

*République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique*

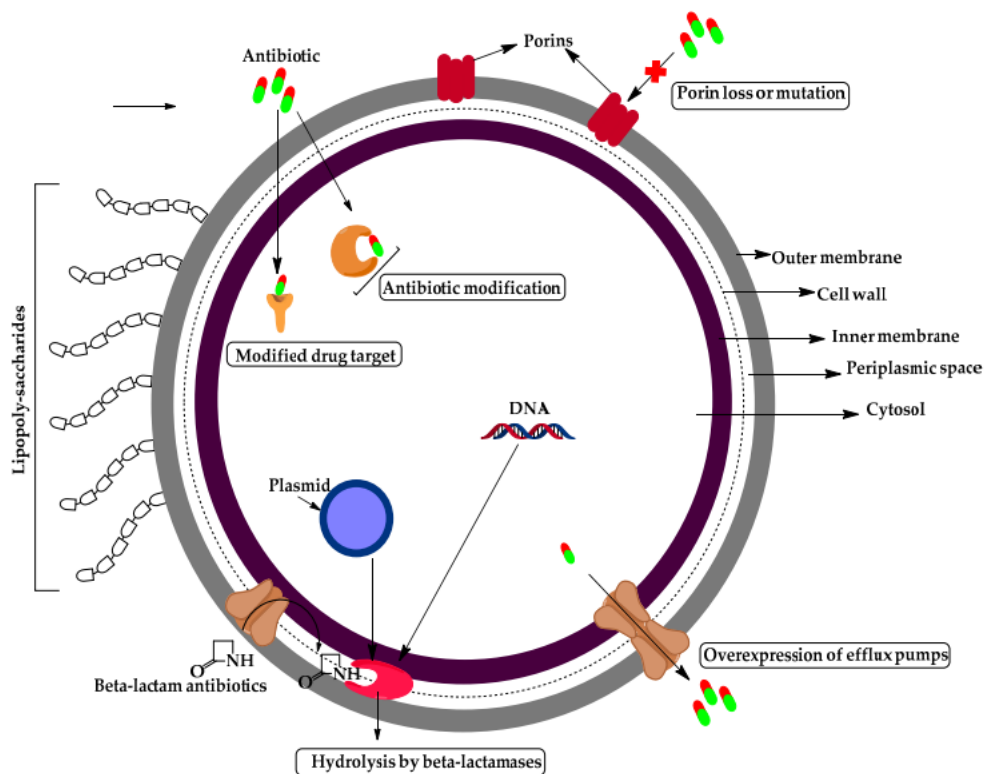
*Université A. Mira Bejaia  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Microbiologie*

*Polycopié de cours pédagogique au profit des étudiants de deuxième année Master (M2)*

*Microbiologie Fondamentale et Microbiologie Appliquée au Diagnostique*

## Antibiotiques : Mécanisme d'action et de résistance

*Dr. MAIRI Assia*



## **Préambule**

Le polycopié de cours "Antibiotiques : mode d'action et mécanismes de résistance" est une ressource pédagogique pour comprendre le fonctionnement des antibiotiques et les mécanismes de résistance développés par les bactéries. Il est divisé en trois chapitres qui se concentrent sur différents aspects des antibiotiques et de leur résistance. C'est une ressource précieuse pour les étudiants en Sciences de la Nature et de la Vie, couvrant des concepts clés en microbiologie, en pharmacologie et en médecine, et convient aux étudiants en deuxième année de Microbiologie fondamentale et de Microbiologie appliquée au diagnostic, ainsi qu'aux étudiants d'autres spécialités, notamment ceux en pharmacologie.

## Table des matières

Chapitre I : Mode d'action des antibiotiques.....	1
1. Antibiotiques agissant sur la synthèse de la paroi .....	1
1.1. Rappel sur la synthèse du peptidoglycane .....	1
1.2. $\beta$ -lactamines .....	2
1.2.1. Pénicillines.....	4
1.2.2. Céphalosporines .....	5
1.2.3. Carbapénèmes.....	7
1.2.4. Monobactames.....	8
1.2.5. Mode d'action des $\beta$ -lactamines .....	9
1.3. Glycopeptides et Lipoglycopeptides.....	10
1.3.1. Structure chimique et spectre d'activité.....	10
1.3.2. Mode d'action .....	12
1.4. Fosfomycine.....	12
1.4.1. Structure chimique et spectre d'activité.....	12
1.4.2. Mode d'action .....	13
1.5. Autres antibiotiques agissant sur la synthèse de la paroi .....	13
1.5.1. La D-cyclosérine.....	13
1.5.2. La bacitracine.....	14
2. Antibiotiques agissant sur la Membrane cytoplasmique .....	1
2.1. Lipopeptides .....	1
2.1.1. Structure chimique et spectre d'activité.....	1
2.1.2. Mode d'action .....	2
2.2. Polypeptides cycliques (polymyxines / colistines).....	2
2.2.1. Structure chimique et spectre d'activité.....	2
2.2.2. Mode d'action.....	3
3. Antibiotiques agissant sur la synthèse des protéines .....	5
3.1. Rappel sur la synthèse des protéines .....	5
3.2. Aminoglycosides .....	6
3.2.1. Structure chimique et spectre d'activité.....	6
3.2.2. Mode d'action .....	8
3.3. Tétracyclines et Alkylaminocyclines .....	9
3.3.1. Structure chimique et spectre d'activité.....	9

3.3.2. Mode d'action .....	11
3.4. Acide fusidique .....	12
3.4.1. Structure chimique et spectre d'activité.....	12
3.4.2. Mode d'action .....	12
3.5. Mupirocine .....	12
3.5.1. Structure chimique et spectre d'activité.....	12
3.5.2. Mode d'action .....	13
3.6. Rétapamuline.....	14
3.6.1. Structure chimique et spectre d'activité.....	14
3.6.2. Mode d'action .....	14
3.7. Macrolides et kétolides .....	14
3.7.1. Structure chimique et spectre d'activité.....	14
3.7.2. Mode d'action .....	17
3.8. Lincosamides .....	17
3.8.1. Structure chimique et spectre d'activité.....	17
3.8.2. Mode d'action .....	18
3.9. Streptogramines .....	19
3.9.1. Structure chimique et spectre d'activité.....	19
3.9.2. Mode d'action .....	20
3.10. Phénicolés.....	21
3.10.1. Structure chimique et spectre d'activité.....	21
3.10.2. Mode d'action.....	22
3.11. Oxazolidinones .....	22
3.11.1. Structure chimique et spectre d'activité.....	22
3.11.2. Mode d'action .....	23
IV. Les antibiotiques qui affectent les acides nucléiques (ADN/ARN).....	24
IV.1. Quinolones et Fluoroquinolones.....	24
IV.1.1. Structure chimique et spectre d'activité.....	24
IV.2. Nitroimidazoles et nitrofuranes .....	25
IV.2.1. Structure chimique et spectre d'activité.....	25
IV.2.2. Mode d'action .....	26
IV.3. Ansamycines et lipiarmycines .....	27
IV.3.1. Structure chimique et spectre d'activité.....	27
IV.3.2. Mode d'action .....	28

V. Anti-métabolites (Sulfonamides et Diaminopyrimidines).....	29
V.1. Sulfonamides .....	29
V.1.1. Structure chimique et spectre d'activité.....	29
V.1.2. Mode d'action .....	30
V.2. Diaminopyrimidines .....	30
V.2.1. Structure chimique et spectre d'activité.....	30
V.2.2. Mode d'action .....	31
Chapitre 2 : Mécanismes biochimiques de la résistance aux antibiotiques.....	32
1. Introduction.....	32
2. Mécanismes biochimiques de la résistance aux antibiotiques .....	33
2.1.1. Modifications de la molécule d'antibiotiques .....	33
2.1.2. Altérations chimiques de l'antibiotique .....	34
2.1.3. Destruction de la molécule d'antibiotique.....	35
2.2. Diminution de la de la perméabilité .....	38
2.3. Efflux actif .....	39
2.4. Modification de la cible .....	42
2.4.1. Protection de la cible.....	42
2.4.2. Altération du site cible .....	43
2.5. Résistance due aux adaptations globales des cellules .....	45
Chapitre 3 : Mécanismes génétiques de la résistance aux antibiotiques .....	47
1. Introduction.....	47
2. Résistance mutationnelle .....	47
3. Acquisition par transfert horizontal .....	48
Références bibliographiques.....	51

# Chapitre I : Mode d'action des antibiotiques

## 1. Antibiotiques agissant sur la synthèse de la paroi

### 1.1. Rappel sur la synthèse du peptidoglycane

L'enveloppe cellulaire des bactéries comprend deux entités essentielles, la membrane cytoplasmique et la paroi. Le peptidoglycane (PG) est un composant essentiel et spécifique de la paroi cellulaire bactérienne qui se trouve à l'extérieur de la membrane cytoplasmique de presque toutes les bactéries. Il est suffisamment rigide pour maintenir la forme des cellules bactériennes spécifiques à l'espèce, servant d'échafaudage pour attacher les protéines et autres polymères, mais également suffisamment poreux pour permettre la diffusion de signaux chimiques, de nutriments et de facteurs de virulence (Vollmer et al., 2008). Chez les bactéries à Gram négatif, une couche mince et unique de PG est située dans le périplasme entourant la membrane cytoplasmique. En revanche, le PG chez les bactéries à Gram positif est plus épaisse et multicouche avec des composés de la paroi cellulaire attachés de manière covalente comme les polysaccharides capsulaires, les protéines de surface cellulaire et les acides teichoïques de la paroi. Les bactéries appartenant aux familles des Rickettsiaceae, Anaplasmataceae et Mycoplasmataceae n'ont pas de PG (Pazos and Peters, 2019).

Sa structure de base comprend des chaînes de glycane linéaires réticulés par des peptides courts. Les chaînes de glycane, dont la longueur varie selon les espèces, sont composées de deux sucres aminés, le N-acétylglucosamine (NacGlc) et l'acide N-acétylmuramique (NacMur) qui sont liés entre eux par des liaisons  $\beta$ -1,4 glycosidiques. La présence du groupement lactyle dans l'acide muramique permet la liaison covalente de peptides. Ces derniers varient largement entre les différentes espèces bactériennes. Un acide aminé dibasique doit être présent pour permettre une liaison avec les autres chaînes. Chez *E. coli*, cet acide aminé est l'acide *meso*-diaminopimélique (Desmarais et al., 2013).

La biosynthèse du PG est caractérisée par un nombre important d'étapes et par leur compartimentation dans des sites cellulaires distincts (cytoplasme, membrane cytoplasmique et périplasme). Dans ce métabolisme on distingue deux stades : d'une part, la formation de l'unité monomérique de la molécule, d'autre part, les réactions de polymérisation et de maturation (Vollmer et al., 2008).

L'unité monomérique du PG correspond au disaccharide-pentapeptide. Ce motif est formé par une série de réactions cytoplasmiques et membranaires (Vollmer et al., 2008).

- L'UDP-NAcMur est formé en deux étapes à partir de l'UDP-NacGlc. D'abord l'addition d'énolpyruvate sur la position 3 de la NacGlc est catalysée par une transférase pour donner l'UDP-NacGlc-énolpyruvate. En suite la réduction du groupement énoxyruvyl en D-lactate par une réductase conduit à l'UDP-NacMur.
- Les UDP-NAcMur-peptides sont formés par l'addition successive de L-Ala, D-Glu, d'un acide diaminé (le plus souvent l'acide *meso*-diaminopimélique) et de D-Ala-D-Ala sur le groupement D-lactyl de l'UDP-NAcMur. Chaque étape est catalysée par une synthétase spécifique utilisant l'ATP.
- Au niveau des étapes membranaires, une translocase catalyse le transfert de la partie phospho-NAcMur-pentapeptide de l'UDP-NAcMur-pentapeptide à un accepteur membranaire, l'undecaprenyl-phosphate, conduisant au NAcMur-pentapeptide-pyrophosphoryl-undecaprenol (lipide I). Ensuite, une transférase catalyse l'addition de NacGlc conduisant au NAcGlc-NacMur-pentapeptide-pyrophosphoryl-undecaprenol (lipide II).
- Le lipide II est le substrat membranaire utilisé dans les étapes de polymérisation qui ont lieu à l'extérieur de la membrane cytoplasmique et qui se font par réactions de transglycolysation et de transpeptidation.

Les réactions de transglycolysation conduisent à la formation de chaînes osidiques linéaires du PG, tandis que les réactions de transpeptidation catalysent la formation de ponts peptidiques assurant la réticulation de la macromolécule. La DD-transpeptidation est un mécanisme à deux étapes. Dans la première, le D-Ala-D-Ala du pentapeptide est clivé et un complexe enzyme-substrat est formé et la D-Ala est libérée. Dans la seconde étape, le mureinyl-tetrapeptide est transféré sur le groupement aminé d'un acide aminé dibasique accepteur (Vollmer et al., 2008).

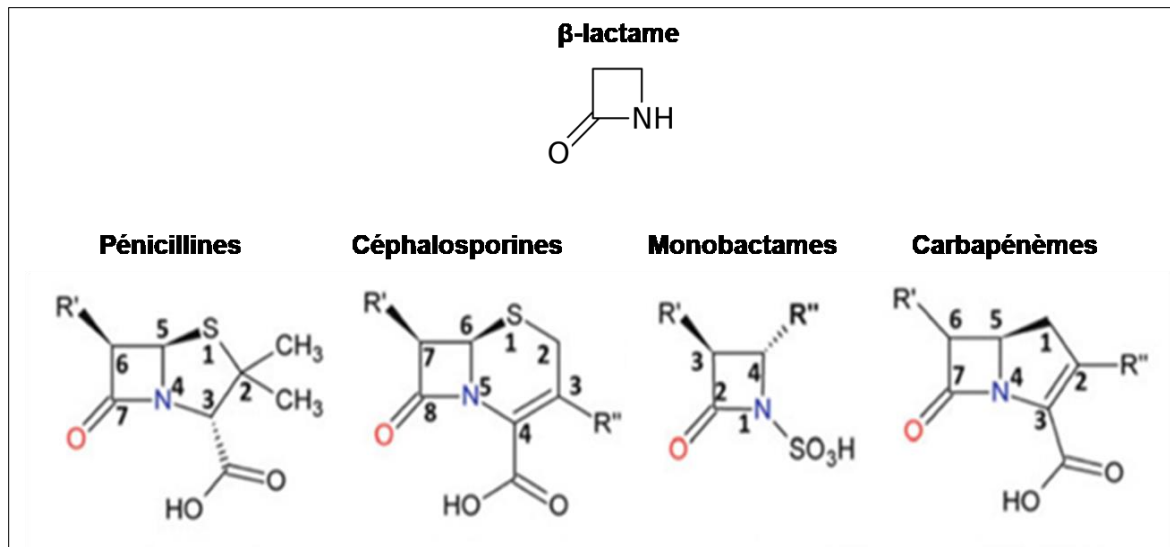
## 1.2. $\beta$ -lactamines

Les  $\beta$ -lactamines constituent la plus grande famille d'agents antimicrobiens et la plus largement utilisée en thérapeutique. Ces antibiotiques ont une action bactéricide lente qui est relativement indépendante des concentrations plasmatiques, une faible toxicité et une large marge thérapeutique (Marín and Gudíol, 2003). Cette classe exceptionnellement grande d'antibiotiques partagent tous un mode d'action commun mais présentent des propriétés assez distinctes en termes de spectre d'activité, de pharmacocinétique et, dans une certaine mesure, d'activité contre les souches résistantes (Hamed et al., 2013).

Les  $\beta$ -lactamines disponibles dans le commerce en usage clinique représentent aujourd'hui quatre sous-classes, à savoir les pénicillines, les céphalosporines, les monobactames, et les carbapénèmes. Tous les antibiotiques de chaque sous-classe partagent un cycle  $\beta$ -lactame commun à quatre membres supposé imiter la liaison peptidique présente dans les substrats natifs des bactéries (Figure 1). Une sixième sous-classe est constituée par les clavams, qui ne sont pas connus pour posséder une activité antibactérienne en eux-mêmes, mais qui potentialisent plutôt d'autres  $\beta$ -lactamines en inactivant les  $\beta$ -lactamases. Chaque sous-classe de  $\beta$ -lactame diffère dans sa composition chimique et la structure du cycle cyclique fusionné avec le cycle  $\beta$ -lactame central. En outre, les membres de chaque sous-classe varient dans la composition des chaînes latérales qui décorent le système cyclique bicyclique (Story-Roller and Lamichhane, 2018).

- **Pénames** :  $\beta$ -lactamines avec un cycle à cinq chaînons contenant un atome de soufre (pénicillines).
- **Céphèmes** :  $\beta$ -lactamines avec un cycle insaturé à six atomes avec un atome de soufre (céphalosporines).
- **Monobactames** :  $\beta$ -lactamines sans cycle supplémentaire (cycle  $\beta$ -lactame uniquement avec une fonction de méthylcarboxylate dans le cas des nocardicines et un sulfonate dans le cas des autres monobactames, comme l'aztreonam).
- **Carbapénèmes** :  $\beta$ -lactamines avec un cycle à cinq atomes sans hétéroatomes et avec une double liaison (par exemple l'imipénème).
- **Oxacéphèmes** : analogues des céphèmes possédant un atome d'oxygène à la place du soufre (Latamoxef).
- **Clavames (Oxapénames)** :  $\beta$ -lactamines avec un cycle à cinq chaînons avec un oxygène (à la place de l'atome du soufre) et principalement utilisées comme inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases (eg. Acide clavulanique).





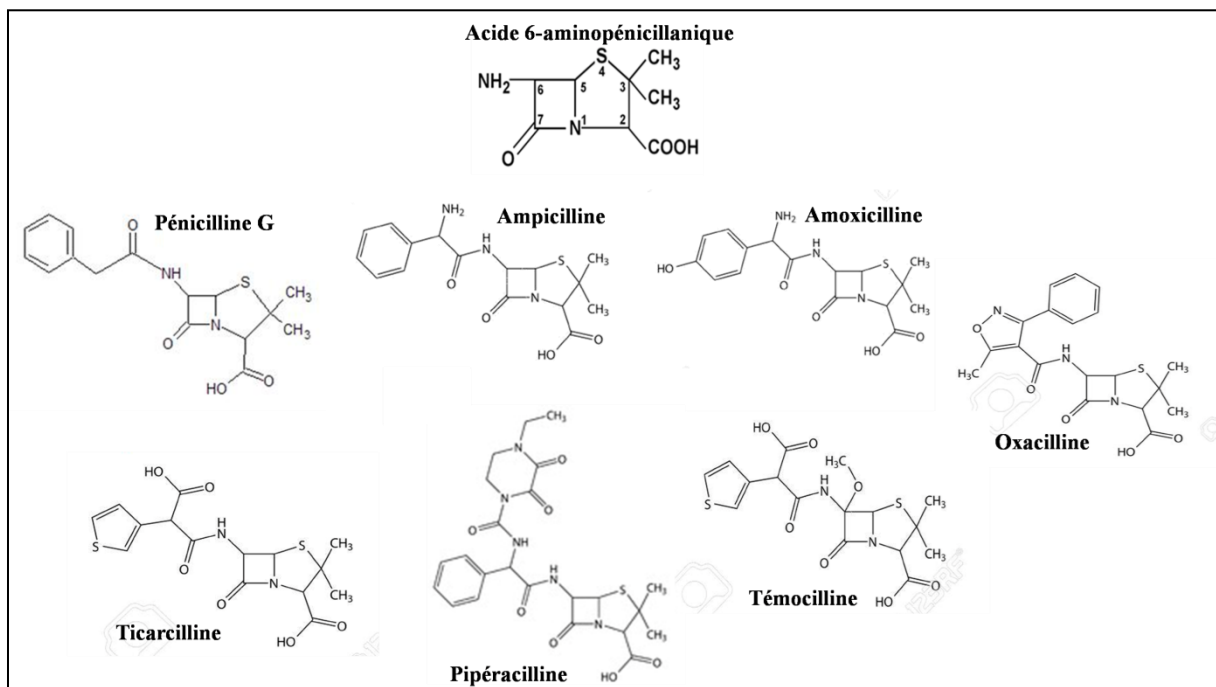
**Figure 1 :** Structures chimiques des β-lactamines

### 1.2.1. Pénicillines

Les pénicillines (dont la plupart se terminent par le suffixe *-cilline*) contiennent un noyau d'acide 6-aminopénicillanique (6-APA) qui se compose d'un cycle de thiazolidine lié au cycle β-lactame (Figure 2). Le groupe comprend les pénicillines naturelles, les agents résistants aux bêta-lactamases, les aminopénicillines, les carboxypénicillines et les uréidopénicillines (Pandey and Cascella, 2020).

- **Pénicillines naturelles :** (pénicilline G, et pénicilline V) sont utilisées pour traiter certaines infections à Gram positif et Gram négatif.
- **Agents résistants aux β-lactamases :** (oxacilline, nafcilline, et dicloxacilline) sont actifs contre les bactéries à Gram positif. Malgré l'apparition d'une résistance généralisée chez les staphylocoques, ils restent des antibiotiques de choix dans la prise en charge des staphylocoques sensibles à la méthicilline (SASM).
- **Aminopénicillines :** (amoxicilline et ampicilline) ont une activité contre les bactéries anaérobies des bactéries à Gram positif et Gram négatif (par exemple, de nombreuses *Enterobacteriaceae*). Ils sont couramment utilisés avec les inhibiteurs de β-lactamases.
- **Carboxypénicillines et uréidopénicillines :** la ticarcilline (carboxypénicilline) et la pipéracilline (uréidopénicilline) ont une activité contre les bacilles à Gram négatif résistants à l'aminopénicilline (*P. aeruginosa*). Sont couramment associés à des inhibiteurs de β-lactamases.

L'évolution de la résistance bactérienne aux pénicillines de produits naturels a stimulé le développement de nouveaux dérivés semi-synthétiques, à partir de la molécule précurseur l'acide 6-APA. Bien que la famille des pénicillines continue d'être une pierre angulaire importante dans la médecine moderne, l'émergence d'une résistance bactérienne a entraîné une diminution de l'efficacité au cours des dernières décennies, ce qui a conduit au développement de  $\beta$ -lactamines alternatives (Barker et al., 2017).



**Figure 2 :** Structure chimique de quelques pénicillines

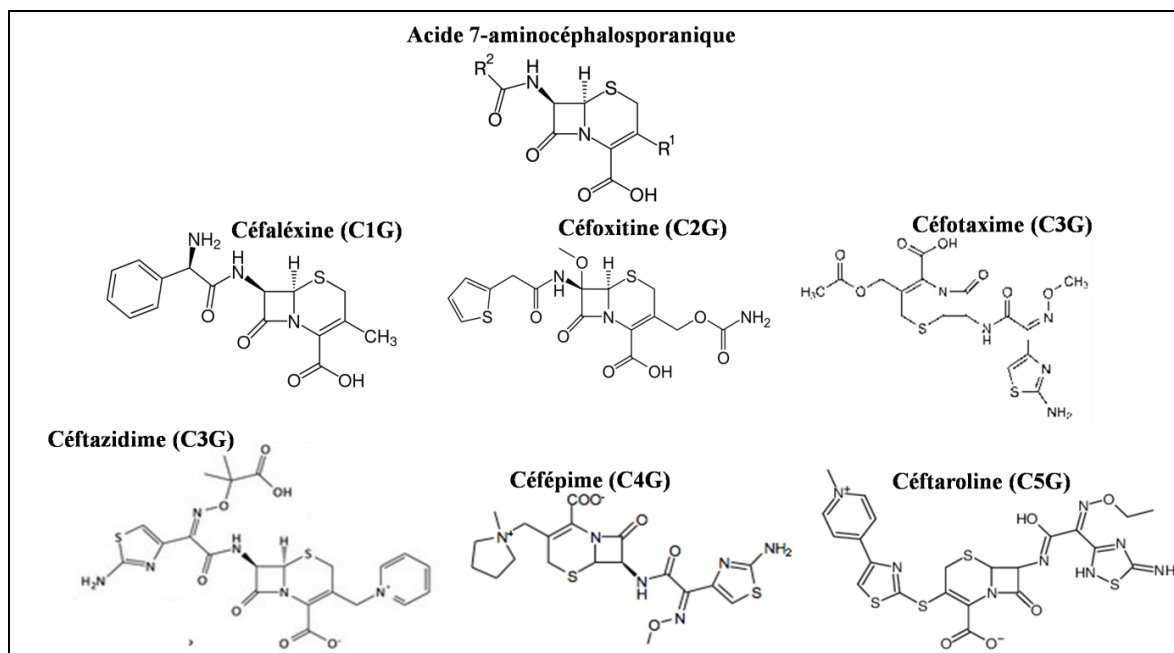
### 1.2.2. Céphalosporines

Les céphalosporines ont un noyau d'acide 7-aminocéphalosporanique (7-ACA), est proche du noyau pénicilline, l'acide 6-APA, la différence résidant dans l'hétérocycle thioazoté, fusionné avec le  $\beta$ -lactame, à six atomes (thiazine) pour les céphalosporines et à cinq atomes (thiazolidine) pour les pénicillines. Les chaînes latérales utilisées dans le développement des pénicillines semi-synthétiques ont été incorporées dans l'échafaudage du noyau de céphalosporine. Cependant, contrairement aux pénicillines, le noyau de céphalosporine offre un site supplémentaire de substitutions en position C3, donnant lieu à une large diversité structurale (figure 3). Les différentes céphalosporines sont généralement classées en "générations", en fonction de leur spectre d'activité (Chaudhry et al., 2019; Cosimi et al., 2017) comme citées ci-dessous:

- **Céphalosporines de première génération (C1G) :** (Céfazoline, céphalexine, céfadroxil) sont actifs contre les SASM (producteurs ou non de pénicillinases), les

streptocoques, quelques bacilles à Gram négatif dont les entérobactéries du groupe 0 et 1.

- **Céphalosporines de deuxième génération (C2G) :** (Céfuroxime, céfoxitine, céfamandole, céfotétan, céfaclor, cefprozil) ont une activité variable contre les staphylocoques mais ont une stabilité à l'hydrolyse des  $\beta$ -lactamases [pénicillinases] à large spectre supérieure à celle des C1G (eg. *K. pneumoniae*, groupe 2) et, la céfoxitine et le céfotétan, agissent contre les bactéries anaérobies. Bien que la céfoxitine et le céfotétan soient techniquement des céphamycines, ils sont généralement regroupés avec les C2G.
- **Céphalosporines de troisième génération (C3G) :** (Céfotaxime, ceftazidime, ceftriaxone, cefpodoxime, céfixime, cefdinir, cefditoren, ceftibuten, ceftazidime / avibactam) possèdent une activité sur les bacilles à Gram négatif par leur stabilité aux  $\beta$ -lactamases à large spectre et sont non inducteurs pour les bactéries du groupe 3. Activité variable sur *Pseudomonas* et *Acinetobacter*. Sont inactifs sur les bactéries à Gram positif (Staphylocoque).
- **Céphalosporines de quatrième génération (C4G) :** (céfépime, cefpirome) ce sont des céphalosporines à spectre élargi, stable à l'hydrolyse des céphalosporinases et actifs sur les *Staphylococcus aureus* sensibles à la méthicilline (SASM) et *Pseudomonas*.
- **Céphalosporines de cinquième génération (C5G) :** (Ceftaroline, ceftobiprole, ceftolozane/tazobactam) ce sont des céphalosporines anti-*S. aureus* résistantes à la méthicilline (SARM).



**Figure 3 :** Structures chimique de quelques céphalosporines

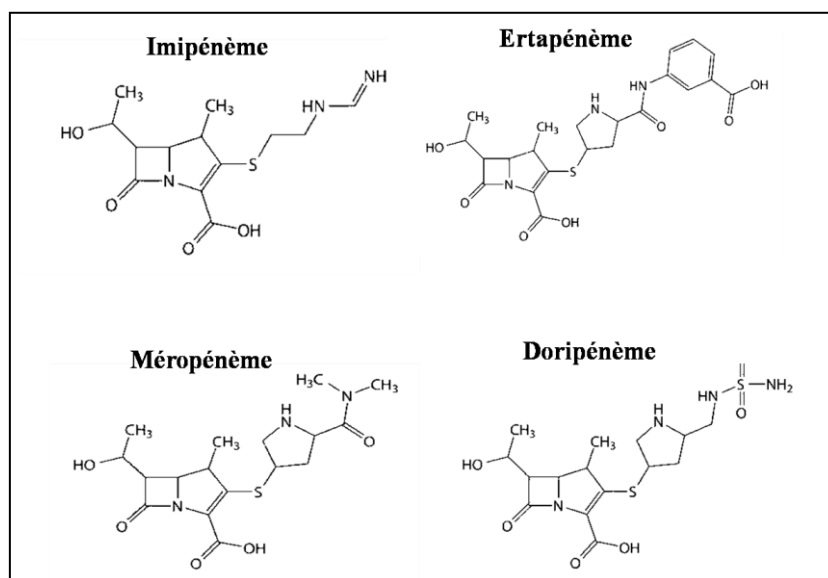
### 1.2.3. Carbapénèmes

Les carbapénèmes possèdent un cycle insaturé 2,3 avec un carbone C1 plutôt que du soufre fusionné en 4,5 au noyau de  $\beta$ -lactame. Au lieu du groupe acylamino observé à la position R1 chez les pénicillines et les céphalosporines, les carbapénèmes possèdent une chaîne latérale hydroxyéthyle (Figure 4) qui est importante pour résister à l'hydrolyse médiée par les  $\beta$ -lactamases (Papp-Wallace et al., 2011). Remarquablement, les carbapénèmes ont une activité antimicrobienne globale plus large que les combinaisons de pénicillines, de céphalosporines et d'autres inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases. Une caractéristique clé des carbapénèmes est leur capacité à se lier indifféremment à de multiples PLP et à résister à l'hydrolyse par de nombreuses  $\beta$ -lactamases (Kattan et al., 2008).

Un schéma de classification pour les carbapénèmes a été suggéré, Groupe 1: carbapénèmes à large spectre, avec activité limitée contre les bacilles à Gram négatif non-fermentaires qui conviennent particulièrement aux infections acquises dans la communauté (eg. ertapénème), Groupe 2: imipénème, méropénème et doripénème; les carbapénèmes à large spectre, avec une activité contre les bacilles à Gram négatif non-fermentaires, ont moins de sensibilité à l'hydrolyse basique en solution, et Groupe 3: carbapénèmes avec activité contre le SARM, et il est en cours de développement (El-Gamal et al., 2017).

Les carbapénèmes sont souvent la dernière ligne de défense contre les agents pathogènes à Gram négatif résistant à de multiples antibiotiques. Cependant, les carbapénèmes à usage clinique disponibles ont une faible biodisponibilité orale et ne

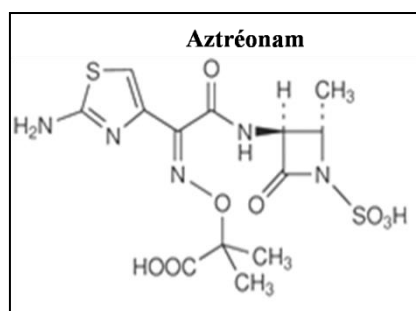
pénètrent pas facilement les tissus gastro-intestinaux et sont généralement administrés par voie intraveineuse (Doi, 2019). Les carbapénèmes peuvent également être associés à d'autres antimicrobiens pour traiter les infections graves. La polythérapie est un sujet d'un intérêt intense, car l'émergence d'agents pathogènes MDR nous oblige souvent à traiter les patients avec plus d'un antibiotique (Ermertcan et al., 2001; Tam et al., 2004).



