



Mise au point

NOUVELLES STRATEGIES ANTIMICROBIENNES
NEW ANTIMICROBIAL STRATEGIES

Houda HABIBI ALAOUI¹, Bouchra BADRE², Nadia ZAIM¹

1 : Laboratoire d'épidémiologie et santé communautaire, Faculté de médecine dentaire, Université Hassan II de Casablanca

2 : Centre de consultations et de traitements dentaire, Département de pédodontie-prévention, Faculté de médecine dentaire, Université Hassan II de Casablanca

RESUME:

L'émergence de la résistance bactérienne est identifiée par l'organisation mondiale de la santé comme l'une des menaces globales majeures des prochaines décennies. La sur utilisation et la consommation inappropriées des antibiotiques ont conduit à l'émergence rapide d'agents pathogènes multirésistants, rendant difficile le traitement des infections nosocomiales contractées dans les unités de soins et les infections communautaires même les plus courantes. Favoriser la recherche et le développement de nouveaux traitements antimicrobiens est le seul moyen pour atténuer les conséquences médico-sociales liées à l'émergence des germes multirésistants. L'objectif de cette revue de littérature est de faire une mise au point des différentes recherches réalisées au cours de la dernière décennie. La découverte de nouveaux traitements antibactériens et l'amélioration de l'action de quelques agents antimicrobiens déjà existants ont contribué, en partie, à faire face à ce fléau.

Mots clés : résistance aux antibiotiques, nouveaux antimicrobiens, BMR, infections bactériennes

SUMMARY

The emergence of bacterial resistance is identified by the world health organization as one of the major global threats of the next decades. Over usage and inappropriate consumption of antibiotics conducted to the rapid emergence of multi-resistant pathogen agents, making difficult the treatment of nosocomial infections contracted in health care units and community-associated infections, even the most frequent. Supporting the research and development of new antimicrobial treatments is the only way to attenuate the socio-medical consequences associated with the emergence of multi-resistant germs. This literature review aims to make an inventory of research conducted during the last decade. The discovery of new antibacterial treatments and improvement of some existing antimicrobial agents contributed partially to facing the diseases.

Keywords: antibiotic drug resistance, new antimicrobials, MDRO, bacterial infections

INTRODUCTION

La consommation et l'utilisation inappropriées d'antibiotiques, que ce soit chez l'homme ou l'animal, ont contribué à l'émergence rapide de bactéries multirésistantes (BMR). Face à cette recrudescence, qualifiée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de problème de santé publique, le monde médical, d'une part, a été appelé à renforcer les mesures visant à diminuer la consommation d'antibiotiques et à préserver les molécules de dernier recours et, d'autre part, les chercheurs et les sociétés pharmaceutiques ont développé de nouvelles stratégies anti-infectieuses et des antibiotiques efficaces pour lutter contre les BMR.

Dans le domaine de la recherche-développement, l'OMS et l'organisation « Drugs for Neglected Diseases initiative » (DNDi) ont créé un partenariat mondial sur la recherche-développement en matière d'antibiotiques « Global Antibiotic Research & Development Partnership » (GARDP), une organisation de recherche-développement chargée d'accélérer la mise au point d'antibiotiques novateurs et plus efficaces pour lutter contre les infections résistantes. La stratégie du GARDP vise à mettre à disposition cinq nouveaux traitements d'ici 2025 [1]. Pour surmonter la menace que représente la résistance aux antibiotiques, de nombreuses recherches se sont focalisées, sur l'amélioration de la structure des antibiotiques existants, pour augmenter leur efficacité et leur capacité à surmonter les mécanismes de résistance [2,3]. Des stratégies prometteuses ont aussi vu le jour, tel que le développement de nouveaux antibactériens (Peptides antimicrobiens, Benzimidazoles peptidiques, Quorum Sensing ...).

Dans ce contexte, l'objectif principal de cette première partie de notre revue générale de la littérature était de faire le point sur l'amélioration de la structure des anciens antibiotiques ainsi que sur les nouveaux antibactériens en cours de développement pour faire face à l'émergence de la résistance bactérienne aux antibiotiques.

I-AMELIORATION DE LA STRUCTURE DES ANCIENS ANTIBIOTIQUES

1.1 Classe des bêtalactamines

De nouvelles molécules de la classe des bêtalactamines ont été proposées pour contourner les mécanismes impliqués dans la résistance à ces dernières : la Ceftaroline et le Cefotiprole deux céphalosporines de cinquième génération (C5G) ayant une affinité particulière pour la protéine de liaison à la pénicilline (PBP) 2a, une protéine spécifique du *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline (SARM), la chose qui les distingue des autres céphalosporines [4].

La Ceftaroline

la Ceftaroline est une céphalosporine de nouvelle génération développée en 2008, elle est obtenue par une modification de la structure chimique du Céfozoprane, un ancien antibiotique de la famille des céphalosporines [5]. Elle exerce son activité bactéricide à large spectre en se liant aux protéines de liaison des pénicillines (PLPs), aboutissant ainsi à une inhibition des activités transpeptidases et transglycosylases impliquées dans la synthèse de la paroi bactérienne et la lyse cellulaire. Cette action explique l'efficacité de la Ceftaroline contre les SARM résistants aux bêtalactamines [6]. La ceftaroline est également active *in vitro* contre les organismes Gram-négatifs tels que *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* et les entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre non étendu [7].

La Ceftaroline a été approuvée par l'agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux « Food and Drug Administration (FDA) » pour le traitement des pneumopathies aiguës communautaires et des infections bactériennes de la peau et des tissus mous [6]. En 2016, une étude *in vitro* a démontré la forte activité antibactérienne de la Ceftaroline contre la formation de biofilm à SARM dans un modèle d'infection de cathéter [8]. En 2021, Giacobbe *et al.*, ont montré une double utilisation majeure de la ceftaroline (i) comme un traitement empirique de la pneumonie communautaire sévère bactérienne suspectée chez les patients COVID-19 et (ii) comme une thérapie ciblée pour les infections à SARM chez les patients non-COVID-19 [9]. En effet, la ceftaroline est une option favorable pour le traitement de la pneumonie staphylococcique, en raison de sa pénétration dans le liquide de la muqueuse épithéliale qui est notée supérieure à celle des glycopeptides avec un faible risque de néphrotoxicité. D'après une étude *in vivo* menée chez des sujets adultes en bonne santé, la ceftaroline pénètre dans le liquide de la muqueuse épithéliale et atteint des concentrations maximales supérieures à la CMI 90 de SARM lorsqu'elle est administrée toutes les 12 ou toutes les 8 heures. Les résultats suggèrent que la ceftaroline, à un schéma posologique de 600 mg toutes les 12h, qui atteint plus de 90% de l'objectif dans le plasma, devrait être efficace dans le traitement de la pneumonie à SARM avec une CMI de ceftaroline \leq 1 mg / litre. Les effets indésirables survenus (42,3 % des sujets recevant 600 mg toutes les 12h et 37,0 % recevant la même dose toutes les 8h) étaient tous d'intensité légère à modérée (maux de tête et nausées) et ont été résolus sans traitement lorsque la ceftaroline a été arrêtée [7]. Chez les patients ayant une fonction rénale normale, la dose standard de ceftaroline (600 mg toutes les 12 h en perfusion d'une heure) peut être suffisante pour traiter la pneumonie communautaire aiguë due à *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae* sensibles à la ceftazidime, *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* et *Moraxella catarrhalis*. L'administration de ceftaroline à 600 mg toutes les 8 h en perfusion de 2 h ou à 400 mg toutes les 12 h en perfusion de 1 h chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée a fourni une forte probabilité de succès du traitement (létalité à 100 %) pour la plupart des micro-organismes responsables de pneumonie communautaire et d'infection de la peau et des tissus mous, y compris SARM et *S. pneumoniae* résistant à la pénicilline [10].

FOCUS 1 et FOCUS 2, deux essais cliniques contrôlés randomisés de phase III ont été menés dans une population adulte avec une pneumonie communautaire modérée à sévère radiologiquement confirmée comparant la ceftaroline (600 mg toutes les 12h) à la ceftriaxone (1 g toutes les 24h). Les deux essais FOCUS 1 et 2 [11,12], ont montré que la ceftaroline a une innocuité et une efficacité appropriées, supérieure par rapport à la ceftriaxone, les taux de guérison clinique pour les patients souffrants de la pneumonie communautaire modérée à sévère étaient de 72 % avec la ceftaroline, et de 60 % pour la ceftriaxone. De plus, avec la ceftaroline, la guérison clinique a été toujours associée à un délai de réponse clinique plus court que la ceftriaxone [11,12]. La ceftaroline (600 mg toutes les 12h) s'est également avérée plus efficace à la ceftriaxone (2 g toutes les 24h) dans le traitement des patients asiatiques atteints de pneumonie communautaire [13]. Les résultats de l'étude de surveillance AWARE ont démontré que la ceftaroline présentait une activité *in vitro* supérieure à celle de la ceftriaxone contre les espèces bactériennes qui causent couramment des infections

des voies respiratoires d'origine communautaire. La ceftaroline était 16 fois plus puissante contre le SARM (CMI 90 de 2mg/L) et *S. pneumoniae* (CMI 90 de 0,12-0,25 mg/L) que la ceftriaxone (CMI 90 > 32 mg/L et CMI 90 de 1-2 mg/L, respectivement), avec des valeurs de CMI plus élevées observées parmi les isolats résistants à la pénicilline pour les deux agents [14].

D'autre part, la comparaison des effets indésirables des médicaments entre les patients traités par la ceftaroline ou la ceftriaxone a montré qu'il n'y avait pas une grande différence dans le taux d'apparition documentée d'effets indésirables entre la ceftaroline et la ceftriaxone (16 % contre 20 %), mais des effets indésirables (généralement une réaction d'hypersensibilité) entraînant l'arrêt prématuré du traitement sont survenus plus fréquemment chez les patients traités avec la ceftaroline (16 % contre 2 %) (15). Une étude de cohorte multicentrique comparant la ceftaroline à la daptomycine pour le traitement de l'infection à SARM a montré que la ceftaroline était non-inférieure à la daptomycine en ce qui concerne l'échec du traitement (39 % pour la daptomycine et 32,5 % pour la ceftaroline) et aucune différence entre les groupes traités n'a été observée pour la mortalité à 30 jours. L'augmentation de la créatine phosphokinase était significativement plus fréquente chez les patients sous daptomycine (5,3 % contre 0 %) et les éruptions cutanées étaient significativement plus fréquentes chez les patients traités par la ceftaroline (10,8 contre 1,1) [16].

