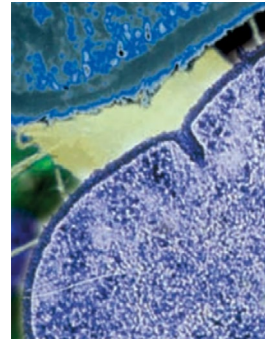


L'antibiorésistance au prisme des trois santés (1)

Mécanismes d'action des antibiotiques

Valentine Berti^{1,2}, Laurence Armand-Lefevre^{1,2}

> Les antibiotiques sont des molécules capables de détruire les bactéries ou d'inhiber leur croissance en ciblant des fonctions cellulaires essentielles. Ils peuvent agir en inhibant la synthèse du peptidoglycane (β -lactamines, glycopeptides, fosfomycine), la synthèse protéique (aminosides, macrolides-lincosamides-streptogramines, cyclines, chloramphénicol, acide fusidique, oxazolidinones), la synthèse des acides nucléiques (quinolones et fluoroquinolones, rifamycines) ou certaines voies métaboliques comme la biosynthèse de l'acide folique (cotrimoxazole). Cependant, l'usage massif et parfois inapproprié des antibiotiques a favorisé l'émergence de résistances, réduisant progressivement leur efficacité et nécessitant le développement continu de nouvelles molécules antibactériennes. Cette synthèse décrit pour chaque classe d'antibiotique leur origine, leur structure, leur mécanisme d'action ainsi que les principales molécules utilisées en clinique, et leur spectre d'activité. <



¹Université Paris Cité, Inserm UMR1137, IAME (Infection, antimicrobiens, modélisation, évolution), Paris, France.

²Service de bactériologie, CHU Bichat-Claude Bernard, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France. valentine.berti@aphp.fr laurence.armand@aphp.fr

d'autres microbes [1]. Aujourd'hui, il englobe des molécules naturelles, semi-synthétiques ou synthétiques, utilisées comme agents antibactériens. Les antibiotiques constituent l'une des familles de médicaments les plus importantes, tant par leur diversité que par le nombre de leurs prescriptions.

Histoire

L'histoire des antibiotiques débute à la fin du XIX^e siècle avec les travaux de Duchesne³, qui observa en 1897, dans sa thèse de médecine, un antagonisme entre des moisissures et certaines bactéries. Il faudra pourtant attendre 1928 pour qu'Alexander Fleming découvre fortuitement la pénicilline, produite par le champignon *Penicillium notatum* et capable d'inhiber les cultures de *Staphylococcus aureus*, marquant ainsi le début de l'ère moderne des antibiotiques [2]. À partir des années 1940, la production industrielle et l'utilisation clinique de la pénicilline réduisirent significativement la mortalité liée aux infections bactériennes. De nombreuses familles d'antibiotiques furent ensuite découvertes, telles que les tétracyclines, aminosides, macrolides ou céphalosporines, élargissant considérablement le spectre thérapeutique disponible (Figure 1) [3]. Cependant, l'utilisation massive des antibiotiques en santé humaine mais aussi animale, a exercé une pression de sélection qui a favorisé, au fil des années, l'émergence croissante de bactéries résistantes et a rendu nécessaire le développement régulier de nouvelles molécules [4].

Le terme « antibiotique » vient du grec ancien, anti (« contre ») et bios (« vie »), signifiant une substance agissant contre des organismes vivants. En 1889, Vuillemin¹ introduit le concept d'antibiose pour désigner l'antagonisme naturel entre micro-organismes, et c'est en 1942 que Waksman² formalise le terme « antibiotique » pour qualifier des composés d'origine microbienne capables d'inhiber ou de tuer

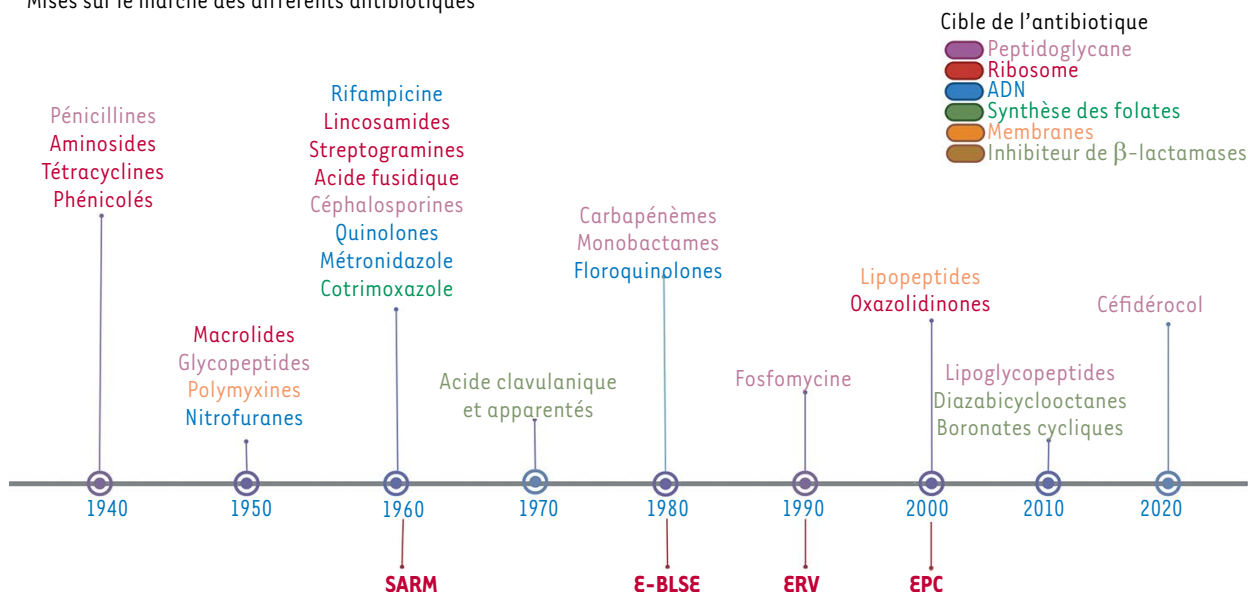
Vignette (© Inserm)

¹ Jean Paul Vuillemin (1861 - 1932) est un médecin et botaniste français. Observateur précis et minutieux qui grâce à son sens critique et son érudition, donne à des observations, en apparence banales, une haute portée scientifique et philosophique (ndlr).

² Selman Abraham Waksman (1888 - 1973) est un microbiologiste américain d'origine ukrainien ashkénaze. On lui doit entre autres la découverte de l'actinomycine (1940), la clavacine, la streptothricine (1942), la streptomycine (1943), la griséine (1946), la néomycine (1948), la fradicine, la candidine, la candidine, et bien d'autres. En 1952, il est lauréat du prix Nobel de physiologie ou médecine pour sa découverte de la streptomycine, le premier antibiotique efficace contre la tuberculose (ndlr).

³ Ernest Duchesne (1874 - 1912) est un médecin français qui découvrit que certaines moisissures pouvaient neutraliser la prolifération de bactéries (ndlr).

Mises sur le marché des différents antibiotiques



Émergence des bactéries multi et hautement résistantes aux antibiotiques

Figure 1. Frise chronologique représentant la mise sur le marché des différentes familles d'antibiotiques en parallèle de l'émergence des bactéries multi et hautement résistantes aux antibiotiques. Bactéries multi-résistantes (SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline, E-BLSE : entérobactérie productrice de β -lactamase à spectre étendu) ; bactéries hautement résistantes (ERV : entérocoque résistant à la vancomycine, EPC : entérobactérie productrice de carbapénémase). Figure créée par BioRender.

Mesure de l'activité

L'activité d'un antibiotique vis-à-vis d'une bactérie est évaluée par la détermination de sa concentration minimale inhibitrice, définie comme la plus faible concentration d'antibiotique capable d'inhiber, *in vitro*, la croissance d'une souche bactérienne. Cette mesure repose sur l'exposition, dans des conditions définies, d'un inoculum bactérien standardisé à des concentrations croissantes d'antibiotique. L'interprétation de la concentration minimale inhibitrice, à l'aide de référentiels, permet de classer la bactérie selon son profil de sensibilité vis-à-vis d'un antibiotique donné en trois catégories :

- Sensible : forte probabilité de succès thérapeutique avec l'utilisation de l'antibiotique aux posologies standard.
- Sensible à forte posologie : forte probabilité de succès thérapeutique avec des posologies de l'antibiotique plus élevées que celles habituellement prescrites.
- Résistant : forte probabilité d'échec thérapeutique quelles que soient les posologies de l'antibiotique utilisées.