**Figure 4 :** Structure chimique de quelques carbapénèmes

### 1.2.4. Monobactames

Les monobactames sont principalement des  $\beta$ -lactamines monocycliques synthétiques avec des groupes organiques variables aux positions C2 et C4, ainsi qu'un groupement d'acide sulfonique attaché à l'azote N1 (Figure 5). On pense que le groupe acide sulfonique active le cycle  $\beta$ -lactame en aidant l'acylation des transpeptidases. L'aztréonam est actuellement le seul monobactame approuvé cliniquement. L'aztréonam se lie à PLP3 des bactéries à Gram négatif sensibles avec une affinité élevée, mais affiche une très faible acylation des PLP des bactéries à Gram positif, ce qui rend ces derniers résistants à cet antibiotique. En raison de son spectre d'activité relativement étroit, l'aztréonam est généralement utilisé dans le cadre de thérapies antibiotiques combinées (comme l'aztréonam-vancomycine). Cependant, il existe un intérêt considérable pour le développement de nouveaux monobactames étant donné qu'ils sont stables aux enzymes émergentes de type métallobetallactamase (MBL) (Asbel and Levison, 2000).



**Figure 5 :** Structure chimique de l'aztréonam

### 1.2.5. Mode d'action des $\beta$ -lactamines

Les  $\beta$ -lactamines sont des agents bactéricides qui agissent principalement comme inhibiteurs des transpeptidases (également appelé protéines de liaison à la pénicilline, PLP), ce qui perturbe la synthèse de la paroi cellulaire. Les  $\beta$ -lactamines agissent comme des analogues de substrat covalent de la partie D-alanine-D-alanine du peptide terminal à la fois chez les bactéries à Gram négatif et à Gram positif (Dik et al., 2018).

Les transpeptidases, situées dans l'espace périplasmique, sont directement accessibles chez les des bactéries à Gram positif, mais protégées par la membrane externe chez les bactéries à Gram négatif, ou les  $\beta$ -lactamines doivent traverser (principalement via des canaux appelées porines). En inhibant la synthèse de la paroi cellulaire, les  $\beta$ -lactamines sont habituellement actifs contre les bactéries en phase de division active uniquement. Leur effet bactéricide résulte de mécanismes indirects (principalement par l'activation des enzymes autolytiques) (Kapoor et al., 2017; Williamson et al., 1986).

Le nombre de PLP, classées en fonction de leur poids moléculaire, et chaque espèce bactérienne a son propre ensemble distinctif de PLP qui peut varier de trois à huit enzymes par espèce, mais semble spécifique d'une espèce (Georgopapadakou and Liu, 1980). Les PLP de faible masse moléculaire servent principalement de D-Ala-D-Ala carboxypeptidases monofonctionnelles, tandis que, les PLP de masse moléculaire élevée ont été divisés en deux sous-classes, dont l'une (classe A) comprend des enzymes bifonctionnelles avec à la fois une transpeptidase et une transglycosylase, et la seconde (classe B) englobe D-Ala-D-Ala transpeptidases dépendantes (Haenni et al., 2006). Par exemple, il existe trois PLP chez *Neisseria gonorrhoeae*, quatre chez *Bacillus licheniformis*, cinq chez *S. pneumoniae*, six chez *Clostridium perfringens*, sept ou huit chez *E. coli* et les entérobactéries en général (Waxman and Strominger, 1983).

Chaque PLP a un rôle bien précis intervenant à un moment donné de la synthèse du PG. Chez les bactéries à Gram négatif, les PLP essentielles comprennent les PLP de haut

poids moléculaire 1a et 1b qui sont impliquées dans la lyse cellulaire, les PLP2, dont l'inhibition entraîne un arrêt de la division cellulaire et la formation de cellules sphériques, et les PLP3 pour lesquelles l'inhibition arrête la division cellulaire, et entraînant une filamentation. La mort cellulaire peut survenir à la suite de l'inhibition d'un ou plusieurs de ces PLP (Bush and Bradford, 2016). Les PLP chez les bactéries à Gram positif, par exemple le *S. aureus*, contient des PLP de faible masse moléculaire qui fonctionnent comme des transpeptidases, plutôt que comme des carboxypeptidases. Les souches de SARM contiennent quatre PLP dont la PLP1 et PLP3 (classe B), PLP2 (classe A), et la PLP4 qui a un faible poids moléculaire qui agit comme une transpeptidase pour former des réticulations supplémentaires dans le PG. Les souches de SARM contiennent une PLP supplémentaire, PLP2a, qui est très résistante aux  $\beta$ -lactamines. La PLP2a sert à réticuler le PG lorsque les autres PLP ont été inactivés par les  $\beta$ -lactamines. En plus de ces enzymes, *S. aureus* contient également deux transglycosylases monofonctionnels, SgtA et MGT (Rajagopal and Walker, 2017).

### 1.3. Glycopeptides et Lipoglycopeptides

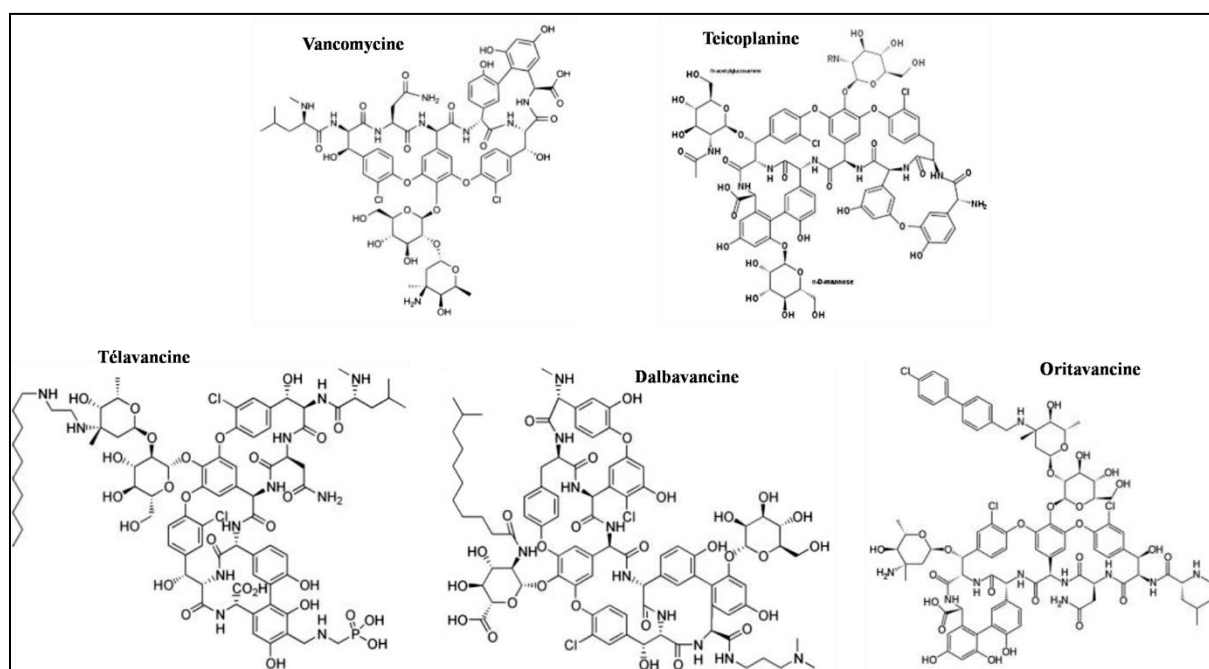
#### 1.3.1. Structure chimique et spectre d'activité

Les antibiotiques glycopeptides (vancomycine, teicoplanine) contiennent deux sucres et une fraction aglycone constituée d'un noyau heptapéptidique relativement conservé, portant deux substituants chlorés (Figure 6). La fraction aglycone est responsable de l'activité pharmacologique de la molécule, alors que les sucres modulent son hydrophilie et sa propension à former des dimères. En raison de leur grande taille, les glycopeptides sont incapables de traverser la membrane externe des bactéries à Gram négatif (contre lesquelles elles sont donc inactives) (Tankeshwar, 2019).

La vancomycine et la teicoplanine possèdent une activité antibactérienne à la fois *in vitro* et *in vivo* contre les agents pathogènes à Gram positif cliniquement significatifs, tels que *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., et *Enterococcus* spp.. Ils sont également bactéricides contre *S. aureus* (y compris les isolats de SARM) et les streptocoques. Cette activité bactéricide a conduit à une augmentation de la prévalence de l'utilisation de la vancomycine, ce qui a conduit à l'augmentation de l'incidence du SARM multirésistant (Pace and Yang, 2006).

Les progrès ultérieurs de la chimie médicinale et organique ont donné de nouveaux dérivés lipoglycopeptidiques semi-synthétiques de la teicoplanine, de la vancomycine et de

composés apparentés qui montrent une activité améliorée contre le SARM et sont bactéricides pour les entérocoques. Ces dérivés de lipoglycopeptides cliniquement pertinents comprennent les agents de deuxième génération, la dalbavancine et l'oritavancine, et l'agent de troisième génération, la télavancine (al Jalali and Zeitlinger, 2018). Par rapport à la structure chimique de la vancomycine, la télavancine contient une chaîne latérale lipophile supplémentaire associée au noyau héptapeptidique et un groupe hydrophile à charge négative (Figure 6). Ces modifications structurelles améliorent l'affinité de liaison et augmentent l'activité antibactérienne, la distribution et la clairance. La dalbavancine est dérivée structurellement de la teicoplanine, l'ajout d'une chaîne latérale lipophile étendue se traduit par une puissance accrue et une demi-vie prolongée, tandis qu'un groupe latéral carboxyle amidé entraîne une activité antistaphylococcique améliorée (Figure 6). L'oritavancine est un glycopeptide bactéricide, intraveineux, semi-synthétique dérivé de la chloroéremomycine naturelle. L'ajout d'un substituant 4'-chlorobiphénylméthyle au sucre disaccharide, ainsi que le fragment monosaccharide supplémentaire (4-épivancosamine) attaché au résidu d'acide aminé sur le cycle 6 (Figure 6), confère une activité significativement améliorée contre les entérocoques résistants à la vancomycine (ERV), et les staphylocoques intermédiaires et résistants à la vancomycine (Zeng et al., 2016).



**Figure 6 :** Structure chimique des glycopeptides (vancomycine et teicoplanine) et des lipoglycopeptides (télavancine, dalbavancine, et oritavancine).



### 1.3.2. Mode d'action

Les glycopeptides inhibent les stades tardifs de la synthèse du PG de la paroi cellulaire en se liant aux extrémités D-Ala-D-Ala des précurseurs terminaux pentapeptidiques localisés à la surface externe de la membrane cytoplasmique. Au niveau moléculaire, les glycopeptides forment un complexe de haute affinité avec la terminaison D-Ala-D-Ala en établissant une liaison d'hydrogène via leur fraction aglycone. La force de cette liaison est fortement élevée lors de la formation de dimères (via des fragments de sucre de la vancomycine) ou de l'ancrage dans la membrane (via un substituant de la chaîne acyle de l'acide gras de la teicoplanine). L'encombrement stérique subséquent autour des extrémités pentapeptidiques bloque la réticulation du PG en inhibant l'activité des transglycosylases et des transpeptidases (Blaskovich et al., 2018).

Les lipoglycopeptides présentent une inhibition plus forte de la transglycosidase et aussi des effets de déstabilisation de la membrane (causant une mort bactérienne rapide), en raison de leur ancrage membranaire (Bagheri et al., 2018).

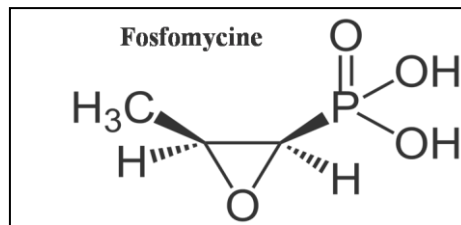
La télavancine provoque la dépolarisation de la membrane des bactéries à Gram positif, perturbant ainsi le potentiel de la membrane et altère la perméabilité cellulaire. Ce mécanisme d'action permet à la télavancine d'être bactéricide (Lunde et al., 2009). L'oritavancine présente trois mécanismes d'action, l'inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire pendant les étapes de transglycosylation (polymérisation) et de transpeptidation (réticulation) ainsi que la rupture de la fonction de la membrane. L'oritavancine peut avoir des implications cliniques dans le traitement des microorganismes à croissance lente ou produisant un biofilm parce qu'elle est capable de dissiper le potentiel de la membrane dans les deux phases de croissance stationnaire et exponentielle. Alors que le spectre d'activité de l'oritavancine est similaire à celui des autres glycopeptides, comparé à la dalbavancine et à la télavancine, l'oritavancine maintient l'activité contre les souches ERV du phénotype VanA (Zhanel et al., 2012).

## 1.4. Fosfomycine

### 1.4.1. Structure chimique et spectre d'activité

La fosfomycine est un dérivé d'acide phosphonique (acide cis-1,2 époxypopylphosphonique) (Figure 7) (Michalopoulos et al., 2011). La fosfomycine possède une activité bactéricide à large spectre contre les bactéries à Gram positif et à Gram négatif: *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae* et *E. faecalis* montrent une sensibilité *in vitro*, tout comme *E. coli*, *Potus spp*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter spp.* et *Salmonella Typhi* (Silver,

2017). La fosfomycine a la capacité de pénétrer dans les biofilms. Plusieurs études expérimentales ont montré que la fosfomycine, seule ou en combinaison avec d'autres antibiotiques, non seulement la réduction ou l'éradication des bactéries cliniquement significatives provenant de biofilms, mais aussi des modifications de la structure du biofilm (Falagas et al., 2016).



**Figure 7** : Structure chimique de la fosfomycine

### 1.4.2. Mode d'action

La fosfomycine inhibe une réaction catalysée par une enzyme dans la première étape de la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne. La fosfomycine interfère avec la première étape cytoplasmique de la biosynthèse de la paroi cellulaire bactérienne, la formation du précurseur du PG l'UDP-N-acide acétylmuramique (UDPMurNAc). Plus précisément, l'enzyme UDP-N-acétylglucosamine enolpyruvyl transférase (MurA) est impliquée dans la biosynthèse du PG en catalysant le transfert de la fraction énolpyruvyl de phosphoénolpyruvate (PEP) au groupe 3'-hydroxyle de UDP-N-acétylglucosamine (UNAG). La fosfomycine se lie de manière covalente au groupe thiol d'une cystéine dans le site actif de MurA et par conséquent l'inactive (Silver, 2017).

## 1.5. Autres antibiotiques agissant sur la synthèse de la paroi

### 1.5.1. La D-cyclosérine

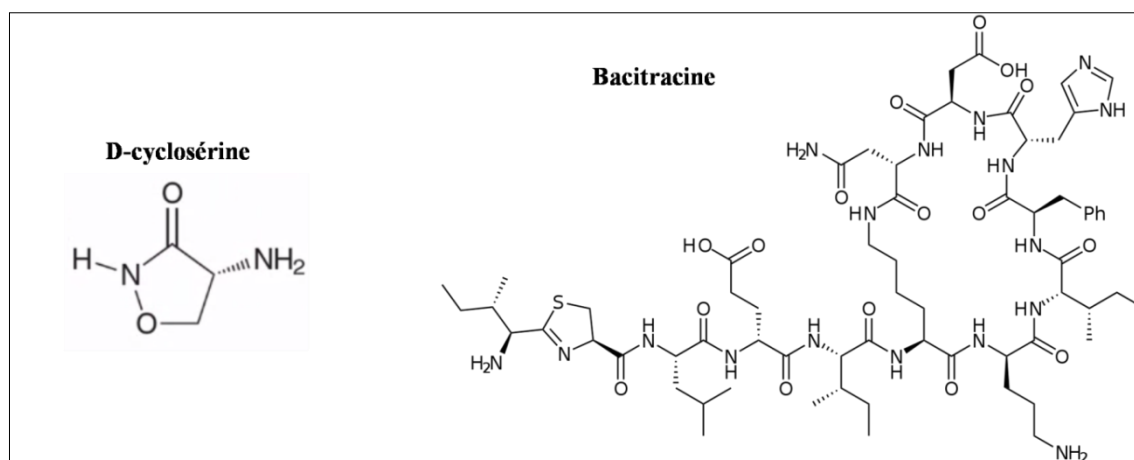
La D-cyclosérine (*d*-4-amino-3-isoxazolidinone) (Figure 8) est un antibiotique de la famille des oxazolidinones qui est connue pour inhiber deux enzymes séquentielles dans la voie de biosynthèse du PG de la paroi cellulaire bactérienne, conduisant à la formation du dipeptide D-alanyl-D-alanine (D-Ala-D-Ala). La D-cyclosérine cible l'alanine racémase (Alr), conduisant à la formation d'un adduit DCS-PLP aromatisé, qui bloque de manière irréversible l'activité d'Alr. De plus, la D-cyclosérine cible également la prochaine enzyme de la voie, la D-Ala-D-Ala ligase (Ddl) (Halouska et al., 2014).

Son utilisation clinique est actuellement limitée au traitement de la tuberculose, où il est utilisé comme antibiotique de deuxième intention pour les souches multirésistantes de *M.*

*tuberculosis*. Son utilité est limitée car la D-cyclosérine est également un co-agoniste du N-méthyl-D-récepteur de l'acide aspartique (NMDA) dans le cerveau. A cet effet, la D-cyclosérine provoque des effets secondaires indésirables, notamment des convulsions et une neuropathie périphérique. Ces effets secondaires rares mais graves limitent son utilisation comme antibiotique contre les infections à *M. tuberculosis*, sauf les plus récalcitrantes, et empêchent son utilisation plus générale comme agent antimicrobien (Batson et al., 2017).

### 1.5.2. La bacitracine

La bacitracine est un mélange de plusieurs antibiotiques polypeptidiques cycliques (Figure 8) étroitement apparentés qui possède à la fois des propriétés bactériostatiques et bactéricides en fonction de la concentration de l'antibiotique et de la sensibilité bactérienne. De nombreuses bactéries à Gram positif, notamment les staphylocoques, les streptocoques, les corynebactéries, et les *Clostridium*, sont sensibles à la bacitracine. Certaines bactéries à Gram négatif, tels que les gonocoques et les méningocoques, présentent également une sensibilité, cependant, la plupart des bactéries à Gram négatif sont résistantes. La bacitracine inhibe la synthèse du PG au niveau de la translocation du précurseur à travers la membrane bactérienne (Nguyen et al., 2020).



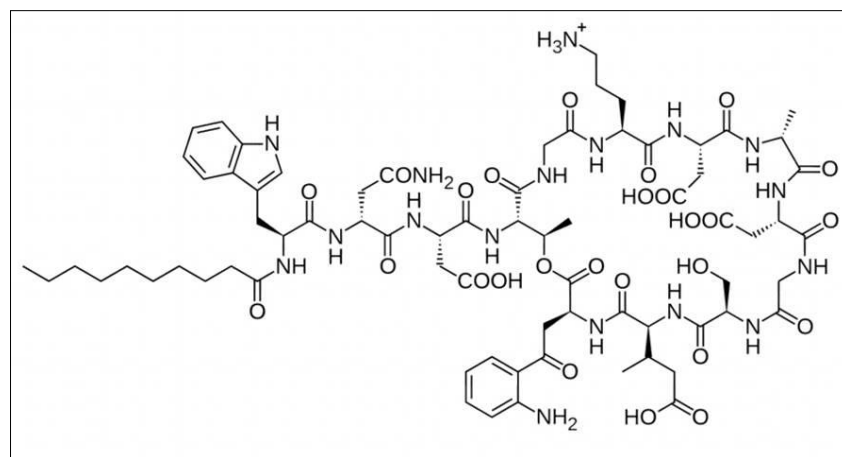
**Figure 8 :** Structure chimique de la D-cyclosérine et de la bacitracine

## 2. Antibiotiques agissant sur la Membrane cytoplasmique

### 2.1. Lipopeptides

#### 2.1.1. Structure chimique et spectre d'activité

La daptomycine est un composé lipopeptidique cyclique de 13 acides aminés qui contient un noyau hydrophile hydrosoluble et une queue lipophile conférant un caractère amphiphilique fort à la molécule (Figure 9). Le résidu N-terminal est un peptide de 13 acides aminés lié à une chaîne latérale décanoyle, le résidu C-terminal est lié à la molécule par une liaison ester sur la chaîne latérale hydroxyle (Enoch et al., 2007; Tedesco and Rybak, 2004).



**Figure 9:** Structure chimique de la daptomycine

La daptomycine est uniquement active contre les bactéries à Gram positif, car elle ne peut pas traverser la membrane externe des bactéries à Gram négatif. Elle est utilisée contre les entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) et les infections staphylococciques (sensibles et résistantes à la méthicilline), et les streptocoques résistants à la pénicilline pour lesquels il existe très peu d'alternatives thérapeutiques, et il est approuvé pour le traitement des infections compliquées de la peau et des structures cutanées causées par des souches de *S. aureus* (sensibles et résistantes à la méthicilline), *E. faecalis* sensible à la vancomycine, *S. pyogenes*, *S. agalactiae* et *Streptococcus dysgalactiae* (Fenton et al., 2004; Heidary et al., 2018; Humphries et al., 2013).

La daptomycine montre une interaction préférentielle avec le phosphatidylglycérol, un phospholipide abondant dans les membranes cellulaires procaryotes et largement absent des membranes cellulaires eucaryotes, sauf au niveau du surfactant pulmonaire où il forme des

agrégats, expliquant ainsi l'échec de la daptomycine dans le traitement des infections pulmonaires (Timerman et al., 2013).

### 2.1.2. Mode d'action

La daptomycine se lie aux ions  $\text{Ca}^{2+}$  pour former des assemblages oligomériques de type micelles délivrant de la daptomycine à la membrane bactérienne sous une forme détergente. Il en résulte un efflux de potassium, une dépolarisation de la membrane, un arrêt de la synthèse macromoléculaire et la mort cellulaire. Il a été démontré que la synthèse de l'acide lipoteichoïque, présent chez les bactéries à Gram positif, est également fortement inhibée par la daptomycine (Enoch et al., 2007; Heidary et al., 2018).

## 2.2. Polypeptides cycliques (polymyxines / colistines)

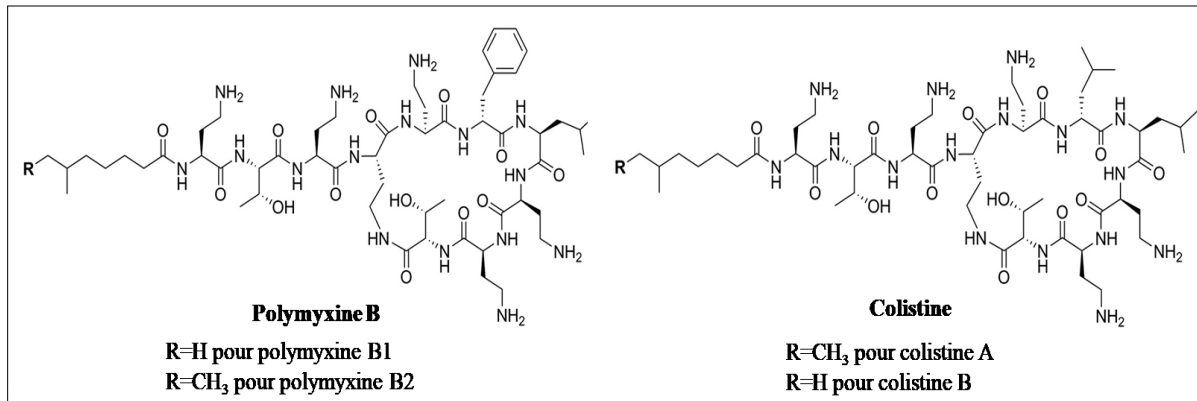
### 2.2.1. Structure chimique et spectre d'activité

Les polymyxines sont de petites molécules lipopeptidiques d'une masse 1200 Da et sont caractérisées par un heptapeptide cyclique avec une chaîne latérale tripeptidique acylée par un acide gras à l'extrémité amino (Trimble et al., 2016). Deux polymyxines utilisées en clinique, la polymyxine B et de polymyxine E (colistine) (Figure 10), celles-ci sont les moins néphrotoxiques (Orwa et al., 2001). La polymyxine B diffère de la colistine par un seul acide aminé en position 6, où la D-phénylalanine de la polymyxine B est remplacée par une D-leucine chez la colistine (Poirel et al., 2017; Tran et al., 2016).

La boucle heptapeptidique cyclique intramoléculaire est liée entre le groupe amino de la chaîne latérale sur le résidu d'acide diamino butyrique en position 4 et le groupe carboxyle du résidu C-terminal L-Thr (L-thréonine) en position 10. Par conséquent, sa séquence décapeptidique comprend trois parties, à savoir une boucle heptapeptidique, une chaîne latérale tripeptidique et une chaîne d'acides gras (Velkov et al., 2010; Yu et al., 2015). La polymyxine présente également d'autres caractéristiques structurales, notamment des résidus cationiques (L- $\alpha$ - $\gamma$ -acide diamino butyrique), ce qui la rend polycationique à pH 7,4; et deux domaines hydrophobes (chaîne d'acide gras lié au N-terminale et un segment D-Phe<sup>6</sup>-L-Leu<sup>7</sup> pour la polymyxine B ou un segment D-Leu<sup>6</sup>-L-Leu<sup>7</sup> pour la polymyxine E). Le mélange de groupes lipophiles et hydrophiles la rend amphipathique (Velkov et al., 2013).

La colistine est principalement composée de deux polypeptides, de la colistine A et de la colistine B, et la polymyxine B est principalement composée de la polymyxine B1 et de polymyxine B2 (Yu et al., 2015). Il est important de noter que la colistine est administrée par voie parentérale en tant que promédicament, colistiméthate de sodium, car elle est considérée

comme moins toxique que le médicament parental, le sulfate de colistine. En revanche, la polymyxine B est administrée en tant que composé actif, le sulfate de polymyxine B (Ayoub Moubareck, 2020).



**Figure 10:** Structure chimique de la polymyxine B et de la colistine

Les polymyxines ont un spectre antibactérien étroit, principalement contre les bactéries à Gram négatif. Ils sont actifs contre la plupart des membres de la famille des entérobactéries, y compris *E. coli*, *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Citrobacter* spp., *Salmonella* spp. et *Shigella* spp. Les polymyxines ont également une activité significative contre les bactéries à Gram négatif non fermentaires, notamment *Acinetobacter baumannii*, *P. aeruginosa* et *Stenotrophomonas maltophilia* (Falagas and Kasiakou, 2005; Vaara, 2019).

A l'inverse, certaines espèces sont naturellement résistantes aux polymyxines, y compris *Proteus* spp., *Morganella morganii*, *Providencia* spp., *Serratia marcescens*, *Pseudomonas mallei*, *Burkholderia cepacia*, *Chromobacterium* spp., *Edwardsiella* spp., *Brucella*, *Legionella*, *Campylobacter* et *Vibrio cholerae*. Les polymyxines ne sont pas actives contre les cocci à Gram négatif (*Neisseria* spp.), les bactéries à Gram positif et les bactéries anaérobies (Bialvaei and Samadi Kafil, 2015; Poirel et al., 2017).

### 2.2.2. Mode d'action

En raison de leur caractère amphipathique, la polymyxine B et la colistine agissent comme des détergents et altèrent la perméabilité de la membrane cytoplasmique. Ils agissent donc à tous les stades du développement bactérien (Gan et al., 2021). Cependant, ils ne peuvent pas diffuser facilement à travers la couche épaisse du PG des bactéries à Gram positif. En revanche, ils se lient facilement à la membrane externe des bactéries à Gram négatif (Evans et al., 1999).

Grâce à sa charge négative (via ses groupements phosphates), le lipide A interagit avec des cations divalents ( $\text{Ca}^{2+}$  et  $\text{Mg}^{2+}$ ) présents à la surface de la membrane externe. Ses cations divalents forment alors des ponts entre les molécules de LPS permettant ainsi la stabilisation globale de la membrane externe (Clifton et al., 2015). L'affinité du LPS pour la polymyxine B et la colistine étant supérieure à celle du LPS pour les cations divalents ( $\text{Ca}^{2+}$  et  $\text{Mg}^{2+}$ ), une interaction électrostatique a lieu dans un premier temps entre le LPS, chargé négativement, et le polypeptide antimicrobien, chargé positivement (Velkov et al., 2010; Yu et al., 2015). Les polymyxines sont donc capables de déplacer les cations de leur site de liaison déstabilisant la structure de la membrane externe. Après cette étape initiale d'interaction électrostatique, les polymyxines s'insèrent dans la membrane externe à proximité du lipide A via leur chaîne d'acides gras N-terminale. Les brèches ainsi formées permettent le passage de molécules hydrophobes, de petites protéines et facilitent également l'insertion d'autres molécules de polymyxines. Éventuellement, il en résulte la formation de zones membranaires très déstabilisées au travers desquelles quelques molécules de polymyxines peuvent traverser la membrane externe (ancrage membranaire). Les polymyxines sont alors capables de lyser la membrane cytoplasmique de la bactérie, induisant lyse bactérienne responsable de l'effet bactéricide de ses molécules antibiotiques (Ayoub Moubareck, 2020; Deris et al., 2014; Velkov et al., 2013).

Il a été démontré que les polymyxines peuvent provoquer la mort des cellules bactériennes suite à l'accumulation de radicaux hydroxyles (OH). Ses antibiotiques sont capables d'induire un stress oxydatif entraînant la formation d'espèces réactives de l'oxygène tels que des ions superoxydes ( $\text{O}_2^-$ ), du peroxyde d'hydrogène ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), et des radicaux hydroxyles ( $\bullet\text{OH}$ ) (Lima et al., 2019; Yu et al., 2017).

Les isolats dotés d'une résistance intrinsèque aux polymyxines présentent des altérations du lipide A qui expliquent une liaison réduite. Chez *P. mirabilis*, la résistance à la polymyxine a été associée au fragment 4'-phosphate du lipopolysaccharide lié au 4-amino-4-désoxy-1-arabinopyranose (Sidorczyk et al., 1983). Des changements similaires dans le lipide A ont été observés pour d'autres bactéries intrinsèquement résistantes aux polymyxines, notamment *Burkholderia cepacia* et *Chromobacterium violaceum* (Cox and Wilkinson, 1991; Hase and Reitschel, 1977).

## 3. Antibiotiques agissant sur la synthèse des protéines

### 3.1. Rappel sur la synthèse des protéines

La synthèse des protéines est un processus vital pour la vie des cellules, qui permet la production des protéines nécessaires à leurs fonctions et leur survie. Chez les procaryotes, la synthèse des protéines se déroule dans le cytoplasme et implique l'utilisation de ribosomes, des complexes macromoléculaires qui effectuent la traduction de l'information génétique contenue dans l'ARN messager (ARNm) en une séquence d'acides aminés pour former une protéine.

Les ribosomes procaryotes sont composés de deux sous-unités, la sous-unité 30S et la sous-unité 50S, qui se combinent pour former un ribosome fonctionnel de 70S. La sous-unité 30S contient l'ARNr 16S, qui s'associe à plusieurs protéines pour former le centre de décision de l'ARN, qui reconnaît et se lie à la séquence Shine-Delgarno (SD) de l'ARNm, une région de l'ARNm située en amont du codon d'initiation qui permet de positionner l'ARNm sur le ribosome. La sous-unité 50S contient plusieurs ARNr et protéines qui forment le centre catalytique, qui assure la formation des liaisons peptidiques entre les acides aminés.

Le processus de synthèse des protéines commence par l'initiation, qui implique la reconnaissance et le positionnement de l'ARNm sur le ribosome. Cette étape nécessite la participation de plusieurs facteurs d'initiation, notamment IF1, IF2 et IF3. IF1 se lie à la sous-unité 30S pour stabiliser l'interaction entre l'ARNm et le ribosome, tandis que IF2 est un facteur de GTP qui recrute l'ARNt<sup>fMet</sup>, le premier ARN de transfert (ARNt) porteur de l'acide aminé méthionine, pour former un complexe avec l'ARNm et le ribosome. IF3, quant à lui, empêche la réassociation de la sous-unité 50S avec la sous-unité 30S avant l'initiation.