Ces études montrent que la ceftaroline est une molécule prometteuse en tant que thérapie pour le traitement des pneumopathies aiguës communautaires et des infections bactériennes compliquées de la peau et des tissus mous et d'autres infections polymicrobiennes graves [17]. La ceftaroline reste, toutefois, inactive sur les bactéries productrices de BLSE, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecium* et les entérocoques résistants à la vancomycine [18].

Le ceftobiprole

Le Ceftobiprole est la fraction active du ceftobiprole médocaril, une nouvelle C5G qui se lie aux protéines de liaison des pénicillines (PLP), notamment PLP2a [18]. Cet antibiotique présente un large spectre d'activité incluant toutes les souches bactériennes d'origine respiratoire (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *S. aureus*, SARM, *Moraxella catarrhalis*) avec une activité bactéricide largement supérieure à celle d'une céphalosporine de troisième génération classique [19]. De ce fait, le ceftobiprole est non seulement recommandé pour la prise en charge empirique des pneumonies aiguës communautaires sévères [20], mais aussi pourrait être utilisé en première intention chez les patients présentant une pneumopathie associée aux soins, vu son spectre étendu à certains pathogènes respiratoires notamment *P. aeruginosa* [19]. D'après un essai clinique randomisé de phase III, les taux de guérison globaux pour le ceftobiprole (500 mg toutes les 8 heures en perfusion intraveineuse de 120 minutes) par rapport à la ceftazidime (2 g toutes les 8 heures en perfusion intraveineuse de 120 minutes) et par rapport au linézolide (600 mg toutes les 12 heures en perfusion intraveineuse de 60 minutes) étaient de 49,9 % contre 52,8 % pour la ceftazidime et de 69,3 % contre 71,3 % pour le linézolide. Les taux de guérison chez les patients atteints de pneumonie nosocomiale étaient de 59,6 % contre 58,8 % et de 77,8 % contre 76,2 % respectivement avec une éradication microbiologique de 62,9 % et

de 67,5 %. Les taux de guérison chez les patients atteints de pneumonie associée à la ventilation mécanique étaient de 23,1 % contre 36,8 % pour la ceftazidime et de 37,7 % contre 55,9 % pour le linézolide respectivement avec une éradication microbiologique de 30,4 % et de 50,0 %. Les effets indésirables liés au traitement (diarrhée, hyponatrémie, nausée, candidose buccale, hypokaliémie, vomissement et dysgénésie) étaient comparables pour le ceftobiprole (24,9 %) et la ceftazidime/linézolide (25,4 %). Les auteurs affirment que le ceftobiprole représente un antibiotique bactéricide sûr et efficace pour le traitement empirique de la pneumonie nosocomiale. Néanmoins, il nécessite des investigations supplémentaires avant sa recommandation pour le traitement des patients atteints de pneumonie associée à la ventilation mécanique [21]. Dans un autre essai randomisé de phase III, évaluant l'innocuité et l'efficacité du ceftobiprole (500 mg/kg en perfusion toutes les 8 heures) par rapport aux céphalosporines standards [ceftazidime (50 mg/kg en perfusion toutes les 8 heures)/ceftriaxone (50 à 80 mg/kg en une seule perfusion quotidienne de 0,5 heure)], chez les patients en pédiatrie atteints de pneumonie communautaire ou nosocomiale nécessitant une hospitalisation, le ceftobiprole s'est avéré bien toléré. L'étude a démontré une efficacité et une innocuité similaires aux céphalosporines standards [(taux de réponse clinique de 95,7 % et 93,2 % respectivement) ; (taux de guérison clinique de 90,4 % et 97,7 % respectivement)]. Les effets indésirables signalés pendant le traitement par le ceftobiprole avaient tendance à être d'intensité légère ou modérée et étaient le plus souvent de nature gastro-intestinale [20].

Comme la Ceftaroline, le Ceftobiprole n'a aucune activité sur les bactéries productrices de BLSE, *E. faecium* et les entérocoques résistants à la vancomycine [18].

La commercialisation d'une nouvelle association antibactérienne (Ceftolozane-tazobactam) présente un espoir pour le traitement des patients souffrants d'infections à BLSE.

Ceftolozane-tazobactam

Une nouvelle association antibactérienne, entre une céphalosporine de cinquième génération (C5G) la « ceftolozane » et un ancien inhibiteur de bêta-lactamases « tazobactam » a été approuvée par la FDA en décembre 2014 pour le traitement des infections intra-abdominales compliquées, en association avec le métronidazole, et pour le traitement des infections urinaires compliquées, y compris la pyélonéphrite [22]. Cette combinaison particulièrement active sur les *Pseudomonas aeruginosa* multirésistants et sur les entérobactéries productrices de BLSE (23,24), a été approuvée en 2019 par la FDA et l'EMA pour le traitement de la pneumonie bactérienne nosocomiale et de la pneumonie bactérienne associée à la ventilation chez les patients âgés de 18 ans et plus [22].

Ana Fernández-Cruz *et al.*, ont rapporté dans une étude de cas-témoins, un taux de réussite clinique de près de 90 % dans les infections à *P. aeruginosa* multirésistantes traitées par le ceftolozane-tazobactam chez les patients à haut risque atteints d'hétopathie maligne. Le traitement avec le ceftolozane-tazobactam a été bien toléré chez ces patients, y compris les patients neutropéniques atteints de septicémie causée par des souches ultrarésistantes. Aucune toxicité attribuable au ceftolozane-tazobactam n'a été détectée, alors que les thérapies alternatives (l'amikacine/lévofloxacine,

l'amikacine, la colistine, la fosfomycine) induisaient une néphrotoxicité et une neurotoxicité. Cependant, la mortalité à 30 jours était significativement plus faible chez les cas traités avec le ceftolozane-tazobactam que chez les témoins (5,3 % contre 28,9 %, respectivement) dans les analyses univariées et multivariées [25]. Récemment, le ceftolozane/tazobactam a montré une plus grande activité contre les souches cliniques de *P. aeruginosa* que le méropénème et la pipéracilline/tazobactam, de même, le ceftolozane/tazobactam était plus ou également actif que l'amikacine. Par ailleurs, les souches d'*E. coli* et de *K. pneumoniae* ont montré une plus grande sensibilité au ceftolozane/tazobactam qu'à la pipéracilline/tazobactam. Les auteurs attestent que le ceftolozane/tazobactam peut avoir une utilité en tant qu'antibiotique épargnant les carbapénèmes pour le traitement des entérobactéries productrices de BLSE [26].

En outre, l'étude de [Teng et al.](#), a révélé que l'association ceftolozane/tazobactam (0,25/0,5 mg/L) a montré une activité *in vitro* contre la plupart des souches de salmonelles typhoïdiques et non typhoïdiques ainsi que contre les salmonelles productrices de BLSE. Les isolats de salmonelles étaient plus sensibles au ceftolozane/tazobactam qu'à tous les antibiotiques de comparaison : ampicilline ($\geq 64/\geq 64$ mg/L), lévofloxacine (0,25/1 mg/L), azithromycine (4/16 mg/L /L), ceftriaxone ($\leq 0,25/4$ mg/L), chloramphénicol (8/ ≥ 64 mg/L) et triméthoprim/sulfaméthoxazole (1/ ≥ 8 mg/L) [27].

Un essai de non-infériorité randomisé, contrôlé, en double aveugle, mené auprès des patients atteints de pneumonie nosocomiale, a révélé que le ceftolozane-tazobactam (3g par voie intraveineuse toutes les 8h) était non-inférieur au méropénème (1g par voie intraveineuse toutes les 8h) en termes de mortalité toutes causes à 28 jours (24,0 % pour ceftolozane-tazobactam contre 25,3 % pour le méropénème) et lors de la visite de test de guérison clinique (54 % pour ceftolozane-tazobactam contre 53 % pour le méropénème). Des effets indésirables liés au traitement (tests de fonction hépatique anormaux, colite à Clostridioides difficile et diarrhée) sont survenus chez 11 % des patients du groupe ceftolozane-tazobactam et 8 % des patients du groupe méropénème. Les effets indésirables graves (choc septique, œdème cérébral et insuffisance cardiaque aiguë) étaient légèrement plus fréquents dans le groupe ceftolozane-tazobactam que dans le groupe méropénème [28].

Plus encore, dans le cadre d'une expérience clinique multicentrique (étude CEFTABUSE II) (Italie), le ceftolozane/tazobactam (1,5g/3g toutes les 8h) a montré une efficacité dans le traitement empirique et/ou ciblé chez les patients atteints d'infections graves causées par des E-BLSE. Cependant, une résistance au ceftolozane/tazobactam s'est développée au cours du traitement chez 3 patients (1,9 %), dont aucun n'a eu d'issue fatale [1 patient avec une pneumonie nosocomiale (durée du traitement de 14 jours), 1 patient avec une bactériémie primaire (durée du traitement 15 jours) et 1 patient avec une infection intra-abdominale compliquée (durée du traitement 20 jours). Tous ces patients ont été traités avec un dosage standard de ceftolozane/tazobactam (1,5 g toutes les 8 heures), avec une étiologie d'infection due à *K. pneumoniae*. Le prétraitement de la valeur CMI avec ceftolozane/tazobactam était ≤ 1 µg/mL ; après l'exposition, elle était supérieure à 32 µg/mL chez 2 patients et supérieure à 8 µg/mL chez 1 patient. De plus, sur 6 patients ayant une

clairance rénale augmentée, un échec clinique a été enregistré dans 2 cas [29].