La réalisation d'un antibiogramme permet de déterminer la sensibilité d'une bactérie isolée à un panel d'antibiotiques, guidant ainsi le choix thérapeutique.

Bactéricidie et bactériostase

Selon leur effet sur les bactéries, les antibiotiques se divisent en deux catégories : les antibiotiques bactéricides qui ont la capacité de tuer les bactéries (ex. : β -lactamines, aminocyclitolides), et les antibiotiques bactériostatiques qui inhibent la croissance bactérienne sans provoquer leur mort directe (ex. : macrolides, tétracyclines). Dans ce cas, l'élimination des bactéries repose sur les défenses immunitaires de l'hôte.

L'étude de l'activité antibactérienne a permis de distinguer les antibiotiques à bactéricidie temps-dépendante (β -lactamines, glycopeptides) de ceux à bactéricidie concentration-dépendante (aminocyclitolides, fluoroquinolones). Pour les premiers, l'efficacité repose sur la durée pendant laquelle les bactéries sont exposées à une concentration supérieure à la concentration minimale inhibitrice de l'antibiotique, alors que pour les seconds, elle dépend de la concentration maximale d'antibiotique à laquelle les bactéries sont exposées.

Le choix entre l'utilisation d'antibiotiques bactéricides ou bactériostatiques dépend du contexte clinique : en

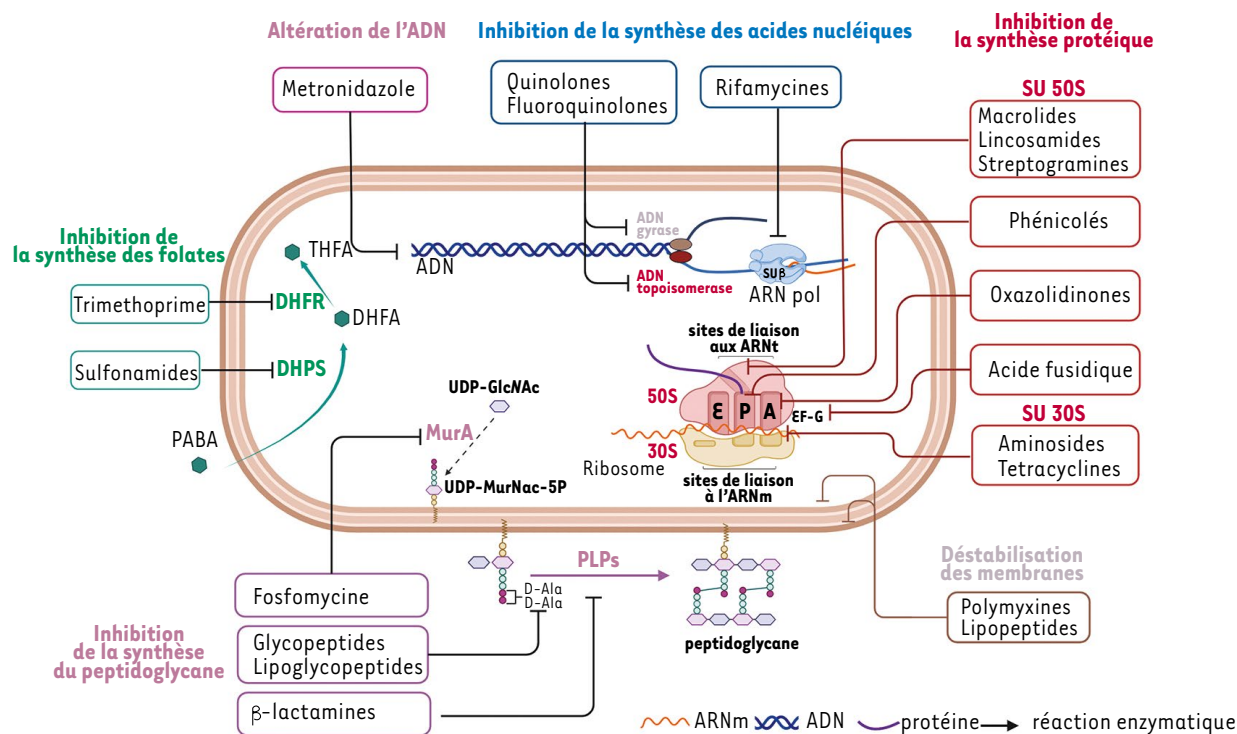


Figure 2. Schéma synthétique des mécanismes d'action des antibiotiques. THFA : acide tetrahydrofolique; DHFA : acide dihydrofolique; PABA : acide para-aminobenzoïque; DHFR : dihydrofolate réductase; DHPS : dihydroptéroate synthase; UDP-GlcNAc : UDP-N-acétylglucosamine; UDP-MurNAc-5P : UDP-N-acétylmuramyl-pentapeptide (précurseurs de la synthèse du peptidoglycane); MurA : UDP-GlcNAc enolpyruvyl transferase; D-Ala D-Ala : D-alanine, derniers acides aminés de l'UDP-MurNAc-5P; PLP : protéine liant la pénicilline; SU : Sous unité; EF-G : facteur d'élongation G; ARNt : ARN de transfert, ARN pol : ARN polymérase. Figure créée par BioRender.

cas d'infections sévères, comme les endocardites ou les méningites, par exemple, les antibiotiques bactéricides sont préférés.

Mécanismes d'action

Les antibiotiques agissent par divers mécanismes (Figure 2 et Tableau 1), en ciblant des fonctions ou des éléments essentiels de la bactérie : inhibition de la synthèse du peptidoglycane, des acides nucléiques ou des protéines, altération des membranes ou perturbation du métabolisme. La structure de la paroi bactérienne est un élément clé qui permet de différencier les bactéries à Gram positif des bactéries à Gram négatif. Elle comprend une membrane cytoplasmique commune, entourée d'un peptidoglycane épais, chez les Gram positif, ou mince et doublé d'une membrane externe, chez les Gram négatif. Ces différences influencent la pénétration des antibiotiques et l'accessibilité de leurs cibles.

Les antibiotiques ciblant le peptidoglycane de la paroi bactérienne

Le peptidoglycane, constituant principal de la paroi bactérienne, est un polymère indispensable à la forme, à la rigidité et à la survie

bactérienne. Il est en perpétuelle reconstruction pour permettre la croissance et la réplication bactérienne [5]. Sa synthèse, cible de plusieurs familles d'antibiotiques, repose sur un processus complexe en plusieurs étapes coordonnées. Au niveau cytoplasmique, l'action successive de ligases (Mur) permet, à partir de l'UDP-N-acétylglucosamine (UDP-GlcNAc) de produire de l'UDP-N-acétylmuramyl-pentapeptide (UDP-MurNAc-pentapeptide), dont la chaîne se termine par un dipeptide D-alanine–D-alanine (D-Ala–D-Ala). Ces précurseurs sont transportés vers la membrane cytoplasmique, où ils sont assemblés en un dimère GlcNAc–MurNAc-pentapeptide. Ils subissent ensuite une translocation à travers la membrane par des flippases⁴, pour rejoindre l'extérieur chez les bactéries à Gram positif, ou l'espace périplasmique chez les bactéries à Gram négatif. La dernière étape

⁴ Les flippases sont des protéines des membranes cellulaires qui médient le transfert de phospholipides ou de graisses spécifiques d'un feuillet à un autre feuillet de la membrane cellulaire (ndlr).