Une fois que le complexe d'initiation est formé, l'ARNm est positionné de manière à ce que le codon d'initiation AUG soit aligné avec l'anticodon de l'ARNt<sup>fMet</sup>, qui se lie au codon d'initiation pour initier la traduction. L'hydrolyse du GTP associé à IF2 permet la libération des facteurs d'initiation et la formation d'un complexe de traduction fonctionnel.

Le processus d'élongation implique l'ajout successif d'acides aminés à la chaîne en croissance. L'ARNt porteur de l'acide aminé suivant est recruté par un facteur d'élongation, EF-Tu, qui se lie à l'ARNt et au GTP pour former un complexe qui reconnaît et se lie au codon suivant de l'ARNm. Si le codon correspond à l'anticodon de l'ARNt, l'EF-Tu hydrolyse le GTP pour permettre l'incorporation de l'acide aminé à la chaîne en croissance.

Le processus se répète jusqu'à ce qu'un codon stop soit atteint sur l'ARNm. Les codons stop sont UAA, UAG et UGA. À ce stade, aucun ARN de transfert ne se lie au codon stop,



mais un facteur de libération se lie au site A du ribosome et hydrolyse la liaison peptidique entre l'acide aminé terminal de la chaîne en cours de formation et l'ARN de transfert porteur de cet acide aminé. Cela libère la protéine nouvellement synthétisée et démonte le ribosome pour qu'il puisse être réutilisé pour synthétiser d'autres protéines.

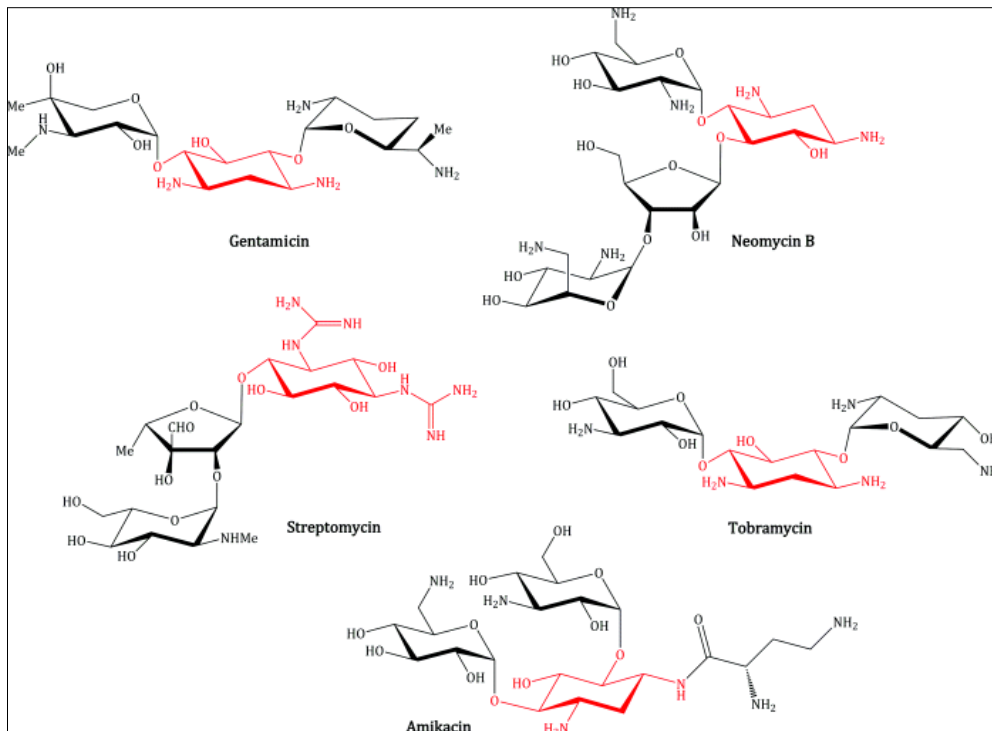
## 3.2. Aminoglycosides

### 3.2.1. Structure chimique et spectre d'activité

Les aminoglycosides sont une classe d'antibiotiques qui ont une structure chimique complexe et unique. Leur structure est composée d'un noyau cyclohexane qui porte plusieurs groupes fonctionnels, y compris des amines et des hydroxyles (Figure 11). Ces antibiotiques sont produits par des bactéries du genre *Streptomyces* et sont utilisés pour traiter plusieurs infections bactériennes.

Les aminoglycosides sont classés en plusieurs sous-groupes en fonction de leur structure chimique. Les sous-groupes les plus courants sont les suivants :

- Streptomycines : sont les premiers aminoglycosides découverts. Ils sont constitués d'un noyau de cyclohexane, d'un groupe amino et d'un groupe aminocyclitol.
- Néomycines : sont constituées d'un noyau de cyclohexane, de deux groupes amino et d'un groupe aminocyclitol.
- Kanamycines : sont composées d'un noyau de cyclohexane, de trois groupes amino et d'un groupe aminocyclitol.
- Gentamicines : sont constituées d'un noyau de cyclohexane, de quatre groupes amino et d'un groupe aminocyclitol.
- Amikacines : sont similaires aux gentamicines, mais avec un groupe amino en plus.
- Tobramycines : sont également similaires aux gentamicines, mais avec un groupe hydroxyle en plus.



**Figure 11:** Structure chimique des aminoglycosides

Les aminoglycosides sont des antibiotiques très puissants qui ont une activité bactéricide rapide et dépendante de la concentration. Cela signifie que leur efficacité dépend de la quantité d'antibiotique présente dans le milieu environnant la bactérie. Les aminoglycosides ont une action rapide contre les bactéries, agissant souvent en quelques heures pour tuer les organismes infectieux.

Les aminoglycosides ont également un large spectre d'activité contre les bactéries à Gram négatif (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, et autres) et à Gram positif (comme *S. aureus*). Les bactéries à Gram négatif sont souvent plus difficiles à traiter car leur membrane externe empêche l'entrée des antibiotiques, mais les aminoglycosides sont capables de pénétrer cette membrane et de tuer ces bactéries efficacement. Les bactéries à Gram positif sont également sensibles aux aminoglycosides, bien que leur activité contre ces bactéries soit moins importante que leur activité contre les bactéries à Gram négatif.

En outre, les aminoglycosides ont une activité contre les bactéries multirésistantes. Les aminoglycosides sont souvent utilisés en combinaison avec d'autres antibiotiques pour traiter les infections causées par ces bactéries multirésistantes.

Le transport d'électrons actif est nécessaire pour l'absorption des aminoglycosides dans les cellules, de sorte que la classe manque intrinsèquement d'activité contre les bactéries anaérobies. Ils sont également inactifs contre la plupart des *Burkholderia spp.*, *Stenotrophomonas spp.*, *Streptococcus spp.*, et *Enterococcus spp.*. (Krause et al., 2016).

### 3.2.2. Mode d'action

En raison de leur nature polaire, les aminoglycosides ne peuvent pas diffuser à travers les membranes. Leur entrée dans les cellules bactériennes se compose de trois étapes distinctes, dont la première augmente la perméabilité de la membrane bactérienne, tandis que les deuxième et troisième dépendent de l'énergie. La première étape implique la liaison électrostatique de l'aminoside polycationique aux composants chargés négativement de la membrane bactérienne, tels que les phospholipides et les acides teichoïques des bactéries à Gram positif et les phospholipides et lipopolysaccharide (LPS) des bactéries à Gram négatif, suivie d'un déplacement des ions magnésium ( $Mg^{2+}$ ). Ces cations sont responsables du pontage croisé et de la stabilisation des composants lipidiques de la membrane bactérienne et leur élimination conduit à une perturbation de la membrane externe, à une perméabilité accrue et à l'initiation de l'absorption des aminosides. Ce phénomène facilite l'entrée dans le cytoplasme via un processus lent, dépendant de l'énergie et médié par le transport d'électrons (Ramirez and Tolmasky, 2010).

Les aminosides inhibent la synthèse des protéines en se liant, avec une forte affinité, au site A sur l'ARN ribosomal 16S de la SU 30S du ribosome (Garneau-Tsodikova and Labby, 2016). Bien que les membres de la famille des aminoglycosides aient une spécificité différente pour différentes régions du site A, tous modifient sa conformation. En raison de cette interaction, l'antibiotique favorise une mauvaise traduction en induisant une mauvaise lecture des codons lors de la délivrance de l'ARN de transfert d'acyle. Cela entraîne une synthèse de protéines sujettes aux erreurs, permettant à des acides aminés incorrects de s'assembler en un polypeptide qui est ensuite libéré pour endommager la membrane cellulaire. Certains aminoglycosides peuvent également avoir un impact sur la synthèse des protéines en bloquant l'élongation ou en inhibant directement l'initiation (Jana and Deb, 2006). Le mécanisme exact de liaison et les effets ultérieurs en aval varient selon la structure chimique, mais tous les aminoglycosides sont rapidement bactéricides et produisent généralement un effet post antibiotique prolongé (Vakulenko and Mobashery, 2003).

La partie essentielle du site A de la SU 30S se compose d'une boucle interne asymétrique composée de trois adénines: A1408 sur un brin et A1492 et A1493 sur l'autre brin, encadré par deux paires G-C. La liaison d'un ARNt apparenté au site A se compose de deux événements distincts. Avant de lier le site A est conformationnellement dynamique (état de repos ou "off") et une première étape de décodage conduit à l'identification de l'ARNt apparenté dans une réaction d'équilibre rapide. La liaison à l'ARNt apparenté conduit à un

réarrangement majeur dans le site A dans lequel A1492 et A1493 sortent de la boucle interne. Cela induit à son tour une deuxième étape beaucoup plus lente conduisant à une liaison étroite impliquant un certain nombre de changements de conformation dans le ribosome qui permettent une fonctionnalité précise de l'ARNt dans le site A (état de décodage ou "on"). Les aminoglycosides qui se lient dans le site A stabilisent une conformation de la boucle interne très similaire à l'état "on" avec les A1492 et A1493 sortis de la boucle interne. Cela permet à d'autres ARNt non reconnus de se lier et entraîne une mauvaise lecture de l'ARNm et la synthèse de protéines défectueuses. Bien que les interactions des noyaux de 2-deoxystreptamine des aminoglycosides dans le site A soient fortement conservées dans presque tous les aminoglycosides, chaque aminoglycoside individuel affecte les changements structuraux dynamiques dans le ribosome se produisant pendant la translocation d'une manière distinctement différente (Becker and Cooper, 2013).

Les aminoglycosides se lient en grande partie au site aminoacyl de la SU 30S des ribosomes et, dans une moindre mesure, à des sites spécifiques de la SU 50S, encore à travers un processus dépendant de l'énergie (phase II dépendant de l'énergie), perturbant l'élongation du peptide naissant. Leur mécanisme d'action est complexe, impliquant l'inhibition du transfert de l'ARNt-peptidyl du site A au site P et l'altération du processus de correction qui contrôle la précision de la traduction. Les protéines aberrantes peuvent compromettre la physiologie bactérienne, expliquant l'activité hautement bactéricide, dépendant de la concentration des aminoglycosides (Feldman et al., 2010).

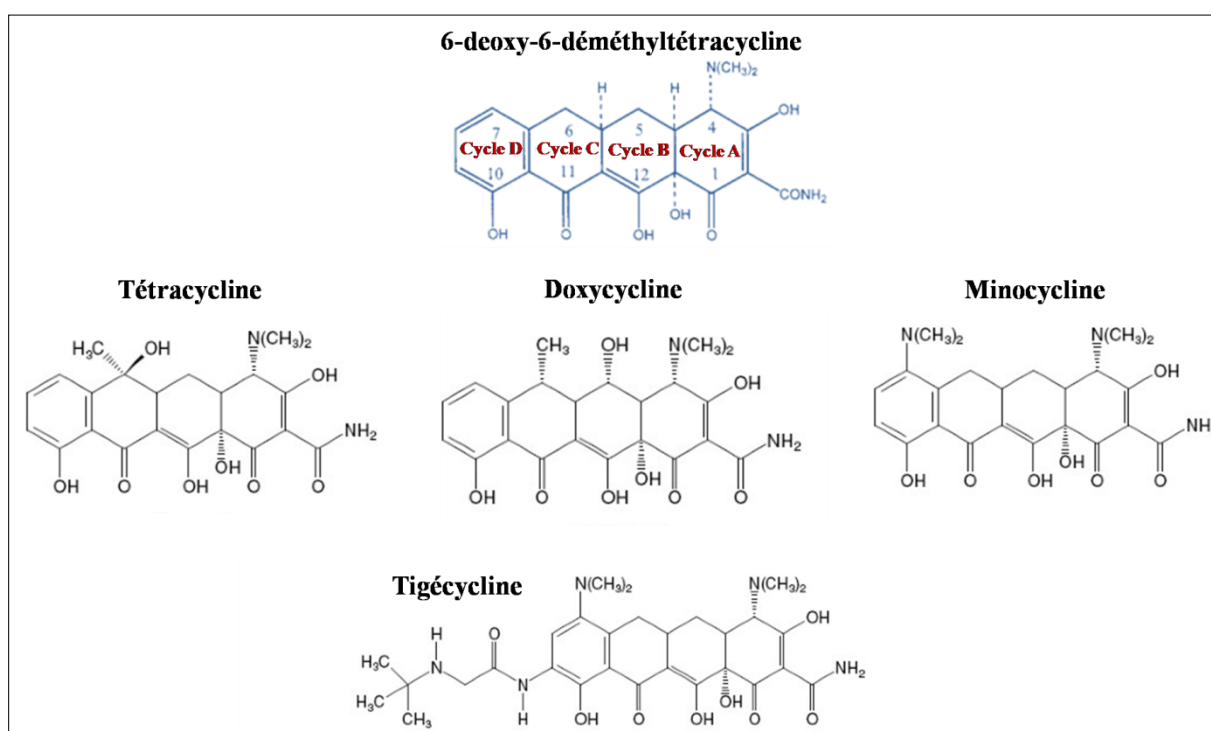
Les aminoglycosides sont synergiques avec des antibiotiques agissant sur la synthèse de la paroi cellulaire en facilitant la pénétration bactérienne de l'aminoglycoside. En revanche, leur activité est antagonisée par des agents bactériostatiques tels que le chloramphénicol et les tétracyclines, probablement par l'inhibition de leur absorption dépendant de l'énergie et de l'interférence avec le mouvement du ribosome le long de l'ARNm (Clark et al., 1990; Yadav et al., 2017).

### **3.3. Tétracyclines et Alkylaminocyclines**

#### **3.3.1. Structure chimique et spectre d'activité**

Les tétracyclines sont caractérisées par quatre anneaux d'hydronaphthacène hydrophobes diversement substitués (cycles désignés A, B, C et D) (Roberts, 1996). La tétracycline la plus simple pour afficher une activité antibactérienne détectable est la 6-deoxy-6-déméthyltétracycline (Figure 12) et cette structure peut donc être considérée comme le

pharmacophore minimal. Un certain nombre d'autres substitutions à différentes positions des cycles sont tolérées, et les molécules possédant ces substituants ont donné naissance aux tétracyclines en usage clinique, ainsi qu'aux nouvelles molécules de glycylicycline (Figure 12). Les alkylaminocyclines possèdent un substituant supplémentaire avec un groupement hydrophobe volumineux et une fonction amino ionisable. Parmi eux, la tigécycline est souvent appelée glycylicycline sur la base de la présence d'un fragment glycylique comme espaceur entre la partie principale de la molécule et le groupement ter-butylamino (Chopra and Roberts, 2001).



**Figure 12:** Structures chimiques de quelques tétracyclines

Les tétracyclines ont une activité à large spectre contre une variété de bactéries à Gram positif et à Gram négatif, les bactéries intracellulaires obligatoires (notamment *Chlamydia*, *Legionella* et *Rickettsia spp.*) et, surtout, une forte activité contre *Borrelia burgdorferi* (French, 2008). Le développement de la résistance a limité l'activité de la tétracycline contre de multiples microorganismes. Il est important de noter que la minocycline et, dans une moindre mesure, la doxycycline conservent souvent une excellente activité contre les isolats résistants aux antibiotiques, y compris le SARM et le l'A. *baumannii* multirésistant. La tigécycline possède une activité efficace contre les ERV, le SARM, et souvent les entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (Grossman, 2016).

### 3.3.2. Mode d'action

Les tétracyclines traversent la membrane externe des bactéries à Gram négatif par les porines OmpF et OmpC, sous forme de complexes de coordination cationique (molécule de tétracycline chargée positivement via les ions du magnésium) (Ramón-García et al., 2006). Le complexe ion métallique cationique-antibiotique est attiré par le potentiel de Donnan à travers la membrane externe, conduisant à une accumulation dans le périplasme, où le complexe ion métallique-tétracycline se dissocie pour libérer de la tétracycline non chargée, une molécule faiblement lipophile capable de diffuser à travers la bicouche lipidique de la membrane interne (cytoplasmique). De même, la forme électroneutre et lipophile est supposée être l'espèce transférée à travers la membrane cytoplasmique des bactéries à Gram positif. L'accumulation intracellulaire se produit probablement par l'intermédiaire d'un transporteur transmembranaire bactérien utilisant un gradient de protons (Chopra and Roberts, 2001).

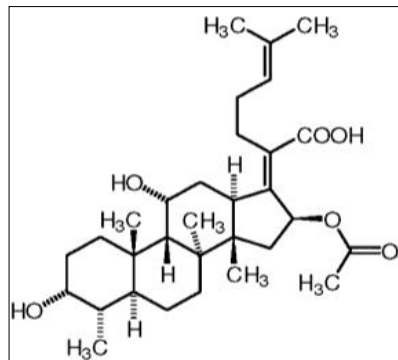
Les tétracyclines interfèrent avec l'étape d'initiation de la synthèse des protéines en inhibant la liaison de l'ARNt-aminoacyle au site A du ribosome (Chopra et al., 1992). Les tétracyclines se lient aux ribosomes en phase d'élongation et inhibent la délivrance du facteur d'élongation du complexe ternaire thermo-instable (EF-Tu), du guanosine triphosphate (GTP) et de l'ARNt-aminoacyl dans le site A. Le site de liaison primaire de la tétracycline est situé dans l'hélice 34 de l'ARNr 16S de la SU 30S, qui chevauche avec la boucle de l'anticodon de l'ARNt du site A (Gzyl and Wieden, 2017). En outre, les tétracyclines se lient dans le site P par une altération de la conformation des ribosomes à l'état post-traductionnel et peuvent modifier la conformation ribosomale au niveau de la SU 30S et du côté interface de la SU 50S (Schnappinger and Hillen, 1996).

Les tétracyclines typiques, qui comprennent la tétracycline, la chlortétracycline, la minocycline et la doxycycline, sont des agents bactériostatiques, tandis que, les tétracyclines atypiques qui comprennent: la chélocardine, l'anhydrotétracycline, la 6-thiatétracycline et l'anhydrochlortétracycline semblent être bactéricides et interfèrent avec la perméabilité de la membrane entraînant des dommages cellulaires qui entraînent la lyse cellulaire et la mort *in vitro* (Roberts, 1996).

## 3.4. Acide fusidique

### 3.4.1. Structure chimique et spectre d'activité

Seul représentant de la classe des fusidanines, l'acide fusidique est un antibiotique de structure stéroïdienne (Figure 13) et s'est avérée être chimiquement liée à deux autres composés stéroïdiens, la céphalosporine P1 et l'acide hélvolique (Godfredsen et al., 1965).



**Figure 13:** Structure chimique de l'acide fusidique

L'acide fusidique est un antibiotique à spectre étroit inhibant uniquement les bactéries à Gram positif telles que les espèces *Staphylococcus*, *Streptococcus* et *Corynebacterium* (Whitby, 1999). Cet antibiotique est fréquemment utilisé pour le traitement des infections à *S. aureus*. De plus, l'évolution des multirésistances des staphylocoques et la mise au point de nouvelles formes galéniques ont donné un regain d'intérêt à cette molécule (Dobie and Gray, 2004).

### 3.4.2. Mode d'action

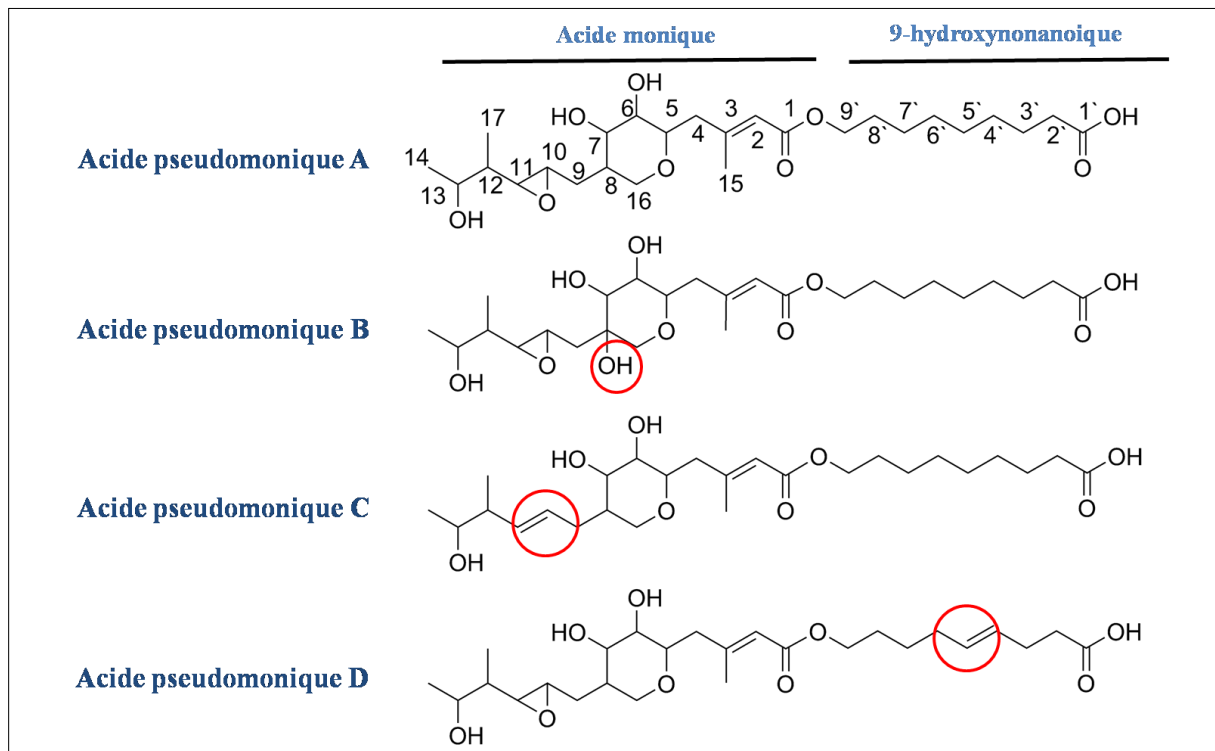
L'acide fusidique agit sur la synthèse protéique en inhibant le facteur d'élongation EF-G. L'acide fusidique empêche la dissociation du complexe formé entre le diphosphate de guanosine, le facteur d'allongement EF-G et le ribosome, inhibant ainsi l'étape de translocation de l'ARNt-peptidyle du site P vers le site A du ribosome (Farrell et al., 2011). L'acide fusidique est bactériostatique mais peut être bactéricide à de fortes concentrations (Fernandes, 2016).

## 3.5. Mupirocine

### 3.5.1. Structure chimique et spectre d'activité

La mupirocine (acide pseudomonique) est un antibiotique est dérivé de la fermentation de *Pseudomonas fluorescens*, produit sous forme de mélange de quatre acides pseudomoniques (A, B, C et D) (Figure 14), avec une structure basique d'un acide monique (un heptacétide)

contenant un cycle pyrane, attaché à l'acide 9-hydroxynonanoïque (une chaîne latérale d'acide gras courte) par une liaison ester (Matthijs et al., 2014). Trois métabolites analogues de l'acide pseudomonique: la mupirocine W (activité antibiotique similaire à l'acide pseudomonique A), H et F (l'activité antibiotique nécessite plus d'études) ont été obtenus par mutagenèse de *P. fluorescens* (Sengupta et al., 2017).



**Figure 14:** Structure chimique de l'acide pseudomonique (A, B, C, et D)

La mupirocine possède une large activité antibactérienne sur les bactéries à Gram positif et certaines bactéries à Gram négatif. De plus, c'est l'antibiotique topique le plus utilisé au monde pour le traitement des infections des tissus mous et de la peau à SARM ou pour décoloniser les patients à risque (porteurs de SARM) (George et al., 2016; Poovelikunnel et al., 2015).

### 3.5.2. Mode d'action

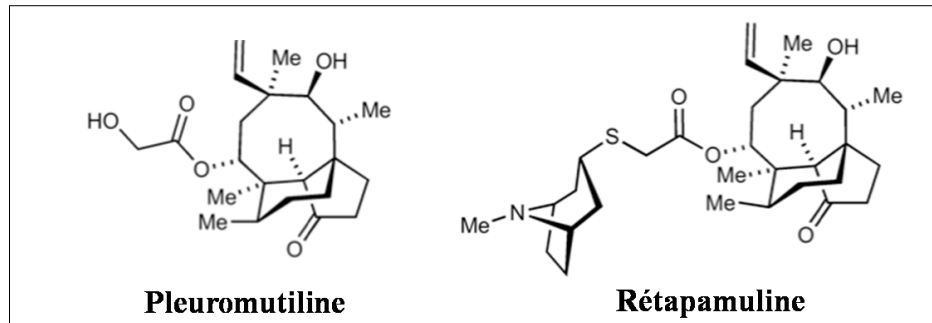
La mupirocine inhibe l'ARN bactérienne et la synthèse des protéines en se liant à l'ARNt-isoleucyl synthetase, qui catalyse la formation d'ARNt-isoleucyl à partir d'isoleucine et d'ARNt. Cela empêche l'incorporation de l'isoleucine dans les chaînes protéiques, conduisant à l'arrêt de la synthèse des protéines. La mupirocine est bactériostatique à faible concentration mais devient bactéricide à des concentrations obtenues localement par administration topique (Tucaliuc et al., 2019).



## 3.6. Rétapamuline

### 3.6.1. Structure chimique et spectre d'activité

La rétapamuline (Figure 15) est un dérivé semi-synthétique de la pleuromutiline, un antibiotique tricyclique naturel, le diterpène (Nagabushan, 2010).



**Figure 15:** Structure chimique de la pleuromutiline et de la rétapamuline

La rétapamuline a été développée comme un antibiotique topique pour la prise en charge de l'impétigo et des lésions cutanées traumatiques secondairement infectées et non compliquées (Yang and Keam, 2008). Les infections cutanées bactériennes causées par les souches de *S. aureus*, de *Streptococcus pyogenes*, et staphylocoques à coagulase négative sont sensibles aux effets bactériostatiques de la rétapamuline (Dubois and Cohen, 2010).

### 3.6.2. Mode d'action

La rétapamuline inhibe la synthèse des protéines bactériennes en se liant au domaine V de l'ARNr 23S de la SU 50S, bloquant ainsi la formation des peptides directement en interférant avec la liaison du substrat (Jones et al., 2006).

## 3.7. Macrolides et kétolides

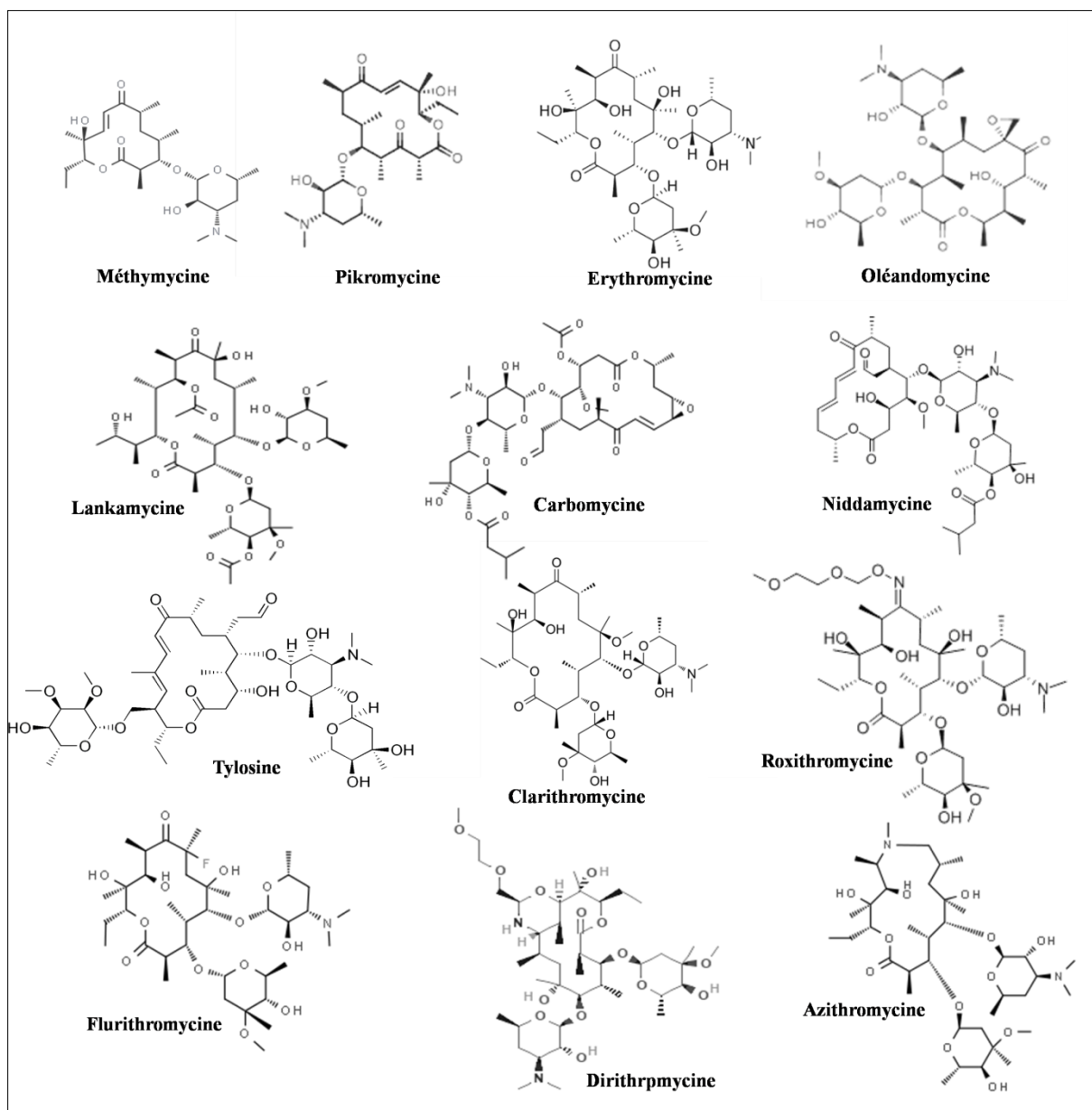
### 3.7.1. Structure chimique et spectre d'activité

Les macrolides sont classés en fonction de la taille du cycle lactone macrocyclique comme étant des macrolides cycliques à 12, 14, 15 ou 16 atomes (Figure 16), substitués par deux sucres (soit un disaccharide ou un monosaccharide), dont l'un comporte une fonction aminée (Dinos, 2017).