1.2 Classe des aminosides

La plazomicine est un nouvel aminoglycoside (molécule semi-synthétique) avec une activité *in vitro* contre les entérobactéries multirésistantes, y compris les isolats résistants aux aminoglycosides actuellement disponibles, ainsi que contre les entérobactéries à spectre étendu productrices de β -lactamases et carbapénémases. Becker et Cooper ont montré que la plazomicine présente moins de résistance *in vitro* par rapport aux anciennes molécules d'aminosides [30]. Cette classe d'antibiotiques bloque la synthèse protéique par inhibition de l'action des ribosomes bactériens ; elle est bactéricide et présente une synergie en association avec les bêtalactamines [31]. Selon l'étude de Walkty *et al.*, certaines bactéries appartenant à la famille des *Enterobacteriaceae*, qui présentent une résistance à la gentamicine ou à l'amikacine, ont montré une sensibilité à la plazomicine avec une concentration minimale inhibitrice CMI 50 de 0,5 à 1 mg/L [32]. De même, une autre étude plus récente a démontré que la concentration minimale inhibitrice de plazomicine nécessaire pour inhiber respectivement 50% et 90% des isolats testés (CMI_{50/90}) était de 0,5 µg / mL et 2 µg / mL avec un pourcentage de sensibilité supérieure à 95% [31]. La plazomicine a une excellente activité contre les BMR, sur les souches d'*Escherichia coli* uropathogènes productrices de BLSE [33], d'entérobactéries productrices de carbapénémases (sauf sur les souches NDM-1 qui souvent co-produisent des méthylases ribosomales) et d'entérobactéries hautement résistantes aux fluoroquinolones [5]. La FDA a approuvé la plazomicine pour le traitement des patients atteints d'infection urinaire compliquée en juillet 2018 suite au succès de deux essais clinique randomisés : P2-01 et EPIC. L'essai clinique P2-01 de phase II, multicentrique, randomisé, en double aveugle a montré que l'administration de la plazomicine intraveineuse (10 ou 15 mg/kg de poids corporel) ou de la lévofloxacine intraveineuse (750 mg) une fois par jour pendant 5 jours étaient d'une efficacité similaire (non-infériorité) dans le traitement des patients atteints d'infection urinaire compliquée ou de pyélonéphrite aiguë. Les taux d'éradication microbiologique étaient respectivement de 50,0 % (10 mg/kg de plazomicine), 60,8 % (15 mg/kg de plazomicine) et 58,6 % (750 mg de lévofloxacine) dans la population en intention de traiter modifiée avec des taux de guérison clinique de 66,7 %, 70,6 % et de 65,5 % des patients des trois groupes, respectivement. Le nombre de patients ayant subi un effet indésirable était similaire entre les trois groupes, les effets indésirables les plus courants dans l'un ou l'autre des groupes de plazomicine étant les maux de tête, les étourdissements, les nausées, les vomissements, et la diarrhée. De plus, une augmentation de la créatinine sérique ($\geq 0,5$ mg/dL) a été remarquée chez les patients recevant de la plazomicine (3,2 %). Les résultats de cette étude de phase 2 suggèrent que la plazomicine dosée à 15 mg/kg une fois par jour pendant 5 jours est efficace dans le traitement des adultes atteints d'infection urinaire compliquée ou de pyélonéphrite aiguë, y compris les patients atteints d'entérobactéries résistantes aux antibiotiques. Cette dose et cette durée de plazomicine ont été bien tolérées dans l'ensemble [34].

L'essai EPIC était un essai clinique de phase III multicentrique, multinational, en double aveugle et randomisé. Les patients ont reçu soit de la plazomicine intraveineuse (15 mg/kg une fois par jour), soit du méropénème intraveineux (1 g toutes les 8 h) pour un total de 7 à 10 jours de thérapie. En effet, la plazomicine a été non inférieure au méropénème pour le traitement des infections urinaires compliquées et de la pyélonéphrite aiguë causée par les entérobactéries, y compris les souches multirésistantes. Les taux de guérison clinique lors de la visite de test de guérison étaient respectivement de 81,7 % dans le groupe plazomicine et de 70,1 % dans le groupe méropénème avec une éradication des entérobactéries résistantes aux aminoglycosides (78,8 % contre 68,6 %) et des entérobactéries BLSE (82,4 % contre 75,0 %). Les effets indésirables les plus fréquents dans le groupe plazomicine étaient la diarrhée, l'hypertension, les maux de tête, les nausées, les vomissements et l'hypotension. Des événements indésirables associés à une diminution de la fonction rénale ont été remarqués chez les deux groupes [plazomicine (3,6 %) et méropénème (1,3 %)] avec une augmentation des taux de créatinine sérique ($\geq 0,5$ mg/dL) [plazomicine (7,0 %) et méropénème (4,0 %)]. Ces résultats appuient l'utilisation de la plazomicine une fois par jour chez les patients adultes atteints d'infections urinaires compliquées ou de pyélonéphrite aiguë, y compris les infections causées par des entérobactéries et des entérobactéries productrices de BLSE résistantes aux autres aminoglycosides [35].

1.3 Classe des cyclines

L'éravacycline, une nouvelle fluorocycline synthétique faisant partie de la nouvelle génération de tétracyclines [36], a été approuvée par l'agence américaine FDA en août 2018 pour le traitement des infections intra-abdominales compliquées [37]. Dans une étude récente, l'éravacycline avait un taux de guérison clinique de 88,7 % chez les patients atteints d'infections intra-abdominales [38]. Cette molécule antibiotique se compose de l'échafaudage du noyau tétracyclique, avec deux modifications uniques dans le cycle tétracyclique *D* en position C7 (ajout d'un atome de fluor) et C9 (ajout du groupe pyrrolidinoacétamol) [36]. Ces modifications, qui ne sont présentes dans aucune tétracycline naturelle ou semi-synthétique, confèrent une augmentation de la liaison ribosomale. Ce nouvel antibiotique présente un large spectre d'activité *in vitro* contre les BMR Gram-positif et négatif résistantes aux anciennes générations des tétracyclines [39]. L'éravacycline est active contre les bactéries productrices de BLSE [33], les *Enterobacteriaceae* résistantes aux carbapénèmes, les entérocoques résistants à la vancomycine, avec une efficacité remarquable dans le traitement des patients qui souffrent d'allergies aux bêta-lactamines [40], ainsi qu'une plus grande activité contre *Acinetobacter baumannii*, y compris les isolats résistants au sulbactam, à l'imipénem / méropénem, à la lévofloxacine et à l'amikacine / tobramycine [41].

Dans l'étude de Sutcliffe *et al.*, l'éravacycline a montré une puissante activité à large spectre contre 90 % des isolats (CMI₉₀) de bactéries aérobies et anaérobies Gram négatif et Gram positif avec des concentrations allant de $\leq 0,008$ à 2 $\mu\text{g/ml}$ sur toutes les espèces d'isolats à l'exception de ceux de *Pseudomonas aeruginosa* et *Burkholderia cenocepacia*

[41]. D'après Zhanel *et al.*, l'éravacycline présente non seulement un effet bactériostatique mais également une activité bactéricide contre certaines souches d'*Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae in vitro* [36] avec une affinité dix fois plus élevée pour la liaison ribosomale et une inhibition de la traduction des protéines à des concentrations de médicament quatre fois plus faibles que les autres tétracyclines [39].

L'efficacité et l'innocuité de l'éravacycline a été évaluée par deux essais cliniques de phase III, randomisé, multicentrique, en double aveugle IGNITE1 (l'éravacycline contre l'ertapénème) [37] et IGNITE4 (l'éravacycline contre le méropénème) [42]. L'éravacycline (1 mg/kg toutes les 12 h) était non inférieure au méropénème (1 g toutes les 8 heures) [90,8 % contre 91,2 % dans le groupe méropénème] et à l'ertapénème (1,0 g toutes les 24 heures) [86,8 % contre 87,6 % dans le groupe ertapénème]. Chez les patients atteints d'entérobactéries productrices de BLSE, les taux de guérison clinique étaient de 87,5 % pour l'éravacycline et de 84,6 % pour le méropénème. Relativement peu de patients ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables dans les deux essais cliniques. Les effets indésirables les plus fréquents étaient des réactions au site de perfusion, des nausées, des vomissements et de la diarrhée, dont la plupart étaient d'intensité légère à modérée [37,43]. L'activité *in vitro* de l'éravacycline est étayée par des preuves de son efficacité dans des modèles animaux d'infections à Gram positif et négatif. D'après l'étude de Monogue *et al.*, l'éravacycline intraveineuse (2,5 mg/kg administré toutes les 12 h) a montré une capacité bactéricide (une réduction de plus de 3 log 10UFC) *in vivo* (modèle d'infection de cuisse murin immunocompétent) après 72 h de traitement contre le SARM (CMI d'éravacycline de 0,03 et 0,25 $\mu\text{g/ml}$) et les entérobactéries (CMI d'éravacycline de 0,125 à 0,25 $\mu\text{g/ml}$). Dans les deux isolats à Gram positif l'éravacycline a donné des résultats similaires aux antibiotiques de comparaison (tigécycline, linézolide et vancomycine) [44]. La demi-vie d'élimination moyenne de l'éravacycline est de 20 h. Après perfusion d'une dose radiomarkée, l'éravacycline est excrétée dans les urines (≈ 34 %) et les fèces (≈ 47 %) [39].

II-DEVELOPPEMENT DE NOUVEAUX ANTIBACTERIENS

2.1 Les peptides antimicrobiens (PAMs)

C'est une famille très diversifiée de petites protéines avec un nombre variable d'acides aminés appelés aussi peptides cationiques de défense de l'hôte [45]. Ce sont des composants indispensables du système immunitaire inné chez diverses espèces, de la bactérie à l'homme en passant par les végétaux [46]. Les thérapies à base de PAMs sont des traitements antibiotiques alternatifs avec une activité antibactérienne à large spectre qui sont intéressants pour lutter contre les bactéries multirésistantes [47]. Les peptides antimicrobiens interagissent avec la membrane cellulaire bactérienne à travers des interactions électrostatiques [48] contrairement aux antibiotiques conventionnels, ce qui rend difficile le développement d'une résistance par les bactéries [49]. Les PAMs ont des effets inhibiteurs sur les bactéries Gram négatif et positif en détruisant les membranes cellulaires bactériennes et en entraînant la mort cellulaire. Certains PAMs

peuvent aussi perturber l'activité physiologique des bactéries en pénétrant dans le cytoplasme et en se liant à l'ADN bactérien [50,51]. En raison de leur forte efficacité, de leur faible taux de résistance et de leur mode d'action particulier, les PAMs semblent avoir toutes les caractéristiques appropriées pour être des candidats prometteurs de lutte contre les BMR [52].