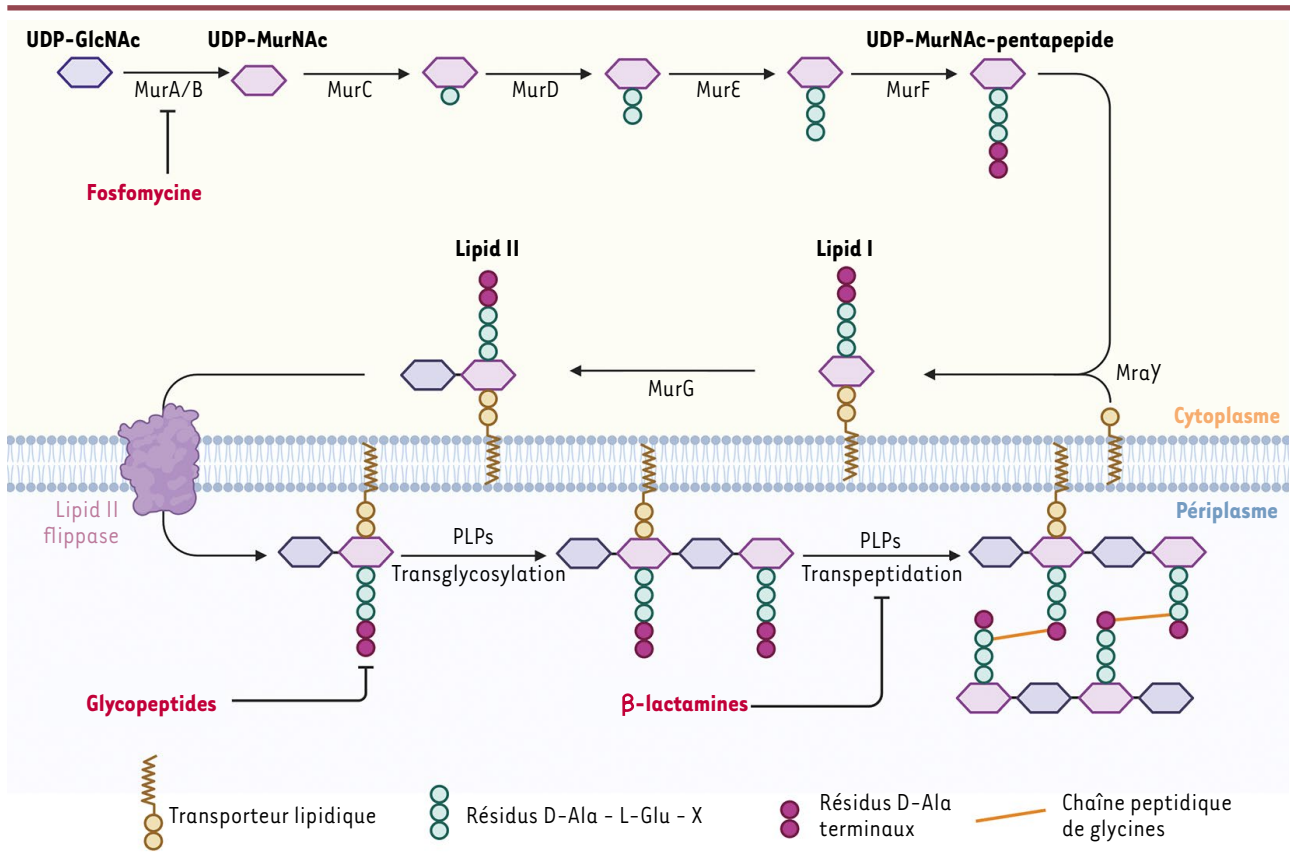


Figure 3. Schéma simplifié des étapes de synthèse du peptidoglycane. UDP-GlcNAc : UDP-N-acétylglucosamine ; UDP-MurNAc-5P : UDP-N-acétylmuramyl-pentapeptide (précurseurs de la synthèse du peptidoglycane) ; MurA : UDP-GlcNAc enolpyruvyl transférase ; MurC, MurD, MurE, MurF : Mur ligases ; MurG : glycosyltransférase ; MraY : Phospho-N-acétylmuramoyl-pentapeptide-transférase ; D-Ala : D-alanine, derniers acides aminés de l'UDP-MurNAc-5P ; PLP : protéine liant la pénicilline ; D-Ala - L-Glu - X : D-Alanine, L-acide glutamique, acide aminé variable, les trois premiers acides aminés de l'UDP-MurNAc-5P. Figure créée par BioRender.

correspond à la polymérisation du peptidoglycane. Les transglycosylases allongent les chaînes glycanes en reliant les dimères GlcNAc-MurNAc-pentapeptides entre eux, tandis que les transpeptidases établissent les ponts peptidiques entre les chaînes, après clivage du dipeptide terminal D-Ala-D-Ala [6]. Ces deux réactions, transglycosylation et transpeptidation, sont catalysées par les protéines liant la pénicilline (PLP ou PBP). Les PLP1, bifonctionnelles, assurent les deux activités, tandis que les PLP2 et les PLP3 réalisent la transpeptidation. Cette étape finale assure la cohésion et la rigidité du peptidoglycane [7] (Figure 3).

Les β -lactamines

Les β -lactamines constituent la famille d'antibiotiques la plus importante, tant par le nombre de molécules disponibles que par leur utilisation. La découverte de la pénicilline G, suivie en 1945 par celle des céphalosporines à partir d'*Acremonium chrysogenum* (anciennement *Cephalosporium acremonium*), a ouvert la voie au développement de nombreuses autres β -lactamines hémisynthétiques ou synthétiques. Ces antibiotiques partagent une

caractéristique structurale commune : un cycle β -lactame, hétérocycle azoté à quatre atomes, indispensable à leur activité antibactérienne [8,9]. Leur classification repose sur la nature du noyau fusionné au cycle β -lactame [8,9] :

- Les pénicillines (noyau pénème) regroupent plusieurs sous-classes : pénicillines G, pénicilline A (amoxicilline), pénicillines M (oxacilline), carboxypénicillines (ticarcilline) et uréidopénicillines (pipéracilline).
- Les céphalosporines (noyau céphème), sont classées de la 1^{re} à la 5^e génération, et incluent également les céphamycines (céfoxitine) et les oxacéphèmes (moxalactam).
- Les carbapénèmes (noyau pénème) se distinguent par le remplacement de l'atome de soufre par un atome de carbone, leur conférant un spectre très large et une bonne stabilité vis-à-vis des β -lactamases.
- Les monobactames (monocyclique) avec l'aztréonam comme seul représentant, contiennent un cycle

Famille	Mécanisme d'action	Sous-famille	Principales molécules	Spectre d'activité
		Pénicillines	Pénicilline G, amoxicilline, oxacilline, pipéracilline, ticarcilline	Gram + et Gram -, selon les molécules
		Céphalosporines	Céfazoline (C1G), céfotaxime, ceftazidime (C3G), cefepime (C4G), ceftaroline (C5G)	Gram + et Gram -
β -lactamines	Inhibition de la synthèse du peptidoglycane par liaison aux PLP et blocage de la transpeptidation	Carbapénèmes	Imipénème, méropénème	Gram + et Gram - (dont multi-résistants)
		Monobactames	Aztréonam	Gram - uniquement
		Céphalosporines sidérophores	Céfiderol	Gram - (dont hautement résistants)
β -lactamines + inhibiteurs	Inhibition de la β -lactamase (inhibiteur) puis inhibition de la synthèse du peptidoglycane (β -lactamine)		Amoxicilline + acide clavulanique, Pipéracilline + tazobactam, ceftazidime + avibactam	Gram +, Gram -, bactéries anaérobies productrices de β -lactamases
Glycopeptides	Inhibition de la synthèse du peptidoglycane (transglycosylation et transpeptidation)		Vancomycine, téicoplanine	Gram + uniquement
Lipoglycopeptides	Inhibition synthèse peptidoglycane + ancrage membranaire		Dalbavancine	Gram + uniquement
Fosfomycine	Inhibition de la formation des précurseurs du peptidoglycane		Fosfomycine	Gram + et - (y compris multirésistants)
Polymyxines	Déstabilisation de la membrane externe par interaction électrostatique		Colistine et polymyxine B	Gram -
Lipopeptides	Interaction avec les phospholipides de la membrane plasmique		Daptomycine	Gram +
Quinolones/FQ	Inhibition de l'ADN gyrase/topoisomérase IV		Acide nalidixique, lévofloxacine, ciprofloxacine, moxifloxacine	Selon les molécules, Gram +, Gram -, bactéries intracellulaires
Rifamycines	Inhibition de la transcription (ARN polymérase)		Rifampicine	Gram +, bactéries intracellulaires, M. tuberculosis
Imidazolés	Altération de l'ADN		Métronidazole	Bactéries anaérobies, H. pylori