La méthymycine est le principal représentant des macrolides à 12 atomes, avec seulement quelques autres composés dans cette classe (Hansen et al., 2013). L'erythromycine est le membre le plus connu du groupe des 14 atomes, la roxithromycine, la clarithromycine, et la dirithromycine sont également des membres importants de ce groupe (macrolides de première

génération) (Jelić and Antolović, 2016). L'azithromycine fait partie de la sous-classe des azalides et contient un cycle à 15 atomes, avec une fonction amine supplémentaire est insérée dans le cycle lactone (Mutak, 2007). Le dernier groupe comprend les macrolides à 16 atomes, les membres les plus importants étant la tylosine, la spiramycine, la carbomycine et la niddamycine (macrolides de deuxième génération) (Arsic et al., 2018).

La dernière génération de macrolides, les kétolides, sont des dérivés semi-synthétiques à 14 atomes de l'érythromycine A, caractérisés par plusieurs différences structurelles par rapport aux macrolides semi-synthétiques. Le remplacement du sucre L-cladinose neutre en position C3 dans l'érythromycine par un groupe fonctionnel 3-céto a désigné le nom de cet antibiotique. Les kétolides possèdent une meilleure stabilité à l'acide et une lipophilicité plus élevée, par rapport aux macrolides à 14 atomes. Le seul kétolide actuellement sur le marché est la télithromycine (Zeitlinger et al., 2009).



**Figure 16:** Structures chimiques des macrolides. Première génération: 12 atomes (méthymicine), 14 atomes (pikromycine, érythromycine, oléandomycine et lankamycine) et 16 atomes (carbomycine, niddamycine et tylosine), tous des produits naturels. Deuxième génération: 14 atomes (clarithromycine, roxithromycine, flurithromycine et dirithromycine) et 15 atomes (azithromycine).

Les macrolides appartiennent à l'une des familles d'antibiotiques les plus couramment utilisées en clinique pour traiter les infections causées par des bactéries à Gram positif telles que *S. aureus*, *S. pneumoniae* et *S. pyogenes* (Gaynor and Mankin, 2003).

### 3.7.2. Mode d'action

Les macrolides et les kétolides agissent en inhibant la synthèse des protéines dans la SU 50S des ribosomes bactériens. Les macrolides et les kétolides peuvent empêcher l'assemblage de plusieurs protéines ribosomales et de deux molécules d'ARN ribosomal (ARNr) (5S et 23S) en SU 50S fonctionnelles, entraînant une dégradation nucléolytique de SU précurseurs inopérables (Ban et al., 2000). Plus important encore, les macrolides se lient de manière réversible au centre de la peptidyl transférase, situé à la surface 50S, provoquant de multiples altérations des fonctions de la SU 50S. Tandis que les macrolides se lient uniquement au domaine V de l'ARNr 23S, les kétolides se lient également au domaine II de l'ARNr 23S en raison de l'extension de leur carbamate et sont donc ainsi liés doublement à leur cible (Zeitlinger et al., 2009).

On pense classiquement que les macrolides bloquent la formation de la liaison peptidique ou la translocation de ARNt-peptidyl du site A au site P. Cependant, des conséquences supplémentaires de leur liaison avec les ribosomes ont été rapportées. Il a été proposé qu'ils puissent également favoriser la dissociation prématurée de l'ARNt-peptidyl du ribosome pendant le processus d'élongation, conduisant à la synthèse de peptides incomplets (Kannan et al., 2014; Vázquez-Laslop and Mankin, 2018). Les macrolides sont essentiellement des antibiotiques bactériostatiques, sauf à des concentrations élevées (Loree and Lappin, 2020).

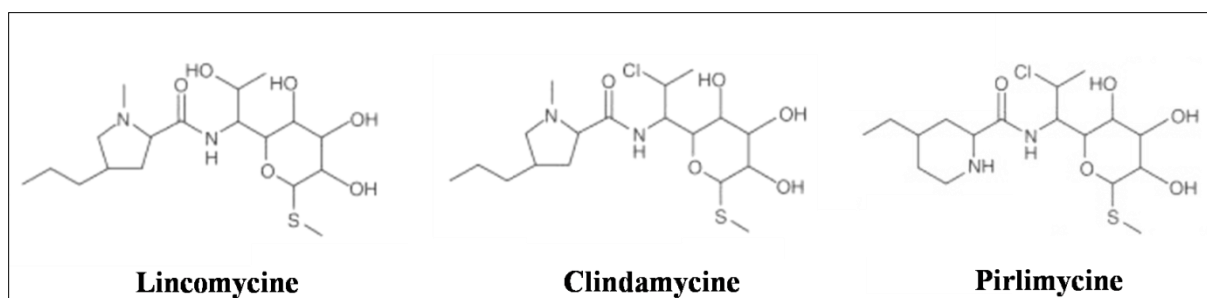
## 3.8. Lincosamides

### 3.8.1. Structure chimique et spectre d'activité

La lincomycine se compose d'un acide aminé inhabituel, le trans-N-méthyl-4-n-L-proline (acide propylhygique) lié par une liaison peptidique avec le sucre 6-amino-6,8-didésoxy-1-thio-D-érythro- $\alpha$ -D-galactopyranoside (méthylthio-lincosamide) ([Figure 17](#)) (Horton et al., 1974; Kagan and Grostic, 1972). Les lincosamides naturels et semi-synthétiques sont les lincomycines A, B, C, D, S, K, les célesticétines A, B, C, D, la desalicytine, la desalicytine D et la N-déméthylcélesticétine; le dérivé semi-synthétique le plus important avec une activité biologique élevée est le dérivé chloré clindamycine (Spížek and Řezanka, 2017).

Comme la lincomycine n'a qu'un spectre d'activité limité, diverses modifications chimiques ont été introduites pour améliorer la pharmacocinétique de la lincomycine et élargir son spectre antibactérien. À partir de la lincomycine, de nombreux dérivés ont été synthétisés et comprennent des esters, soit avec des acides organiques (de l'acétate au stéarate) ou inorganiques (phosphorique, carbonique), soit des dérivés alkylés de la lincomycine (éthers) et des sels de lincomycine avec des acides inorganiques, par exemple des chlorhydrates et

dérivés de l'acide sulfamique (Spížek et al., 2004). Des substituants du groupement hydroxyle en position 7 ont donné naissance à de nombreux dérivés comme la clindamycine (groupement chloré) (Dalacine ®) et la pirlimycine (à usage vétérinaire) active (Figure 17) (Schwarz et al., 2016). Bien que des centaines de dérivés de la lincomycine aient été préparés, y compris ceux produits par synthèse chimique totale, la clindamycine est le seul antibiotique qui a été utilisé avec succès dans la pratique clinique.



**Figure 17 :** Structure chimique de la lincomycine, clindamycine, et de la pirlimycine

Les lincosamides ont un spectre antimicrobien étroit puisque ces antibiotiques sont actifs contre les bactéries aérobies à Gram positif (sauf *E. faecalis* naturellement résistant) tels que les staphylocoques, les streptocoques des groupes A et B, *S. pneumoniae*, la plupart des bactéries anaérobies (à part *C. difficile*), et *Chlamydia trachomatis*. De plus, la clindamycine montre également une activité contre plusieurs protozoaires, tels que *Plasmodium* spp. et *Toxoplasma* spp. (Dhawan and Thadepalli, 1982; Schwarz et al., 2016). Cependant, la clindamycine montre peu ou pas d'activité contre la plupart des bacilles aérobies à Gram négatif comme *Nocardia* spp., *Mycobacterium* spp., ainsi que *E. faecalis* et *E. faecium* (Giguère, 2013). En pratique, la clindamycine est utilisée de préférence à la lincomycine car mieux absorbée per os et plus active (Spížek et al., 2004).

### 3.8.2. Mode d'action

Alors que la structure chimique des lincosamides est très différente de celle des macrolides et des streptogramines, leur mécanisme d'action est similaire (Tenson et al., 2003). La pénétration des lincosamides dans la bactérie s'effectue probablement par diffusion passive. La diffusion est limitée chez les bactéries à Gram négatif par la présence d'une membrane externe et surtout de pompes d'efflux physiologiques, expliquant la résistance naturelle de ce groupe bactérien. Chez les bactéries à Gram positif sensibles, les lincosamides inhibent la synthèse protéique en se fixant sur la sous-unité du ribosome, la 50S, et en inhibant l'étape d'élongation (inhibition de la peptidyltransférase). Les lincosamides inhibent directement la formation de pont peptidique entre les acides aminés au niveau de la sous-unité

50S du ribosome (Spížek and Rezanka, 2004). Conformément à leur mécanisme d'action, les bactéries développent assez souvent une résistance croisée aux macrolides, lincosamides et streptogramine B (Leclercq, 2002).

## 3.9. Streptogramines

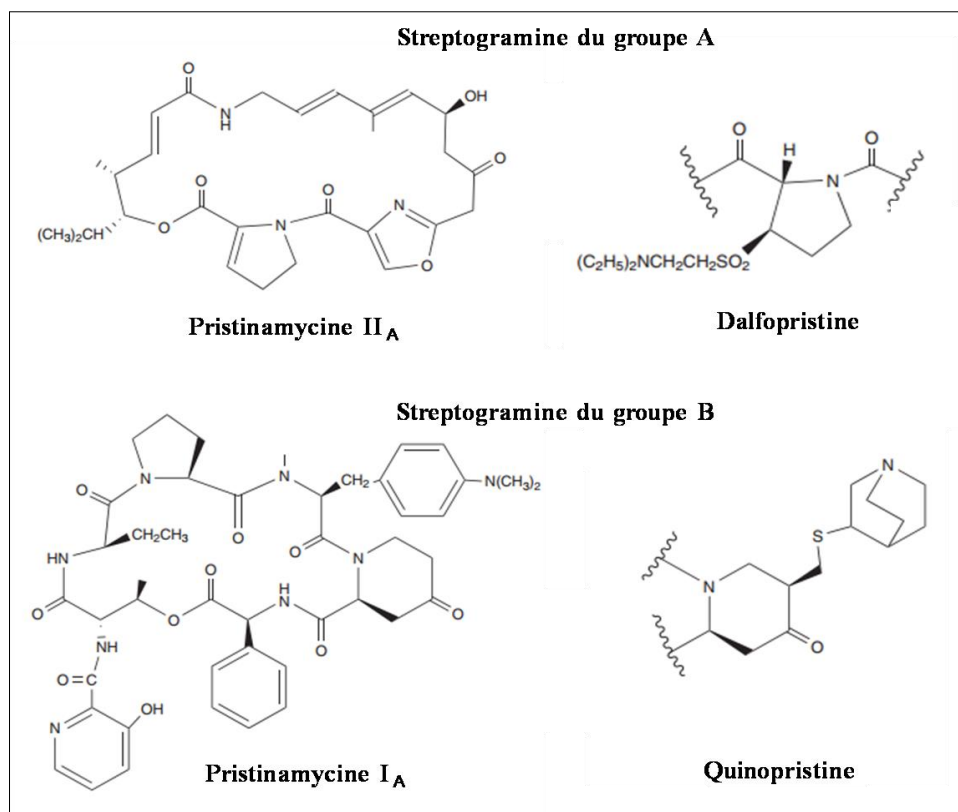
### 3.9.1. Structure chimique et spectre d'activité

Les streptogramines (ou synergistines) sont composés de deux classes chimiquement distinctes de molécules cycliques, à savoir une série structurale de macrocycles polykétide-peptide insaturés (groupe A) et une série de depsipeptides (groupe B) (Figure 18) (Bacque et al., 2005; Lee, 2007). Les membres des groupes A et B contiennent des composants structurellement inhabituels. Individuellement, chaque composant donne un effet bactériostatique dû à l'inhibition temporaire de la synthèse des protéines, cependant, la combinaison des streptogramines de type A et B exerce ainsi une activité bactéricide contre les bactéries telles que les staphylocoques et streptocoques et bactériostatique contre les entérocoques (Bonfiglio and Furneri, 2001).

Deux streptogramines sont commercialisées : la pristinamycine (Pyostacine®) administrable per os et surtout utilisée depuis la fin des années 1960 dans les infections cutanées à staphylocoques et les infections broncho-pulmonaires et la quinupristine-dalfopristine (Synercid®) commercialisée depuis 1999, administrable par voie intraveineuse et utilisable en milieu hospitalier contre les coques à Gram positif multirésistants (Gurk-Turner, 2000).

La pristinamycine est produite naturellement par *Streptomyces pristinaespiralis*. Ce micro-organisme produit plusieurs streptogramines (16 en tout) appartenant à deux groupes de molécules de structure différente, le groupe A et le groupe B. La pristinamycine IA (PI) constitue 90% à 95% des molécules du groupe B produites par la bactérie et la pristinamycine IIA (PII) est le principal composant des molécules du groupe A. En pratique, on considère que la pristinamycine est une association de PI et de PII. Les streptogramines A, dont PII, sont des macrolactones polyinsaturées contenant un noyau oxazole et un fragment diénylamide. Les streptogramines B, dont PI, sont des hexadepsipeptides cycliques avec un fragment caractéristique 3-hydroxypicolinoylexocyclique. Ainsi, la substitution de la pristinamycine IIA par le 2-diéthylaminoéthane thiol a généré l'antibiotique dalfopristine. De même, les méthodes de dérivation de la pristinamycine IA à la position 5 du résidu acide 4-

oxopipicolique ont donné naissance à plusieurs analogues tels que les dérivés alkylthiométhylés qui comprennent la quinupristine (Johnston et al., 2002; Kirst, 2010).



**Figure 18 :** Structure chimique des streptogramines du groupe A et B

### 3.9.2. Mode d'action

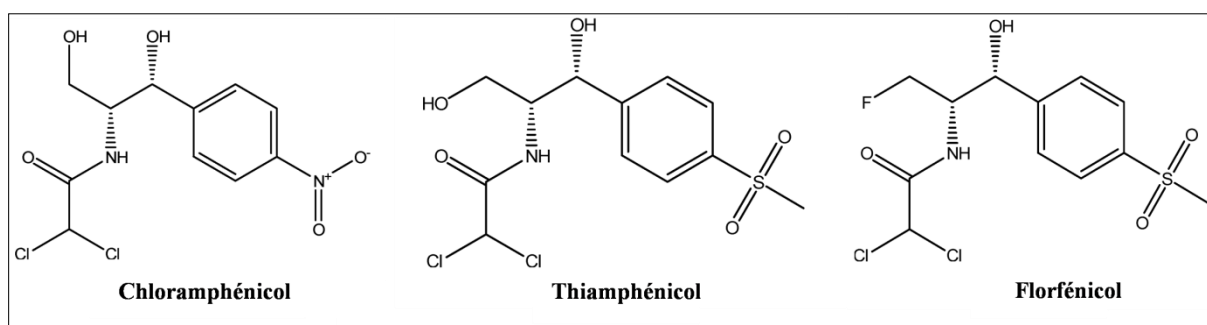
Les streptogramines se lient à la sous-unité 50S du ribosome bactérien mais ils ont un site de fixation différent expliquant la synergie. Ils interfèrent avec la synthèse des protéines par un double mécanisme impliquant l'inhibition de l'incorporation de l'ARNt-aminoacylé dans le ribosome et la traduction de l'ARNm (Ungureanu, 2010). Les streptogramines de type A bloquent la fixation du substrat aux sites donneur et accepteur du centre peptidyl transférase, empêchant ainsi l'événement le plus précoce de l'élongation, qui se produit juste après l'achèvement de l'initiation. D'autre part, les streptogramines de type B empêchent l'extension des chaînes protéiques et provoquent une libération des fils peptidiques incomplets. Par rapport à celui provoqué par les streptogramines de type A, le blocage métabolique induit par les streptogramines de type B est situé à une étape ultérieure de la synthèse protéique, et l'effet inhibiteur sur l'achèvement des chaînes peptidiques en croissance est proportionnel à la longueur du fil (Bonfiglio and Furneri, 2001; Vannuffel and Cocito, 1996).

Les constituants des streptogramines sont très synergiques; Ils présentent une activité bactéricide dose-dépendante en combinaison. En outre, ils augmentent également l'activité des aminoglycosides et des rifamycines (Fair and Tor, 2014).

### 3.10. Phénicolés

#### 3.10.1. Structure chimique et spectre d'activité

Ces antibiotiques sont construits sur un dichloroacétamide portant un groupe phényle diversement substitué (Figure 19). Sa structure relativement simple en fait de lui le premier antibiotique à être obtenu par synthèse chimique (Schwarz et al., 2004). Le thiamphénicol est un dérivé du chloramphénicol, dans lequel le groupe *p*-nitro (-NO<sub>2</sub>) a été remplacé par un groupe sulfométhyle (-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) en position para de la fraction 1-phényle. Le florfénicol est un dérivé fluoré du thiamphénicol dans lequel le groupe hydroxyle en C3 a été remplacé par du fluor (Schwarz et al., 2016).



**Figure 19** : Structure chimique du chloramphénicol, thiamphénicol, et du florfénicol

Le chloramphénicol est bactériostatique mais peut être bactéricide à des concentrations élevées (Dinos et al., 2016). Il concourt à se lier aux ribosomes avec des macrolides et des lincosamides, ce qui rend sa combinaison avec ces antibiotiques inutile (Schlünzen et al., 2001).

Le chloramphénicol était initialement considéré comme un agent antimicrobien prometteur, en raison de son activité contre un large éventail de bactéries à Gram positif et à Gram négatif, aérobies et anaérobies, ainsi que les chlamydiae, mycoplasma, et rickettsiae (Sills and Boenning, 1999). Cependant, des effets indésirables qui comprenaient une anémie aplasique ou le syndrome de Gray chez les nouveau-nés et les nourrissons ont été observés. De plus, une hypersensibilité au chloramphénicol a été observée occasionnellement. Sur la base de ces effets, le chloramphénicol est désormais utilisé en médecine humaine



uniquement pour le traitement d'un petit nombre d'infections potentiellement mortelles ou pour des applications topiques (Balbi, 2004; Schwarz et al., 2004).

Les analogues du chloramphénicol possèdent un spectre antimicrobien similaire, mais avec une activité moindre du thiamphénicol. Le florfénicol n'est pas approuvé pour l'utilisation chez les humains, mais en 2010, le bureau des médicaments vétérinaires de Santé Canadienne a approuvé son utilisation en aquaculture (Pilehvar et al., 2016).

### **3.10.2. Mode d'action**

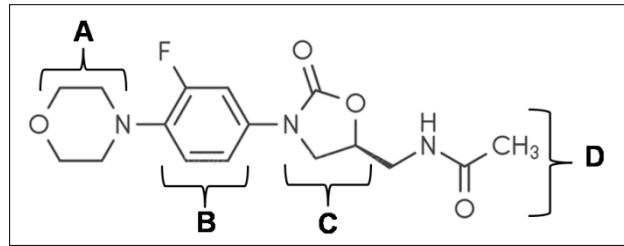
Le chloramphénicol agit principalement en se liant à la sous-unité 50S des ribosomes bactériens. Cependant, il peut également interagir avec des ribosomes mitochondriaux de cellules eucaryotes, ce qui entraîne sa toxicité (Pilehvar et al., 2016).

Le chloramphénicol diffuse à travers la paroi cellulaire bactérienne par un processus dépendant de l'énergie. Son activité antibactérienne est due à une inhibition compétitive pour la liaison de l'ARNt aminoacyl au domaine peptidyl transférase de la sous-unité 50S. Ceci induit un changement de conformation dans le ribosome, ce qui ralentit ou même inhibe l'incorporation de l'ARNt aminoacyl et à son tour la réaction de la transpeptidation. En conséquence, la synthèse des protéines bactériennes est bloquée et empêche la prolifération des cellules bactériennes (Oong and Tadi, 2021).

## **3.11. Oxazolidinones**

### **3.11.1. Structure chimique et spectre d'activité**

Le linézolide est le premier représentant commercialisé d'une nouvelle famille d'antibiotiques purement synthétiques : les oxazolidinones (Figure 20). Le linézolide est une molécule de petite taille (337 Daltons), amphiphile. Sa structure chimique comprend quatre parties : un noyau oxazolidinone (A), un cycle fluorophényle (B), un cycle morphonyle (C), et un groupement acétamidométhyle (D). La configuration 5- (S) du cycle oxazolidinone est essentielle pour l'activité, ce qui est encore amélioré par sa substitution par un groupement fluorophényle et un groupement acétamidométhyle (Renslo, 2010; Shaw and Barbachyn, 2011).



**Figure 20:** Structure chimique du linézolide

Les oxazolidinones montrent une forte activité antimicrobienne uniquement contre les cocci à Gram positif, en raison de l'efflux actif dans la plupart des bactéries à Gram négatif (Bozdogan and Appelbaum, 2004). Les oxazolidinones sont essentiellement bactériostatiques contre les entérocoques et les staphylocoques, mais sont bactéricides contre certaines espèces streptococciques (Douros et al., 2015).

### 3.11.2. Mode d'action

Les oxazolidinones (linézolide, phosphate de tedizolide) inhibent la synthèse des protéines à une étape antérieure par rapport aux autres antibiotiques agissant sur le ribosome. Leur site de liaison est situé à proximité de la peptidyl transférase avec le site A du ribosome bactérien où ils semblent interférer avec le placement de l'ARNt-aminoacyl. Cette interaction empêche la formation du complexe ternaire d'initiation qui associe l'ARNt<sup>met</sup>, l'ARNm et la sous-unité 50S du ribosome, et donc la liaison au ribosome ainsi que la synthèse des liaisons peptidiques et la translocation de l'ARNt<sup>met</sup> dans le site P (Leach et al., 2007; Wilson et al., 2008).

Les oxazolidinones interagissent également avec les ribosomes mitochondriaux pour inhiber la synthèse des protéines (réversible lors de l'élimination du médicament), ce qui est probablement la base de leurs effets indésirables myélosuppresseurs, neurotoxiques et métaboliques (acidose lactique) (Leach et al., 2007). Les oxazolidinones peuvent rentrer en compétition pour se lier à la sous-unité 50S avec d'autres antibiotiques tels que les lincosamides et le chloramphénicol sans être antagonistes (Douros et al., 2015).

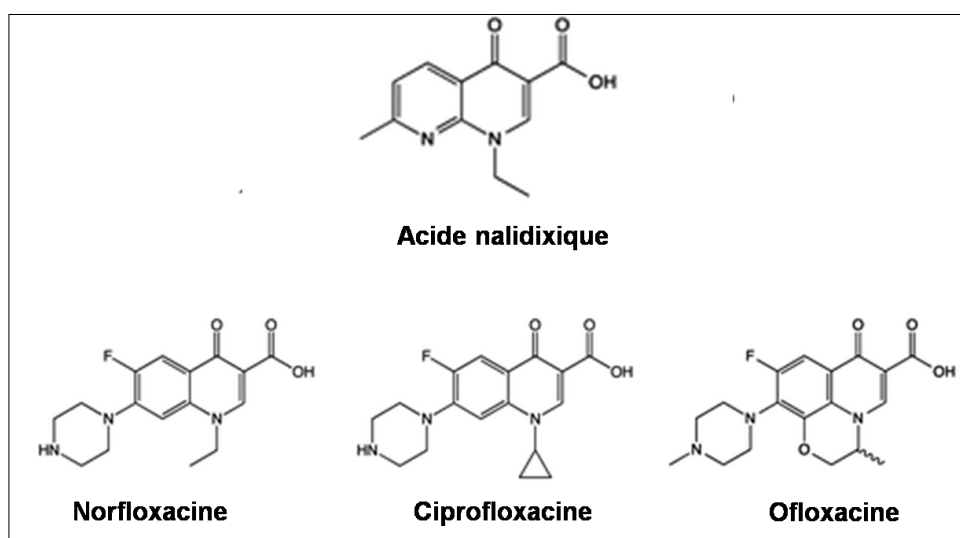
## IV. Les antibiotiques qui affectent les acides nucléiques (ADN/ARN)

### IV.1. Quinolones et Fluoroquinolones

#### IV.1.1. Structure chimique et spectre d'activité

Les fluoroquinolones sont une famille d'antibiotiques synthétiques qui ont une structure chimique commune. Leur structure est basée sur la quinolone, un noyau bicyclique contenant deux atomes d'azote qui est également présent dans les acides nucléiques de l'ADN et de l'ARN (Heeb et al., 2011).

L'acide nalidixique, qui a été découvert en 1962, est considéré comme le premier membre de cette famille d'antibiotiques. Sa structure comprend un noyau quinolone, un groupe carboxylique et un groupe amino. L'introduction d'un atome de fluor dans la molécule a été réalisée en 1983 avec la découverte de l'acide norfloxacinique. Depuis lors, plusieurs autres fluoroquinolones synthétiques ont été développées, chacune avec une structure chimique légèrement différente. Par exemple, la ciprofloxacine et la lévofloxacine ont un groupe cyclopropyle à la position 1 de la quinolone, tandis que la moxifloxacine et la gatifloxacine ont un groupe méthyle en position 8 (Kidwai et al., 1998; Millanao et al., 2021). Malgré leurs différences de structure, toutes les fluoroquinolones partagent certaines caractéristiques communes. Elles ont toutes un atome de fluor attaché à la position 6 de la quinolone, ce qui confère à ces antibiotiques une activité antimicrobienne puissante (Pham et al., 2019) ([Figure 21](#)).



**Figure 21** : Structure chimique de quelques fluoroquinolones

Les fluoroquinolones possèdent une large gamme d'activité contre les bactéries à Gram positif et à Gram négatif (Millanao et al., 2021). Leur spectre d'activité peut varier en fonction du type de la molécule, mais en général, ils sont actifs contre les bactéries suivantes :

- Bactéries Gram positif, telles que *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* et *E. faecalis*.
- Bactéries à Gram négatif, telles que *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., et *Neisseria* spp.
- Certaines bactéries atypiques, telles que *Mycoplasma* spp., *Chlamydia* spp., *Legionella pneumophila* et *Bordetella pertussis*.

#### **IV.1.2. Mode d'action**

Les fluoroquinolones ont un mode d'action spécifique contre les bactéries. Ils agissent en inhibant l'activité de deux enzymes bactériennes essentielles à la réplication de l'ADN : l'ADN gyrase et la topoisomérase IV (Bhatt and Chatterjee, 2022).

L'ADN gyrase est une enzyme qui contrôle la torsion et le superenroulement de l'ADN bactérien. Elle agit en cassant les brins d'ADN et en les tordant pour réduire la tension. Lorsque l'ADN est déroulé pour permettre la réplication ou la transcription, l'ADN gyrase doit relâcher cette tension en cassant et en reformant les brins. Les fluoroquinolones agissent en inhibant l'activité de l'ADN gyrase, ce qui empêche la bactérie de dérouler et de répliquer son ADN, entraînant finalement la mort cellulaire (Bush et al., 2020; Hooper, 1999).

La topoisomérase IV est une enzyme qui coupe et rejoint les brins d'ADN pour séparer les chromosomes bactériens lors de la division cellulaire. Les fluoroquinolones inhibent également l'activité de la topoisomérase IV, ce qui entraîne l'accumulation d'ADN superenroulé et des brisures de brin. Cela entraîne une inhibition de la division cellulaire et finalement la mort de la cellule bactérienne. Les fluoroquinolones ont une affinité élevée pour les enzymes de l'ADN gyrase et de la topoisomérase IV, ce qui leur permet de se lier étroitement aux sites actifs des enzymes. Cette liaison bloque l'activité des enzymes et empêche la réplication et la division de la bactérie (Bush et al., 2020; Hooper and Jacoby, 2016).

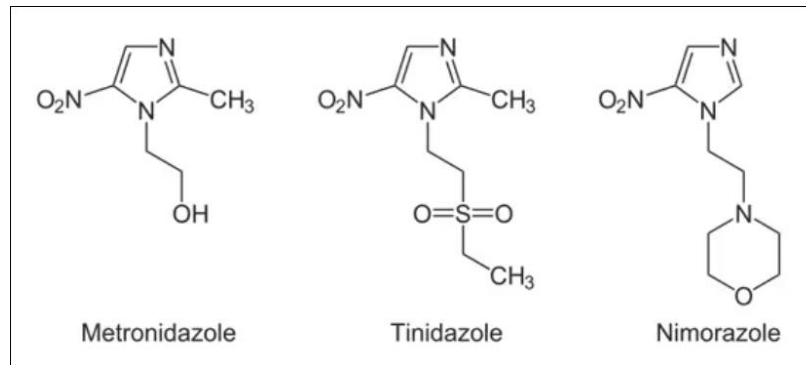
## **IV.2. Nitroimidazoles et nitrofuranes**

### **IV.2.1. Structure chimique et spectre d'activité**

Les nitroimidazoles et les nitrofuranes sont deux classes de composés organiques qui sont utilisés comme antibiotiques pour traiter les infections bactériennes. Ces composés ont une structure chimique commune qui comprend un noyau imidazole ou furane avec un groupe nitro (-NO<sub>2</sub>) attaché (Figure 22) (Rice et al., 2021).

Les nitroimidazoles (métronidazole et le tinidazole) : la structure chimique du métronidazole, par exemple, comprend un noyau imidazole avec un groupe nitro attaché à la position 2 et un groupe méthyl attaché à la position 5. Le tinidazole, quant à lui, diffère du métronidazole par la présence d'un groupe méthyle à la position 2 (Ang et al., 2017).

Les nitrofuranes (nitrofurantoïne et furazolidone) : la structure chimique de la nitrofurantoïne, par exemple, comprend un noyau furane avec un groupe nitro attaché à la position 5 et un groupe amino attaché à la position 3 (Rice et al., 2021).



**Figure 22** : Structure chimique des nitroimidazoles

Les nitroimidazoles ont un spectre d'activité principalement axé sur les bactéries anaérobies, y compris *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *Prevotella* spp. et *Fusobacterium* spp.. Ils ont une activité contre un large éventail de bactéries à Gram positif et à Gram négatif, y compris certaines souches de bactéries résistantes à d'autres antibiotiques (Freeman et al., 1997; Martinez and Caumes, 2001; Spitz et al., 2019).

#### IV.2.2. Mode d'action

Les Nitroimidazoles et Nitrofuranes ont un mode d'action similaire, bien que leurs mécanismes exacts ne soient pas entièrement compris. Ils agissent tous deux en interférant avec le métabolisme énergétique des cellules bactériennes, en perturbant leur cycle de réplication et de division (Rice et al., 2021).

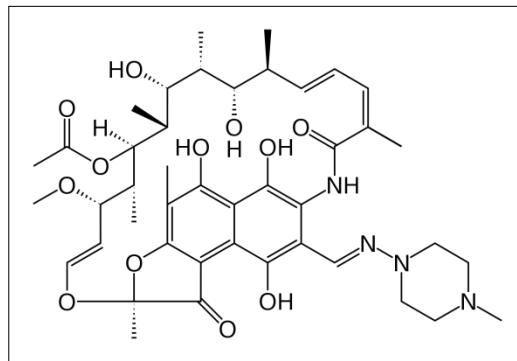
Les Nitroimidazoles sont activés par les enzymes bactériennes présentes dans les cellules anaérobies. Lorsqu'ils sont activés, ils produisent des radicaux libres qui endommagent l'ADN bactérien et inhibent la synthèse de l'ADN et des protéines bactériennes, conduisant finalement à la mort de la cellule bactérienne (Mukherjee and Boshoff, 2011).

Les Nitrofuranes agissent en inhibant plusieurs enzymes bactériennes impliquées dans le métabolisme de l'acide folique, qui est essentiel pour la synthèse de l'ADN. Cela perturbe la croissance et la division des cellules bactériennes, entraînant leur mort (Rice et al., 2021).