Récemment, l'application des PAMs comme agents thérapeutiques a fait l'objet de nombreuses recherches [53,54], et a suscité un intérêt particulier pour lutter contre les infections [55]. Pour exemple, le peptide recombinant HBD-2 qui est largement utilisé pour éliminer les infections contractées lors de la pose de prothèses [56] ou bien encore le Pexiganan, premier peptide antimicrobien, utilisé sous forme de pommade pour traiter les infections locales comme les ulcères du pied du diabétique [57]. Des chercheurs ont identifié récemment des agents thérapeutiques potentiels qui peuvent fournir des traitements alternatifs contre les BMR, les heptapseudopeptides cycliques, une nouvelle famille de peptidomimétiques inspiré d'un peptide linéaire toxique (PepA1) exprimé par *S. aureus*. Ces analogues peptidiques (Pep16, P18 et Pep19) ont montré un effet bactéricide contre une large gamme d'agents pathogènes, Gram positif et négatif, y compris des isolats humains multirésistants (BMR) provenant d'infections sanguines, urinaires et des voies respiratoires. De plus, ces heptapseudopeptides ne semblent pas conduire à une résistance chez ces BMR, ce qui rend leur association avec d'autres antibiotiques très utile en clinique pour améliorer l'efficacité des antibiotiques conventionnels et limiter la propagation des BMR [58]. Dans le même contexte, AA139 et SET-M33 sont deux nouveaux PAMs dérivés de la colistine (antibiotique peptidique), actuellement en développement pour le traitement des infections bactériennes à Gram négatif multirésistantes avec un mécanisme similaire à la colistine. Les nouveaux PAMs ont montré un excellent potentiel thérapeutique contre les souches de *Klebsiella pneumoniae* « cliniquement et génotypiquement divers » avec des profils de résistance aux antibiotiques différents, y compris la colistine (médicament de dernier recours) [59]. Le D-RR4, un nouveau dérivé d'un peptide α -hélicoïdal court RR, représente un analogue peptidique puissant avec une amélioration de plus de 32 fois l'activité antimicrobienne observée contre les souches **multirésistantes** de *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*. Le D-RR4 a démontré une activité puissante contre les souches résistantes à la colistine de *P. aeruginosa* indiquant un avantage thérapeutique potentiel avec une stabilité remarquable dans des conditions physiologiques difficiles (taux élevés de sels et pH acide). Plus intéressant encore, le D-RR4 a montré une grande capacité de perturbation des biofilms produits par *P. aeruginosa* et par *A. baumannii* par rapport aux antibiotiques conventionnels [60]. Dernièrement, Zhou *et al.*, ont découvert un nouveau peptide, la brevinine avec une activité antibactérienne à large spectre qui est, la brevinine-10S isolée de la sécrétion cutanée d'*Odorrana schmackeri* (espèce des amphibiens). Les analogues peptidiques (OSd, OSe et OSf) ont présenté une efficacité thérapeutique améliorée avec une capacité bactéricide rapide en perturbant la perméabilité membranaire et en libérant le contenu cytoplasmique. La brevinine-OS a montré également un effet antibactérien à large spectre accompagné

d'une bonne stabilité et d'une sélectivité cellulaire significative. Aucune cytotoxicité notable n'a été observée parmi les deux groupes de larves de *G. mellonella* [61].

La Brevinin-1GHd, un nouveau peptide isolé et caractérisé à partir de la sécrétion cutanée de la grenouille, *Hylarana guentheri*, s'est avéré actif contre *C. albicans* (CMI de 4 μ M), *S. aureus* (CMI de 2 μ M) et SARM (4 μ M). Cependant, ce peptide était moins puissant contre les bactéries Gram-négatif, *E. coli* (CMI de 8 μ M) et *P. aeruginosa* (CMI de 32 μ M). Cependant les activités antimicrobiennes de Brevinin-1GHd contre *P. aeruginosa* étaient comparables à celles de l'ampicilline. La brevinine-1GHd a montré une faible activité hémolytique sur les globules rouges de cheval (13%) et une cytotoxicité significative envers les cellules endothéliales microvasculaires humaines (HMEC-1) et les kératinocytes humains (HaCaT) avec des valeurs IC 50 de 15,62 et 29,69 μ M, respectivement. Cependant l'activité hémolytique est une caractéristique commune à la plupart des PAMs dérivés d'amphibiens, et ce facteur peut entraver le développement thérapeutique ultérieur de la plupart des PAMs. Cependant, grâce à une conception rationnelle et à une modification structurale, ce problème peut être résolu dans une certaine mesure et l'application de ces PAMs pourrait encore être prometteuse [62].

Le peptide MBI-226 a fait objet des essais cliniques de phase III pour la prévention des bactériémies liées aux cathéters. Selon les communiqués de presse et les présentations de conférences de la société, des études précliniques ont démontré que le MBI-226 est efficace dans des modèles animaux, il a réussi à réduire la colonisation cutanée par une variété de bactéries causant des infections liées au cathéter. Un essai clinique de phase I randomisé en double aveugle chez 18 volontaires sains a démontré que le MBI-226 était sûr, bien toléré et éliminait 99,9% des bactéries cutanées courantes pendant des périodes prolongées [63,64]. Une étude *in vitro* a évalué l'activité de 4 PAMs naturels (auréine 1.2, citropine 1.1, temporine A et upérine 3.6) et 3 PAMs synthétiques (CA (1-7) M (2-9), pexiganan et IB-367) contre 215 isolats de *Staphylococcus aureus* provenant des voies respiratoires de patients atteints de mucoviscidose. L'ensemble des isolats étudiés se sont avérés sensibles aux PAMs utilisés aux concentrations suivantes : CA(1-7)M(2-9) de 4 μ g/mL à 32 μ g/mL, pexiganan de 4 μ g/mL à 32 μ g/mL, citropine 1.1 de 16 μ g/mL à 64 μ g/mL, temporine A de 16 μ g/mL à 64 μ g/mL, IB-367 de 16 μ g/mL à 128 μ g/mL, upérine 3.6 de 64 μ g/mL à 128 μ g/mL et auréine 1.2 de 128 μ g/mL à 256 μ g/mL.

Ces PAMs se sont avérés tous aussi efficaces contre les isolats de staphylocoques résistants et sensibles à la méthicilline. Cependant, les PAMs naturels sont des antibiotiques moins puissants que le CA (1-7) M (2-9) synthétique et le pexiganan. La citropine 1.1 et la temporine A se sont avérées être les agents anti-staphylococciques les plus efficaces parmi les PAM naturels testés. Par ailleurs, les études de synergies entre les PAMs et les antibiotiques conventionnels ont révélés une synergie entre l'IB-367, l'acide fusidique et le co-trimoxazole (un antibiotique utilisé en routine dans le traitement des infections liées à la mucoviscidose) [65].

Les peptides antimicrobiens cationiques (CAMP) représentent des alternatives prometteuses. Dans cette lumière, les effets de quatre CAMP (LL-37 : cathélicidine humaine,

CAMA : amide de cécropine (1-7)-mélittine A (2-9), magainine-II et nisine) ont été étudiés contre les souches cliniques *S. aureus* et *P. aeruginosa*. Les résultats ont révélé l'effet bactéricide rapide et efficace du LL-37 et du CAMA contre les souches sensibles et résistantes aux antibiotiques conventionnels (la gentamicine, la colistine et l'imipénème) avec une réduction presque totale du nombre de bactéries après 2 h de traitement.

L'activité bactéricide des deux peptides LL-37 et CAMA a été également évaluée en association avec la colistine et l'imipénème contre trois isolats cliniques *P. aeruginosa* sensible à toutes les β -lactamines testées, *P. aeruginosa* moyennement résistant à l'imipénème avec une CMI égale à 32 μ g/ml et *P. aeruginosa* fortement résistante à l'imipénème avec une CMI supérieure à 128 μ g/ml. Les CMI de la colistine ont diminué jusqu'à huit fois et les CMI de l'imipénème ont diminué jusqu'à quatre fois. Les auteurs ont rapporté que les concentrations testées de LL-37 et de CAMA, ainsi que les combinaisons testées, avaient des effets cytotoxiques minimes [4,7 % pour LL-37 à 64 μ g/ml et 4,3 % pour CAMA à 16 μ g/ml] sur les lignées cellulaires 24 et 48 h après le traitement [66].

Pareillement aux CAMP, les peptides Caerin 1 émergent en tant que nouvelles molécules thérapeutiques alternatives contre les infections bactériennes multirésistantes. Caerin 1.1 et 1.9, initialement isolées de la sécrétion cutanée de la rainette australienne (*Litoria*), possèdent une activité bactéricide contre un large spectre de bactéries à la fois *in vitro* et *in vivo* avec une faible tendance à développer une résistance, contrairement aux antibiotiques. Les résultats de la CMI ont démontré que la caérine 1.1 et la caérine 1.9 présentaient des effets antibactériens plus forts que la polymyxine B contre les bactéries Gram-positif, SARM, *S. aureus* et *S. hemolyticus*, mais des capacités plus faibles contre les bactéries Gram-négatif, *E. coli* et *P. aeruginosa*. De plus, les tests de cytotoxicité ont révélé que l'injection sous-cutanée de caerin 1.9 est considérée comme sûre à une dose allant jusqu'à 100 mg/kg, sans entraîner la mort du rat receveur ni aucun dysfonctionnement organique notable [67].

Par ailleurs, et pour préserver l'équilibre écologique de la microflore normale souvent perturbée par la consommation des antibiotiques conventionnels, Xu *et al.*, ont synthétisé avec succès un peptide hybride à partir de précurseurs de peptides antimicrobiens à large spectre, le cCF10-C4 qui possède une activité antimicrobienne spécifique contre le pathogène *Enterococcus faecalis*, tout en conservant les avantages protecteurs de la microflore normale. La présente étude révèle le potentiel d'application de ces molécules peptidiques comme antimicrobiens «probiotiques» pour le contrôle d'infections bactériennes spécifiques [68].