Aminosides	Inhibition synthèse protéique (30S)	Streptomycine, gentamicine, amikacine, plazomycine	Gram –, certains Gram + (staphylocoques), streptocoques en association avec bêta-lactamine
Cyclines	Inhibition synthèse protéique (30S)	Tétracycline, doxycycline, tigécycline, éravacycline	Gram +, Gram –, intracellulaires, et BGN multirésistants (en association)
MLS	Inhibition synthèse protéique (élongation chaîne peptidique, 50S)	Macrolides	Gram +, bactéries intracellulaires et Gram – (infections digestives)
		Lincosamides	Gram +, bactéries anaérobies
Oxazolidinones	Inhibition synthèse protéique (complexe d'initiation)	Streptogramines	Gram +
		Linezolid, tétrizolide	Gram +
Chloramphénicol	Inhibition synthèse protéique (50S)	Chloramphénicol	Gram +, Gram – (utilisation limitée toxicité)
Acide fusidique	Inhibition synthèse protéique (liaison EF-G)	Acide fusidique	Gram + (staphylocoques)
Sulfamides/ Triméthoprimes	Inhibition de la synthèse d'acide folique	Cotrimoxazole	Gram +, Gram –

Tableau 1. Tableau récapitulatif des différentes familles d'antibiotiques, leur mécanisme d'action, les principales molécules et spectre d'activité.

Gram + : bactéries à Gram positif ; Gram – : bactéries à Gram négatif ; C1G, C2G, C3G, C4G, C5G : céphalosporines de 1ère, 2ème, 3ème, 4ème et 5ème génération ; MLS : macrolides, lincosamides, streptogramines. FQ : fluoroquinolones.

β -lactame non fusionné, avec une activité spécifique sur les bacilles à Gram négatif.

• Les céphalosporines sidérophores⁵ (céfidérol) sont des céphalosporines de dernière génération couplées à un sidérophore, leur permettant d'utiliser les systèmes bactériens de transport du fer pour pénétrer la cellule. Cette stratégie renforce leur efficacité contre les bacilles à Gram négatif multirésistants, y compris ceux producteurs de carbapénémases [10].

Face à l'émergence des β -lactamases, enzymes bactériennes capables d'hydrolyser le cycle β -lactame, des inhibiteurs de β -lactamases ont été développés pour restaurer l'efficacité des β -lactamines. Les premiers, comme l'acide clavulanique, le sulbactam ou le tazobactam sont des molécules apparentées aux β -lactamines [9]. Plus récemment, de nouveaux inhibiteurs ont été introduits, comme les diazabicyclooctanes ou DBO (avibactam, relebactam) ou les boronates cycliques (vaborbactam). Contrairement aux anciens inhibiteurs, principalement actifs sur les pénicillinases, les nouveaux inhibiteurs de β -lactamases présentent un pouvoir inhibiteur plus important ainsi qu'un spectre plus large, incluant les β -lactamases à spectre élargi, les céphalosporinases ainsi que certaines carbapénémases [11]. Utilisés en association avec une β -lactamine (ex. amoxicilline + acide clavulanique), ils permettent de restaurer l'activité de ces antibiotiques. Les β -lactamines exercent leur effet antibactérien en bloquant l'étape de transpeptidation de la synthèse du peptidoglycane, catalysée par les PLP. Les β -lactamines, en raison de leur analogie structurale avec le dipeptide terminal D-Ala, D-Ala, se fixent au site actif des protéines liant la pénicilline [12]. L'interaction débute par la formation d'un complexe pré-covalent, suivie de l'ouverture du cycle β -lactame, permettant l'établissement d'une liaison covalente irréversible avec la sérine catalytique de la poche active [13]. L'affinité pour les différentes PLP varie selon la molécule : l'amoxicilline, par exemple, cible préférentiellement les PLP1 et PLP2, tandis que les céphalosporines se lient plutôt aux PLP1 et PLP3 [13]. L'inhibition de la transpeptidation empêche la réticulation du peptidoglycane et interrompt la construction de la paroi. Cet affaiblissement, associé à l'induction du système autolytique (autolysines endogènes qui dégradent la paroi existante), provoque une lyse cellulaire osmotique conduisant à la mort bactérienne : c'est cette lyse secondaire qui confère aux β -lactamines leur activité bactéricide [14]. Chez certaines bactéries, comme les entérocoques, la réponse autolytique est faible ou absente et confère un phénotype de tolérance à l'amoxicilline.

Les β -lactamines présentent un large spectre d'activité, variable selon les sous-classes et générations. Globalement, elles sont actives, selon les molécules, contre la majorité des bactéries à Gram positif (streptocoques, staphylocoques) et de nombreuses bactéries à Gram négatif (*Neisseria meningitidis*, entérobactéries ou *Pseudomonas aeruginosa*). Elles sont indiquées dans la majorité des infections : ORL,

⁵ Les sidérophores sont des chélateurs de fer synthétisés et sécrétés notamment par les micro-organismes pour leur permettre de puiser le fer essentiel à leur développement. Ce sont des molécules de faibles poids moléculaires ayant une très forte affinité pour l'ion Fe^{3+} . Les sidérophores sont des peptides capables de former des complexes [sidérophores Fe^{3+}] qui permettent d'internaliser le fer nécessaire au fonctionnement de la cellule (ndlr).

respiratoires, urinaires, intra-abdominales, sepsis, méningites, endocardites. Leur bonne tolérance et leur profil pharmacocinétique en font un traitement de première intention dans de nombreuses situations [9].

Les glycopeptides et lipoglycopeptides

Les glycopeptides sont des antibiotiques naturels produits par des actinobactéries⁶ du genre *Amycolatopsis*. Leur structure repose sur un noyau heptapeptidique cyclique glycosylé, complété par un groupement lipophile dans la téicoplanine [15]. Les lipoglycopeptides de seconde génération, comme la dalbavancine, comportent des modifications semi-synthétiques, notamment une chaîne lipidique allongée qui renforce leur affinité pour les membranes bactériennes, leur activité bactéricide et allonge leur demi-vie plasmatique [16]. Les glycopeptides et lipoglycopeptides inhibent de façon ciblée la synthèse du peptidoglycane. Ils se lient à l'extrémité D-Ala–D-Ala du pentapeptide des précurseurs du peptidoglycane. Cette interaction, médiée par des liaisons hydrogène, bloque l'accès aux PLP, empêchant les réactions de transglycosylation et de transpeptidation, indispensables à l'assemblage de la paroi. Il en résulte un arrêt de la synthèse du peptidoglycane, un affaiblissement progressif de la paroi cellulaire et une lyse bactérienne, secondaire à des déséquilibres osmotiques [17]. L'activité de la vancomycine est bactéricide, mais reste lente et temps-dépendante, tandis que les lipoglycopeptides présentent une bactéricidie renforcée grâce à leurs modifications structurales [16]. Les glycopeptides et lipoglycopeptides sont actifs uniquement contre les bactéries à Gram positif, en raison de leur taille importante et de leur structure, qui empêchent leur passage à travers la membrane externe des bactéries à Gram négatif. Leur spectre inclut la majorité des bactéries à Gram positif : staphylocoques (particulièrement ceux résistants à la méticilline, incluant les *S. aureus* résistants à la méticilline – SARM), streptocoques et entérocoques. Ils sont administrés par voie parentérale⁷ et indiqués dans les infections sévères à Gram positif (endocardites, bactériémies, pneumonies, infections cutanées ou ostéo-articulaires), en particulier lorsque

⁶ Les actinomycètes (*Actinobacteria*) sont un groupe de bactéries filamenteuses à Gram-positives des genres *Mycobacterium* et *Nocardia*. La majorité de ces espèces, plutôt que de vivre en liberté, ont évolué pour devenir commensales ou symbiotes de plantes, champignons, insectes, éponges et d'autres organismes, où elles sont saprophytes. La plupart d'entre elles se trouvent dans le sol, et elles comprennent quelques-uns des principaux acteurs de la vie du sol, y jouant un rôle important dans la décomposition des matières organiques, comme la cellulose et la chitine. Quelques-unes, comme celles du genre *Mycobacterium*, peuvent être pathogènes pour l'espèce humaine avec un tropisme pour les individus à l'immunité affaiblie (ndlr).