### IV.3. Ansamycines et lipiarmycines

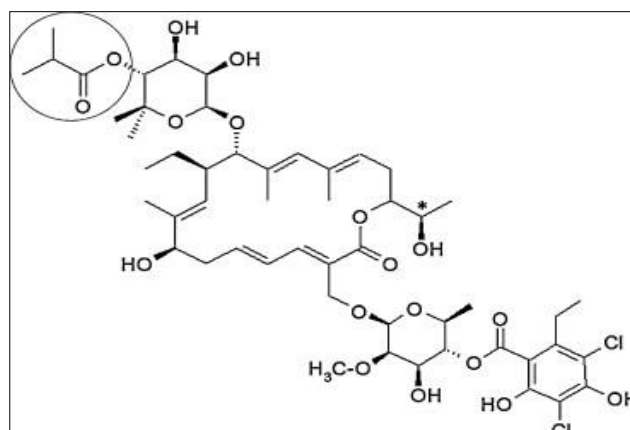
#### IV.3.1. Structure chimique et spectre d'activité

Les Ansamycines sont une famille d'antibiotiques produites par des bactéries du genre *Streptomyces*. Ils comprennent des composés tels que la rifamycine, l'ansamycine et la geldanamycine. La structure chimique des Ansamycines est caractérisée par la présence d'un noyau ansamacrocyclique, qui est un cycle fermé de 20 à 30 atomes. Le noyau ansamacrocyclique est composé d'un squelette carboné linéaire, qui est plié pour former un cycle. Ce cycle est formé par une liaison covalente entre un atome d'oxygène et un atome de carbone de la chaîne carbonée. La présence de cette liaison covalente est une caractéristique distinctive des Ansamycines. Le noyau ansamacrocyclique est généralement substitué par plusieurs groupes fonctionnels, tels que des groupes méthyle, hydroxyle et carbonyle (Figure 23). Ces groupes fonctionnels sont importants pour l'activité biologique des Ansamycines (Wehrli, 1977).



**Figure 23** : Structure chimique de la rifampicine

La structure chimique des lipiarmycines est un cycle macrolactone à 14 ou 16 chaînons avec des substituants latéraux contenant des groupes amine, hydroxyle et méthyle, ainsi qu'un groupe acide carboxylique latéral avec une chaîne latérale ramifiée contenant des groupes fonctionnels tels que des alcènes, des alcynes et des époxydes (Figure 24). Elles comprennent plusieurs molécules, notamment la fidaxomicine (lipiarmycine A3) et la lipiarmycine B4 (Kaufmann et al., 2015; Lin et al., 2018).



**Figure 24 :** Structure chimique de la fidaxomicine

Le spectre d'activité des ansamycines est principalement dirigé contre les bactéries à Gram positif, telles que les staphylocoques, les streptocoques, les bacilles à Gram positif et les mycobactéries. La rifampicine, en particulier, est très active contre les souches de *M. tuberculosis*, le pathogène responsable de la tuberculose (Boyd et al., 2017). Cependant, les ansamycines ont une activité limitée contre les bactéries à Gram négatif en raison de la difficulté qu'ils rencontrent à traverser la membrane externe de ces bactéries. De plus, leur utilisation est limitée en raison de l'apparition rapide de résistance bactérienne lors d'une utilisation prolongée. Les ansamycines sont donc généralement utilisées en combinaison avec d'autres antibiotiques pour optimiser leur efficacité et prévenir le développement de la résistance (Fair and Tor, 2014).

Le spectre d'activité des lipiarmycines est similaire à celui des macrolides, mais ils sont plus actifs contre certaines bactéries à Gram positif. En particulier, les lipiarmycines sont très efficaces contre *C. difficile*, ainsi que contre certaines souches de *S. aureus* résistantes à la méthicilline (SARM) et de *S. pneumoniae* résistantes à la pénicilline (SPRP) (Glaus and Altmann, 2015; Miyatake-Ondozabal et al., 2015; Mullane and Gorbach, 2011).

### IV.3.2. Mode d'action

Les deux types d'antibiotiques ciblent une étape clé de la synthèse des protéines, qui est essentielle pour croissance et leur survie des bactéries.

Les ansamycines agissent en se liant spécifiquement à l'ARN polymérase de l'ADN bactérien, une enzyme essentielle pour la transcription de l'ADN en ARN messager. En se liant à l'ARN polymérase, les ansamycines empêchent l'enzyme de former un complexe de transcription fonctionnel, ce qui arrête la synthèse des protéines bactériennes (Goldstein, 2014).

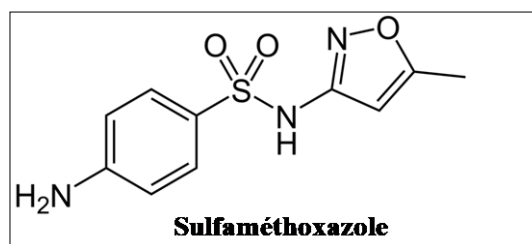
Comme les ansamycines, les lipiarmycines ciblent également l'ARN polymérase bactérienne, mais elles le font d'une manière différente. Les lipiarmycines se lient à une sous-unité spécifique de l'ARN polymérase appelée "sous-unité  $\beta$ ", qui est responsable de la reconnaissance de la séquence de l'ADN et de la formation d'un complexe de transcription fonctionnel. En se liant à la sous-unité  $\beta$ , les lipiarmycines empêchent la formation du complexe de transcription, ce qui arrête la synthèse des protéines bactériennes (Lin et al., 2018; Sergio et al., 1975).

## V. Anti-métabolites (Sulfonamides et Diaminopyrimidines)

### V.1. Sulfonamides

#### V.1.1. Structure chimique et spectre d'activité

Les sulfonamides tels que le sulfaméthoxazole sont dérivés du *p*-amino-benzène-sulfonamide, qui est un analogue structural de l'acide *p*-aminobenzoïque, un facteur de croissance requis par les bactéries pour la synthèse de l'acide folique (Smith and Powell, 2000). Un groupe amino libre en position 4 et un groupe sulfonamide en position 1 sont nécessaires pour une activité antibactérienne (Figure 25). Des cycles hétérocycliques ou aromatiques substituant le sulfonamide améliorent cette activité en modifiant l'absorption et la tolérance gastro-intestinale (Supuran, 2017; Zhao et al., 2019).



**Figure 25 :** Structure chimique du sulfaméthoxazole

Les sulfonamides ont une activité antimicrobienne contre de nombreux types de bactéries à Gram positif et à Gram négatif. Les bactéries à Gram positif, telles que *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* et *S. aureus*, sont particulièrement sensibles aux sulfonamides. Les sulfonamides sont également actifs contre de nombreuses bactéries à Gram négatif, telles que *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* et *H. influenzae*. Cependant, certaines bactéries à Gram négatif, telles que *P. aeruginosa*, sont résistantes aux sulfonamides en raison de leur capacité à utiliser des précurseurs d'acide folique qui ne sont pas affectés par les sulfonamides.



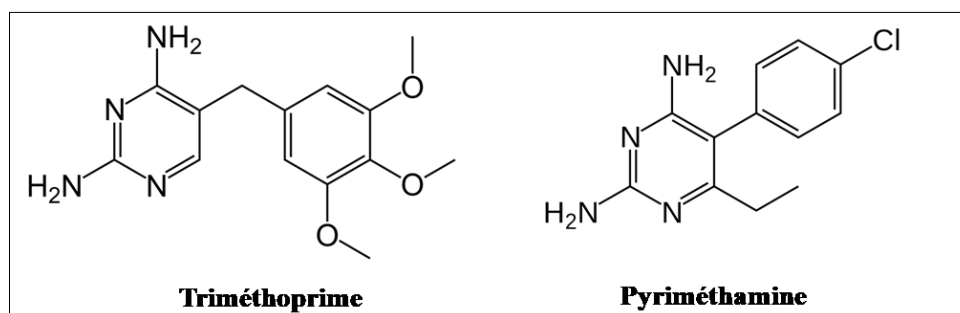
### V.1.2. Mode d'action

Les sulfonamides sont des inhibiteurs compétitifs de l'acide para-aminobenzoïque (PABA), ce qui est essentiel pour la synthèse de l'acide folique chez la plupart des bactéries, certains protozoaires et *Pneumocystis jirovecii* (anciennement *P. carinii*). La cellule eucaryote n'utilise pas le PABA et les sulfonamides n'interfèrent pas avec la synthèse humaine de l'acide folique. Les sulfonamides inhibent la synthèse de l'acide tétrahydrofolique, agissant au niveau de la dihydroptéroate synthétase (DHPS) comme analogues de l'acide *p*-aminobenzoïque, et comme substrats alternatifs pour être incorporer dans la ptéridine (Capasso and Supuran, 2014; Seydel, 1968; Sköld, 2001).

## V.2. Diaminopyrimidines

### V.2.1. Structure chimique et spectre d'activité

Les diaminopyrimidines telles que le triméthoprim et la pyriméthamine sont des pyrimidines substituées à la position 5 par un groupe aromatique (Figure 26), à titre d'exemple, la pyriméthamine possède un substituant éthyle supplémentaire en position 6 (Wróbel et al., 2020).



**Figure 26 :** Structure chimique du triméthoprim et de la pyriméthamine

Les sulfonamides et les diaminopyrimidines partagent toutes deux un large spectre antibactérien, y compris les agents pathogènes courants des voies urinaires (*E. coli* et d'autres membres de la famille des Enterobacteriaceae), les agents pathogènes des voies respiratoires (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* et, en association, *Moraxella catarrhalis*), les agents pathogènes de la peau (*S. aureus*), ainsi que certains agents pathogènes entériques (*E. coli* et *Shigella* spp.) (Huovinen et al., 1995). Récemment, il a été démontré que des dérivés de sulfamides agissent comme agents antimycobactériens (Krátký et al., 2017).

Les combinaisons de sulfamides et de triméthoprim ou de pyriméthamine interfèrent avec deux étapes consécutives de la même chaîne métabolique chez les bactéries. Cela peut conduire à une activité antimicrobienne synergique. Les sulfonamides sont bactériostatiques;

cependant, en combinaison avec les diaminopyrimidines, elles sont bactéricides (Sköld, 2001).

### **V.2.2. Mode d'action**

Les diaminopyrimidines, qui imitent la partie ptéridine de l'acide dihydrofolique, sont des inhibiteurs compétitifs de la dihydrofolate réductase (DHFS) bactérienne. La sélectivité de l'action vers les procaryotes résulte d'interactions plus contraignantes avec les bactéries qu'avec les enzymes eucaryotes correspondantes (Capasso and Supuran, 2014; Sköld, 2001).

## Chapitre 2 : Mécanismes biochimiques de la résistance aux antibiotiques

### 1. Introduction

La résistance bactérienne est étroitement associée à l'utilisation d'agents antimicrobiens dans la pratique clinique. Un traitement prolongé avec des antibiotiques peut entraîner le développement d'une résistance chez les bactéries initialement sensibles aux antibiotiques, mais plus tard, elles peuvent s'adapter progressivement et développer une résistance aux antibiotiques (Varela et al., 2021).

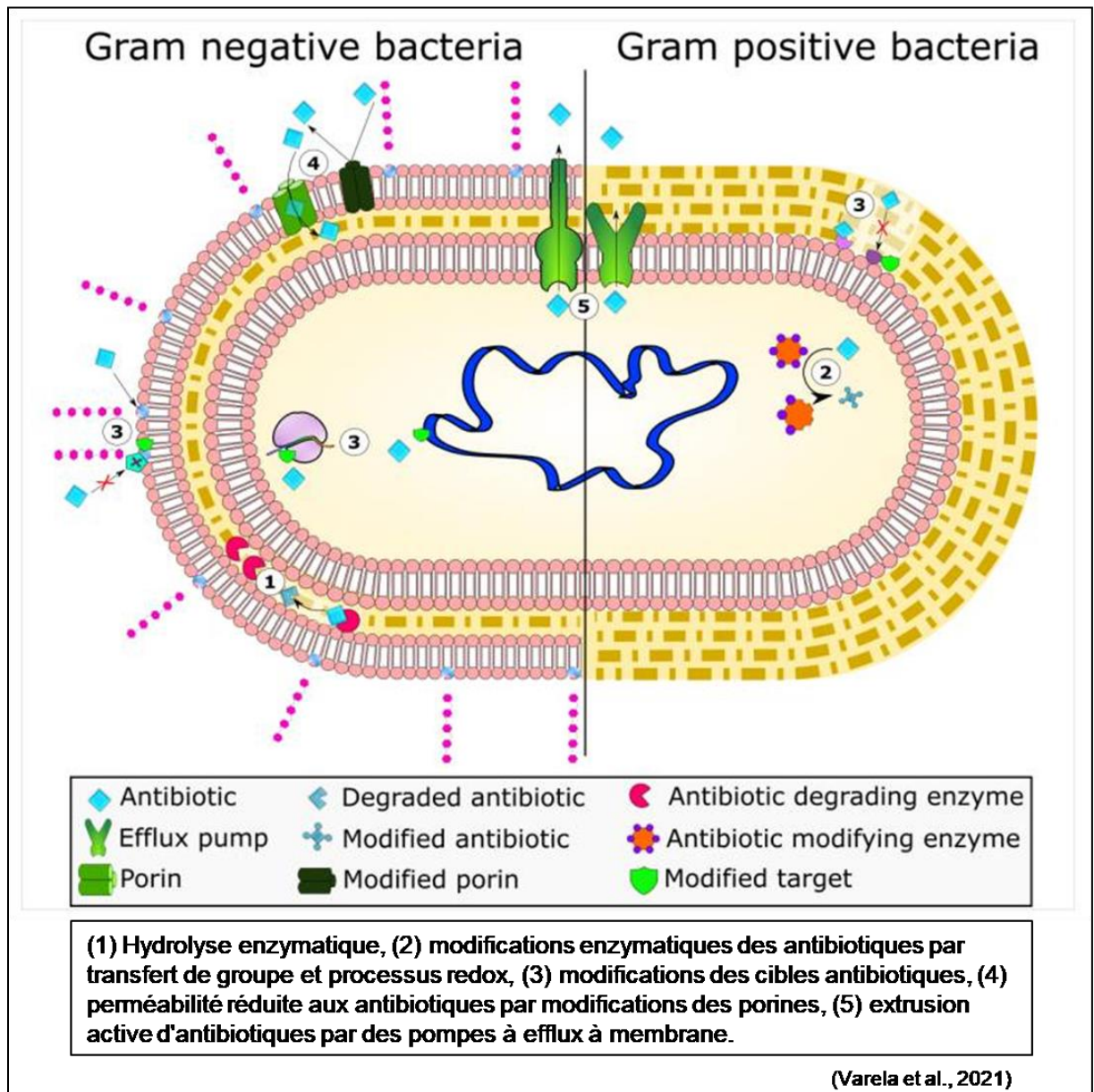
Lorsqu'un antibiotique inhibe les agents pathogènes bactériens, les cellules bactériennes qui y sont sensibles mourront, mais celles qui ont l'insensibilité survivront. L'émergence d'un phénotype de résistance dépend de divers facteurs d'un hôte : degré d'expression de la résistance, capacité de la bactérie à tolérer le mécanisme de résistance, site de colonisation initial et autres facteurs. Quand les déterminants de la résistance se trouvent sur des plasmides ou sur d'autres éléments génétiques mobiles (EGM), ils se propagent rapidement au sein du genre et même dans des genres bactériens non apparentés. Par contre si la résistance est portée par des gènes chromosomiques, la bactérie résistante se propage plus lentement (Giedraitienė et al., 2011; Reygaert, 2018).

Il n'est pas surprenant que les bactéries aient développé des mécanismes sophistiqués de résistance aux antibiotiques pour éviter d'être tuées par ces molécules antimicrobiennes, un processus qui a probablement eu lieu sur des millions d'années d'évolution. Il est à noter que la résistance à une classe d'antimicrobiens peut généralement être obtenue par de multiples mécanismes distincts, et une cellule bactérienne est capable d'utiliser un de ces mécanismes de résistance pour survivre à l'effet d'un antibiotique.

Les mécanismes biochimiques par lesquels les bactéries résistent à l'action inhibitrice des antibiotiques comprennent (Figure 27):

- La présence d'une enzyme qui modifie ou qui hydrolyse l'antibiotique,
- La modification de la cible d'antibiotiques par mutations ou par des mécanismes post-traductionnels qui réduisent la liaison de l'antibiotique à sa cible,
- L'acquisition de voies métaboliques alternatives à celles inhibées par le médicament. Ce mécanisme est appelé *bypass*,
- La réduction de l'accès de l'antibiotique à l'intérieur de la cellule bactérienne, en raison de la perméabilité réduite des enveloppes cellulaires ou par efflux actif,

- La résistance due aux adaptations globales des cellules.



**Figure 27 :** Mécanismes biochimiques de la résistance aux antibiotiques

## 2. Mécanismes biochimiques de la résistance aux antibiotiques

### 2.1.1. Modifications de la molécule d'antibiotiques

L'une des stratégies bactériennes les plus réussies pour faire face à la présence d'antibiotiques consiste à produire des enzymes qui inactivent l'antibiotique en ajoutant des groupements chimiques spécifiques à la molécule antibiotique ou qui détruisent la molécule elle-même, rendant l'antibiotique incapable d'interagir avec sa cible.

### 2.1.2. Altérations chimiques de l'antibiotique

La production d'enzymes capables d'introduire des modifications chimiques dans la molécule antibiotique est un mécanisme bien connu de la résistance aux antibiotiques acquis à la fois chez les bactéries à Gram négatif et à Gram positif. Il est intéressant de noter que la plupart des antibiotiques affectés par ces modifications enzymatiques exercent leur mécanisme d'action en inhibant la synthèse des protéines au niveau du ribosome (Reygaert, 2018; Wilson, 2014). De nombreux types d'enzymes modifiantes ont été décrits et les réactions biochimiques les plus fréquentes qu'elles catalysent comprennent i) l'acétylation (aminoglycosides, chloramphénicol, stréptogramines), ii) la phosphorylation (aminoglycosides, chloramphénicol) et iii) l'adénylation (aminoglycosides, lincosamides) (Urban-Chmiel et al., 2022; Zárate et al., 2018).

- L'inactivation des aminoglycosides par les enzymes modificatrices d'aminoglycosides (AME) appartient à trois classes principales, en fonction du type de modification qui provoque l'inactivation de l'aminoglycoside: les phosphotransférases (APH), les acétyltransférases (AAC) et les nucléotidyltransférases (ANT). Chaque classe comprend plusieurs enzymes qui peuvent différer par le site de modification sur le substrat et par la spécificité du substrat. Souvent, les AME sont en mesure de modifier plusieurs aminoglycosides structurellement apparentés et le spectre de résistance conféré par chaque enzyme dépend de la spécificité du substrat. Cependant, contrairement aux autres AME, le variant AAC(6')-Ib-cr possède à la fois le pouvoir d'acétyler les aminoglycosides et les fluoroquinolones (ciprofloxacine et norfloxacine) (Ramirez and Tolmasky, 2010; Vetting et al., 2008).

- Les Enzymes qui hydrolysent la stréptogramines B (codée par les gènes *vgb(A)* et *vgb(B)*) ou modifient l'antibiotique en ajoutant un groupe acétyle (Acétyltransférases) à la stréptogramines A (codée par les gènes *vat(A)*, *vat(B)* et *vat(C)*) ont été décrits seuls ou en association chez *Enterococcus spp.* et *Staphylococcus spp.*. Lorsqu'ils sont présents simultanément, ils confèrent une résistance à la dalfopriline-quinupriline. Les nucléotidyltransférases de la classe *lnu(A)*, codant pour la 3-lincomycine et la 4-clindamycine O-nucléotidyltransférases, ont été identifiées comme une cause de la résistance isolée aux lincosamides chez les souches staphylococciques (Mlynarczyk-Bonikowska et al., 2022; Roberts et al., 1999; Woodford, 2005). De même, les gènes *lnu(B)* et *lnu(C)* peuvent être responsables de la résistance aux lincosamides chez les isolats de *S. agalactiae* (Achard et al., 2005, p. 36; Arana et al., 2014). Les Macrolides phosphotransférases inactivent les macrolides

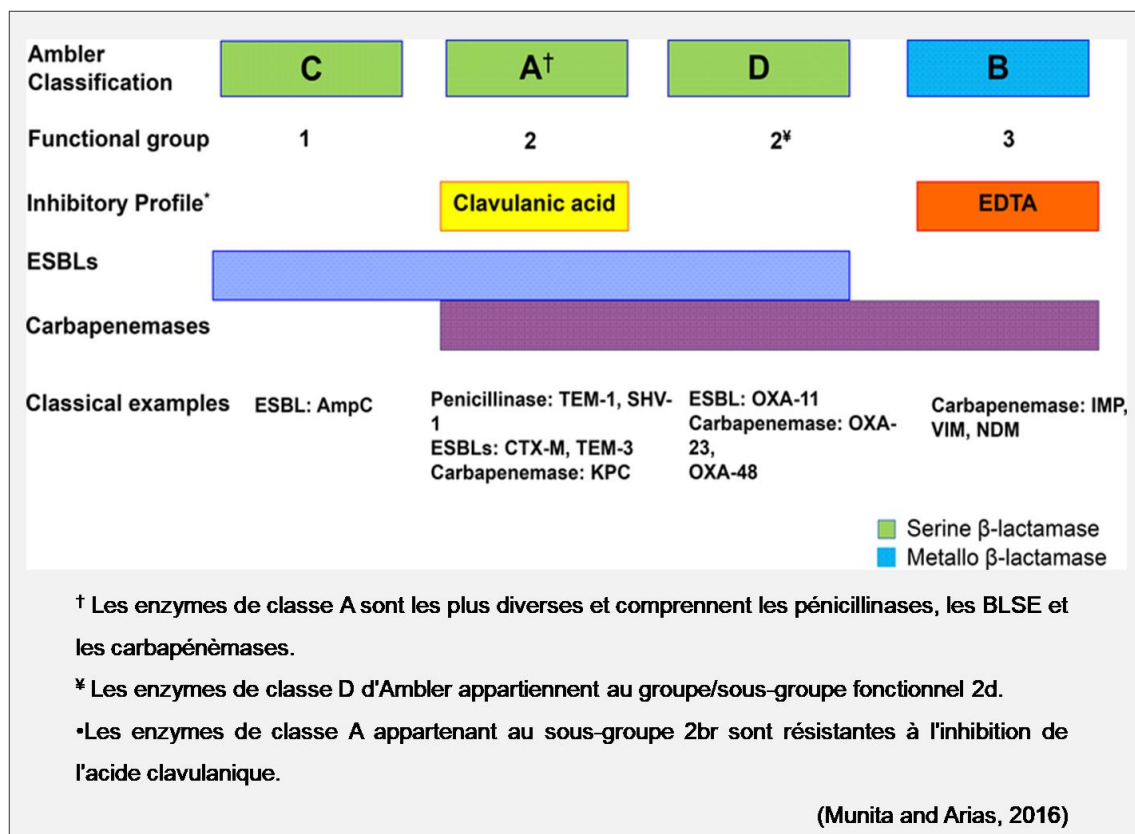
et sont communément retrouvées sur des éléments génétiques mobiles, peuvent être inductible (e.g., *mph(A)*) ou constitutive (e.g., *mph(B)*) (Fyfe et al., 2016).

- La résistance au chloramphénicol est principalement due à l'inactivation de l'antibiotique par des enzymes chloramphénicol acétyltransférases (CAT) qui acétylent l'antibiotique (Biswas et al., 2012; Schwarz et al., 2004).

### 2.1.3. Destruction de la molécule d'antibiotique

Le mécanisme le plus important de résistance bactérienne aux  $\beta$ -lactamines est la production de  $\beta$ -lactamases. Ces enzymes reconnaissent et hydrolysent le cycle  $\beta$ -lactame en clivant la liaison amide de l'antibiotique conduisant à un produit inactif. Ces enzymes, dont le support génétique peut être chromosomique ou plasmidique, sont produites par les bactéries soit naturellement, soit par acquisition de gènes de résistance. Leur expression peut être inductible ou constitutive (Jacoby and Munoz-Price, 2005).

Deux classifications ont été proposées pour regrouper les  $\beta$ -lactamases (Munita and Arias, 2016). Premièrement, la classification d'Ambler repose sur l'identité de séquence d'acides aminés et sépare les  $\beta$ -lactamases en 4 groupes (A, B, C et D) (Hall and Barlow, 2005). D'autre part, la classification de Bush-Jacoby divise les  $\beta$ -lactamases en 4 catégories (chacune avec plusieurs sous-groupes) selon leur fonction biochimique, principalement basée sur la spécificité du substrat (Bush and Jacoby, 2010). Un résumé des  $\beta$ -lactamases les plus importantes et leur classification est présenté ci-dessous (Figure 28) :



**Figure 28** : Les β-lactamases

**a. Les β-lactamases de classe A :** (également appelées pénicillinases). Deux β-lactamases de classe A couramment rencontrées chez les Enterobacteriaceae sont désignées par TEM-1 et SHV-1 (β-lactamases à large spectre). Ce sont des pénicillinases avec peu ou pas d'activité contre les céphalosporines. Leur activité est généralement inhibée par les inhibiteurs de β-lactamases tels que l'acide clavulanique, le sulbactam, le tazobactam, et l'avibactam. D'autre part, les enzymes TEM et SHV ont également montré la capacité d'évoluer par des mutations qui confèrent une résistance aux inhibiteurs de β-lactamases (Suay-García and Pérez-Gracia, 2019).

Les enzymes TEM et SHV sont des progéniteurs de β-lactamases à spectre étendu (BLSE). Les BLSE sont des enzymes qui ont changé de profil de substrat en raison de la substitution d'acides aminés permettant l'hydrolyse de la plupart des céphalosporines. Les BLSE sont résistantes aux pénicillines, aux céphalosporines de troisième génération (ex. ceftazidime, céfotaxime, ceftriaxone), aztréonam, mais sont sensibles aux céphalosporines et aux carbapénèmes et sont inhibées par les inhibiteurs de β-lactamases (Schultsz and Geerlings, 2012). D'autres BLSE de classe A plasmidiques non TEM et non SHV ont également émergé chez les Enterobacteriaceae dont les BLSE de type CTX-M qui ont pris une extension mondiale (en particulier CTX-M-15) (Bevan et al., 2017).

Les  $\beta$ -lactamases de classe A renferment également des enzymes à activité carbapénémase dont les enzymes de type KPC (*K. pneumoniae* carbapenemase) qui sont les plus courantes (Suay-García and Pérez-Gracia, 2019).

**b. Les  $\beta$ -lactamases de classe B :** sont également connues sous le nom de métallo- $\beta$ -lactamases (MBL) en raison du fait qu'elles utilisent un ion métallique (le plus souvent du zinc) comme cofacteur (au lieu d'un résidu sérine) pour l'attaque nucléophile du cycle  $\beta$ -lactame. Ces enzymes sont actives contre toutes les molécules de  $\beta$ -lactamines excepté l'aztréonam. Les MBL sont résistantes aux inhibiteurs classiques de  $\beta$ -lactamases à serine, y compris l'avibactam, et contrairement aux  $\beta$ -lactamases à serine, sont inhibés par l'EDTA. Les enzymes VIM, NDM et IMP sont actuellement les MBL les plus répandues et les plus rencontrées chez les isolats cliniques (Suay-García and Pérez-Gracia, 2019).

**c. Les  $\beta$ -lactamases de classe C :** (également appelées céphalosporinases ou enzymes de type AmpC) sont des  $\beta$ -lactamases chromosomiques naturelles produites par plusieurs bacilles à Gram négatif, y compris *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* et certaines espèces de la famille des Enterobacteriaceae (eg. *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *S. marcescens* et *M. morgani*). La classe C hydrolyse les pénicillines, et de nombreuses céphalosporines (y compris les céphamycines et certaines céphalosporines à spectre élargi, mais généralement pas sur le cefepime), ne sont pas inhibées par l'acide clavulanique, le sulbactam ou le tazobactam, mais sont inhibées par la cloxacilline et l'avibactam (Suay-García and Pérez-Gracia, 2019).

**d. Les  $\beta$ -lactamases de classe D :** (également appelées oxacillinases ou enzymes de type OXA d'après leur hydrolyse efficace de l'oxacilline) sont décrites comme des enzymes naturelles chromosomiques chez plusieurs espèces bactériennes et aussi comme des enzymes plasmidiques. De nombreux variants d'OXA ont été décrits chez les bacilles à Gram négatif, y compris *Acinetobacter spp.* (Par exemple OXA-23, OXA-24 et OXA-58) et des membres de la famille des Enterobacteriaceae (par exemple OXA-48) et qui sont responsables de la résistance acquise aux carbapénèmes chez ces espèces (Suay-García and Pérez-Gracia, 2019). Les enzymes de classe D hydrolysent faiblement les carbapénèmes (faible niveau d'activité hydrolytique pour l'imipénème et le méropénème par rapport à l'ertapénème, qui représente le meilleur substrat pour cette enzyme) mais non actives contre les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération et ne sont pas inhibées par les inhibiteurs classiques (Codjoe and Donkor, 2017).



## 2.2. Diminution de la de la perméabilité

Plusieurs antibiotiques utilisés dans la pratique clinique ont des cibles bactériennes intracellulaires ou, dans le cas de bactéries à Gram négatif, situées dans la membrane cytoplasmique (la membrane interne). Par conséquent, le composé doit pénétrer à travers la membrane externe et / ou cytoplasmique afin d'exercer son effet antimicrobien. Les bactéries ont développé des mécanismes pour empêcher l'antibiotique d'atteindre sa cible intracellulaire ou périplasmique en diminuant l'absorption de la molécule antimicrobienne. Ce mécanisme est particulièrement important chez les bactéries à Gram négatif, limitant l'afflux de substances du milieu extérieur (Kapoor et al., 2017). En fait, la membrane externe joue le rôle de première ligne de défense contre la pénétration de multiples composés toxiques, y compris plusieurs agents antimicrobiens (Paracini et al., 2022). Les molécules hydrophiles telles que les  $\beta$ -lactamines, les tétracyclines et certaines fluoroquinolones sont particulièrement affectées par les changements de perméabilité de la membrane externe car ils utilisent souvent des canaux de diffusion hydrophiles connus sous le nom de porines pour traverser cette barrière. Le principal exemple de l'efficacité de cette barrière naturelle des bactéries à Gram négatif vis-à-vis de la vancomycine par défaut de pénétration à travers la membrane externe. De même, la faible sensibilité naturelle observée chez *Pseudomonas* et *A. baumannii* aux  $\beta$ -lactamines comparée à celle des Enterobacteriaceae peut s'expliquer, au moins en partie, par un nombre réduit et / ou une expression différente des porines (Kapoor et al., 2017; Munita and Arias, 2016; Ude et al., 2021).

Les porines sont les protéines les plus abondantes de la membrane externe des bactéries à Gram négatif et constituent des barrières perméables qui facilitent l'absorption des nutriments et confèrent une protection contre les composés nocifs. Ces canaux hydrophiles agissent comme des tamis moléculaires qui permettent l'exclusion d'entrer des molécules hydrophiles en fonction du diamètre du canal (Fernández and Hancock, 2012). Les bactéries peuvent limiter l'entrée de l'antibiotique via les porines soit par des moyens adaptatifs ou mutationnels. Dans le premier cas, l'expression de la porine peut être modifiée lors de l'exposition aux antibiotiques par des éléments de régulation en réponse à un stress. Dans le second cas, des mutations dans le gène codant pour la porine peuvent entraîner soit une perte ou une modification de la porine, mais aussi des mutations dans la région du promoteur ou des éléments régulateurs peuvent également diminuer les niveaux de porines (Delcour, 2009; Fernández and Hancock, 2012).

Plusieurs types de porines ont été décrits, et ils peuvent être classés en fonction de leur structure (trimérique ou monomère), leur sélectivité et la régulation de leur expression. Parmi les meilleurs exemples caractérisés de l'implication des porines dans la résistance aux antibiotiques, la perte de l'OmpF ou des mutations dans OmpC sont impliquées dans la résistance aux  $\beta$ -lactames chez *E. coli* (Khalifa et al., 2021). Chez *P. aeruginosa*, la perte mutationnelle ou les altérations de la porine OprD2, qui est le canal d'entrée des carbapénèmes, est l'un des mécanismes les plus communs de la résistance acquise à ces antibiotiques (Alekhshun and Levy, 2007). Une altération de certaines porines associée à une surproduction de BLSE ou d'AmpC peut être responsable d'un phénotype de résistance aux carbapénèmes chez les Enterobacteriaceae (Touati and Mairi, 2019).