A ce jour, plusieurs centaines de nouveaux peptides thérapeutiques sont en cours de développement préclinique et clinique tels que, le peptide hIF1-11 en phase clinique I et II pour le traitement des bactériémies chez les receveurs de greffe de cellules souches hématopoïétiques immunodéprimées et le peptide MBI-226 en phase clinique avancée III, conçu pour la prévention des infections sanguines liées aux cathéters [64].

Dans l'ensemble, la tolérance et la faible tendance à développer une résistance font des PAM des médicaments alternatifs, présentant une activité antibactérienne forte et rapide seuls ou en combinaison avec des antibiotiques.

2.2 Les benzimidazoles peptidiques

Les dérivés de benzimidazole jouent un rôle de plus en plus important dans de nombreuses thérapies. Le groupement benzimidazole est un pharmacophore omniprésent dans de nombreux médicaments antibactériens [69], antiviraux [70], antifongiques, antinéoplasiques et anthelminthiques et pour le traitement d'un large éventail de maladies [71]. Ils ont été étudiés de manière approfondie pour leurs propriétés antimicrobiennes et de reconnaissance des séquences d'ADN [72]. Dans le traitement antibactérien, des molécules actives contenant du benzimidazole bloquent la synthèse des protéines ribosomales chez les bactéries, en inhibant le peptide déformylase (PDF) qui est une métalloprotéine essentielle nécessaire à la déformylation N-terminale des proprotéines [73]. Le PDF représente une cible précieuse dans la recherche de nouveaux antimicrobiens avec de grands indices thérapeutiques. Bien que présent chez les eucaryotes supérieurs, cette cible n'a aucun rôle dans la synthèse des protéines chez l'homme [74]. Des benzimidazoles naturels hybrides à la berbérine (alcaloïde) ont montré *in vitro* de puissantes efficacités antibactériennes. En effet, le dérivé 2,4-dichlorobenzyle 7d a révélé non seulement une forte activité contre le pathogène *S. aureus* (CMI de 0,006 mM), mais également une éradication efficace du biofilm bactérien avec une faible toxicité envers les cellules de mammifères. Les expériences de combinaison de médicaments ont montré que le composé 7d associé à la norfloxacine pouvait améliorer l'efficacité antibactérienne [75]. Pareillement, une nouvelle classe de composés de triaryl benzimidazole non toxiques, a montré une activité bactéricide contre les espèces de staphylocoques et d'entérocoques multirésistantes par l'inhibition de la gyrase bactérienne avec des CMI comprises entre 0,5 et 4 μ g/mL. Aucune cytotoxicité n'a été détectée contre les lignées cellulaires eucaryotes HeLa, et ce, même à une concentration de 25 M (test MTT) [76].

De plus, 23 des benzimidazoles 2,5,6- et 2,5,7-trisubstitués ont été identifiés comme présentant une activité bactéricide supérieure à 90 % à 1 μ g/ml contre la souche pathogène *F. tularensis*. Lors des essais d'efficacité *in vivo*, certains composés principaux ont présenté une réduction de 2 à 3 log UFC/ml à des concentrations de 10 et 50 μ g/ml. Une capacité à pénétrer dans les membranes cellulaires des mammifères ainsi qu'à maintenir cette activité *in vitro*, avec une toxicité faible ou nulle pour les cellules eucaryotes rendent ces composés attrayants pour une évaluation plus approfondie dans des modèles de souris pour leur efficacité *in vivo* [69]. Des études de toxicité aiguë et de comportements brutales réalisées sur des souris albinos suisses, ont montré que les dérivés de benzimidazole n'étaient pas toxique jusqu'à 1000 mg/kg par voie orale. Tous les composés ont montré une activité analgésique puissante par rapport à la pentazocine standard [77].

Dans l'ensemble, les dérivés de benzimidazole pourraient être considérés comme des candidats antimicrobiens à large spectre prometteurs qui méritent des études plus approfondies et des essais cliniques pour des applications thérapeutiques potentielles.

2.3 Le Quorum Sensing (QS)

C'est un mécanisme de communication entre les bactéries reposant sur la diffusion de petites molécules à travers des membranes bactériennes. Ce langage permet aux bactéries de coordonner leur comportement vis-à-vis d'un environnement. C'est un mécanisme qui dépend de la densité de la population des cellules bactériennes et contrôle la pathogénèse de nombreux organismes en régulant l'expression des gènes [78], y compris les déterminants de la virulence et la formation de biofilm [79]. Le système de détection de quorum est basé sur la production, la libération et la détection de molécules chimiques de signalisation extracellulaire des bactéries appelés auto-inducteurs [80]. Chez les bactéries Gram négatif ces auto-inducteurs sont représentés par les homosérine lactones N-acylées (AHL), synthétisées par une enzyme de type *LuxI* codée par le premier gène de l'opéron lux [81]. Différentes stratégies ont été développées pour inhiber les actions régulées par le QS, en interférant de différentes manières avec ce système. L'utilisation des molécules inhibitrices du QS mimant les auto-inducteurs permet de bloquer la production et la perception de ces derniers [82]. D'autres stratégies, ciblent ces molécules de communication avant qu'elles n'atteignent leur cible, soit à l'aide d'anticorps [83], soit en dégradant celles-ci avec des enzymes spécifiques (quorum quenching enzyme) [84]. La modulation ou l'inhibition du QS (quorum quenching QQ) a l'avantage de ne pas affecter la croissance des bactéries, contrairement aux antibiotiques, ce qui minimise la pression de sélection et limite l'apparition de résistance [85]. L'inhibition du QS peut également être très prometteur pour le traitement des maladies parodontales en inhibant la formation de biofilm au niveau de la cavité buccale [86]. En 2018, Utari *et al.*, ont étudié l'activité de la PvdQ acylase sur les molécules AHLs de *P. aeruginosa*, responsable des infections pulmonaires graves, sur un modèle de souris ; les résultats ont montré que l'acylase PvdQ administrée par voie intranasale peut agir comme une enzyme QQ thérapeutique pour atténuer *P. aeruginosa* dans le modèle d'infection pulmonaire chez la souris. Le PvdQ a été bien toléré par les lignées cellulaires épithéliales pulmonaires humaines, ce qui indique que le PvdQ a des effets cytotoxiques minimes ou nuls sur les cellules humaines. Les auteurs encouragent l'utilisation potentielle de PvdQ dans le traitement des infections pulmonaires ou encore dans la thérapie combinée pour augmenter l'efficacité des antibiotiques conventionnels [87]. Deux composés différents liés à la DPD (l'isobutyl-DPD et le phényl-DPD) en combinaison avec la gentamicine ont presque complètement éradiqué les biofilms pré-existants d'*E. coli* et *P. aeruginosa*, respectivement [88]. Les inhibiteurs de QS (QQ) représentent un domaine prometteur à partir duquel de nouveaux médicaments anti-infectieux efficaces peuvent émerger. Les composés phénoliques, les quinones, les flavonoïdes, les alcaloïdes, les terpénoïdes et les polyacétylènes dérivés des plantes médicinales ont récemment reçu une attention considérable en tant que nouvelle source de substances inhibitrices du QS sûres et efficaces [78]. Ouyang *et al.*, ont démontré *in vitro* que la quercétine (famille des flavonoïdes) est un inhibiteur efficace du QS, de la formation de biofilms et des facteurs de virulence chez *P. aeruginosa*. D'après les auteurs, la quer-

cétine pourrait avoir un potentiel dans la lutte contre les infections liées au biofilm [89]. D'autre part, l'extrait de *T. foenum-graceum* (graine) et de la caféine ont montré des propriétés potentielles anti-QS et antibiofilm avec une inhibition significative des facteurs de virulence régulés par l'AHL : protéase, élastase LasB, production de pyocyanine, chitinase, EPS et motilité chez *Pseudomonas aeruginosa*. Une étude *in vivo* a montré une amélioration de la survie des *Caenorhabditis elegans* (nématode) préinfectés par *Pseudomonas aeruginosa* après traitement avec l'extrait de *T. foenum-graceum* à 1 mg/mL. L'atténuation *in vitro* des facteurs de virulence était bien corrélée avec l'étude *in vivo* [90].

2.4 Les odilorhabdines (ODL)

C'est une nouvelle classe d'agents antibactériens naturels identifiés à partir des genres bactériens *Xenorhabdus* et *Photorhabdus* de la famille des *Enterobacteriaceae* symbiotiques de nématodes entomopathogènes. Ces bactéries sont connues pour leur capacité à produire une grande variété de métabolites secondaires via des gènes codant pour les peptides synthétases non ribosomales (NRPS) et les polyKétide synthases (pKs) [91]. Les odilorhabdines inhibent la traduction bactérienne en se liant à la petite sous-unité ribosomale au niveau d'un site non attaqué par les antibiotiques usuels, étant donné que l'efficacité des antibiotiques ciblant les ribosomes est réduite par l'émergence des BMR [92]. Les ODL ont une activité antibactérienne à large spectre contre les pathogènes Gram positif et Gram négatif, y compris les entérobactéries résistantes aux carbapénèmes [93]. Des études *in vitro* et *in vivo* ont révélé des résultats prometteurs pour le développement des candidats cliniques à base d'ODL. D'après l'étude de Pantel *et al.*, l'ODL NOSO-95179 a présenté une forte activité bactéricide (réduction > 3 log 10 des unités formant des colonies) contre *K. pneumoniae* et *E. coli*, avec respectivement une CMI de 4 µg/ml et 8 µg/ml, sans aucune cytotoxicité contre les cellules saines de mammifères. Egalement, l'efficacité *in vivo* de l'ODL NOSO-95179, étudiée dans des modèles murins de septicémie et d'infection pulmonaire à *K. pneumoniae* avec une dose de 25 mg / kg, a entraîné une réduction de 2,9 log 10 des cellules bactériennes viables (unités formant des colonies) par rapport au témoin non traité. L'efficacité *in vivo* des ODL, l'absence de toxicité et la faible fréquence de [résistance bactérienne](#) font de cette nouvelle classe d'antibiotiques ciblant les ribosomes un point de départ attractif pour les programmes de chimie médicinale visant à obtenir des candidats cliniques ODL [94]. Une étude de caractérisation pharmacodynamique *in vivo* d'un nouvel antibiotique odilorhabdin, NOSO-502, contre *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae* dans un modèle murin d'infection de la cuisse, a montré des résultats prometteurs. La réduction maximale moyenne de 6 souches d'*E. coli* chez des souris traitées au NOSO-502 était de $4,17 \pm 0,49$ log UFC/cuisse par rapport aux témoins non traités, et la destruction maximale moyenne à partir de T0 (0h) était de $-0,77 \pm 0,58$ log UFC/cuisse. Une stase nette a été obtenue contre la majorité des souches. Les études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ont montré une concentration maximale (C max) de 1,49 à 84,6 mg/litre avec une demi-vie d'élimination (t 1/2) qui variait de 0,41 à 1,1 h [95].