⁷ La voie parentérale est une façon d'administrer des traitements médicamenteux ou la nutrition par une autre voie que celle digestive. Elle englobe donc les injections par sous-cutanée, intradermique, intraveineuse et intramusculaire (ndlr).

les β -lactamines ne peuvent pas être utilisées [18]. L'utilisation de la vancomycine est également limitée en raison de sa néphrotoxicité. Les lipoglycopeptides à demi-vie prolongée permettent des administrations espacées, utiles pour les traitements ambulatoires [16].

La fosfomycine

La fosfomycine, découverte en 1969, est un antibiotique hydrosoluble de faible poids moléculaire, analogue du phosphoénolpyruvate et produit naturellement par plusieurs espèces de *Streptomyces* [19].

La fosfomycine inhibe la synthèse des précurseurs du peptidoglycane dès la première étape de celle-ci. Elle agit comme un analogue structural du phosphoénolpyruvate, en se liant de manière covalente et irréversible à l'enzyme MurA (UDP-N-acétylglucosamine énoylpyruvyl transférase), prenant la place de son substrat naturel, l'UDP-GlcNAc. Cette inhibition bloque ainsi la formation de l'UDP-MurNAc, premier précurseur spécifique du peptidoglycane. Il en résulte un blocage de la biosynthèse de la paroi bactérienne, conduisant à la mort cellulaire [20].

La fosfomycine possède une activité contre les bactéries à Gram positif (staphylocoques) et de nombreuses bactéries à Gram négatif (entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*), y compris des souches multirésistantes. Elle est surtout prescrite par voie orale, associée au trométamol, dans le traitement des infections urinaires basses non compliquées chez la femme. Elle peut également être utilisée par voie parentérale dans les infections sévères à bactéries multirésistantes, en association avec d'autres antibiotiques [21]. En raison de sa teneur élevée en sodium, l'administration parentérale de fosfomycine peut entraîner une surcharge sodée, limitant son usage chez certains patients [21].

Les antibiotiques ciblant les membranes bactériennes

Certains antibiotiques ont pour cible les membranes bactériennes, qu'il s'agisse de la membrane externe des bactéries à Gram négatif, ou de la membrane cytoplasmique, commune à toutes les bactéries. Parmi ces molécules, les polymyxines et la daptomycine agissent selon des mécanismes membranaires spécifiques.

Les polymyxines (B, E/colistine)

Les polymyxines sont des polypeptides cycliques naturels, découverts en 1947, produits par *Paenibacillus polymyxa* [22]. Ce sont des molécules cationiques dont le mécanisme d'action repose sur une interaction électrostatique avec les lipopolysaccharides (LPS) chargés négativement de la membrane externe des bactéries à Gram négatif. En se fixant aux LPS, les polymyxines déplacent les ions calcium et magnésium qui stabilisent la membrane, perturbant ainsi sa perméabilité. Cette désorganisation facilite leur pénétration et leur accès à la membrane cytoplasmique, avec laquelle elles interagissent provoquant ainsi la formation de pores. Il en résulte une fuite des composants intracellulaires, notamment des ions et de petites molécules essentielles au métabolisme bactérien, conduisant à la mort cellulaire. [23]

Actives uniquement contre les bactéries à Gram négatif, les polymyxines ciblent notamment les entérobactéries, *P. aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*. Seules la polymyxine B et la polymyxine E (ou colistine)

sont utilisées en pratique clinique. La polymyxine B est principalement utilisée par voie topique (collyres, gouttes auriculaires), tandis que la colistine est administrée par voie parentérale dans les infections sévères [23]. En raison de sa néphrotoxicité et de sa neurotoxicité, la colistine est désormais réservée aux situations où les options thérapeutiques sont limitées [24,25] (→). (→) Voir m/s n° 11, 2010, page 960

Les lipopeptides (daptomycine)

La daptomycine est un antibiotique relativement récent (2003) appartenant à la famille des lipopeptides cycliques, produit naturellement par *Streptomyces roseosporus* [26]. Son mécanisme d'action, bactéricide, repose sur une interaction calcium-dépendante avec la membrane cytoplasmique bactérienne. En présence d'ions calcium, la daptomycine s'insère dans les zones riches en phosphatidylglycérol, un phospholipide anionique abondant dans les membranes des bactéries à Gram positif. Une fois insérée, elle s'oligomérisse et forme des complexes membranaires en interaction avec les phospholipides. Selon les modèles proposés, ces agrégats pourraient soit induire la formation de pores, soit l'extraction des phospholipides, provoquant ainsi une perturbation de l'intégrité membranaire et une dépolarisation rapide du potentiel membranaire, en lien notamment avec une fuite de potassium. La perte du gradient électrochimique entraîne une inhibition des fonctions cellulaires essentielles, conduisant à une mort bactérienne [27].

La daptomycine présente un spectre d'activité limité aux bactéries à Gram positif. Administrée par voie parentérale, elle est indiquée dans de nombreuses infections sévères, notamment celles dues aux staphylocoques résistants à la méticilline, dont le SARM, telles que les endocardites. Elle remplace fréquemment la vancomycine, néphrotoxique [28]. En revanche, la daptomycine, inactivée par le surfactant pulmonaire, n'est pas utilisée pour le traitement des pneumonies [27].

Les antibiotiques ciblant les acides nucléiques

Les quinolones et fluoroquinolones

Les quinolones constituent une classe d'antibiotiques synthétiques, dont le premier composé, l'acide nalidixique, a été découvert en 1962 comme sous-produit de la synthèse de la chloroquine. Actif uniquement contre les bacilles à Gram négatif et ayant une faible diffusion tissulaire, son usage est resté limité aux infections urinaires [29]. L'introduction d'un atome de fluor en position 6 du noyau quinolonique a conduit aux fluoroquinolones, dont la norfloxacine a été la première représentante dans les années 1980. Cette modification a amélioré les propriétés pharmacocinétiques et élargi



le spectre antibactérien, donnant naissance aux fluoroquinolones de deuxième génération, comme la ciprofloxacine et l'ofloxacine, dont la bonne diffusion tissulaire a permis d'étendre les indications au-delà des infections urinaires. Les fluoroquinolones de troisième génération (lévofloxacine, énantiomère lévogyre de l'ofloxacine), puis de quatrième génération (moxifloxacine, délafloxacine) présentent un spectre élargi aux bactéries à Gram positif, à *Mycobacterium tuberculosis* et à certaines bactéries anaérobies [29,30].

Chez les bactéries à Gram négatif, la cible principale des quinolones est l'ADN gyrase (ou topoisomérase II), tandis que chez les bactéries à Gram positif, il s'agit plutôt de la topoisomérase IV. Ces deux enzymes participent au maintien de la structure de l'ADN : l'ADN gyrase introduit des surenroulements négatifs nécessaires à la réplication, tandis que la topoisomérase IV sépare les chromosomes répliqués [31].

Les quinolones agissent en se fixant à l'interface entre l'enzyme (gyrase ou topoisomérase IV) et l'ADN, au niveau du site de clivage de l'ADN, formant un complexe ternaire enzyme-quinolone-ADN. Lors du cycle normal de ces enzymes, l'ADN est temporairement clivé, un segment est transféré, puis les brins sont ressoudés (relégation). En stabilisant ce complexe intermédiaire, les fluoroquinolones empêchent la relégation des brins, maintenant l'ADN sous forme clivée. L'accumulation de ces complexes bloqués empêche la réplication et la transcription, entraînant des cassures irréversibles de l'ADN et une fragmentation létale du chromosome, ce qui confère aux quinolones leur effet bactéricide [31].

Les fluoroquinolones possèdent un large spectre d'activité, incluant de nombreuses bactéries à Gram négatif (entérobactéries, *P. aeruginosa*) et à Gram positif (*S. aureus*, *Streptococcus pneumoniae*), ainsi que plusieurs pathogènes intracellulaires (*Legionella pneumophila*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*). Leur excellente biodisponibilité orale et leur bonne diffusion tissulaire en font des traitements efficaces pour les infections urinaires, digestives, respiratoires ou ostéo-articulaires [29].