Les modifications des porines pourraient être obtenues via trois principaux processus, i) un changement dans le type de porines exprimé, ii) une modification du niveau de l'expression de la porine, et iii) une altération de la fonction de la porine. Il est important de noter que les changements de perméabilité à travers l'un de ces mécanismes entraînent fréquemment une faible résistance et sont souvent associés à d'autres mécanismes de résistance, tels que l'augmentation de l'expression des pompes d'efflux (Delcour, 2009; Munita and Arias, 2016).

### 2.3. Efflux actif

Les pompes à efflux bactériennes sont des protéines localisées et intégrées dans la membrane plasmique de la bactérie et dont la fonction est d'extruder un composé toxique hors de la cellule, et peut également entraîner une résistance antimicrobienne. De nombreuses classes de pompes d'efflux ont été caractérisées à la fois chez les bactéries à Gram négatif et à Gram positif (Amaral et al., 2014; Poole, 2007).

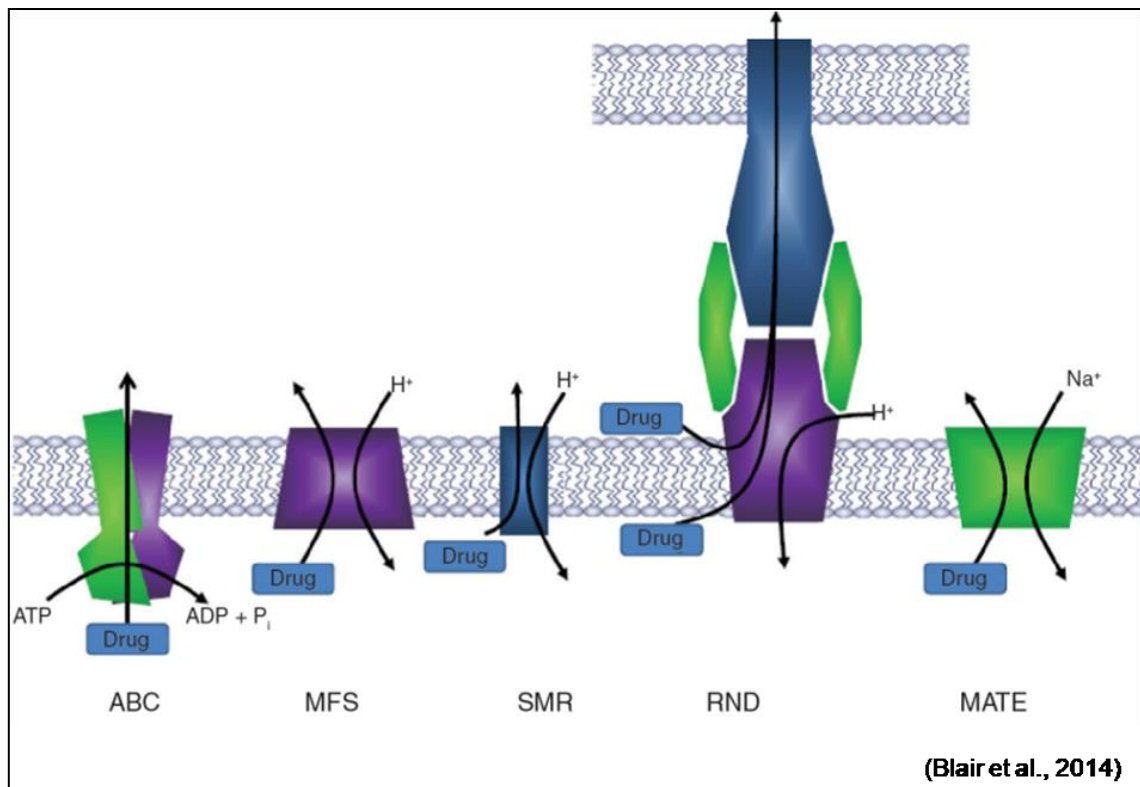
Ces protéines peuvent être spécifiques d'une classe d'antibiotique (SDR pour single *drug resistance*), et conférer une résistance vis-à-vis d'un seul antibiotique particulier tel que les déterminants *tet* pour la tétracycline et les gènes *mef* pour les macrolides chez les pneumocoques. Cependant, ces systèmes peuvent prendre en charge plusieurs classes d'antibiotiques (MDR pour multidrug resistance) (Blair et al., 2014). Les gènes qui codent pour les pompes d'efflux de type SDR sont souvent retrouvés sur des éléments génétiques mobiles (plasmides ou transposons) alors que ceux qui encodent pour les pompes d'efflux de type MDR sont pour la plupart chromosomiques (Cattoir, 2004).

Les pompes d'efflux peuvent aussi être classées selon la source d'énergie nécessaire à leurs changements de conformation lors du transport en transporteurs primaires ou

secondaires (Figure 29). Elles utilisent soit l'énergie fournie par dissipation d'un gradient de protons (PMF, Proton Motive Force) ou d'ions sodium ( $\text{Na}^+$ ) ou encore par hydrolyse d'adénosine triphosphate (ATP). Cinq familles de pompes d'efflux ont été individualisées et comprennent i) la grande superfamille MFS (*major facilitator superfamily*), ii) famille SMR (*small multidrug resistance*), iii) la famille RND (resistance-nodulation-cell division), iv) la famille ABC (ATP-binding cassette), et v) la famille MATE (multidrug and toxic compound extrusion) (Jamshidi et al., 2016).

Chez les bactéries à Gram négatif, les systèmes d'efflux sont souvent des complexes protéiques ternaires (complexe protéique tripartite) avec une pompe transmembranaire, une protéine périplasmique de jonction et une porine de la membrane externe. Alors que chez les bactéries à Gram positif, le système d'efflux n'est constitué que du transporteur (de la pompe) (Cattoir, 2004).

Chez les bactéries à Gram positif, les systèmes d'efflux MFS, tels que NorA ou QacA chez *S. aureus* et PmrA chez *S. pneumoniae* sont principalement responsables de l'efflux MDR (Cattoir, 2004). Chez les bactéries à Gram négatif, le phénotype MDR est largement conféré par des systèmes d'efflux de type RND tels que MexAB-OprM et AcrAB-TolC, contribuant ainsi à la résistance intrinsèque de *P. aeruginosa* et *E. coli* respectivement aux  $\beta$ -lactamines et autres antibiotiques (Blair et al., 2014; Livermore, 2002). Chez *P. aeruginosa*, en particulier, la régulation ascendante des mutations du système d'efflux MexXY de type RND peut être responsable de la résistance acquise à de multiples aminoglycosides (Guénard et al., 2014).



**Figure 29 :** Les différentes classes de pompes à efflux

D'autres pompes à efflux entraînant une résistance aux quinolones qui sont codés par un plasmide ont également été signalés chez les Enterobacteriaceae, à savoir QepA et OqxAB. QepA est une pompe à efflux qui appartient à la grande superfamille des transporteurs MFS et qui peut expulser certaines quinolones, y compris l'acide nalidixique, la ciprofloxacine et la norfloxacine. OqxAB est une pompe d'efflux de type RND qui a été initialement identifiée chez des isolats d'*E. coli* résistant à l'olaquinoxime, un dérivé de quinoxaline utilisé dans l'agriculture et en tant que promoteur de croissance. OqxAB est une pompe à efflux de type MDR qui peut extruder aussi le chloramphénicol et certaines quinolones, y compris l'acide nalidixique et la ciprofloxacine (Bush et al., 2020).

Un autre phénotype important de pertinence clinique médié par le système d'efflux est celui de la résistance aux macrolides chez les cocci à Gram positif. Les gènes *msrA* et *msrB* sont responsables d'un phénotype de résistance de type MS, c'est-à-dire d'une résistance inductible vis-à-vis des macrolides dont le noyau comporte 14 et 15 carbones (C14 et C15) et à la streptogramine B, après induction par l'érythromycine. Le gène *mef* entraîne un phénotype de résistance nommé M, caractérisé par une résistance limitée aux macrolides dont le noyau comporte 14 et 15 carbones (Cetin et al., 2010).

Des pompes d'efflux liées à la résistance à la tétracycline qui sont codées par différents types d'EGM ont également été décrites chez les bactéries à Gram négatif et les bactéries à

Gram positif. Les pompes à efflux Tet (eg : Tet(A),Tet(B), Tet(C), Tet(K),...) confèrent généralement une résistance à la tétracycline mais, à l'exception de Tet(B), pas à la minocycline. La tigecycline n'est pas affectée par les pompes à efflux Tet (Poole, 2005). Les tétracyclines peuvent également être expulsées par certains systèmes naturels d'efflux de type MDR chez les bactéries à Gram négatif telles que *P. mirabilis* et *P. aeruginosa* (Dean et al., 2003, p. 1; Visalli et al., 2003).

- Les systèmes de transport MDR de la famille RND ont été rapportés pour exporter les phénicolés à partir de la cellule bactérienne et comprennent le système AcrAB-TolC chez *E. coli* et MexAB-OprM et MexCD-OprJ chez *P. aeruginosa* (Misra and Bavro, 2009; Poole, 2005). Chez les bactéries à Gram positif, plusieurs transporteurs MDR de la famille MFS, tels que les protéines Blt et Bmr de *Bacillus subtilis* et NorA chez *S. aureus*, ont eu un spectre de substrat qui comprend le chloramphénicol (Ohki and Tateno, 2004; Papkou et al., 2020).

## 2.4. Modification de la cible

Une stratégie commune pour que les bactéries développent une résistance aux antibiotiques est d'éviter l'action de l'antibiotique en interférant avec leur site cible. Pour ce faire, les bactéries ont développé différentes stratégies, y compris la protection de la cible (éviter que l'antibiotique puisse atteindre son site de liaison) et des modifications du site cible qui entraînent une diminution de l'affinité pour la molécule d'antibiotique (Munita and Arias, 2016).

### 2.4.1. Protection de la cible

Bien que certains des déterminants génétiques codant pour les protéines de protection de la cible aient été trouvés dans le chromosome bactérien, la plupart des gènes cliniquement importants impliqués dans ce mécanisme de résistance sont portés par des EGM. Des exemples d'antibiotiques touchés par ce mécanisme comprennent :

- La résistance acquise aux fluoroquinolones par la protection de la topoisomérase (protection de l'ADN bactérien). La protection de la cible est conférée par les protéines Qnr, qui se lient aux cibles de la topoisomérase et les protègent de l'interaction avec les quinolones. Plusieurs types de protéines Qnr codées par un plasmide ont été décrits tels que la protéine QnrA, QnrB, QnrC, QnrD, et QnrS (Aldred et al., 2014).

- La résistance acquise à la tétracycline peut résulter de la production de protéines de protection ribosomale semblables aux facteurs d'élongation EF-G qui interagissent avec le ribosome de sorte que la synthèse des protéines ne soit pas affectée par la présence de

l'antibiotique. Plusieurs déterminants *tet* (eg : *tet(M)* et *tet(O)*) qui confèrent la résistance à la tétracycline par ce mécanisme ont été identifiés (Dönhöfer et al., 2012; Li et al., 2013).

- Mutations des gènes *fusB* et *fusC* qui codent pour la résistance à l'acide fusidique chez les bactéries à Gram positif (Farrell et al., 2011).

#### 2.4.2. Altération du site cible

L'introduction de modifications sur le site cible est l'un des mécanismes les plus communs de résistance aux antibiotiques chez les agents pathogènes bactériens affectant presque toutes les familles d'antibiotiques. Ces changements de cible peuvent consister en i) des mutations ponctuelles dans les gènes codant pour le site cible, ii) des altérations enzymatiques du site de liaison (par exemple, l'addition de groupes méthyle) et / ou iii) le remplacement ou la dérivation (bypass) de la cible initiale. . Comme mentionné, quel que soit le type de changement, l'effet final est toujours le même, une diminution de l'affinité de l'antibiotique pour le site cible (Munita and Arias, 2016).

- Mutations ponctuelles dans les gènes codant pour le site cible :

- L'un des exemples les plus classiques de résistance mutationnelle est le développement de la résistance à la rifampicine (RIF). Ces mutations modifiant les résidus du site de fixation de la rifampicine à l'ARN polymérase qui entraînent une diminution de l'affinité pour la rifampicine. La plupart de ces mutations résistantes sont situées sur le gène *rpoB* de l'ARN polymérase codant la sous-unité  $\beta$  (Goldstein, 2014)..

- Un autre phénotype important de pertinence clinique médié par la modification du site cible est celui de la modification des PLP. Les PLP modifiées ne sont pas toujours acquises par transfert horizontal, mais dans de nombreux cas, elles proviennent d'événements de recombinaison ou de mutation. Par exemple, la PLP1a et la PLP2x de *S. pneumoniae* et la PLP2 de *Neisseria meningitidis* possèdent des structures en mosaïque dérivées de la recombinaison des gènes PLP avec ceux obtenus à partir d'espèces étroitement apparentées (Diawara et al., 2017; Taha et al., 2007). Des PLP de faible affinité sont également rencontrées chez certaines bactéries à Gram négatif telles que la PLP1 d'*Helicobacter pylori*, la PLP2 de *Neisseria gonorrhoeae*, et la PLP3 d'*H. influenzae* (Fenton et al., 2021; Gerrits et al., 2006; Thegerström et al., 2018). D'autre part, les entérocoques possèdent des PLP de faible affinité intrinsèque. Des mutations au niveau de la PLP5 chez *E. faecium* qui peut être responsable de la résistance à l'ampicilline, qui est fréquemment détecté chez cette espèce (Novais et al., 2016).

- Un autre exemple bien caractérisé de résistance mutationnelle implique le mécanisme de résistance aux FQ. Les modifications des topoisomérases par des mutations qui réduisent l'affinité des quinolones à leur site cible. Les mutations associées à la résistance aux quinolones sont regroupées dans des régions appelées *quinolone resistance determining regions* (QRDR). Mutation au niveau du gène *gyrA* de l'ADN gyrase (chez les bactéries à Gram négatif) ou du gène *parE* de la topoisomérase IV (chez les bactéries à Gram positif), parfois au niveau du gène *gyrB* ou *parE* (Aldred et al., 2014; Hooper and Jacoby, 2015).

- Un autre exemple de résistance aux antibiotiques résultant de changements mutationnels est la résistance aux oxazolidinones (linézolide et tédizolide). Ces antibiotiques sont des antibiotiques bactériostatiques synthétiques à large activité Gram positif qui exercent leur mécanisme par une interaction avec le site A des ribosomes bactériens. Une telle interaction inhibe la synthèse des protéines en interférant avec le positionnement de l'aminoacyl-ARNt. Les mécanismes de résistance au linézolide les plus couramment caractérisés comprennent des mutations dans les gènes codant pour le domaine V de l'ARNr 23S et/ou les protéines ribosomiques L3 et L4 (*rplC* et *rplD*, respectivement), et la méthylation de la nucléotide A2503 (*E. coli*) de l'ARNr 23S médiée par l'enzyme Cfr (Meka and Gold, 2004; Mendes et al., 2014).

- Enfin, un autre bon exemple de résistance mutationnelle est la mutation de l'ARNr 23S, plus précisément au niveau des nucléotides A2058 et A2059, qui sont à l'origine de la résistance aux macrolides chez de nombreuses espèces (Fyfe et al., 2016).

- Altérations enzymatiques du site de liaison :

- La méthylation de l'ARNr 16S peut conférer une résistance de haut niveau aux aminoglycosides à large spectre, y compris la gentamicine, la tobramycine et l'amikacine. Plusieurs types d'ARNr 16S méthylases codées par un plasmide ont été rapportés chez les bactéries à Gram négatif, y compris les Enterobacteriaceae et les Gram négatif non-fermentaires. Parmi les gènes qui codent pour les méthylases : *armA*, *npmA*, *rmtA*, *rmtB*, *rmtC* et *rmtD* (Krause et al., 2016; Liroy et al., 2014).

- La méthylation de l'ARNr 23S par des méthylases peut être responsable du phénotype MLSB, qui se définit par une résistance aux macrolides, lincosamides, et à la stréptogramine B. Ce phénotype peut être inductible ou constitutive, ce qui entraîne différents phénotypes. Lorsque l'expression est constitutive, la souche résultante est résistante à tous les macrolides, lincosamides et stréptogramines B. La synergie entre stréptogramine A et B est conservée, mais chez *Staphylococcus* spp. l'activité bactéricide de la combinaison stréptogramines A et B est perdue. Dans le phénotype inductible, l'enzyme n'est exprimée qu'en présence des

macrolides à 14 et 15 atomes et la souche reste sensible aux macrolides à 16 atomes, aux lincosamides et aux stréptogramines (Leclercq, 2002; Roberts, 2008).

- Remplacement ou la dérivation (bypass) de la cible initiale :

Les PLP modifiés sont également une cause majeure de résistance aux  $\beta$ -lactamines, en particulier chez les cocci à Gram positif. Il existe de nombreux exemples de résistance par modification des PLP provenant de plusieurs espèces bactériennes. L'un des exemples les mieux étudiés est la résistance à la méthicilline chez *S. aureus* liée à l'acquisition d'une nouvelle PLP, la PLP2a, qui entraîne une résistance à toutes les  $\beta$ -lactamines sous la dépendance de l'acquisition d'un gène chromosomique (*mecA*) (Reygaert, 2009).

La résistance au triméthoprim et aux sulfamides est causée par une sensibilité et une affinité réduites des enzymes altérées, la dihydroptéroate synthétase (DHPS) et la dihydroptéroate réductase (DHFR), respectivement (Wróbel et al., 2020).

## 2.5. Résistance due aux adaptations globales des cellules

Au fil des années d'évolution, les bactéries ont développé un ensemble de mécanismes sophistiqués pour faire face aux facteurs de stress et aux pressions environnementales afin de survivre dans des environnements hostiles, y compris le corps humain. À l'intérieur d'un hôte particulier, les bactéries sont constamment attaquées par le système immunitaire de l'hôte et, pour s'établir dans des niches biologiques particulières, il est essentiel qu'elles s'adaptent et puissent faire face à ces situations stressantes. Ainsi, les agents pathogènes bactériens ont conçu des mécanismes très complexes pour éviter la perturbation du processus cellulaire pivotant (Reygaert, 2018). Deux exemples cliniquement pertinents de phénotypes de résistance qui sont le résultat d'une réponse globale de l'adaptation cellulaire à l'attaque antibactérienne, qui sont :

- Le développement de la résistance à la daptomycine (DAP) chez les bactéries à Gram positif cliniquement importants tels que *S. aureus*, *Enterococcus* spp. et *Streptococcus* spp.. (Tran et al., 2015). La DAP est structurellement et fonctionnellement liée aux peptides antimicrobiens cationiques (CAMP) produits par le système immunitaire inné. La DAP exerce son effet bactéricide en modifiant l'homéostasie de l'enveloppe cellulaire bactérienne en interagissant avec les phospholipides de la membrane cellulaire. La DAP nécessite la présence de calcium pour se lier à la membrane des bactéries et entraînent une dépolarisation rapide, la perte du potentiel de membrane mène à une inhibition de la synthèse d'ADN et d'ARN et de protéine de la bactérie, ce qui conduit à sa destruction (Taylor and Palmer, 2016).



La DAP est active contre un large éventail de bactéries à Gram positif, y compris la plupart des organismes multirésistants cliniquement pertinents tels que le *S. aureus* résistant à la méthicilline (SARM), les entérocoques résistants à la vancomycine (VRE), le *S. aureus* intermédiaire à la vancomycine (VISA) et *S. pneumoniae* résistant à la pénicilline. Les mutations dans les gènes (ex. *mprF*) modifient la charge de la surface de la membrane cellulaire en positive, inhibant la liaison du calcium et donc de la DAP (Heidary et al., 2018; Stefani et al., 2015).

- Le faible niveau de résistance à la vancomycine chez *S. aureus* ou *S. aureus* intermédiaire à la vancomycine (VISA). Les isolats VISA émergent généralement *in vivo* chez des patients ayant des antécédents d'infection à SARM qui n'ont pas suivi un traitement prolongé à la vancomycine. Le développement du VISA ne se produit pas par acquisition d'ADN étranger (comme on le voit chez le VRSA), mais plutôt le phénotype semble être le résultat de changements génétiques séquentiels et ordonnés qui impliquent généralement des gènes faisant partie des systèmes de régulation contrôlant l'homéostasie de l'enveloppe cellulaire (similaire à celui décrit ci-dessus pour la DAP) (Cox and Wright, 2013; Gardete and Tomasz, 2014).

## Chapitre 3 : Mécanismes génétiques de la résistance aux antibiotiques

### 1. Introduction

Les antibiotiques ont révolutionné notre capacité à lutter contre les infections bactériennes, réduisant considérablement l'impact de ces infections sur la mortalité humaine. La résistance survient lorsque les bactéries évoluent en réponse à l'utilisation de ces antibiotiques (Hershberg, 2017; Ventola, 2015). Pourtant, l'accumulation et la propagation de la résistance aux antibiotiques menacent de limiter notre capacité à utiliser efficacement les antibiotiques. D'un point de vue évolutif, les bactéries utilisent deux stratégies génétiques majeures pour s'adapter à l'action des antibiotiques, i) les mutations dans les gènes chromosomiques, et ii) l'acquisition d'ADN étranger codant pour les déterminants de la résistance par transfert horizontal de gène (HGT) (Davies and Davies, 2010; Munita and Arias, 2016). Les taux de mutation et les taux de HGT varient entre différentes souches bactériennes. En outre, les taux de mutation et de HGT peuvent changer pour une certaine population bactérienne, en fonction de la variation des facteurs environnementaux (Raz and Tannenbaum, 2010; Woods et al., 2020).

La résistance bactérienne aux antibiotiques peut être intrinsèque ou naturelle, ce qui est caractéristique d'une bactérie particulière et dépend de la biologie de la bactérie (*E. coli* possède une résistance naturelle à la vancomycine) et d'une résistance acquise. La résistance acquise résulte (i) de l'acquisition de gènes exogènes par éléments génétiques mobiles, (ii) des mutations dans les gènes chromosomiques, et (iii) d'une combinaison de ces mécanismes (Breijyeh et al., 2020).

### 2. Résistance mutationnelle

Dans de nombreux cas, les changements mutationnels conduisant à une résistance avec un coût biologique pour la cellule bactérienne (c'est-à-dire une diminution de la fitness) et ne sont maintenus que si nécessaire en présence de l'antibiotique. En général, les mutations entraînant une résistance aux antibiotiques altèrent l'action antibiotique par l'un des mécanismes suivants: i) une modification de la cible (diminution de l'affinité pour l'antibiotique), ii) une diminution de la perméabilité à l'antibiotique, iii) hyperexpression des mécanismes d'efflux ou iv) des changements globaux dans des voies métaboliques importantes via la modulation des réseaux de régulation. Ainsi, la résistance acquise due aux changements mutationnels est diversifiée et varie en complexité (Baquero et al., n.d.; Munita

and Arias, 2016). Les mutations menant à la résistance peuvent affecter un seul antibiotique ou une classe d'antibiotiques, ou peuvent même être responsables de l'émergence du phénotype MDR. Ce dernier survient lorsque les mutations affectent les gènes codant pour les pompes à efflux multidrogue ou affectent les systèmes de régulation qui activent de multiples mécanismes de résistance (Martinez and Baquero, 2000; Munita and Arias, 2016).

La fréquence des mutations spontanées liées à la résistance aux antibiotiques est d'environ  $10^{-8}$ – $10^{-9}$ , ce qui signifie qu'une bactérie sur  $10^8$ – $10^9$  développera une résistance par mutation (Zhang and Cheng, 2022). Ces mutations se produisent sous la forme d'erreurs de réplication ou d'une réparation incorrecte de l'ADN endommagé. La résistance aux quinolones chez *E. coli* est causée par des modifications d'au moins sept acides aminés du gène *gyrA* ou trois acides aminés du gène *parC* (Džidić et al., 2008), alors qu'une seule mutation ponctuelle du gène *rpoB* est associée à une résistance complète à la rifampicine (Hughes and Brandis, 2013). Une mutation chromosomique de la dihydroptéroate synthétase (DHPS) entraîne une diminution de l'affinité pour les sulfamides (Arabi et al., 2015). Cependant, lorsque la population bactérienne mute à un rythme très élevé (souches hypermutatrices), ces cellules peuvent augmenter le taux de mutations de 10 à 50 jusqu'à 10 000 fois (Giedraitienė et al., 2011; Mazel and Davies, 1999).

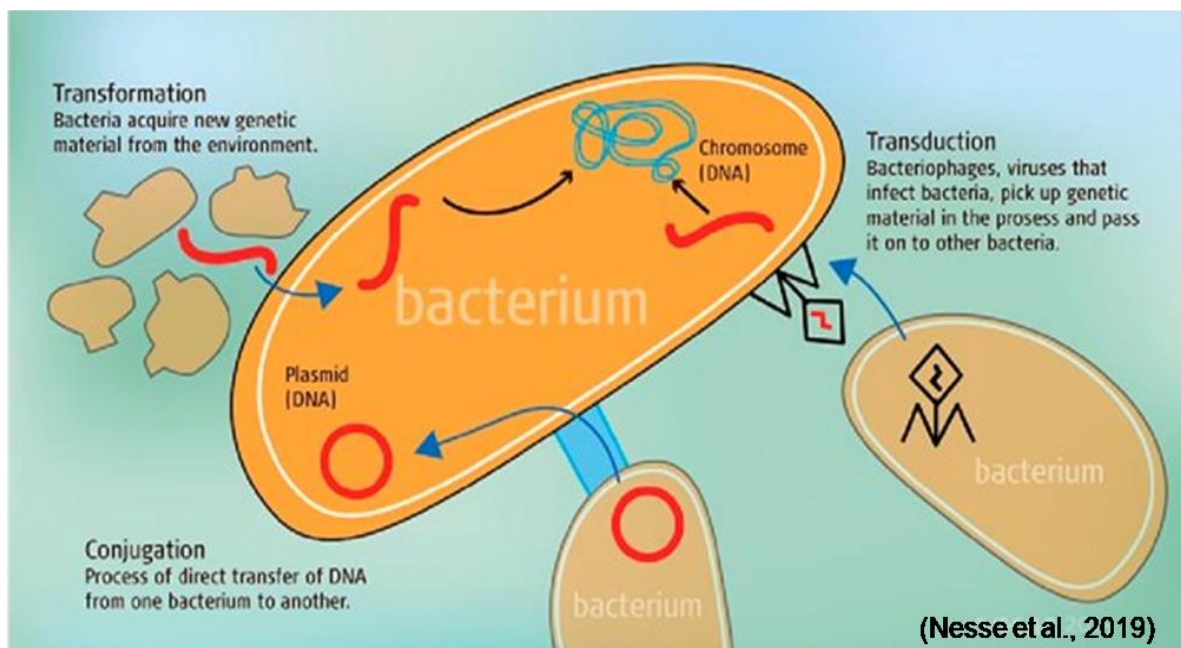
### 3. Acquisition par transfert horizontal

Le transfert horizontal de gènes (HGT) dans l'espèce bactérienne désigne le mouvement de matériel génétique entre des bactéries d'un genre similaire. Le HGT joue un rôle important dans l'évolution, la diversité, la recombinaison et les souches multirésistantes. Les déterminants résistants aux antibiotiques dans les bactéries résistantes sont généralement portés sur des éléments génétiques mobiles (EGM), tels que les plasmides, les transposons (Tn), les intégrons (Int) et les îlots génomiques multirésistants (Akrami et al., 2019). Les mécanismes associés au HGT incluent la modification enzymatique des antibiotiques, la protection des cibles, la résistance par le mécanisme bypass, le remplacement des cibles sensibles et l'acquisition de nouvelles pompes d'efflux (Moghaddam et al., 2015).

L'acquisition de matériel d'ADN étranger par HGT est l'un des facteurs les plus importants de l'évolution bactérienne et il est souvent responsable du développement de la résistance aux antibiotiques. La plupart des antibiotiques utilisés dans la pratique clinique sont (ou dérivent) des produits naturellement présents dans l'environnement (principalement des sols). Les bactéries partageant l'environnement avec ces molécules portent des déterminants génétiques intrinsèques de la résistance et il existe des preuves solides suggérant que ce

"résistosome de l'environnement" est une source prolifique pour l'acquisition de gènes de résistance aux antibiotiques chez des bactéries cliniquement importantes. En outre, cet échange génétique a été impliqué dans la dissémination de la résistance à de nombreux antibiotiques fréquemment utilisés (Munita and Arias, 2016).

Les principaux mécanismes de transfert de gènes de résistance chez une bactérie sont le transfert de plasmides, le transfert par délivrance virale et le transfert d'ADN libre. Les gènes peuvent être transférés de trois manières principales : transduction (*via* des bactériophages et des intégrons), conjugaison (*via* des plasmides et des transposons conjugatifs) et transformation (*via* l'incorporation d'ADN chromosomique, de plasmides dans un chromosome). Ensuite, les gènes sont incorporés dans le chromosome receveur par recombinaison ou transposition et peuvent avoir un ou plusieurs changements dans la séquence du gène (Figure 30) (Moghaddam et al., 2015; Nesse et al., 2019).



**Figure 30** : Les principales voies de transfert des gènes de résistance.

Les plasmides sont des molécules d'ADN circulaires double brin extrachromosomiques capables de répllication autonome dont la taille peut varier d'environ 2 à plusieurs centaines de paires de kilobases, qui codent jusqu'à 10 % du chromosome de la cellule hôte (Tolmasky, 2013). Les plasmides codent pour des gènes qui confèrent une résistance aux principales classes d'antimicrobiens, y compris les  $\beta$ -lactamines, les aminoglycosides, les tétracyclines, le chloramphénicol, les sulfamides, le triméthoprime, les macrolides et les quinolones, aux métaux lourds, et les déterminants de la virulence qui aident une cellule à survivre dans des

environnements contenant des concentrations létales d'antibiotiques. Les plasmides acquièrent des éléments génétiques mobiles (séquences d'insertion et transposons) qui mobilisent les gènes de résistance aux antibiotiques. Les plasmides favorisent le transfert horizontal des déterminants de la résistance entre les bactéries de différentes espèces, genres et règnes, en fonction de leur gamme d'hôtes étroite ou large, des propriétés de conjugaison et de l'efficacité de la conjugaison (Carattoli, 2013).

Les transposons sont un groupe d'éléments génétiques mobiles définis comme une séquence d'ADN. Les transposons peuvent sauter à différents endroits du génome; pour cette raison, ils sont appelés gènes sauteurs. Les transposons peuvent être transférés d'un plasmide à d'autres plasmides ou d'un chromosome d'ADN à un plasmide et vice versa, ce qui provoque la transmission de gènes de résistance aux antibiotiques (Babakhani and Oloomi, 2018). Les transposons sont englobés de petits éléments appelés séquences d'insertion (éléments IS), transposons et bactériophages transposants. Ils ont des séquences répétées terminales qui jouent un rôle dans la recombinaison et reconnaissent une protéine (par exemple, transposase ou recombinase) qui est nécessaire pour insérer ou retirer un transposon de régions spécifiques du génome. Les transposons sont transférés par conjugaison, transformation ou transduction (par exemple, le gène *mecA* du SARM) et se propagent plus rapidement que les gènes dans les chromosomes (Giedraitienė et al., 2011; Partridge et al., 2018).