2.5 Le Dichloro-Carbazol-Amino-Propane (DCAP)

Le DCAP est un puissant antibiotique à large spectre qui perturbe le potentiel transmembranaire et conduit à la lyse cellulaire des bactéries Gram positif et Gram négatif ; ce qui le distingue, c'est sa spécificité envers les membranes bactériennes [96]. Le DCAP a montré une efficacité d'inhibition de la croissance d'un certain nombre d'agents pathogènes, en clinique, notamment *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Bacillus subtilis* [97]. Les bactéries à croissance lente sont souvent associées à des infections prolongées, et elles sont particulièrement résistantes à de nombreuses classes d'antibiotiques qui ne sont actifs que sur les cellules à croissance rapide. Le DCAP présente l'avantage d'agir contre les bactéries à croissance lente et contre les biofilms [98]. Le DCAP 2-((3-(3,6-dichloro-9 H-carbazol-9-yl) 2-hydroxypropyl)amino)-2-(hydroxyméthyl)propane-1,3-dio, présente un exemple d'un puissant antibiotique bactéricide à large spectre qui réduit le potentiel transmembranaire des bactéries Gram-positif et Gram-négatif. Il se distingue des autres agents membranaires par sa spécificité vis-à-vis des membranes bactériennes étant donné qu'aucun effet n'a été détecté sur les membranes des globules rouges. De plus, le DCAP ne diminue la viabilité des cellules de mammifères qu'à des concentrations élevées et après plus de 6 h [96]. Deux analogues du DCAP, synthétisés par Hurley *et al.*, ont montré une activité bactéricide *in vitro* contre *Bacillus anthracis* et *Francisella tularensis*. De plus, une action synergique a été relevée par les auteurs, avec l'ampicilline ($> 4 \mu\text{M}$) contre les souches d'*E. coli* MG1655 et avec la kanamycine ($> 200 \text{ nM}$) contre *S. aureus*, et ce, avec n'importe quelle concentration d'analogues de DCAP [99]. Cela indique que le DCAP et ses analogues représentent des candidats prometteurs pour un nouveau traitement antibiotique des bactéries à croissance lente et dormante [4].

CONCLUSION

Développer un antibiotique efficace est un processus long et complexe. De nombreuses recherches ont permis d'améliorer ou de développer de nouveaux antimicrobiens. La compréhension des mécanismes de résistance des bactéries et comment leurs gènes de résistance se disséminent ont été essentiels pour pouvoir adapter de nouveaux modes d'action des antibiotiques pour les différentes espèces bactériennes pathogènes.

La résistance à l'antibiothérapie de première intention (bêta-lactamines, quinolones...) comme celle de dernier recours (carbapénèmes), présente un défi thérapeutique majeur pour la prise en charge des infections nosocomiales et communautaires les plus courantes. La modification des anciennes molécules antibiotiques et le développement de nouveaux antimicrobiens (PAMs, les benzimidazoles peptidiques, les inhibiteurs de QS...) ont montré des résultats prometteurs pour lutter contre les BMR. En tout état de cause, il en ressort qu'il faut, aussi, limiter l'usage abusif des antibiotiques pour pouvoir éviter l'accélération du phénomène de résistance.

REFERENCES

- [1] Le manque de nouveaux antibiotiques met en péril les efforts mondiaux visant à lutter contre les infections résistantes [Internet]. [cité 14 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/17-01-2020-lack-of-new-antibiotics-threatens-global-efforts-to-contain-drug-resistant-infections>
- [2] Imperi F, Massai F, Facchini M, Frangipani E, Vissaggio D, Leoni L, et al. Repurposing the antimycotic drug flucytosine for suppression of *Pseudomonas aeruginosa* pathogenicity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 30 avr 2013;110(18):7458-63.
- [3] Alasmary FAS, Snelling AM, Zain ME, Alafeefy AM, Awaad AS, Karodia N. Synthesis and Evaluation of Selected Benzimidazole Derivatives as Potential Antimicrobial Agents. *Molecules*. 20 août 2015;20(8):15206-23.
- [4] Jubeh B, Breijyeh Z, Karaman R. Resistance of Gram-Positive Bacteria to Current Antibacterial Agents and Overcoming Approaches. *Molecules* [Internet]. 23 juin 2020 [cité 10 déc 2020];25(12). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7356343/>
- [5] Lemaoui CE, Layaida H, Badi A, Foudi N. Stratégies actuelles de lutte contre la résistance aux antibiotiques. *J Anti-Infect*. 1 mars 2017;19(1):12-9.
- [6] Shirley DAT, Heil EL, Johnson JK. Ceftaroline Fosamil: A Brief Clinical Review. *Infect Dis Ther*. déc 2013;2(2):95-110.
- [7] Riccobene TA, Pushkin R, Jandourek A, Knebel W, Khariton T. Penetration of Ceftaroline into the Epithelial Lining Fluid of Healthy Adult Subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. oct 2016;60(10):5849-57.
- [8] Meeker DG, Beenken KE, Mills WB, Loughran AJ, Spencer HJ, Lynn WB, et al. Evaluation of Antibiotics Active against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Based on Activity in an Established Biofilm. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(10):5688-94.
- [9] Giacobbe DR, Russo C, Martini V, Dettori S, Briano F, Mirabella M, et al. Use of Ceftaroline in Hospitalized Patients with and without COVID-19: A Descriptive Cross-Sectional Study. *Antibiot Basel Switz*. 23 juin 2021;10(7):763.
- [10] Canut A, Isla A, Rodríguez-Gascón A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis to evaluate ceftaroline fosamil dosing regimens for the treatment of community-acquired bacterial pneumonia and complicated skin and skin-structure infections in patients with normal and impaired renal function. *Int J Antimicrob Agents*. avr 2015;45(4):399-405.
- [11] File TM, Low DE, Eckburg PB, Talbot GH, Friedland HD, Lee J, et al. FOCUS 1: a randomized, double-blinded, multicentre, Phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother*. avr 2011;66 Suppl 3:iii19-32.
- [12] Low DE, File TM, Eckburg PB, Talbot GH, David Friedland H, Lee J, et al. FOCUS 2: a randomized, double-blinded, multicentre, Phase III trial of the efficacy and safety

of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother.* avr 2011;66 Suppl 3:iii33-44.

[13] Zhong NS, Sun T, Zhuo C, D'Souza G, Lee SH, Lan NH, et al. Ceftaroline fosamil versus ceftriaxone for the treatment of Asian patients with community-acquired pneumonia: a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority with nested superiority trial. *Lancet Infect Dis.* févr 2015;15(2):161-71.

[14] Biedenbach DJ, Iaconis JP, Sahm DF. Comparative *in vitro* activities of ceftaroline and ceftriaxone against bacterial pathogens associated with respiratory tract infections: results from the AWARE surveillance study. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(12):3459-64.

[15] Jansen JW, Linneman TW, Tan X, Moenster RP. Comparison of Adverse Drug Reactions Between Patients Treated With Ceftaroline or Ceftriaxone: A Single-Center, Matched Cohort Study. *Open Forum Infect Dis.* 13 juin 2019;6(7):ofz279.

[16] Zasowski EJ, Trinh TD, Claeys KC, Casapao AM, Sabagha N, Lagnf AM, et al. Multicenter Observational Study of Ceftaroline Fosamil for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections. *Antimicrob Agents Chemother.* févr 2017;61(2):e02015-16.

[17] Talbot GH, Thye D, Das A, Ge Y. Phase 2 Study of Ceftaroline versus Standard Therapy in Treatment of Complicated Skin and Skin Structure Infections. *Antimicrob Agents Chemother.* oct 2007;51(10):3612.

[18] Boisson M, Mimos O. Les nouveaux antibiotiques : qu'appportent-ils aux cliniciens ? *Prat En Anesth Réanimation.* 1 oct 2018;22(5):289-95.

[19] Charles PE, Dargent A, Andreu P. Nouvelles molécules anti-infectieuses. Quelle place en médecine intensive réanimation pour le tédizolide, la ceftaroline et le ceftobiprole ? *Médecine Intensive Réanimation.* 1 mai 2017;26(3):207-17.

[20] Bosheva M, Gujabidze R, Károly É, Nemeth A, Sauhay M, Smart JI, et al. A Phase 3, Randomized, Investigator-blinded Trial Comparing Ceftobiprole With a Standard-of-care Cephalosporin, With or Without Vancomycin, for the Treatment of Pneumonia in Pediatric Patients. *Pediatr Infect Dis J.* juin 2021;40(6):e222-9.

[21] Awad SS, Rodriguez AH, Chuang YC, Marjanek Z, Pareigis AJ, Reis G, et al. A Phase 3 Randomized Double-Blind Comparison of Ceftobiprole Medocaril Versus Ceftazidime Plus Linezolid for the Treatment of Hospital-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 juill 2014;59(1):51-61.

[22] Galani I, Papoutsaki V, Karantani I, Karaikos I, Galani L, Adamou P, et al. *In vitro* activity of ceftolozane/tazobactam alone and in combination with amikacin against MDR/XDR *Pseudomonas aeruginosa* isolates from Greece. *J Antimicrob Chemother.* 1 août 2020;75(8):2164-72.

[23] Takeda S, Nakai T, Wakai Y, Ikeda F, Hatano K. *In vitro* and *in vivo* activities of a new cephalosporin, FR264205, against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* mars 2007;51(3):826-30.