La rifampicine

La rifampicine est un antibiotique semi-synthétique dérivé des rifamycines, métabolites naturels produits par *Amycolatopsis rifamycinica* (anciennement *Streptomyces mediterranei*), découverts en 1957. Sa structure repose sur un noyau aromatique naphthoquinonique relié à un pont de type ansa, caractéristique des ansamycines [32].

Son mécanisme d'action repose sur l'inhibition de la transcription. La rifampicine se lie spécifiquement à la sous-unité β de l'ARN polymérase, au niveau du canal de sortie de l'ARN naissant. Cette liaison forme un complexe stable rifampicine-enzyme qui empêche l'élongation de l'ARN après l'ajout des premiers nucléotides et bloque la progression du complexe transcriptionnel. L'arrêt de la transcription entraîne mécaniquement une inhibition de la synthèse protéique, conférant ainsi à la rifampicine une activité bactéricide rapide [33].

Le spectre de la rifampicine est principalement dirigé contre les bactéries à Gram positif, en raison de sa pénétration limitée dans les bactéries à Gram négatif. Sa bonne diffusion tissulaire et intracellulaire permet son utilisation dans les infections profondes, notamment ostéo-articulaires ainsi que contre des pathogènes intracellulaires

comme *Brucella* ou *Legionella*. Très active contre *Mycobacterium tuberculosis*, elle constitue un pilier du traitement antituberculeux. Administrée par voie orale ou parentérale, elle doit toujours être utilisée en association, en raison du risque élevé de sélection de résistance en cas de monothérapie [32].

Les imidazolés

Le métronidazole, antibiotique de la famille des imidazolés, est une molécule synthétique, dérivée du 2-nitroimidazole (ou azomycine), initialement isolée à partir de *Streptomyces eurocidicus* [34]. C'est une prodrogue qui nécessite une activation réductrice de son groupement nitro (-NO₂) pour exercer son activité bactéricide. Cette réduction a lieu en conditions strictement anaérobies, sous l'action d'enzymes telles que la pyruvate:ferrédoxine oxydoréductase (PFOR). Elle génère des dérivés cytotoxiques instables, qui provoquent des cassures de l'ADN, mécanisme considéré comme le principal effet du métronidazole. D'autres mécanismes ont également été évoqués, notamment son rôle comme accepteur alternatif d'électrons, perturbant la force proton motrice ainsi que son interférence avec des enzymes impliquées dans la synthèse ou la réparation de l'ADN [34].

Le métronidazole possède un spectre antibactérien ciblé, actif contre les bactéries anaérobies strictes, notamment les genres *Bacteroides* et *Clostridium*, ainsi que certaines bactéries microaérophiles comme *Helicobacter pylori*. Il constitue un traitement de première ligne dans les infections à bactéries anaérobies [35].

Les antibiotiques ciblant la synthèse protéique

Les aminosides

Les aminosides sont des molécules polycationiques et hydrophiles, constituées de sucres aminés liés par des liaisons glycosidiques à un noyau central de type aminocyclitol. La streptomycine, premier représentant de cette famille, a été isolée en 1944 à partir de *Streptomyces griseus*. Les principales molécules utilisées en clinique incluent, la gentamicine, la tobramycine, l'amikacine, la nétilmicine, et plus récemment, la plazomycine. Ces composés diffèrent par leur spectre d'activité, leurs propriétés pharmacocinétiques et leur sensibilité aux enzymes d'inactivation [36].

Les aminosides exercent leur activité en se liant à l'ARNr 16S de la sous-unité 30S du ribosome bactérien, à proximité du site A où l'aminoacyl-ARNt est recruté pour l'élongation de la chaîne peptidique. Cette fixation perturbe le décodage de l'ARNm en interférant avec l'appariement ARNm/ARNt, provoquant des erreurs de lecture des codons et la production de protéines anormales. Elle

perturbe également la translocation de l'ARNt du site A vers le site P, interrompant prématurément la traduction et inhibant la synthèse protéique globale [37].

Pour atteindre le cytoplasme, les aminosides traversent l'espace périplasmique puis la membrane cytoplasmique via un transport actif dépendant de l'oxygène et du potentiel membranaire. Ils sont donc inactifs contre les bactéries anaérobies strictes, incapables d'assurer ce type de transport. Chez les streptocoques, bactéries anaérobies facultatives, leur pénétration est limitée, ce qui justifie leur utilisation en association avec une β -lactamine, qui altère la paroi et facilite ainsi leur entrée [36].

Les aminosides sont administrés uniquement par voie parentérale. Leur structure hydrophile limite leur diffusion tissulaire, mais leur permet d'atteindre des concentrations plasmatiques élevées. Leur spectre d'activité cible principalement les bacilles à Gram négatif (entérobactéries, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*) ainsi que certains staphylocoques. En raison de leur activité bactéricide rapide, ils sont souvent utilisés en association avec une β -lactamine, en début du traitement des infections sévères ou dans les endocardites à streptocoques. Leur utilisation reste cependant limitée en raison de leur néphrotoxicité et ototoxicité⁸ [36].

Les cyclines

Les cyclines, dont la molécule mère est la tétracycline, isolée en 1940 à partir de *Streptomyces aureofaciens*, sont des antibiotiques caractérisés par un noyau tétracyclique formé de quatre cycles aromatiques fusionnés. Des modifications semi-synthétiques ont ensuite été réalisées afin d'élargir leur spectre et d'améliorer leurs propriétés pharmacocinétiques. Parmi les principales molécules figurent la doxycycline, la minocycline, et plus récemment la tigécycline (glycylcycline) et l'eravacycline (fluorocycline) [38].

Les cyclines se fixent de manière réversible à la sous-unité 30S du ribosome bactérien, à proximité du site A. En occupant ce site, elles empêchent la fixation correcte de l'ARNt entrant au niveau du complexe ARNm-ribosome, bloquant l'élongation de la chaîne protéique et inhibant ainsi la synthèse des protéines nécessaires à la croissance bactérienne [39].

Les tétracyclines possèdent un large spectre d'activité, incluant de nombreuses bactéries à Gram positif, à Gram négatif, ainsi que des bactéries intracellulaires comme *Chlamydia* et *Brucella* [38,39]. Les molécules de dernière génération, (tigécycline, eravacycline) sont également utilisées, en association, pour le traitement d'infections graves à bacilles à Gram négatif multirésistants, notamment les entérobactéries et *A. baumannii* [40].

Les cyclines peuvent entraîner une photosensibilisation nécessitant d'éviter l'exposition solaire, ainsi qu'une coloration permanente des dents justifiant leur contre-indication chez les enfants de moins de huit ans et les femmes enceintes [39].

⁸ L'ototoxicité (étymologiquement « toxicité pour l'oreille ») se réfère à la capacité d'une substance, qu'il s'agisse d'un médicament ou d'un produit chimique, à provoquer des dommages aux structures de l'oreille interne et aux cellules auditives. Les médicaments ototoxiques peuvent entraîner une altération de l'audition, des vertiges ou d'autres troubles de l'équilibre (ndr).

Les macrolides, lincosamides et streptogramines (MLS)

Les macrolides, lincosamides et streptogramines (MLS) sont regroupés par un mécanisme d'action commun, ciblant la sous-unité 50S du ribosome bactérien. Les macrolides sont des lactones macrocycliques comprenant 14 à 16 atomes de carbone, d'origine naturelle, isolées initialement de *Streptomyces erythraeus*. L'érythromycine (C14), molécule historique découverte en 1952, a été suivie de dérivés semi-synthétiques plus stables, comme la clarithromycine (C14), l'azithromycine (C15) et la josamycine (C16). Les lincosamides, dont la clindamycine est le principal représentant, dérivent de la lincomycine, produite par *Streptomyces lincolnensis*. Enfin, les streptogramines (ou synergistines), produites par *Streptomyces graminofaciens*, associent deux composés complémentaires, les streptogramines A et B, présents dans la pristinamycine [41].

Ces molécules se lient au domaine V de l'ARNr 23S de la sous-unité 50S du ribosome, au niveau du tunnel de sortie du peptide naissant, adjacent au centre peptidyl-transférase (PTC). Ces antibiotiques ne sont pas de simples obstacles stériques, ils agissent comme modulateurs sélectifs de la traduction. Leur liaison provoque une altération allostérique du centre peptidyl-transférase, perturbant la formation des liaisons peptidiques pour certaines séquences spécifiques d'acides aminés, appelées motifs d'arrêt macrolide (*Macrolide-Arrest Motifs* MAMs). Lorsqu'un de ces motifs MAM est rencontré, l'élongation de la chaîne peptidique est interrompue et peut s'accompagner d'une dissociation prématurée du peptidyl-ARNt. Il en résulte une inhibition ciblée de la synthèse protéique, affectant certaines protéines selon la nature de leur séquence codante [42,43].