D'autres éléments, les intégrons, qui sont des séquences d'ADN double brin conservées (3'-CS et 5'-CS) et qui jouent un rôle majeur dans l'adaptation et l'évolution bactériennes. Ces déterminants génétiques sont connus par la présence de trois composants: une intégrase (gène *intI*), *Pc* (un promoteur) et *attI* (un site de recombinaison). Ces éléments sont capables d'acquérir des cassettes de gènes, qui peuvent porter des facteurs de résistance aux antibiotiques, par un mécanisme de recombinaison site-spécifique. Les types les plus courants d'intégrons de résistance sont la classe I (dérivés de Tn402), suivie des classes II et III (Akrami et al., 2019).

## Références bibliographiques

- Achard, A., Villers, C., Pichereau, V., Leclercq, R., 2005. New *lnu(C)* Gene Conferring Resistance to Lincomycin by Nucleotidylation in *Streptococcus agalactiae* UCN36. *Antimicrob Agents Chemother* 49, 2716–2719. <https://doi.org/10.1128/AAC.49.7.2716-2719.2005>
- Akrami, F., Rajabnia, M., Pournajaf, A., 2019. Resistance integrons; A Mini review. *Caspian J Intern Med* 10, 370–376. <https://doi.org/10.22088/cjim.10.4.370>
- al Jalali, V., Zeitlinger, M., 2018. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Telavancin Compared with the Other Glycopeptides. *Clin Pharmacokinet* 57, 797–816. <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0623-4>
- Aldred, K.J., Kerns, R.J., Osheroff, N., 2014. Mechanism of quinolone action and resistance. *Biochemistry* 53, 1565–1574. <https://doi.org/10.1021/bi5000564>
- Alekshun, M.N., Levy, S.B., 2007. Molecular mechanisms of antibacterial multidrug resistance. *Cell* 128, 1037–1050. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.03.004>
- Amaral, L., Martins, A., Spengler, G., Molnar, J., 2014. Efflux pumps of Gram-negative bacteria: what they do, how they do it, with what and how to deal with them. *Frontiers in Pharmacology* 4.
- Ang, C.W., Jarrad, A.M., Cooper, M.A., Blaskovich, M.A.T., 2017. Nitroimidazoles: Molecular Fireworks That Combat a Broad Spectrum of Infectious Diseases. *J Med Chem* 60, 7636–7657. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00143>
- Arabi, H., Pakzad, I., Nasrollahi, A., Hosainzadegan, H., Jalilian, F.A., Taherikalani, M., Samadi, N., Sefidan, A.M., 2015. Sulfonamide Resistance Genes (*sul*) M in Extended Spectrum Beta Lactamase (ESBL) and Non-ESBL Producing *Escherichia coli* Isolated From Iranian Hospitals. *Jundishapur J Microbiol* 8. <https://doi.org/10.5812/jjm.19961v2>
- Arana, D.M., Rojo-Bezares, B., Torres, C., Alós, J.I., 2014. First clinical isolate in Europe of clindamycin-resistant group B *Streptococcus* mediated by the *lnu(B)* gene. *Rev Esp Quimioter* 27, 106–109.
- Arsic, B., Barber, J., Čikoš, A., Mladenovic, M., Stankovic, N., Novak, P., 2018. 16-membered macrolide antibiotics: a review. *Int J Antimicrob Agents* 51, 283–298. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.05.020>
- Asbel, L.E., Levison, M.E., 2000. Cephalosporins, carbapenems, and monobactams. *Infect Dis Clin North Am* 14, 435–447, ix. [https://doi.org/10.1016/s0891-5520\(05\)70256-7](https://doi.org/10.1016/s0891-5520(05)70256-7)

- Ayoub Moubareck, C., 2020. Polymyxins and Bacterial Membranes: A Review of Antibacterial Activity and Mechanisms of Resistance. *Membranes (Basel)* 10, E181. <https://doi.org/10.3390/membranes10080181>
- Babakhani, S., Oloomi, M., 2018. Transposons: the agents of antibiotic resistance in bacteria. *J Basic Microbiol* 58, 905–917. <https://doi.org/10.1002/jobm.201800204>
- Bacque, E., Barriere, J.-C., Berthaud, N., 2005. Recent Progress in the Field of Antibacterial Pristinamycins. *Current Medicinal Chemistry - Anti-Infective Agents* 4, 185–217. <https://doi.org/10.2174/1568012054368128>
- Bagheri, H., Sohrabi, B., Salarian, S., Bagheri, B., 2018. Lipoglycopeptide Antibiotics: Reliable Fighters Against Gram-Positive Pathogens [WWW Document]. *Archives of Clinical Infectious Diseases*. URL <https://sites.kowsarpub.com/archcid/articles/59526.html#abstract> (accessed 12.18.20).
- Balbi, H.J., 2004. Chloramphenicol: a review. *Pediatr Rev* 25, 284–288. <https://doi.org/10.1542/pir.25-8-284>
- Ban, N., Nissen, P., Hansen, J., Moore, P.B., Steitz, T.A., 2000. The complete atomic structure of the large ribosomal subunit at 2.4 Å resolution. *Science* 289, 905–920. <https://doi.org/10.1126/science.289.5481.905>
- Baquero, F., Martínez, J.L., F. Lanza, V., Rodríguez-Beltrán, J., Galán, J.C., San Millán, A., Cantón, R., Coque, T.M., n.d. Evolutionary Pathways and Trajectories in Antibiotic Resistance. *Clin Microbiol Rev* 34, e00050-19. <https://doi.org/10.1128/CMR.00050-19>
- Barker, C.I., Germovsek, E., Sharland, M., 2017. What do I need to know about penicillin antibiotics? *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 102, 44–50. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-309068>
- Batson, S., de Chiara, C., Majce, V., Lloyd, A.J., Gobec, S., Rea, D., Fülöp, V., Thoroughgood, C.W., Simmons, K.J., Dowson, C.G., Fishwick, C.W.G., de Carvalho, L.P.S., Roper, D.I., 2017. Inhibition of D-Ala:D-Ala ligase through a phosphorylated form of the antibiotic D-cycloserine. *Nat Commun* 8. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02118-7>
- Becker, B., Cooper, M.A., 2013. Aminoglycoside antibiotics in the 21st century. *ACS Chem Biol* 8, 105–115. <https://doi.org/10.1021/cb3005116>
- Bevan, E.R., Jones, A.M., Hawkey, P.M., 2017. Global epidemiology of CTX-M  $\beta$ -lactamases: temporal and geographical shifts in genotype. *J Antimicrob Chemother* 72, 2145–2155. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx146>

- Bhatt, S., Chatterjee, S., 2022. Fluoroquinolone antibiotics: Occurrence, mode of action, resistance, environmental detection, and remediation - A comprehensive review. *Environ Pollut* 315, 120440. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2022.120440>
- Bialvaei, A.Z., Samadi Kafil, H., 2015. Colistin, mechanisms and prevalence of resistance. *Curr Med Res Opin* 31, 707–721. <https://doi.org/10.1185/03007995.2015.1018989>
- Biswas, T., Houghton, J.L., Garneau-Tsodikova, S., Tsodikov, O.V., 2012. The structural basis for substrate versatility of chloramphenicol acetyltransferase CATI. *Protein Sci* 21, 520–530. <https://doi.org/10.1002/pro.2036>
- Blair, J.M., Richmond, G.E., Piddock, L.J., 2014. Multidrug efflux pumps in Gram-negative bacteria and their role in antibiotic resistance. *Future Microbiology* 9, 1165–1177. <https://doi.org/10.2217/fmb.14.66>
- Blaskovich, M.A.T., Hansford, K.A., Butler, M.S., Jia, Z., Mark, A.E., Cooper, M.A., 2018. Developments in Glycopeptide Antibiotics. *ACS Infect Dis* 4, 715–735. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.7b00258>
- Bonfiglio, G., Furneri, P.M., 2001. Novel streptogramin antibiotics. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 10, 185–198. <https://doi.org/10.1517/13543784.10.2.185>
- Boyd, R., Ford, N., Padgen, P., Cox, H., 2017. Time to treatment for rifampicin-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 21, 1173–1180. <https://doi.org/10.5588/ijtld.17.0230>
- Bozdogan, B., Appelbaum, P.C., 2004. Oxazolidinones: activity, mode of action, and mechanism of resistance. *Int J Antimicrob Agents* 23, 113–119. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2003.11.003>
- Breijyeh, Z., Jubeh, B., Karaman, R., 2020. Resistance of Gram-Negative Bacteria to Current Antibacterial Agents and Approaches to Resolve It. *Molecules* 25, 1340. <https://doi.org/10.3390/molecules25061340>
- Bush, K., Bradford, P.A., 2016.  $\beta$ -Lactams and  $\beta$ -Lactamase Inhibitors: An Overview. *Cold Spring Harb Perspect Med* 6. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025247>
- Bush, K., Jacoby, G.A., 2010. Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 54, 969–976. <https://doi.org/10.1128/AAC.01009-09>
- Bush, N.G., Diez-Santos, I., Abbott, L.R., Maxwell, A., 2020. Quinolones: Mechanism, Lethality and Their Contributions to Antibiotic Resistance. *Molecules* 25, 5662. <https://doi.org/10.3390/molecules25235662>
- Capasso, C., Supuran, C.T., 2014. Sulfa and trimethoprim-like drugs - antimetabolites acting as carbonic anhydrase, dihydropteroate synthase and dihydrofolate reductase



- inhibitors. *J Enzyme Inhib Med Chem* 29, 379–387.  
<https://doi.org/10.3109/14756366.2013.787422>
- Carattoli, A., 2013. Plasmids and the spread of resistance. *Int J Med Microbiol* 303, 298–304.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2013.02.001>
- Cattoir, V., 2004. [Efflux-mediated antibiotics resistance in bacteria]. *Pathol Biol (Paris)* 52, 607–616. <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2004.09.001>
- Cetin, E.S., Gunes, H., Kaya, S., Aridogan, B.C., Demirci, M., 2010. Distribution of Genes Encoding Resistance to Macrolides, Lincosamides and Streptogramins Among Clinical Staphylococcal Isolates in a Turkish University Hospital. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 43, 524–529.  
[https://doi.org/10.1016/S1684-1182\(10\)60081-3](https://doi.org/10.1016/S1684-1182(10)60081-3)
- Chaudhry, S.B., Veve, M.P., Wagner, J.L., 2019. Cephalosporins: A Focus on Side Chains and  $\beta$ -Lactam Cross-Reactivity. *Pharmacy (Basel)* 7.  
<https://doi.org/10.3390/pharmacy7030103>
- Chopra, I., Hawkey, P.M., Hinton, M., 1992. Tetracyclines, molecular and clinical aspects. *J Antimicrob Chemother* 29, 245–277. <https://doi.org/10.1093/jac/29.3.245>
- Chopra, I., Roberts, M., 2001. Tetracycline Antibiotics: Mode of Action, Applications, Molecular Biology, and Epidemiology of Bacterial Resistance. *Microbiol Mol Biol Rev* 65, 232–260. <https://doi.org/10.1128/MMBR.65.2.232-260.2001>
- Clark, R.B., Pakiz, C.B., Hostetter, M.K., 1990. Synergistic activity of aminoglycoside-beta-lactam combinations against *Pseudomonas aeruginosa* with an unusual aminoglycoside antibiogram. *Med Microbiol Immunol* 179, 77–86.  
<https://doi.org/10.1007/BF00198528>
- Clifton, L.A., Skoda, M.W.A., Le Brun, A.P., Ciesielski, F., Kuzmenko, I., Holt, S.A., Lakey, J.H., 2015. Effect of Divalent Cation Removal on the Structure of Gram-Negative Bacterial Outer Membrane Models. *Langmuir* 31, 404–412.  
<https://doi.org/10.1021/la504407v>
- Codjoe, F.S., Donkor, E.S., 2017. Carbapenem Resistance: A Review. *Med Sci (Basel)* 6, 1.  
<https://doi.org/10.3390/medsci6010001>
- Cosimi, R.A., Beik, N., Kubiak, D.W., Johnson, J.A., 2017. Ceftaroline for Severe Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections: A Systematic Review. *Open Forum Infect Dis* 4, ofx084. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofx084>

- Cox, A.D., Wilkinson, S.G., 1991. Ionizing groups in lipopolysaccharides of *Pseudomonas cepacia* in relation to antibiotic resistance. *Mol Microbiol* 5, 641–646. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.1991.tb00735.x>
- Cox, G., Wright, G.D., 2013. Intrinsic antibiotic resistance: mechanisms, origins, challenges and solutions. *Int J Med Microbiol* 303, 287–292. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2013.02.009>
- Davies, J., Davies, D., 2010. Origins and Evolution of Antibiotic Resistance. *Microbiol Mol Biol Rev* 74, 417–433. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00016-10>
- Dean, C.R., Visalli, M.A., Projan, S.J., Sum, P.-E., Bradford, P.A., 2003. Efflux-mediated resistance to tigecycline (GAR-936) in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *Antimicrob Agents Chemother* 47, 972–978. <https://doi.org/10.1128/AAC.47.3.972-978.2003>
- Delcour, A.H., 2009. Outer Membrane Permeability and Antibiotic Resistance. *Biochim Biophys Acta* 1794, 808–816. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2008.11.005>
- Deris, Z.Z., Swarbrick, J.D., Roberts, K.D., Azad, M.A.K., Akter, J., Horne, A.S., Nation, R.L., Rogers, K.L., Thompson, P.E., Velkov, T., Li, J., 2014. Probing the penetration of antimicrobial polymyxin lipopeptides into gram-negative bacteria. *Bioconjug Chem* 25, 750–760. <https://doi.org/10.1021/bc500094d>
- Desmarais, S.M., De Pedro, M.A., Cava, F., Huang, K.C., 2013. Peptidoglycan at its peaks: how chromatographic analyses can reveal bacterial cell-wall structure and assembly. *Mol Microbiol* 89, 1–13. <https://doi.org/10.1111/mmi.12266>
- Dhawan, V.K., Thadepalli, H., 1982. Clindamycin: A Review of Fifteen Years of Experience. *Reviews of Infectious Diseases* 4, 1133–1153.
- Diawara, I., Barguigua, A., Katfy, K., Nayme, K., Belabbes, H., Timinouni, M., Zerouali, K., Elmdaghri, N., 2017. Molecular characterization of penicillin non-susceptible *Streptococcus pneumoniae* isolated before and after pneumococcal conjugate vaccine implementation in Casablanca, Morocco. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 16, 23. <https://doi.org/10.1186/s12941-017-0200-6>
- Dik, D.A., Fisher, J.F., Mobashery, S., 2018. Cell-Wall Recycling of the Gram-Negative Bacteria and the Nexus to Antibiotic Resistance. *Chem Rev* 118, 5952–5984. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00277>
- Dinos, G.P., 2017. The macrolide antibiotic renaissance. *Br J Pharmacol* 174, 2967–2983. <https://doi.org/10.1111/bph.13936>
- Dinos, G.P., Athanassopoulos, C.M., Missiri, D.A., Giannopoulou, P.C., Vlachogiannis, I.A., Papadopoulos, G.E., Papaioannou, D., Kalpaxis, D.L., 2016. Chloramphenicol

- Derivatives as Antibacterial and Anticancer Agents: Historic Problems and Current Solutions. *Antibiotics (Basel)* 5, 20. <https://doi.org/10.3390/antibiotics5020020>
- Dobie, D., Gray, J., 2004. Fusidic acid resistance in *Staphylococcus aureus*. *Arch Dis Child* 89, 74–77. <https://doi.org/10.1136/adc.2003.019695>
- Doi, Y., 2019. Treatment Options for Carbapenem-resistant Gram-negative Bacterial Infections. *Clin Infect Dis* 69, S565–S575. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz830>
- Dönhöfer, A., Franckenberg, S., Wickles, S., Berninghausen, O., Beckmann, R., Wilson, D.N., 2012. Structural basis for TetM-mediated tetracycline resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109, 16900–16905. <https://doi.org/10.1073/pnas.1208037109>
- Douros, A., Grabowski, K., Stahlmann, R., 2015. Drug-drug interactions and safety of linezolid, tedizolid, and other oxazolidinones. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 11, 1849–1859. <https://doi.org/10.1517/17425255.2015.1098617>
- Dubois, E.A., Cohen, A.F., 2010. Retapamulin. *Br J Clin Pharmacol* 69, 2–3. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2009.03505.x>
- Džidić, S., Šušković, J., Kos, B., 2008. Antibiotic resistance mechanisms in bacteria: Biochemical and genetic aspects. *Food Technology and Biotechnology* 46, 11–21.
- El-Gamal, M.I., Brahim, I., Hisham, N., Aladdin, R., Mohammed, H., Bahaeldin, A., 2017. Recent updates of carbapenem antibiotics. *Eur J Med Chem* 131, 185–195. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.03.022>
- Enoch, D.A., Bygott, J.M., Daly, M.-L., Karas, J.A., 2007. Daptomycin. *J Infect* 55, 205–213. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2007.05.180>
- Ermertcan, S., Hoşgör, M., Tünger, O., Coşar, G., 2001. Investigation of synergism of meropenem and ciprofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* strains isolated from intensive care unit infections. *Scand J Infect Dis* 33, 818–821. <https://doi.org/10.1080/00365540110027222>
- Evans, M.E., Feola, D.J., Rapp, R.P., 1999. Polymyxin B sulfate and colistin: old antibiotics for emerging multiresistant gram-negative bacteria. *Ann Pharmacother* 33, 960–967. <https://doi.org/10.1345/aph.18426>
- Fair, R.J., Tor, Y., 2014. Antibiotics and Bacterial Resistance in the 21st Century. *Perspect Medicin Chem* 6, 25–64. <https://doi.org/10.4137/PMC.S14459>
- Falagas, M.E., Kasiakou, S.K., 2005. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis* 40, 1333–1341. <https://doi.org/10.1086/429323>

- Falagas, M.E., Vouloumanou, E.K., Samonis, G., Vardakas, K.Z., 2016. Fosfomycin. *Clinical Microbiology Reviews* 29, 321–347. <https://doi.org/10.1128/CMR.00068-15>
- Farrell, D.J., Castanheira, M., Chopra, I., 2011. Characterization of global patterns and the genetics of fusidic acid resistance. *Clin Infect Dis* 52 Suppl 7, S487-492. <https://doi.org/10.1093/cid/cir164>
- Feldman, M.B., Terry, D.S., Altman, R.B., Blanchard, S.C., 2010. Aminoglycoside activity observed on single pre-translocation ribosome complexes. *Nature Chemical Biology* 6, 54–62. <https://doi.org/10.1038/nchembio.274>
- Fenton, B.A., Tomberg, J., Sciandra, C.A., Nicholas, R.A., Davies, C., Zhou, P., 2021. Mutations in PBP2 from ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* alter the dynamics of the  $\beta$ 3- $\beta$ 4 loop to favor a low-affinity drug-binding state. *J Biol Chem* 297, 101188. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.101188>
- Fenton, C., Keating, G.M., Curran, M.P., 2004. Daptomycin. *Drugs* 64, 445–455; discussion 457-458. <https://doi.org/10.2165/00003495-200464040-00009>
- Fernandes, P., 2016. Fusidic Acid: A Bacterial Elongation Factor Inhibitor for the Oral Treatment of Acute and Chronic Staphylococcal Infections. *Cold Spring Harb Perspect Med* 6. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025437>
- Fernández, L., Hancock, R.E.W., 2012. Adaptive and Mutational Resistance: Role of Porins and Efflux Pumps in Drug Resistance. *Clin Microbiol Rev* 25, 661–681. <https://doi.org/10.1128/CMR.00043-12>
- Freeman, C.D., Klutman, N.E., Lamp, K.C., 1997. Metronidazole. A therapeutic review and update. *Drugs* 54, 679–708. <https://doi.org/10.2165/00003495-199754050-00003>
- French, G.L., 2008. A review of tigecycline. *J Chemother* 20 Suppl 1, 3–11. <https://doi.org/10.1179/joc.2008.20.Supplement-1.3>
- Fyfe, C., Grossman, T.H., Kerstein, K., Sutcliffe, J., 2016. Resistance to Macrolide Antibiotics in Public Health Pathogens. *Cold Spring Harb Perspect Med* 6, a025395. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025395>
- Gan, B.H., Gaynord, J., Rowe, S.M., Deingruber, T., Spring, D.R., 2021. The multifaceted nature of antimicrobial peptides: current synthetic chemistry approaches and future directions. *Chem Soc Rev* 50, 7820–7880. <https://doi.org/10.1039/d0cs00729c>
- Gardete, S., Tomasz, A., 2014. Mechanisms of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Clin Invest* 124, 2836–2840. <https://doi.org/10.1172/JCI68834>

- Garneau-Tsodikova, S., Labby, K.J., 2016. Mechanisms of Resistance to Aminoglycoside Antibiotics: Overview and Perspectives. *Medchemcomm* 7, 11–27. <https://doi.org/10.1039/C5MD00344J>
- Gaynor, M., Mankin, A.S., 2003. Macrolide antibiotics: binding site, mechanism of action, resistance. *Curr Top Med Chem* 3, 949–961. <https://doi.org/10.2174/1568026033452159>
- George, S., Leasure, A.R., Horstmanshof, D., 2016. Effectiveness of Decolonization With Chlorhexidine and Mupirocin in Reducing Surgical Site Infections: A Systematic Review. *Dimens Crit Care Nurs* 35, 204–222. <https://doi.org/10.1097/DCC.0000000000000192>
- Georgopapadakou, N.H., Liu, F.Y., 1980. Penicillin-binding proteins in bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* 18, 148–157. <https://doi.org/10.1128/aac.18.1.148>
- Gerrits, M.M., Godoy, A.P.O., Kuipers, E.J., Ribeiro, M.L., Stoof, J., Mendonça, S., van Vliet, A.H.M., Pedrazzoli, J., Kusters, J.G., 2006. Multiple mutations in or adjacent to the conserved penicillin-binding protein motifs of the penicillin-binding protein 1A confer amoxicillin resistance to *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 11, 181–187. <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2006.00398.x>
- Giedraitienė, A., Vitkauskienė, A., Naginienė, R., Pavilonis, A., 2011. Antibiotic resistance mechanisms of clinically important bacteria. *Medicina (Kaunas)* 47, 137–146.
- Giguère, S., 2013. Lincosamides, Pleuromutilins, and Streptogramins, in: *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*. John Wiley & Sons, Ltd, pp. 199–210. <https://doi.org/10.1002/9781118675014.ch12>
- Glaus, F., Altmann, K.-H., 2015. Total synthesis of the tiacumicin B (lipiarmycin A3/fidaxomicin) aglycone. *Angew Chem Int Ed Engl* 54, 1937–1940. <https://doi.org/10.1002/anie.201409510>
- Godtfredsen, W.O., von Daehne, W., Vangedal, S., Marquet, A., Arigoni, D., Melera, A., 1965. The stereochemistry of fusidic acid. *Tetrahedron* 21, 3505–3530. [https://doi.org/10.1016/s0040-4020\(01\)96970-4](https://doi.org/10.1016/s0040-4020(01)96970-4)
- Goldstein, B.P., 2014. Resistance to rifampicin: a review. *J Antibiot (Tokyo)* 67, 625–630. <https://doi.org/10.1038/ja.2014.107>
- Grossman, T.H., 2016. Tetracycline Antibiotics and Resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med* 6, a025387. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025387>
- Guénard, S., Muller, C., Monlezun, L., Benas, P., Broutin, I., Jeannot, K., Plésiat, P., 2014. Multiple Mutations Lead to MexXY-OprM-Dependent Aminoglycoside Resistance in

- Clinical Strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 58, 221–228. <https://doi.org/10.1128/AAC.01252-13>
- Gurk-Turner, C., 2000. Quinupristin/dalfopristin: the first available macrolide-lincosamide-streptogramin antibiotic. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 13, 83–86.
- Gzyl, K.E., Wieden, H.-J., 2017. Tetracycline does not directly inhibit the function of bacterial elongation factor Tu. *PLoS One* 12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178523>
- Haenni, M., Majcherczyk, P.A., Barblan, J.-L., Moreillon, P., 2006. Mutational Analysis of Class A and Class B Penicillin-Binding Proteins in *Streptococcus gordonii*. *Antimicrob Agents Chemother* 50, 4062–4069. <https://doi.org/10.1128/AAC.00677-06>
- Hall, B.G., Barlow, M., 2005. Revised Ambler classification of  $\beta$ -lactamases. *J Antimicrob Chemother* 55, 1050–1051. <https://doi.org/10.1093/jac/dki130>
- Halouska, S., Fenton, R.J., Zinniel, D.K., Marshall, D.D., Barletta, R.G., Powers, R., 2014. Metabolomics Analysis Identifies D-Alanine-D-alanine Ligase as the Primary Lethal Target of D-cycloserine in Mycobacteria. *J Proteome Res* 13, 1065–1076. <https://doi.org/10.1021/pr4010579>
- Hamed, R.B., Gomez-Castellanos, J.R., Henry, L., Ducho, C., McDonough, M.A., Schofield, C.J., 2013. The enzymes of  $\beta$ -lactam biosynthesis. *Nat Prod Rep* 30, 21–107. <https://doi.org/10.1039/c2np20065a>
- Hansen, D.A., Rath, C.M., Eisman, E.B., Narayan, A.R.H., Kittendorf, J.D., Mortison, J.D., Yoon<sup>o</sup>, Y.J., Sherman, D.H., 2013. Biocatalytic Synthesis of Pikromycin, Methymycin, Neomethymycin, Novamethymycin, and Ketomethymycin. *J Am Chem Soc* 135, 11232–11238. <https://doi.org/10.1021/ja404134f>
- Hase, S., Reitschel, E.T., 1977. The chemical structure of the lipid A component of lipopolysaccharides from *Chromobacterium violaceum* NCTC 9694. *Eur J Biochem* 75, 23–34. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1977.tb11500.x>
- Heeb, S., Fletcher, M.P., Chhabra, S.R., Diggle, S.P., Williams, P., Cámara, M., 2011. Quinolones: from antibiotics to autoinducers. *FEMS Microbiol Rev* 35, 247–274. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2010.00247.x>
- Heidary, M., Khosravi, A.D., Khoshnood, S., Nasiri, M.J., Soleimani, S., Goudarzi, M., 2018. Daptomycin. *J Antimicrob Chemother* 73, 1–11. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx349>
- Hershberg, R., 2017. Antibiotic-Independent Adaptive Effects of Antibiotic Resistance Mutations. *Trends Genet* 33, 521–528. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2017.05.003>

- Hooper, D.C., 1999. Mode of action of fluoroquinolones. *Drugs* 58 Suppl 2, 6–10. <https://doi.org/10.2165/00003495-199958002-00002>
- Hooper, D.C., Jacoby, G.A., 2016. Topoisomerase Inhibitors: Fluoroquinolone Mechanisms of Action and Resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med* 6, a025320. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025320>
- Hooper, D.C., Jacoby, G.A., 2015. Mechanisms of drug resistance: quinolone resistance. *Ann N Y Acad Sci* 1354, 12–31. <https://doi.org/10.1111/nyas.12830>
- Horton, D., Wander, J.D., Foltz, R.L., 1974. Chemical-ionization mass spectrometry of lincomycin and clindamycin. *Anal Biochem* 59, 452–461. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(74\)90298-x](https://doi.org/10.1016/0003-2697(74)90298-x)
- Hughes, D., Brandis, G., 2013. Rifampicin Resistance: Fitness Costs and the Significance of Compensatory Evolution. *Antibiotics* 2, 206–216. <https://doi.org/10.3390/antibiotics2020206>
- Humphries, R.M., Pollett, S., Sakoulas, G., 2013. A Current Perspective on Daptomycin for the Clinical Microbiologist. *Clin Microbiol Rev* 26, 759–780. <https://doi.org/10.1128/CMR.00030-13>
- Huovinen, P., Sundström, L., Swedberg, G., Sköld, O., 1995. Trimethoprim and sulfonamide resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 39, 279–289.
- Jacoby, G.A., Munoz-Price, L.S., 2005. The new beta-lactamases. *N Engl J Med* 352, 380–391. <https://doi.org/10.1056/NEJMra041359>
- Jamshidi, S., Sutton, J.M., Rahman, K.M., 2016. An overview of bacterial efflux pumps and computational approaches to study efflux pump inhibitors. *Future Med Chem* 8, 195–210. <https://doi.org/10.4155/fmc.15.173>
- Jana, S., Deb, J.K., 2006. Molecular understanding of aminoglycoside action and resistance. *Appl Microbiol Biotechnol* 70, 140–150. <https://doi.org/10.1007/s00253-005-0279-0>
- Jelić, D., Antolović, R., 2016. From Erythromycin to Azithromycin and New Potential Ribosome-Binding Antimicrobials. *Antibiotics (Basel)* 5. <https://doi.org/10.3390/antibiotics5030029>
- Johnston, N.J., Mukhtar, T.A., Wright, G.D., 2002. Streptogramin antibiotics: mode of action and resistance. *Curr Drug Targets* 3, 335–344. <https://doi.org/10.2174/1389450023347678>
- Jones, R.N., Fritsche, T.R., Sader, H.S., Ross, J.E., 2006. Activity of Retapamulin (SB-275833), a Novel Pleuromutilin, against Selected Resistant Gram-Positive Cocci. *Antimicrob Agents Chemother* 50, 2583–2586. <https://doi.org/10.1128/AAC.01432-05>

- Kagan, F., Grostic, M.F., 1972. Mass spectra of lincomycin, lincomycin analogs and degradation products. *Organic Mass Spectrometry* 6, 1217–1223. <https://doi.org/10.1002/oms.1210061107>
- Kannan, K., Kanabar, P., Schryer, D., Florin, T., Oh, E., Bahroos, N., Tenson, T., Weissman, J.S., Mankin, A.S., 2014. The general mode of translation inhibition by macrolide antibiotics. *Proc Natl Acad Sci U S A* 111, 15958–15963. <https://doi.org/10.1073/pnas.1417334111>
- Kapoor, G., Saigal, S., Elongavan, A., 2017. Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 33, 300–305. [https://doi.org/10.4103/joacp.JOACP\\_349\\_15](https://doi.org/10.4103/joacp.JOACP_349_15)
- Kattan, J.N., Villegas, M.V., Quinn, J.P., 2008. New developments in carbapenems. *Clinical Microbiology and Infection* 14, 1102–1111. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2008.02101.x>
- Kaufmann, E., Hattori, H., Miyatake-Onozabal, H., Gademann, K., 2015. Total Synthesis of the Glycosylated Macrolide Antibiotic Fidaxomicin. *Org Lett* 17, 3514–3517. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b01602>
- Khalifa, S.M., Abd El-Aziz, A.M., Hassan, R., Abdelmegeed, E.S., 2021.  $\beta$ -lactam resistance associated with  $\beta$ -lactamase production and porin alteration in clinical isolates of *E. coli* and *K. pneumoniae*. *PLoS One* 16, e0251594. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251594>
- Kidwai, M., Misra, P., Kumar, R., 1998. The fluorinated quinolones. *Curr Pharm Des* 4, 101–118.
- Kirst, H.A., 2010. New macrolide, lincosaminide and streptogramin B antibiotics. *Expert Opin Ther Pat* 20, 1343–1357. <https://doi.org/10.1517/13543776.2010.505921>
- Krátký, M., Stolaříková, J., Vinšová, J., 2017. Novel Sulfamethoxazole Ureas and Oxalamide as Potential Antimycobacterial Agents. *Molecules* 22, 535. <https://doi.org/10.3390/molecules22040535>
- Krause, K.M., Serio, A.W., Kane, T.R., Connolly, L.E., 2016. Aminoglycosides: An Overview. *Cold Spring Harb Perspect Med* 6. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a027029>
- Leach, K.L., Swaney, S.M., Colca, J.R., McDonald, W.G., Blinn, J.R., Thomasco, L.M., Gadwood, R.C., Shinabarger, D., Xiong, L., Mankin, A.S., 2007. The site of action of oxazolidinone antibiotics in living bacteria and in human mitochondria. *Mol Cell* 26, 393–402. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2007.04.005>