[24] Saran O, Sulik-Tyska B, Basak GW, Wróblewska MM. Activity of Ceftolozane/Tazobactam Against Gram-Negative Rods of the Family *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas Spp.* Isolated from Onco-Hematological Patients Hospitalized in a Clinical Hospital in Poland. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 10 janv 2019;25:305-11.

[25] Fernández-Cruz A, Alba N, Semiglia-Chong MA, Padilla B, Rodríguez-Macías G, Kwon M, et al. A Case-Control Study of Real-Life Experience with Ceftolozane-Tazobactam in Patients with *Hematologic Malignancy* and *Pseudomonas aeruginosa* Infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 29 janv 2019;63(2):e02340-18.

[26] Alfouzan W, Dhar R, Mohsin J, Khamis F, Mokaddas E, Abdullah A, et al. Evaluation of *in vitro* activity of ceftolozane/tazobactam and comparators against recent clinical bacterial isolates, and genomics of *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* isolates that demonstrated resistance to ceftolozane/tazobactam: data from Kuwait and Oman. *JAC-Antimicrob Resist.* avr 2022;4(2):dlac035.

[27] Teng JLL, Chan E, Dai ACH, Ng G, Li TT, Lai C, et al. *In Vitro* Susceptibility of Typhoidal, Nontyphoidal, and Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing *Salmonella* to Ceftolozane/Tazobactam. *Antimicrob Agents Chemother.* 18 janv 2022;66(1):e0122421.

[28] Kollef MH, Nováček M, Kivistik Ü, Réa-Neto Á, Shime N, Martin-Loeches I, et al. Ceftolozane-tazobactam versus meropenem for treatment of nosocomial pneumonia (ASPECT-NP): a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 1 déc 2019;19(12):1299-311.

[29] Bassetti M, Vena A, Giacobbe DR, Falcone M, Tiseo G, Giannella M, et al. Ceftolozane/Tazobactam for Treatment of Severe ESBL-Producing Enterobacterales Infections: A Multicenter Nationwide Clinical Experience (CEFTABUSE II Study). *Open Forum Infect Dis.* 21 avr 2020;7(5):ofaa139.

[30] Becker B, Cooper MA. Aminoglycoside antibiotics in the 21st century. *ACS Chem Biol.* 18 janv 2013;8(1):105-15.

[31] Clark JA, Burgess DS. La plazomicine: un nouvel aminoside dans la lutte contre la résistance aux antimicrobiens. *Ther Adv Infect Dis.* 1 janv 2020;7:2049936120952604.

[32] Walkty A, Adam H, Baxter M, Denisuk A, Lagacé-Wiens P, Karlowsky JA, et al. *In vitro* activity of plazomicin against 5,015 gram-negative and gram-positive clinical isolates obtained from patients in canadian hospitals as part of the CANWARD study, 2011-2012. *Antimicrob Agents Chemother.* mai 2014;58(5):2554-63.

[33] Cattoir V. Infections à bacilles à Gram négatif résistants : nouvelles molécules, nouvelles associations. *J Anti-Infect.* 1 déc 2013;15(4):159-65.

[34] Connolly LE, Riddle V, Cebrik D, Armstrong ES, Miller LG. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase 2 Study of the Efficacy and Safety of Plazomicin Compared with Levofloxacin in the Treatment of Complicated Urinary Tract Infection and Acute Pyelonephritis. *Antimicrob Agents Chemother.* 27 mars 2018;62(4):e01989-17.

- [35] Wagenlehner FME, Cloutier DJ, Komirenko AS, Cebrik DS, Krause KM, Keepers TR, et al. Once-Daily Plazomicin for Complicated Urinary Tract Infections. *N Engl J Med*. 21 févr 2019;380(8):729-40.
- [36] Zhanel GG, Cheung D, Adam H, Zelenitsky S, Golden A, Schweizer F, et al. Review of Eravacycline, a Novel Fluorocycline Antibacterial Agent. *Drugs*. avr 2016;76(5):567-88.
- [37] Solomkin J, Evans D, Slepavicius A, Lee P, Marsh A, Tsai L, et al. Assessing the Efficacy and Safety of Eravacycline vs Ertapenem in Complicated Intra-abdominal Infections in the Investigating Gram-Negative Infections Treated With Eravacycline (IGNITE 1) Trial: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 01 2017;152(3):224-32.
- [38] Lan SH, Chang SP, Lai CC, Lu LC, Chao CM. The Efficacy and Safety of Eravacycline in the Treatment of Complicated Intra-Abdominal Infections: A Systemic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Med [Internet]*. juin 2019 [cité 10 nov 2020];8(6). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6617347/>
- [39] Scott LJ. Eravacycline: A Review in Complicated Intra-Abdominal Infections. *Drugs*. 2019;79(3):315-24.
- [40] Alosaimy S, Molina KC, Claeys KC, Andrade J, Truong J, King MA, et al. Early Experience With Eravacycline for Complicated Infections. *Open Forum Infect Dis [Internet]*. 2 mars 2020 [cité 10 nov 2020];7(5). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7210802/>
41. Seifert H, Stefanik D, Sutcliffe JA, Higgins PG. In-vitro activity of the novel fluorocycline eravacycline against carbapenem non-susceptible *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents*. janv 2018;51(1):62-4.
- [42] Solomkin JS, Gardovskis J, Lawrence K, Montravers P, Sway A, Evans D, et al. IGNITE4: Results of a Phase 3, Randomized, Multicenter, Prospective Trial of Eravacycline vs Meropenem in the Treatment of Complicated Intraabdominal Infections. *Clin Infect Dis*. 30 août 2019;69(6):921-9.
- [43] Solomkin JS, Gardovskis J, Lawrence K, Montravers P, Sway A, Evans D, et al. IGNITE4: Results of a Phase 3, Randomized, Multicenter, Prospective Trial of Eravacycline vs Meropenem in the Treatment of Complicated Intraabdominal Infections. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 sept 2019;69(6):921-9.
- [44] Monogue ML, Thabit AK, Hamada Y, Nicolau DP. Antibacterial Efficacy of Eravacycline In Vivo against Gram-Positive and Gram-Negative Organisms. *Antimicrob Agents Chemother*. 22 juill 2016;60(8):5001-5.
- [45] Maleknia SD, Downard KM. Protein Footprinting with Radical Probe Mass Spectrometry- Two Decades of Achievement. *Protein Pept Lett*. 2019;26(1):4-15.
- [46] Starr CG, Maderdrut JL, He J, Coy DH, Wimley WC. Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide is a Potent Broad-Spectrum Antimicrobial Peptide: Structure-Activity Relationships. *Peptides*. juin 2018;104:35-40.
- [47] Zhao H, Zhou J, Zhang K, Chu H, Liu D, Poon VKM, et al. A novel peptide with potent and broad-spectrum antiviral activities against multiple respiratory viruses. *Sci Rep*. 25 févr 2016;6:22008.
- [48] Hollmann A, Martinez M, Maturana P, Semorile LC, Maffia PC. Antimicrobial Peptides: Interaction With Model and Biological Membranes and Synergism With Chemical Antibiotics. *Front Chem*. 2018;6:204.
- [49] Pfalzgraff A, Brandenburg K, Weindl G. Antimicrobial Peptides and Their Therapeutic Potential for Bacterial Skin Infections and Wounds. *Front Pharmacol*. 2018;9:281.
- [50] Moravej H, Moravej Z, Yazdanparast M, Heiat M, Mirhosseini A, Moosazadeh Moghaddam M, et al. Antimicrobial Peptides: Features, Action, and Their Resistance Mechanisms in Bacteria. *Microb Drug Resist Larchmt N*. août 2018;24(6):747-67.
- [51] Haney EF, Straus SK, Hancock REW. Reassessing the Host Defense Peptide Landscape. *Front Chem [Internet]*. 4 févr 2019 [cité 6 nov 2020];7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6369191/>
- [52] Fratini F, Cilia G, Turchi B, Felicioli A. Insects, arachnids and centipedes venom: A powerful weapon against bacteria. A literature review. *Toxicon*. 1 mai 2017;130:91-103.
- [53] Raja Z, André S, Abbassi F, Humblot V, Lequin O, Bouceba T, et al. Insight into the mechanism of action of temporin-SHa, a new broad-spectrum antiparasitic and antibacterial agent. *PloS One*. 2017;12(3):e0174024.
- [54] Avitabile C, D'Andrea LD, Romanelli A. Circular Dichroism studies on the interactions of antimicrobial peptides with bacterial cells. *Sci Rep [Internet]*. 12 mars 2014 [cité 27 nov 2020];4. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3950807/>
- [55] Khurshid Z, Zafar* MS, Naseem M, Najeeb RSK and S. Human Oral Defensins Antimicrobial Peptides: A Future Promising Antimicrobial Drug [Internet]. Vol. 24, *Current Pharmaceutical Design*. 2018 [cité 28 nov 2020]. p. 1130-7. Disponible sur: <https://www.eurekaselect.com/160944/article>
- [56] Shin SH, Lee YS, Shin YP, Kim B, Kim MH, Chang HR, et al. Therapeutic efficacy of halocidin-derived peptide HG1 in a mouse model of *Candida albicans* oral infection. *J Antimicrob Chemother*. mai 2013;68(5):1152-60.
- [57] Greber KE, Dawgul M. Antimicrobial Peptides Under Clinical Trials. *Curr Top Med Chem*. 2017;17(5):620-8.
- [58] Nicolas I, Bordeau V, Bondon A, Baudy-Floc'h M, Felden B. Novel antibiotics effective against gram-positive and -negative multi-resistant bacteria with limited resistance. *PLoS Biol [Internet]*. juill 2019 [cité 27 nov 2020];17(7). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6615598/>
- [59] van der Weide H, Vermeulen-de Jongh DMC, van der Meijden A, Boers SA, Kreft D, Ten Kate MT, et al. Antimicrobial activity of two novel antimicrobial peptides AA139 and SET-M33 against clinically and genotypically diverse *Klebsiella pneumoniae* isolates with differing antibiotic resistance profiles. *Int J Antimicrob Agents*. août 2019;54(2):159-66.