Ce mécanisme, commun aux MLS, leur confère une activité principalement bactériostatique. Dans le cas des streptogramines, il concerne spécifiquement la streptogramine B, dont l'effet est potentialisé par la streptogramine A, aboutissant à une synergie bactéricide [43].

En raison de leur taille importante, qui limite leur passage à travers la membrane des bactéries à Gram négatif, leur spectre d'activité concerne plutôt les bactéries à Gram positif (streptocoques et staphylocoques), ainsi que plusieurs pathogènes intracellulaires (*Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Legionella*), *Helicobacter pylori* (clarithromycine) et les bactéries anaérobies (clindamycine). Les macrolides sont prescrits dans les infections respiratoires et certaines entérites bactériennes. La clindamycine est indiquée dans les infections à Gram positif ou anaérobies et la pristinamycine est surtout utilisée pour traiter les infections cutanées à staphylocoques [41].

Les oxazolidinones

Les oxazolidinones dont le chef de file est le linézolide, constituent la dernière classe d'antibiotiques entièrement synthétiques, découverte à la fin des années 1970 mais commercialisée en 2000. Plus récemment, le tédizolide a été développé avec une toxicité réduite [44,45].

Les oxazolidinones inhibent la synthèse des protéines bactériennes en se liant à la sous-unité 50S du ribosome à un stade précoce de la traduction. Elles interagissent avec la poche du site A, située dans le centre peptidyl-transférase de l'ARNr 23S, en perturbant la liaison ou le positionnement de l'ARNt aminoacyl entrant. Elles bloquent ainsi la formation du complexe d'initiation (fixation du Met-ARNt) ainsi que, si celui-ci est déjà formé, la translocation du peptidyl-ARNt du site A vers le site P, interrompant la lecture de l'ARN messenger et la synthèse protéique [46].

Leur spectre d'activité est restreint aux bactéries à Gram positif, mais inclut les souches multirésistantes telles que le SARM et les entérocoques résistants à la vancomycine (ERV). Elles sont indiquées dans le traitement des infections sévères à cocci à Gram positif (telles que les pneumonies acquises à l'hôpital, infections ostéo-articulaires) et de certaines bactéries anaérobies strictes. Elles présentent un intérêt en raison de leur possibilité d'administration possible par voie orale. Le linézolide présente une toxicité hématologique et neurologique, en particulier lors de traitements prolongés [45].

Les phénicolés

Le chloramphénicol et le thiamphénicol, antibiotiques de la famille des phénicolés, inhibent la synthèse protéique en se liant à la sous-unité 50S du ribosome, au niveau du site de la peptidyltransférase. Malgré leur large spectre, ils sont peu utilisés en raison de leur toxicité et sont réservés à certaines infections, comme les méningites dans les pays à ressources limitées [47].

L'acide fusidique

L'acide fusidique, antibiotique stéroïdien issu de *Fusidium coccineum*, agit en se liant au facteur d'élongation G et en bloquant la translocation du ribosome. Principalement actif sur les staphylocoques, il est utilisé en traitement topique ou systémique des infections cutanées. Il ne doit toutefois pas être utilisé en monothérapie pour les infections systémiques, en raison du risque élevé d'émergence de résistances [48].

Les antibiotiques ciblant le métabolisme bactérien : le cotrimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole)

L'association triméthoprime/sulfaméthoxazole, ou cotrimoxazole, combine deux molécules agissant en synergie sur deux étapes successives de la biosynthèse de l'acide folique, voie métabolique essentielle à la multiplication bactérienne. Le sulfaméthoxazole, appartenant à la classe des sulfamides, est un analogue de l'acide para-aminobenzoïque (PABA) et inhibe compétitivement la dihydroptéroate synthase (DHPS), bloquant la formation de l'acide dihydroptéroïque, précurseur du dihydrofolate (DHFA). Le triméthoprime inhibe ensuite la dihydrofolate réductase (DHFR), empêchant la conversion du DHFA en tétrahydrofolate (THFA), forme active indispensable à la synthèse des bases puriques et

pyrimidiques. En inhibant de manière séquentielle ces deux enzymes, l'association produit un effet synergique et bactéricide supérieur à celui de chacun des deux agents pris isolément [49].

Le cotrimoxazole présente un large spectre, couvrant de nombreuses bactéries à Gram positif et négatif, notamment les entérobactéries, les streptocoques et les staphylocoques. Son spectre étendu, sa bonne biodisponibilité orale et sa diffusion tissulaire en font une option thérapeutique courante dans le traitement des infections urinaires, respiratoires et ostéo-articulaires [50].

Conclusion et perspectives

Depuis leur découverte, les antibiotiques ont profondément transformé la médecine moderne, permettant de traiter efficacement des infections autrefois mortelles. Cependant, avant même leur commercialisation, Fleming avait observé l'apparition de souches de *S. aureus* résistantes à la pénicilline et avait mis en garde contre les risques d'un usage inapproprié susceptible de favoriser la sélection de résistances [2]. Malgré cet avertissement, l'utilisation massive des antibiotiques en santé humaine et animale a favorisé l'émergence et la dissémination de bactéries résistantes, contribuant à l'érosion progressive de l'arsenal thérapeutique [4,51] (→). **(→) Voir m/s n° 11, 2010, page 930**

La dernière véritable classe d'antibiotiques commercialisée, les oxazolidinones, remonte aux années 2000 ; depuis, le développement de nouveaux antibiotiques s'est considérablement ralenti, les molécules mises sur le marché étant le plus souvent des dérivés d'antibiotiques existants [45,52]. Ce déséquilibre croissant entre la progression de la résistance aux antibiotiques et le tarissement des nouvelles molécules mises sur le marché alimente les craintes d'une ère post-antibiotique [52]. Dans ce contexte, au-delà des stratégies de lutte contre l'antibiorésistance, notamment le bon usage des antibiotiques, il est essentiel de soutenir activement la recherche de nouvelles molécules antibactériennes, tout en explorant des approches alternatives comme la phagothérapie, afin de préserver durablement l'efficacité des traitements antibactériens [53] (→). **(→) Voir m/s n° 3, 2025, page 211**

SUMMARY

Antibiotics mechanism of action

Antibiotics are molecules that can kill bacteria or inhibit their growth by targeting essential cellular functions. They act by inhibiting peptidoglycan synthesis (β -lactams, glycopeptides and fosfomycin); protein synthesis (aminoglycosides, macrolides - lincosamides and streptogramins -tetracyclines, tetracyclines, chloramphenicol,

fusidic acid, oxazolidinones-); or nucleic acid synthesis (quinolones/ fluoroquinolones and rifamycins) or interfering with key metabolic pathways such as folate biosynthesis (cotrimoxazole). However, the extensive and sometimes inappropriate use of antibiotics has led to the emergence of resistance, progressively reducing their efficacy and highlighting the need for the development of new antibacterial agents. This review presents the origin, structure, mechanism of action, main clinical agents, and spectrum of activity of each class of antibiotic. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

