikaido, H.; Pos, K. M.; Opperman, T. J. Molecular Basis for Inhibition of AcrB Multidrug Efflux Pump by Novel and Powerful Pyranopyridine Derivatives. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2016**, *113* (13), 3509–3514. <https://doi.org/10.1073/pnas.1602472113>.
- (185) Opperman, T. J.; Kwasny, S. M.; Kim, H.-S.; Nguyen, S. T.; Houseweart, C.; D'Souza, S.; Walker, G. C.; Peet, N. P.; Nikaido, H.; Bowlin, T. L. Characterization of a Novel Pyranopyridine Inhibitor of the AcrAB Efflux Pump of Escherichia Coli. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2014**, *58* (2), 722–733. <https://doi.org/10.1128/AAC.01866-13>.
- (186) Antraygues, K.; Compagne, N.; Ruggieri, F.; Djaout, K.; Edo, Z.; Eveque, M.; Faïon, L.; Gioia, B.; Tangara, S.; Vieira Da Cruz, A.; Villemagne, B.; Flipo, M.; Baulard, A.; Willand, N. On the Hunt for Next-Generation Antimicrobial Agents: An Online Symposium Organized Jointly by the French Society for Medicinal Chemistry (Société de Chimie Thérapeutique) and the French Microbiology Society (Société Française de Microbiologie) on 9–10 December 2021. *Pharmaceuticals* **2022**, *15* (4), 388. <https://doi.org/10.3390/ph15040388>.
- (187) Opperman, T. J.; Kwasny, S. M.; Barber, R.; Cardinale, S. C.; Carter, K.; Pulse, M.; Weiss, W. J.; Bowlin, T. L.; Aron, Z. In Vivo Proof of Principle for MBX-4191, A Pyranopyridine Efflux Pump Inhibitor, 2018.
- (188) Wang, Y.; Mowla, R.; Guo, L.; Ogunniyi, A. D.; Rahman, T.; De Barros Lopes, M. A.; Ma, S.; Venter, H. Evaluation of a Series of 2-Naphthamide Derivatives as Inhibitors of the Drug Efflux Pump AcrB for the Reversal of Antimicrobial Resistance. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27* (4), 733–739. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.01.042>.
- (189) Wang, Y.; Mowla, R.; Ji, S.; Guo, L.; De Barros Lopes, M. A.; Jin, C.; Song, D.; Ma, S.; Venter, H. Design, Synthesis and Biological Activity Evaluation of Novel 4-Substituted 2-Naphthamide Derivatives as AcrB Inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *143*, 699–709. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.11.102>.
- (190) Jin, C.; Alenazy, R.; Wang, Y.; Mowla, R.; Qin, Y.; Tan, J. Q. E.; Modi, N. D.; Gu, X.; Polyak, S. W.; Venter, H.; Ma, S. Design, Synthesis and Evaluation of a Series of 5-Methoxy-2,3-Naphthalimide Derivatives as AcrB Inhibitors for the Reversal of Bacterial Resistance. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, *29* (7), 882–889. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2019.02.003>.
- (191) Plé, C.; Tam, H.-K.; Vieira Da Cruz, A.; Compagne, N.; Jiménez-Castellanos, J.-C.; Müller, R. T.; Pradel, E.; Foong, W. E.; Mallocci, G.; Ballée, A.; Kirchner, M. A.; Moshfegh, P.; Herledan, A.; Herrmann, A.; Deprez, B.; Willand, N.; Vargiu, A. V.; Pos, K. M.; Flipo, M.; Hartkoorn, R. C. Pyridylpiperazine-Based Allosteric Inhibitors of RND-Type Multidrug Efflux Pumps. *Nat. Commun.* **2022**, *13* (1), 115. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27726-2>.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2021/2022

Nom : Compagne
Prénom : Nina

Titre de la thèse : Nouveaux outils pharmacologiques pour lutter contre l'antibiorésistance

Mots-clés : bactéries, antibiotiques, antibiorésistance, bactéries multirésistantes, développement clinique, nouveau mécanisme d'action, adjuvants aux antibiotiques

Résumé :

Les antibiotiques ont été utilisés massivement lors des 80 dernières années. Cette utilisation importante a favorisé l'apparition de souches bactériennes résistantes et multirésistantes. Ce phénomène est très inquiétant puisqu'il a été associé à près de 5 millions de morts dans le monde en 2019.

Ainsi, ce manuscrit décrit les outils pharmacologiques pour lutter contre l'antibiorésistance, plus particulièrement les petites molécules antibiotiques ou adjuvants d'antibiotiques.

Dans un premier temps, les antibiotiques autorisés actuellement en France seront détaillés. Puis, le phénomène d'antibiorésistance résultant de l'utilisation de ces principes actifs et ses enjeux seront ensuite expliqués. Enfin, des solutions pour lutter contre l'apparition de souches bactériennes multirésistantes seront abordées, par le biais de nouvelles molécules antibiotiques en développement clinique ou récemment autorisées, ainsi que l'utilisation de nouveaux adjuvants pour potentialiser l'activité d'antibiotiques déjà connus.

Membres du jury :

Président : Nicolas Willand, PU, Faculté de Pharmacie, Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Directeur, conseiller de thèse : Marion Flipo, MCU, Faculté de Pharmacie, Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Assesseurs :

Nicolas Blondiaux, MCU-PH, Faculté de Pharmacie, Centre Hospitalier de Tourcoing
Margaux Mensier, Docteur en Pharmacie, Pharmacie du Manoir, Halluin