- Leclercq, R., 2002. Mechanisms of Resistance to Macrolides and Lincosamides: Nature of the Resistance Elements and Their Clinical Implications. *Clinical Infectious Diseases* 34, 482–492. <https://doi.org/10.1086/324626>
- Lee, V., 2007. Anti-Gram Positive Agents of Natural Product Origins. <https://doi.org/10.1016/B0-08-045044-X/00222-4>
- Li, W., Atkinson, G.C., Thakor, N.S., Allas, U., Lu, C., Chan, K.-Y., Tenson, T., Schulten, K., Wilson, K.S., Hauryliuk, V., Frank, J., 2013. Mechanism of tetracycline resistance by ribosomal protection protein Tet(O). *Nat Commun* 4, 1477. <https://doi.org/10.1038/ncomms2470>
- Lima, M.R., Ferreira, G.F., Nunes Neto, W.R., Monteiro, J. de M., Santos, Á.R.C., Tavares, P.B., Denadai, Â.M.L., Bomfim, M.R.Q., Dos Santos, V.L., Marques, S.G., de Souza Monteiro, A., 2019. Evaluation of the interaction between polymyxin B and *Pseudomonas aeruginosa* biofilm and planktonic cells: reactive oxygen species induction and zeta potential. *BMC Microbiol* 19, 115. <https://doi.org/10.1186/s12866-019-1485-8>
- Lin, W., Das, K., Degen, D., Mazumder, A., Duchi, D., Wang, D., Ebright, Y.W., Ebright, R.Y., Sineva, E., Gigliotti, M., Srivastava, A., Mandal, S., Jiang, Y., Liu, Y., Yin, R., Zhang, Z., Eng, E.T., Thomas, D., Donadio, S., Zhang, H., Zhang, C., Kapanidis, A.N., Ebright, R.H., 2018. Structural Basis of Transcription Inhibition by Fidaxomicin (Lipiarmycin A3). *Mol Cell* 70, 60-71.e15. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2018.02.026>
- Lioy, V.S., Goussard, S., Guerineau, V., Yoon, E.-J., Courvalin, P., Galimand, M., Grillot-Courvalin, C., 2014. Aminoglycoside resistance 16S rRNA methyltransferases block endogenous methylation, affect translation efficiency and fitness of the host. *RNA* 20, 382–391. <https://doi.org/10.1261/rna.042572.113>
- Livermore, D.M., 2002. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? *Clin Infect Dis* 34, 634–640. <https://doi.org/10.1086/338782>
- Loree, J., Lappin, S.L., 2020. Bacteriostatic Antibiotics, in: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
- Lunde, C.S., Hartouni, S.R., Janc, J.W., Mammen, M., Humphrey, P.P., Benton, B.M., 2009. Telavancin Disrupts the Functional Integrity of the Bacterial Membrane through Targeted Interaction with the Cell Wall Precursor Lipid II. *Antimicrob Agents Chemother* 53, 3375–3383. <https://doi.org/10.1128/AAC.01710-08>

- Marín, M., Gudiol, F., 2003. [beta-Lactam antibiotics]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 21, 42–55. [https://doi.org/10.1016/s0213-005x\(03\)72873-0](https://doi.org/10.1016/s0213-005x(03)72873-0)
- Martinez, J.L., Baquero, F., 2000. Mutation Frequencies and Antibiotic Resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 44, 1771–1777.
- Martinez, V., Caumes, E., 2001. [Metronidazole]. *Ann Dermatol Venereol* 128, 903–909.
- Matthijs, S., Vander Wauven, C., Cornu, B., Ye, L., Cornelis, P., Thomas, C.M., Ongena, M., 2014. Antimicrobial properties of *Pseudomonas* strains producing the antibiotic mupirocin. *Res Microbiol* 165, 695–704. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2014.09.009>
- Mazel, D., Davies, J., 1999. Antibiotic resistance in microbes. *Cell Mol Life Sci* 56, 742–754. <https://doi.org/10.1007/s000180050021>
- Meka, V.G., Gold, H.S., 2004. Antimicrobial resistance to linezolid. *Clin Infect Dis* 39, 1010–1015. <https://doi.org/10.1086/423841>
- Mendes, R.E., Deshpande, L.M., Jones, R.N., 2014. Linezolid update: stable in vitro activity following more than a decade of clinical use and summary of associated resistance mechanisms. *Drug Resist Updat* 17, 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.drup.2014.04.002>
- Michalopoulos, A.S., Livaditis, I.G., Gougoutas, V., 2011. The revival of fosfomycin. *Int J Infect Dis* 15, e732-739. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2011.07.007>
- Millanao, A.R., Mora, A.Y., Villagra, N.A., Bucarey, S.A., Hidalgo, A.A., 2021. Biological Effects of Quinolones: A Family of Broad-Spectrum Antimicrobial Agents. *Molecules* 26, 7153. <https://doi.org/10.3390/molecules26237153>
- Misra, R., Bavro, V.N., 2009. Assembly and transport mechanism of tripartite drug efflux systems. *Biochim Biophys Acta* 1794, 817–825. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2009.02.017>
- Miyatake-Ondoabál, H., Kaufmann, E., Gademann, K., 2015. Total synthesis of the protected aglycon of fidaxomicin (tiacumicin B, lipiarmycin A3). *Angew Chem Int Ed Engl* 54, 1933–1936. <https://doi.org/10.1002/anie.201409464>
- Mlynarczyk-Bonikowska, B., Kowalewski, C., Krolak-Ulinska, A., Marusza, W., 2022. Molecular Mechanisms of Drug Resistance in *Staphylococcus aureus*. *International Journal of Molecular Sciences* 23, 8088. <https://doi.org/10.3390/ijms23158088>
- Moghaddam, M.M., Aghamollaei, H., Kooshki, H., Barjini, K.A., Mirnejad, R., Choopani, A., 2015. The development of antimicrobial peptides as an approach to prevention of antibiotic resistance. *Reviews and Research in Medical Microbiology* 26, 98–110. <https://doi.org/10.1097/MRM.0000000000000032>

- Mukherjee, T., Boshoff, H., 2011. Nitroimidazoles for the treatment of TB: past, present and future. *Future Med Chem* 3, 1427–1454. <https://doi.org/10.4155/fmc.11.90>
- Mullane, K.M., Gorbach, S., 2011. Fidaxomicin: first-in-class macrocyclic antibiotic. *Expert Rev Anti Infect Ther* 9, 767–777. <https://doi.org/10.1586/eri.11.53>
- Munita, J.M., Arias, C.A., 2016. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr* 4. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015>
- Mutak, S., 2007. Azalides from Azithromycin to New Azalide Derivatives. *The Journal of antibiotics* 60, 85–122. <https://doi.org/10.1038/ja.2007.10>
- Nagabushan, H., 2010. Retapamulin: a novel topical antibiotic. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 76, 77–79. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.58693>
- Nesse, L., Bakke, A.M., Eggen, T., Hoel, K., Kaldhusdal, M., Ringoe, E., Yazdankhah, S., Lock, E.-J., Olsen, R., Ørnstrud, R., Kroghdal, A., 2019. The Risk of Development of Antimicrobial Resistance with the Use of Coccidiostats in Poultry Diets. *European Journal of Nutrition & Food Safety* 40–43. <https://doi.org/10.9734/ejnfs/2019/v11i130127>
- Nguyen, R., Khanna, N.R., Safadi, A.O., Sun, Y., 2020. Bacitracin Topical, in: *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
- Novais, C., Tedim, A.P., Lanza, V.F., Freitas, A.R., Silveira, E., Escada, R., Roberts, A.P., Al-Haroni, M., Baquero, F., Peixe, L., Coque, T.M., 2016. Co-diversification of *Enterococcus faecium* Core Genomes and PBP5: Evidences of pbp5 Horizontal Transfer. *Front Microbiol* 7, 1581. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01581>
- Ohki, R., Tateno, K., 2004. Increased Stability of bmr3 mRNA Results in a Multidrug-Resistant Phenotype in *Bacillus subtilis*. *J Bacteriol* 186, 7450–7455. <https://doi.org/10.1128/JB.186.21.7450-7455.2004>
- Oong, G.C., Tadi, P., 2021. Chloramphenicol, in: *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
- Orwa, J.A., Govaerts, C., Busson, R., Roets, E., Van Schepdael, A., Hoogmartens, J., 2001. Isolation and structural characterization of colistin components. *J Antibiot (Tokyo)* 54, 595–599. <https://doi.org/10.7164/antibiotics.54.595>
- Pace, J.L., Yang, G., 2006. Glycopeptides: Update on an old successful antibiotic class. *Biochemical Pharmacology, Special Issue on Antibacterials* 71, 968–980. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2005.12.005>
- Pandey, N., Cascella, M., 2020. Beta Lactam Antibiotics, in: *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).

- Papkou, A., Hedge, J., Kapel, N., Young, B., MacLean, R.C., 2020. Efflux pump activity potentiates the evolution of antibiotic resistance across *S. aureus* isolates. *Nat Commun* 11, 3970. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17735-y>
- Papp-Wallace, K.M., Endimiani, A., Taracila, M.A., Bonomo, R.A., 2011. Carbapenems: Past, Present, and Future  $\nabla$ . *Antimicrob Agents Chemother* 55, 4943–4960. <https://doi.org/10.1128/AAC.00296-11>
- Paracini, N., Schneck, E., Imberty, A., Micciulla, S., 2022. Lipopolysaccharides at Solid and Liquid Interfaces: Models for Biophysical Studies of the Gram-negative Bacterial Outer Membrane. *Advances in Colloid and Interface Science* 301, 102603. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2022.102603>
- Partridge, S.R., Kwong, S.M., Firth, N., Jensen, S.O., 2018. Mobile Genetic Elements Associated with Antimicrobial Resistance. *Clin Microbiol Rev* 31, e00088-17. <https://doi.org/10.1128/CMR.00088-17>
- Pazos, M., Peters, K., 2019. Peptidoglycan, in: Kuhn, A. (Ed.), *Bacterial Cell Walls and Membranes, Subcellular Biochemistry*. Springer International Publishing, Cham, pp. 127–168. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-18768-2\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-030-18768-2_5)
- Pham, T.D.M., Ziora, Z.M., Blaskovich, M.A.T., 2019. Quinolone antibiotics. *Medchemcomm* 10, 1719–1739. <https://doi.org/10.1039/c9md00120d>
- Pilehvar, S., Gielkens, K., Trashin, S.A., Dardenne, F., Blust, R., De Wael, K., 2016. (Electro)Sensing of Phenicol Antibiotics-A Review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 56, 2416–2429. <https://doi.org/10.1080/10408398.2013.845140>
- Poirel, L., Jayol, A., Nordmann, P., 2017. Polymyxins: Antibacterial Activity, Susceptibility Testing, and Resistance Mechanisms Encoded by Plasmids or Chromosomes. *Clin Microbiol Rev* 30, 557–596. <https://doi.org/10.1128/CMR.00064-16>
- Poole, K., 2007. Efflux pumps as antimicrobial resistance mechanisms. *Annals of Medicine* 39, 162–176. <https://doi.org/10.1080/07853890701195262>
- Poole, K., 2005. Efflux-mediated antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother* 56, 20–51. <https://doi.org/10.1093/jac/dki171>
- Poovelikunnel, T., Gethin, G., Humphreys, H., 2015. Mupirocin resistance: clinical implications and potential alternatives for the eradication of MRSA. *J Antimicrob Chemother* 70, 2681–2692. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv169>
- Rajagopal, M., Walker, S., 2017. Envelope Structures of Gram-Positive Bacteria. *Curr Top Microbiol Immunol* 404, 1–44. [https://doi.org/10.1007/82\\_2015\\_5021](https://doi.org/10.1007/82_2015_5021)

- Ramirez, M.S., Tolmasky, M.E., 2010. Aminoglycoside Modifying Enzymes. *Drug Resist Updat* 13, 151–171. <https://doi.org/10.1016/j.drup.2010.08.003>
- Ramón-García, S., Martín, C., Aínsa, J.A., De Rossi, E., 2006. Characterization of tetracycline resistance mediated by the efflux pump Tap from *Mycobacterium fortuitum*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 57, 252–259. <https://doi.org/10.1093/jac/dki436>
- Raz, Y., Tannenbaum, E., 2010. The Influence of Horizontal Gene Transfer on the Mean Fitness of Unicellular Populations in Static Environments. *Genetics* 185, 327–337. <https://doi.org/10.1534/genetics.109.113613>
- Renslo, A.R., 2010. Antibacterial oxazolidinones: emerging structure-toxicity relationships. *Expert Rev Anti Infect Ther* 8, 565–574. <https://doi.org/10.1586/eri.10.26>
- Reygaert, W., 2009. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): molecular aspects of antimicrobial resistance and virulence. *Clin Lab Sci* 22, 115–119.
- Reygaert, W.C., 2018. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiol* 4, 482–501. <https://doi.org/10.3934/microbiol.2018.3.482>
- Rice, A.M., Long, Y., King, S.B., 2021. Nitroaromatic Antibiotics as Nitrogen Oxide Sources. *Biomolecules* 11. <https://doi.org/10.3390/biom11020267>
- Roberts, M.C., 2008. Update on macrolide-lincosamide-streptogramin, ketolide, and oxazolidinone resistance genes. *FEMS Microbiol Lett* 282, 147–159. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2008.01145.x>
- Roberts, M.C., 1996. Tetracycline resistance determinants: mechanisms of action, regulation of expression, genetic mobility, and distribution. *FEMS Microbiol Rev* 19, 1–24. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.1996.tb00251.x>
- Roberts, M.C., Sutcliffe, J., Courvalin, P., Jensen, L.B., Rood, J., Seppala, H., 1999. Nomenclature for Macrolide and Macrolide-Lincosamide-Streptogramin B Resistance Determinants. *Antimicrob Agents Chemother* 43, 2823–2830.
- Schlünzen, F., Zarivach, R., Harms, J., Bashan, A., Tocilj, A., Albrecht, R., Yonath, A., Franceschi, F., 2001. Structural basis for the interaction of antibiotics with the peptidyl transferase centre in eubacteria. *Nature* 413, 814–821. <https://doi.org/10.1038/35101544>
- Schnappinger, D., Hillen, W., 1996. Tetracyclines: antibiotic action, uptake, and resistance mechanisms. *Arch Microbiol* 165, 359–369. <https://doi.org/10.1007/s002030050339>

- Schultsz, C., Geerlings, S., 2012. Plasmid-mediated resistance in Enterobacteriaceae: changing landscape and implications for therapy. *Drugs* 72, 1–16. <https://doi.org/10.2165/11597960-000000000-00000>
- Schwarz, S., Kehrenberg, C., Doublet, B., Cloeckaert, A., 2004. Molecular basis of bacterial resistance to chloramphenicol and florfenicol. *FEMS Microbiol Rev* 28, 519–542. <https://doi.org/10.1016/j.femsre.2004.04.001>
- Schwarz, S., Shen, J., Kadlec, K., Wang, Y., Brenner Michael, G., Feßler, A.T., Vester, B., 2016. Lincosamides, Streptogramins, Phenicol, and Pleuromutilins: Mode of Action and Mechanisms of Resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med* 6, a027037. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a027037>
- Sengupta, S., Kim, H.J., Cho, K.S., Song, W.Y., Sim, T., 2017. Highly stereoselective synthesis of mupirocin H. *Tetrahedron* 73, 1182–1189. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2017.01.017>
- Sergio, S., Pirali, G., White, R., Parenti, F., 1975. Lipiarmycin, a new antibiotic from *Actinoplanes* III. Mechanism of action. *J Antibiot (Tokyo)* 28, 543–549. <https://doi.org/10.7164/antibiotics.28.543>
- Seydel, J.K., 1968. Sulfonamides, structure-activity relationship, and mode of action. Structural problems of the antibacterial action of 4-aminobenzoic acid (PABA) antagonists. *J Pharm Sci* 57, 1455–1478. <https://doi.org/10.1002/jps.2600570902>
- Shaw, K.J., Barbachyn, M.R., 2011. The oxazolidinones: past, present, and future. *Ann N Y Acad Sci* 1241, 48–70. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06330.x>
- Sidorczyk, Z., Zähringer, U., Rietschel, E.T., 1983. Chemical structure of the lipid A component of the lipopolysaccharide from a *Proteus mirabilis* Re-mutant. *Eur J Biochem* 137, 15–22. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1983.tb07789.x>
- Sills, M.R., Boenning, D., 1999. Chloramphenicol. *Pediatr Rev* 20, 357–358. <https://doi.org/10.1542/pir.20-10-357>
- Silver, L.L., 2017. Fosfomycin: Mechanism and Resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med* 7. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025262>
- Sköld, O., 2001. Resistance to trimethoprim and sulfonamides. *Vet Res* 32, 261–273. <https://doi.org/10.1051/vetres:2001123>
- Smith, C.L., Powell, K.R., 2000. Review of the Sulfonamides and Trimethoprim. *Pediatrics In Review* 21, 368–371. <https://doi.org/10.1542/pir.21.11.368>
- Spitz, C., Mathias, F., Péchiné, S., Doan, T.H.D., Innocent, J., Pellissier, S., Di Giorgio, C., Crozet, M.D., Janoir, C., Vanelle, P., 2019. 2,4-Disubstituted 5-Nitroimidazoles

- Potent against *Clostridium difficile*. *ChemMedChem* 14, 561–569.  
<https://doi.org/10.1002/cmdc.201800784>
- Spížek, J., Novotná, J., Rezanka, T., 2004. Lincosamides: chemical structure, biosynthesis, mechanism of action, resistance, and applications. *Adv Appl Microbiol* 56, 121–154.  
[https://doi.org/10.1016/S0065-2164\(04\)56004-5](https://doi.org/10.1016/S0065-2164(04)56004-5)
- Spížek, J., Řezanka, T., 2017. Lincosamides: Chemical structure, biosynthesis, mechanism of action, resistance, and applications. *Biochemical Pharmacology, Antibiotics - Meeting the Challenges of 21st Century Health Care: Part I* 133, 20–28.  
<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2016.12.001>
- Spížek, J., Rezanka, T., 2004. Lincomycin, clindamycin and their applications. *Appl Microbiol Biotechnol* 64, 455–464. <https://doi.org/10.1007/s00253-003-1545-7>
- Stefani, S., Campanile, F., Santagati, M., Mezzatesta, M.L., Cafiso, V., Pacini, G., 2015. Insights and clinical perspectives of daptomycin resistance in *Staphylococcus aureus*: A review of the available evidence. *Int J Antimicrob Agents* 46, 278–289.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2015.05.008>
- Story-Roller, E., Lamichhane, G., 2018. Have we realized the full potential of  $\beta$ -lactams for treating drug-resistant TB? *IUBMB Life* 70, 881–888.  
<https://doi.org/10.1002/iub.1875>
- Suay-García, B., Pérez-Gracia, M.T., 2019. Present and Future of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) Infections. *Antibiotics (Basel)* 8, E122.  
<https://doi.org/10.3390/antibiotics8030122>
- Supuran, C.T., 2017. Special Issue: Sulfonamides. *Molecules* 22, 1642.  
<https://doi.org/10.3390/molecules22101642>
- Taha, M.-K., Vázquez, J.A., Hong, E., Bennett, D.E., Bertrand, S., Bukovski, S., Cafferkey, M.T., Carion, F., Christensen, J.J., Diggle, M., Edwards, G., Enríquez, R., Fazio, C., Frosch, M., Heuberger, S., Hoffmann, S., Jolley, K.A., Kadlubowski, M., Kechrid, A., Kesanopoulos, K., Kriz, P., Lambertsen, L., Levenet, I., Musilek, M., Paragi, M., Sagner, A., Skoczynska, A., Stefanelli, P., Thulin, S., Tzanakaki, G., Unemo, M., Vogel, U., Zarantonelli, M.L., 2007. Target gene sequencing to characterize the penicillin G susceptibility of *Neisseria meningitidis*. *Antimicrob Agents Chemother* 51, 2784–2792. <https://doi.org/10.1128/AAC.00412-07>
- Tam, V.H., Schilling, A.N., Lewis, R.E., Melnick, D.A., Boucher, A.N., 2004. Novel approach to characterization of combined pharmacodynamic effects of antimicrobial

- agents. *Antimicrob Agents Chemother* 48, 4315–4321.  
<https://doi.org/10.1128/AAC.48.11.4315-4321.2004>
- Tankeshwar, A., 2019. Glycopeptides (Vancomycin, Teicoplanin): Mechanism of Action, Resistance and Uses. *Learn Microbiology Online*. URL <https://microbeonline.com/glycopeptides-vancomycin-teicoplanin/> (accessed 12.18.20).
- Taylor, S.D., Palmer, M., 2016. The action mechanism of daptomycin. *Bioorg Med Chem* 24, 6253–6268. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.05.052>
- Tedesco, K.L., Rybak, M.J., 2004. Daptomycin. *Pharmacotherapy* 24, 41–57. <https://doi.org/10.1592/phco.24.1.41.34802>
- Tenson, T., Lovmar, M., Ehrenberg, M., 2003. The mechanism of action of macrolides, lincosamides and streptogramin B reveals the nascent peptide exit path in the ribosome. *J Mol Biol* 330, 1005–1014. [https://doi.org/10.1016/s0022-2836\(03\)00662-4](https://doi.org/10.1016/s0022-2836(03)00662-4)
- Thegerström, J., Matuschek, E., Su, Y.-C., Riesbeck, K., Resman, F., 2018. A novel PBP3 substitution in *Haemophilus influenzae* confers reduced aminopenicillin susceptibility. *BMC Microbiol* 18, 48. <https://doi.org/10.1186/s12866-018-1196-6>
- Timerman, A., Brites, C., Bicudo, E., Grinbaum, R.S., Costa Filho, R., Carrilho, C.D.M., Bichels, A., Barreto, T., 2013. Brazilian experience in EU-CORE: daptomycin registry and treatment of serious Gram-positive infections. *Braz J Infect Dis* 17, 647–653. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2013.03.005>
- Tolmasky, M.E., 2013. Plasmids, in: Maloy, S., Hughes, K. (Eds.), *Brenner's Encyclopedia of Genetics* (Second Edition). Academic Press, San Diego, pp. 362–366. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374984-0.01174-8>
- Touati, A., Mairi, A., 2019. Carbapenemase-Producing Enterobacterales in Algeria: A Systematic Review. *Microb. Drug Resist.* <https://doi.org/10.1089/mdr.2019.0320>
- Tran, T.B., Velkov, T., Nation, R.L., Forrest, A., Tsuji, B.T., Bergen, P.J., Li, J., 2016. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of colistin and polymyxin B: are we there yet? *Int J Antimicrob Agents* 48, 592–597. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.09.010>
- Tran, T.T., Munita, J.M., Arias, C.A., 2015. Mechanisms of Drug Resistance: Daptomycin Resistance. *Ann N Y Acad Sci* 1354, 32–53. <https://doi.org/10.1111/nyas.12948>



- Trimble, M.J., Mlynářčík, P., Kolář, M., Hancock, R.E.W., 2016. Polymyxin: Alternative Mechanisms of Action and Resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med* 6, a025288. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025288>
- Tucaliuc, A., Blaga, A.C., Galaction, A.I., Cascaval, D., 2019. Mupirocin: applications and production. *Biotechnol Lett* 41, 495–502. <https://doi.org/10.1007/s10529-019-02670-w>
- Ude, J., Tripathi, V., Buyck, J.M., Söderholm, S., Cunrath, O., Fanous, J., Claudi, B., Egli, A., Schleberger, C., Hiller, S., Bumann, D., 2021. Outer membrane permeability: Antimicrobials and diverse nutrients bypass porins in *Pseudomonas aeruginosa*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 118, e2107644118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2107644118>
- Ungureanu, V., 2010. [Macrolides, lincosamides, streptogramins (MLS): mechanisms of action and resistance]. *Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol* 55, 131–138.
- Urban-Chmiel, R., Marek, A., Stępień-Pyśniak, D., Wieczorek, K., Dec, M., Nowaczek, A., Osek, J., 2022. Antibiotic Resistance in Bacteria—A Review. *Antibiotics* 11, 1079. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11081079>
- Vaara, M., 2019. Polymyxins and Their Potential Next Generation as Therapeutic Antibiotics. *Frontiers in Microbiology* 10. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01689>
- Vakulenko, S.B., Mobashery, S., 2003. Versatility of Aminoglycosides and Prospects for Their Future. *Clin Microbiol Rev* 16, 430–450. <https://doi.org/10.1128/CMR.16.3.430-450.2003>
- Vannuffel, P., Cocito, C., 1996. Mechanism of action of streptogramins and macrolides. *Drugs* 51 Suppl 1, 20–30. <https://doi.org/10.2165/00003495-199600511-00006>
- Varela, M.F., Stephen, J., Lekshmi, M., Ojha, M., Wenzel, N., Sanford, L.M., Hernandez, A.J., Parvathi, A., Kumar, S.H., 2021. Bacterial Resistance to Antimicrobial Agents. *Antibiotics (Basel)* 10, 593. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10050593>
- Vázquez-Laslop, N., Mankin, A.S., 2018. How macrolide antibiotics work. *Trends Biochem Sci* 43, 668–684. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2018.06.011>
- Velkov, T., Roberts, K.D., Nation, R.L., Thompson, P.E., Li, J., 2013. Pharmacology of polymyxins: new insights into an “old” class of antibiotics. *Future Microbiol* 8, 711–724. <https://doi.org/10.2217/fmb.13.39>
- Velkov, T., Thompson, P.E., Nation, R.L., Li, J., 2010. Structure--activity relationships of polymyxin antibiotics. *J Med Chem* 53, 1898–1916. <https://doi.org/10.1021/jm900999h>
- Ventola, C.L., 2015. The Antibiotic Resistance Crisis. *P T* 40, 277–283.

- Vetting, M.W., Park, C.H., Hegde, S.S., Jacoby, G.A., Hooper, D.C., Blanchard, J.S., 2008. Mechanistic and Structural Analysis of Aminoglycoside N-Acetyltransferase AAC(6')-Ib and Its Bifunctional, Fluoroquinolone-Active AAC(6')-Ib-cr Variant. *Biochemistry* 47, 9825–9835. <https://doi.org/10.1021/bi800664x>
- Visalli, M.A., Murphy, E., Projan, S.J., Bradford, P.A., 2003. AcrAB multidrug efflux pump is associated with reduced levels of susceptibility to tigecycline (GAR-936) in *Proteus mirabilis*. *Antimicrob Agents Chemother* 47, 665–669. <https://doi.org/10.1128/AAC.47.2.665-669.2003>
- Vollmer, W., Blanot, D., Pedro, M.A.D., 2008. Peptidoglycan structure and architecture. *FEMS Microbiology Reviews* 32, 149–167. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2007.00094.x>
- Waxman, D.J., Strominger, J.L., 1983. Penicillin-Binding Proteins and the Mechanism of Action of Beta-Lactam Antibiotics. *Annual Review of Biochemistry* 52, 825–869. <https://doi.org/10.1146/annurev.bi.52.070183.004141>
- Wehrli, W., 1977. Ansamycins. Chemistry, biosynthesis and biological activity. *Top Curr Chem* 72, 21–49. <https://doi.org/10.1007/BFb0048448>
- Whitby, M., 1999. Fusidic acid in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents* 12 Suppl 2, S67-71. [https://doi.org/10.1016/s0924-8579\(98\)00075-2](https://doi.org/10.1016/s0924-8579(98)00075-2)
- Williamson, R., Collatz, E., Gutmann, L., 1986. [Mechanisms of action of beta-lactam antibiotics and mechanisms of non-enzymatic resistance]. *Presse Med* 15, 2282–2289.
- Wilson, D.N., 2014. Ribosome-targeting antibiotics and mechanisms of bacterial resistance. *Nat Rev Microbiol* 12, 35–48. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3155>
- Wilson, D.N., Schlutzen, F., Harms, J.M., Starosta, A.L., Connell, S.R., Fucini, P., 2008. The oxazolidinone antibiotics perturb the ribosomal peptidyl-transferase center and effect tRNA positioning. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105, 13339–13344. <https://doi.org/10.1073/pnas.0804276105>
- Woodford, N., 2005. Biological counterstrike: antibiotic resistance mechanisms of Gram-positive cocci. *Clinical Microbiology and Infection* 11, 2–21. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2005.01140.x>
- Woods, L.C., Gorrell, R.J., Taylor, F., Connallon, T., Kwok, T., McDonald, M.J., 2020. Horizontal gene transfer potentiates adaptation by reducing selective constraints on the spread of genetic variation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 117, 26868–26875. <https://doi.org/10.1073/pnas.2005331117>

- Wróbel, A., Arciszewska, K., Maliszewski, D., Drozdowska, D., 2020. Trimethoprim and other nonclassical antifolates an excellent template for searching modifications of dihydrofolate reductase enzyme inhibitors. *J Antibiot (Tokyo)* 73, 5–27. <https://doi.org/10.1038/s41429-019-0240-6>
- Yadav, R., Bulitta, J.B., Schneider, E.K., Shin, B.S., Velkov, T., Nation, R.L., Landersdorfer, C.B., 2017. Aminoglycoside Concentrations Required for Synergy with Carbapenems against *Pseudomonas aeruginosa* Determined via Mechanistic Studies and Modeling. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 61. <https://doi.org/10.1128/AAC.00722-17>
- Yang, L.P.H., Keam, S.J., 2008. Retapamulin: a review of its use in the management of impetigo and other uncomplicated superficial skin infections. *Drugs* 68, 855–873. <https://doi.org/10.2165/00003495-200868060-00008>
- Yu, Z., Qin, W., Lin, J., Fang, S., Qiu, J., 2015. Antibacterial Mechanisms of Polymyxin and Bacterial Resistance. *Biomed Res Int* 2015, 679109. <https://doi.org/10.1155/2015/679109>
- Yu, Z., Zhu, Y., Qin, W., Yin, J., Qiu, J., 2017. Oxidative Stress Induced by Polymyxin E Is Involved in Rapid Killing of *Paenibacillus polymyxa*. *Biomed Res Int* 2017, 5437139. <https://doi.org/10.1155/2017/5437139>
- Zárate, S.G., De la Cruz Claire, M.L., Benito-Arenas, R., Revuelta, J., Santana, A.G., Bastida, A., 2018. Overcoming Aminoglycoside Enzymatic Resistance: Design of Novel Antibiotics and Inhibitors. *Molecules* 23, 284. <https://doi.org/10.3390/molecules23020284>
- Zeitlinger, M., Wagner, C.C., Heinisch, B., 2009. Ketolides--the modern relatives of macrolides: the pharmacokinetic perspective. *Clin Pharmacokinet* 48, 23–38. <https://doi.org/10.2165/0003088-200948010-00002>
- Zeng, D., Debabov, D., Hartsell, T.L., Cano, R.J., Adams, S., Schuyler, J.A., McMillan, R., Pace, J.L., 2016. Approved Glycopeptide Antibacterial Drugs: Mechanism of Action and Resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med* 6. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a026989>
- Zhanel, G.G., Schweizer, F., Karlowsky, J.A., 2012. Oritavancin: mechanism of action. *Clin Infect Dis* 54 Suppl 3, S214-219. <https://doi.org/10.1093/cid/cir920>
- Zhang, F., Cheng, W., 2022. The Mechanism of Bacterial Resistance and Potential Bacteriostatic Strategies. *Antibiotics (Basel)* 11, 1215. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11091215>

Zhao, C., Rakesh, K.P., Ravidar, L., Fang, W.-Y., Qin, H.-L., 2019. Pharmaceutical and medicinal significance of sulfur (SVI)-Containing motifs for drug discovery: A critical review. *European Journal of Medicinal Chemistry* 162, 679. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.11.017>