- Waksman SA. What is an antibiotic or an antibiotic substance? *Mycologia* 1947 ; 39 : 565–9.
- Gaynes R. The discovery of penicillin—new insights after more than 75 years of clinical use. *Emerg Infect Dis* 2017 ; 23 : 849–53.
- Hutchings MI, Truman AW, Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future. *Curr Opin Microbiol* 2019 ; 51 : 72–80.
- Browne AJ, Chipeta MG, Haines-Woodhouse G, et al. Global antibiotic consumption and usage in humans, 2000–18: a spatial modelling study. *Lancet Planet Health* 2021 ; 5 : e893–e904.
- Gilmore MC, Cava F. Bacterial peptidoglycan recycling. *Trends Microbiol* 2025 ; 33 : 340–53.
- El-Araby AM, Fisher JF, Mobashery S. Bacterial peptidoglycan as a living polymer. *Curr Opin Chem Biol* 2025 ; 84 : 102562.
- Massova I, Mobashery S. Kinship and diversification of bacterial penicillin-binding proteins and β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1998 ; 42 : 1–17.
- Williams JD. Classification of cephalosporins. *Drugs* 1987 ; 34 Suppl 2 : 15–22.
- Bush K, Bradford PA. β -lactams and β -lactamase inhibitors: an overview. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2016 ; 6 : a025247.
- McCreary EK, Heil EL, Tamma PD. New perspectives on antimicrobial agents: cefiderocol. *Antimicrob Agents Chemother* 2021 ; 65 : e0217120.
- Yahav D, Giske CG, Grämatniece A, et al. New β -lactam- β -lactamase inhibitor combinations. *Clin Microbiol Rev* 2020 ; 34 : e00115–20.
- Georgopapadakou N, Hammarström S, Strominger JL. Isolation of the penicillin-binding peptide from D-alanine carboxypeptidase of *Bacillus subtilis*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977 ; 74 : 1009–12.
- Curtis NA, Orr D, Ross GW, et al. Affinities of penicillins and cephalosporins for the penicillin-binding proteins of *Escherichia coli* K-12 and their antibacterial activity. *Antimicrob Agents Chemother* 1979 ; 16 : 533–9.
- Fernandes R, Amador P, Prudêncio C. β -Lactams: chemical structure, mode of action and mechanisms of resistance. *Reviews and Research in Medical Microbiology* 2013 ; 24 : 7.
- Reynolds PE. Structure, biochemistry and mechanism of action of glycopeptide antibiotics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989 ; 8 : 943–50.
- Malabarba A, Goldstein BP. Origin, structure, and activity in vitro and in vivo of dalbavancin. *J Antimicrob Chemother* 2005 ; 55 Suppl 2 : ii15–20.
- Kang H-K, Park Y. Glycopeptide antibiotics: structure and mechanisms of action. *J Bacteriol Virol* 2015 ; 45 : 67.
- Boulekbache A, Maldonado F, Kavafian R, et al. Comparison of daptomycin and glycopeptide efficacy and safety for the treatment of Gram-positive infections: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2024 ; 79 : 712–21.
- Hendlin D, Stapley EO, Jackson M, et al. Phosphonomycin, a new antibiotic produced by strains of streptomyces. *Science* 1969 ; 166 : 122–3.
- Kahan FM, Kahan JS, Cassidy PJ, et al. The mechanism of action of fosfomicin (phosphonomycin). *Ann NY Acad Sci* 1974 ; 235 : 364–86.
- Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, et al. Fosfomicin. *Clin Microbiol Rev* 2016 ; 29 : 321–47.
- Stansly PG, Schlosser ME. Studies on polymyxin: isolation and identification of bacillus polymyxa and differentiation of polymyxin from certain known antibiotics. *J Bacteriol* 1947 ; 54 : 549–56.
- Landman D, Georgescu C, Martin DA, et al. Polymyxins revisited. *Clin Microbiol Rev* 2008 ; 21 : 449–465.
- Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2005 ; 40 : 1333–41.
- Barbier F, Wolff M. *Pseudomonas aeruginosa* multirésistant : vers une impasse thérapeutique ? . *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 960–8.
- Eisenstein BI, Oleson FB Jr, Baltz RH. Daptomycin: from the mountain to the clinic, with essential help from Francis Tally, MD. *Clin Infect Dis* 2010 ; 50 : S10–5.
- Miller WR, Bayer AS, Arias CA. Mechanism of Action and Resistance to Daptomycin in *Staphylococcus aureus* and Enterococci. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2016 ; 6 : a026997.
- Boulekbache A, Maldonado F, Kavafian R, et al. Comparison of daptomycin and glycopeptide efficacy and safety for the treatment of Gram-positive infections: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2024 ; 79 : 712–21.
- Emmerson AM, Jones AM. The quinolones: decades of development and use. *J Antimicrob Chemother* 2003 ; 51 Suppl 1 : 13–20.
- Van Bambeke F. Delafloxacin, a non-zwitterionic fluoroquinolone in Phase III of clinical development: evaluation of its pharmacology, pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical efficacy. *Future Microbiol* 2015 ; 10 : 1111–23.
- Hooper DC, Jacoby GA. Topoisomerase inhibitors: fluoroquinolone mechanisms of action and resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2016 ; 6 : a025320.
- Hardie KR, Fenn SJ. JMM profile: rifampicin: a broad-spectrum antibiotic. *J Med Microbiol* 2022 ; 71.
- Campbell EA, Korzheva N, Mustaev A, et al. Structural mechanism for rifampicin inhibition of bacterial rna polymerase. *Cell* 2001 ; 104 : 901–12.
- Dingsdag SA, Hunter N. Metronidazole: an update on metabolism, structure-cytotoxicity and resistance mechanisms. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2018 ; 73 : 265–79.
- Hernández Ceruelos A, Romero-Quezada LC, Ruvalcaba Ledezma JC, et al. Therapeutic uses of metronidazole and its side effects: an update. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019 ; 23 : 397–401.
- Krause KM, Serio AW, Kane TR, et al. Aminoglycosides: an overview. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 2016 ; 6 : a027029.
- Kotra LP, Haddad J, Mobashery S. Aminoglycosides: perspectives on mechanisms of action and resistance and strategies to counter resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2000 ; 44 : 3249–56.
- Grossman TH. Tetracycline antibiotics and resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2016 ; 6 : a025387.
- Chopra I, Roberts M. Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiol Mol Biol Rev* 2001 ; 65 : 232–60.
- Kunz Coyne AJ, Alosaimy S, Lucas K, et al. Eravacycline, the first four years: health outcomes and tolerability data for 19 hospitals in 5 U.S. regions from 2018 to 2022. *Microbiol Spectr* 2024 ; 12 : e0235123.
- Schwarz S, Shen J, Kadlec K, et al. Lincosamides, streptogramins, phenicols, and pleuromutilins: mode of action and mechanisms of resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2016 ; 6 : a027037.
- Vázquez-Laslop N, Mankin AS. How macrolide antibiotics work. *Trends Biochem Sci* 2018 ; 43 : 668–84.
- Tenson T, Lovmar M, Ehrenberg M. The mechanism of action of macrolides, lincosamides and streptogramin B reveals the nascent peptide exit path in the ribosome. *J Mol Biol* 2003 ; 330 : 1005–14.
- Burdette SD, Trotman R. Tedizolid: the first once-daily oxazolidinone class antibiotic. *Clin Infect Dis* 2015 ; 61 : 1315–21.
- Shaw KJ, Barbachyn MR. The oxazolidinones: past, present, and future. *Ann NY Acad Sci* 2011 ; 1241 : 48–70.
- Wilson DN, Schluenzen F, Harms JM, et al. The oxazolidinone antibiotics perturb the ribosomal peptidyl-transferase center and effect tRNA positioning. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008 ; 105 : 13339–44.
- Balbi HJ. Chloramphenicol: a review. *Pediatr Rev* 2004 ; 25 : 284–8.
- Fernandes P. Fusidic Acid: A bacterial elongation factor inhibitor for the oral treatment of acute and chronic staphylococcal infections. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2016 ; 6 : a025437.
- Capasso C, Supuran CT. Sulfa and trimethoprim-like drugs - antimetabolites acting as carbonic anhydrase, dihydropteroate synthase and dihydrofolate reductase inhibitors. *J Enzyme Inhib Med Chem* 2014 ; 29 : 379–87.
- Masters PA, O'Bryan TA, Zurlo J, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole revisited. *Arch Intern Med* 2003 ; 163 : 402–10.
- Sanders P. Résistance antimicrobienne des bactéries zoonotiques : stratégies actuelles en médecine vétérinaire. *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 930–5.
- Butler MS, Henderson IR, Capon RJ, et al. Antibiotics in the clinical pipeline as of December 2022. *J Antibiot (Tokyo)* 2023 ; 76 : 431–73.
- Lacotte Y, Jouvin-Marche E, Ploy M-C. EU-JAMRAI - L'Europe s'engage à apporter une réponse coordonnée et à adopter une approche « une seule santé » pour lutter contre la résistance aux antibiotiques. *Med Sci (Paris)* 2025 ; 41 : 211–2.

TIRÉS À PART

V. Berti