- [60] Mohamed MF, Brezden A, Mohammad H, Chmielewski J, Seleem MN. A short D-enantiomeric antimicrobial peptide with potent immunomodulatory and antibiofilm activity against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. Sci Rep [Internet]. 31 juill 2017 [cité 27 nov 2020];7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5537347/>
- [61] Zhou X, Liu Y, Gao Y, Wang Y, Xia Q, Zhong R, et al. Enhanced Antimicrobial Activity of N-Terminal Derivatives of a Novel Brevinin-1 Peptide from The Skin Secretion of *Odorrana schmackeri*. Toxins [Internet]. 30 juill 2020 [cité 27 nov 2020];12(8). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7472354/>
- [62] Jiang Y, Wu Y, Wang T, Chen X, Zhou M, Ma C, et al. Brevinin-1GHd: a novel Hylarana guentheri skin secretion-derived Brevinin-1 type peptide with antimicrobial and anticancer therapeutic potential. Biosci Rep. 14 mai 2020;40(5):BSR20200019.
- [63] Shabir U, Ali S, Magray AR, Ganai BA, Firdous P, Hassan T, et al. Fish antimicrobial peptides (AMP's) as essential and promising molecular therapeutic agents: A review. Microb Pathog. janv 2018;114:50-6.
- [64] Boparai JK, Sharma PK. Mini Review on Antimicrobial Peptides, Sources, Mechanism and Recent Applications. Protein Pept Lett. 2020;27(1):4-16.
- [65] Garbacz K, Kamysz W, Piechowicz L. Activity of antimicrobial peptides, alone or combined with conventional antibiotics, against *Staphylococcus aureus* isolated from the airways of cystic fibrosis patients. Virulence. 22 juill 2016;8(1):94-100.
- [66] Geitani R, Ayoub Moubareck C, Touqui L, Karam Sarkis D. Cationic antimicrobial peptides: alternatives and/or adjuvants to antibiotics active against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. BMC Microbiol. 8 mars 2019;19:54.
- [67] Xiao L, Yang X, Li J, Zhang P, Tang S, Cao D, et al. Caerin 1 Peptides, the Potential Jack-of-All-Trades for the Multiple Antibiotic-Resistant Bacterial Infection Treatment and Cancer Immunotherapy. BioMed Res Int. 11 avr 2022;2022:7841219.
- [68] Xu L, Shao C, Li G, Shan A, Chou S, Wang J, et al. Conversion of Broad-Spectrum Antimicrobial Peptides into Species-Specific Antimicrobials Capable of Precisely Targeting Pathogenic Bacteria. Sci Rep. 22 2020;10(1):944.
- [69] Kumar K, Awasthi D, Lee SY, Cummings JE, Knudson SE, Slayden RA, et al. Benzimidazole-based antibacterial agents against *Francisella tularensis*. Bioorg Med Chem. 1 juin 2013;21(11):3318-26.
- [70] Tonelli M, Novelli F, Tasso B, Vazzana I, Sparatore A, Boido V, et al. Antiviral activity of benzimidazole derivatives. III. Novel anti-CVB-5, anti-RSV and anti-Sb-1 agents. Bioorg Med Chem. 1 sept 2014;22(17):4893-909.
- [71] Bansal Y, Silakari O. The therapeutic journey of benzimidazoles: A review. Bioorg Med Chem. 1 nov 2012;20(21):6208-36.
- [72] Behrens C, Harrit N, Nielsen PE. Synthesis of a Hoechst 32258 Analogue Amino Acid Building Block for Direct Incorporation of a Fluorescent, High-Affinity DNA Binding Motif into Peptides. Bioconjug Chem. 1 nov 2001;12(6):1021-7.
- [73] Sangshetti JN, Khan FAK, Shinde DB. Peptide deformylase: a new target in antibacterial, antimalarial and anticancer drug discovery. Curr Med Chem. 2015;22(2):214-36.
- [74] Nguyen KT, Hu X, Colton C, Chakrabarti R, Zhu MX, Pei D. Characterization of a human peptide deformylase: implications for antibacterial drug design. Biochemistry. 26 août 2003;42(33):9952-8.
- [75] Sun H, Ansari MF, Fang B, Zhou CH. Natural Berberine-Hybridized Benzimidazoles as Novel Unique Bactericides against *Staphylococcus aureus*. J Agric Food Chem. 21 juill 2021;69(28):7831-40.
- [76] Picconi P, Hind C, Jamshidi S, Nahar K, Clifford M, Wand ME, et al. Triaryl Benzimidazoles as a New Class of Antibacterial Agents against Resistant Pathogenic Microorganisms. J Med Chem. 27 juill 2017;60(14):6045-59.
- [77] Ajani OO, Aderohunmu DV, Ikpo CO, Adedapo AE, Olanrewaju IO. Functionalized Benzimidazole Scaffolds: Privileged Heterocycle for Drug Design in Therapeutic Medicine. Arch Pharm (Weinheim). juill 2016;349(7):475-506.
- [78] Asfour HZ. Anti-Quorum Sensing Natural Compounds. J Microsc Ultrastruct. 2018;6(1):1-10.
- [79] Rutherford ST, Bassler BL. Bacterial Quorum Sensing: Its Role in Virulence and Possibilities for Its Control. Cold Spring Harb Perspect Med [Internet]. nov 2012 [cité 12 nov 2020];2(11). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3543102/>
- [80] Whiteley M, Diggle SP, Greenberg EP. Progress in and promise of bacterial quorum sensing research. Nature. 15 2017;551(7680):313-20.
- [81] Nazzaro F, Fratianni F, Coppola R. Quorum Sensing and Phytochemicals. Int J Mol Sci. 17 juin 2013;14(6):12607-19.
- [82] Tang K, Zhang XH. Quorum quenching agents: resources for antivirulence therapy. Mar Drugs. 30 mai 2014;12(6):3245-82.
- [83] Park J, Jagasia R, Kaufmann GF, Mathison JC, Ruiz DI, Moss JA, et al. Infection control by antibody disruption of bacterial quorum sensing signaling. Chem Biol. oct 2007;14(10):1119-27.
- [84] Fetzner S. Quorum quenching enzymes. J Biotechnol. 10 mai 2015;201:2-14.
- [85] Defoirdt T, Boon N, Bossier P. Can Bacteria Evolve Resistance to Quorum Sensing Disruption? PLoS Pathog [Internet]. 8 juill 2010 [cité 7 déc 2020];6(7). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2900297/>
- [86] Yada S, Kamalesh B, Sonwane S, Guptha I, Swetha RK. Quorum sensing inhibition, relevance to periodontics. J Int Oral Health JIOH. janv 2015;7(1):67-9.

- [87] Utari PD, Setroikromo R, Melgert BN, Quax WJ. PvdQ Quorum Quenching Acylase Attenuates *Pseudomonas aeruginosa* Virulence in a Mouse Model of Pulmonary Infection. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018;8:119.
- [88] Stotani S, Gatta V, Medda F, Padmanaban M, Karawajczyk A, Tammela P, et al. A Versatile Strategy for the Synthesis of 4,5-Dihydroxy-2,3-Pentanedione (DPD) and Related Compounds as Potential Modulators of Bacterial Quorum Sensing. *Mol J Synth Chem Nat Prod Chem* [Internet]. 6 oct 2018 [cité 5 nov 2020];23(10). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6222300/>
- [89] Ouyang J, Sun F, Feng W, Sun Y, Qiu X, Xiong L, et al. Quercetin is an effective inhibitor of quorum sensing, biofilm formation and virulence factors in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Appl Microbiol.* avr 2016;120(4):966-74.
- [90] Husain FM, Ahmad I, Khan MS, Al-Shabib NA. *Trigonella foenum-graceum* (Seed) Extract Interferes with Quorum Sensing Regulated Traits and Biofilm Formation in the Strains of *Pseudomonas aeruginosa* and *Aeromonas hydrophila*. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM.* 2015;2015:879540.
- [91] Tobias NJ, Wolff H, Djahanschiri B, Grundmann F, Kronenwerth M, Shi YM, et al. Natural product diversity associated with the nematode symbionts *Photorhabdus* and *Xenorhabdus*. *Nat Microbiol.* déc 2017;2(12):1676-85.
- [92] Sarciaux M, Pantel L, Midrier C, Serri M, Gerber C, Marcia de Figueiredo R, et al. Total Synthesis and Structure-Activity Relationships Study of Odilorhabdins, a New Class of Peptides Showing Potent Antibacterial Activity. *J Med Chem.* 13 2018;61(17):7814-26.
- [93] Blanchard SC. A Much-Needed Boost for the Dwindling Antibiotic Pipeline. *Mol Cell.* 5 avr 2018;70(1):3-5.
- [94] Pantel L, Florin T, Dobosz-Bartoszek M, Racine E, Sarciaux M, Serri M, et al. Odilorhabdins, Antibacterial Agents that Cause Miscoding by Binding at a New Ribosomal Site. *Mol Cell.* 05 2018;70(1):83-94.e7.
- [95] Zhao M, Lepak AJ, Marchillo K, VanHecker J, Andes DR. In Vivo Pharmacodynamic Characterization of a Novel Odilorhabdin Antibiotic, NOSO-502, against *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in a Murine Thigh Infection Model. *Antimicrob Agents Chemother.* 27 août 2018;62(9):e01067-18.
- [96] Eun YJ, Foss MH, Kieckbusch D, Pauw DA, Westler WM, Thanbichler M, et al. DCAP: a broad-spectrum antibiotic that targets the cytoplasmic membrane of bacteria. *J Am Chem Soc.* 18 juill 2012;134(28):11322-5.
- [97] Heinrich V, Hurley K, Santos T, Weibel D. DCAP: A Broad-spectrum Antibiotic that Targets the Cytoplasmic Membrane of Bacteria. *FASEB J.* 2015;29(S1):575.6.
- [98] Falconer SB, Czarny TL, Brown ED. Antibiotics as probes of biological complexity. *Nat Chem Biol.* juill 2011;7(7):415-23.
- [99] Hurley KA, Heinrich VA, Hershfield JR, Demons ST, Weibel DB. Membrane-Targeting DCAP Analogues with Broad-Spectrum Antibiotic Activity against Pathogenic Bacteria. *ACS Med Chem Lett.* 9 avr 2015;6(4):466-71.