

Un nouveau venu dans la lutte contre le *Clostridium difficile*

Les antibiotiques accueillent un nouveau membre

William Erb et Jieping Zhu

Résumé

Les diarrhées causées par le *Clostridium difficile* sont l'une des principales infections secondaires rencontrées chez les patients sous antibiothérapie. Les traitements actuels consistent en l'emploi de vancomycine ou de métronidazole, deux antibiotiques présentant un certain nombre d'inconvénients. Ayant récemment reçu son autorisation de mise sur le marché par la FDA, la tiacumicine B (fidaxomicine) présente une bonne activité contre cette bactérie. Cet article revient sur les antibiotiques, le *Clostridium difficile* et cette nouvelle molécule.

Mots-clés

***Clostridium difficile*, infections, diarrhées, fidaxomicine, tiacumicine, antibiotiques, antibiothérapie.**

Abstract

A new treatment against *Clostridium difficile*

Clostridium difficile associated diarrheas (CDD) are one of the major secondary infections encountered in patients under antibiotics therapy. In spite of inherent drawbacks associated with vancomycin and metronidazole, these two broad-spectrum antibiotics are currently prescribed for the treatment of CDD. The natural molecule known as tiacumicin B or fidaxomicin has recently been approved by FDA to treat *Clostridium difficile* infections. This article briefly recalls the essential of antibiotics, of *Clostridium difficile* and discusses the isolation, biosynthesis, mode of action and structure-activity relationship of tiacumicin B.

Keywords

***Clostridium difficile*, infections, diarrheas, CDD, fidaxomicin, tiacumicin, antibiotics therapy.**

En 2008, dans le numéro de juillet du magazine *Science* consacré à la lutte contre les bactéries résistantes aux antibiotiques, le journaliste scientifique Gary Taubes rappelait les risques liés aux infections associées aux bactéries *Clostridium difficile* [1]. Cet article a pour but de faire le point sur les antibiotiques en s'attardant plus particulièrement sur cette bactérie, son mode d'action et sur le nouveau traitement, le Difidid® (fidaxomicine), proposé par l'entreprise Optimer Pharmaceuticals Inc.

Bref rappel sur les antibiotiques

Familles et mode d'action

Le terme antibiotique provient du grec *anti*, contre, et *bios*, la vie, et caractérise, selon la définition donnée par Waksman en 1947, « une substance produite par un micro-organisme, qui a le pouvoir d'inhiber la croissance d'autres micro-organismes en solution diluée et même de les

Les bactéries

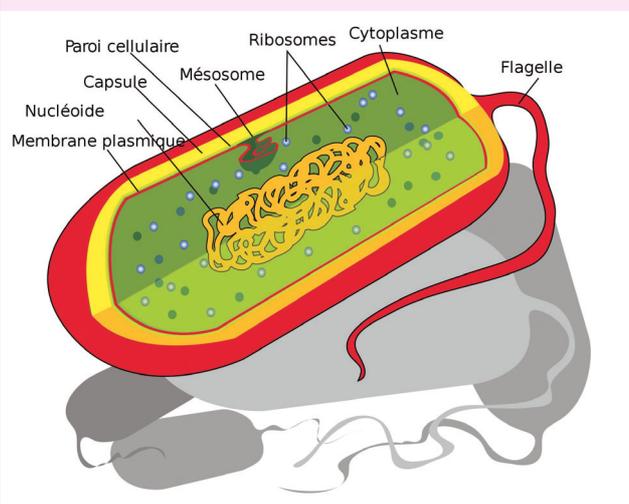


Schéma d'une bactérie [a].

Les bactéries sont des organismes unicellulaires procaryotes répartis sur toute la surface de la Terre et pouvant être responsables de graves problèmes sanitaires. Elles sont caractérisées par une absence d'organites (noyau, mitochondries, réticulum endoplasmique...) et donc majoritairement constituées de cytoplasme dans lequel se trouvent un brin d'ADN et de nombreux ribosomes responsables de la synthèse protéique [b].

Les bactéries possèdent une double paroi cellulaire : interne (composée d'une bicouche lipidique) et externe (formée d'un assemblage de polysaccharides et de chaînes polypeptidiques, le peptidoglycane ou muréine). Les bactéries peuvent être classées en deux catégories – Gram positif et Gram négatif – en fonction de leur réponse à la coloration de Gram. Les bactéries à Gram négatif possèdent un peptidoglycane épais (~ 250 Å), celui-ci étant plus mince (~ 30 Å) pour les bactéries à Gram positif.

[a] http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Diagramme_d_une_cellule_procaryote_fr.svg

[b] Whitman W., Coleman D., Wiebe W., Prokaryotes: the unseen majority, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **1998**, 95, p. 6578 ; Lodish H., Berk A., Kaiser C.A., Krieger M., Scott M.P., Bretscher A., Ploegh H., *Molecular cell biology*, 6th ed., W.H. Freeman (ed), **2008**.

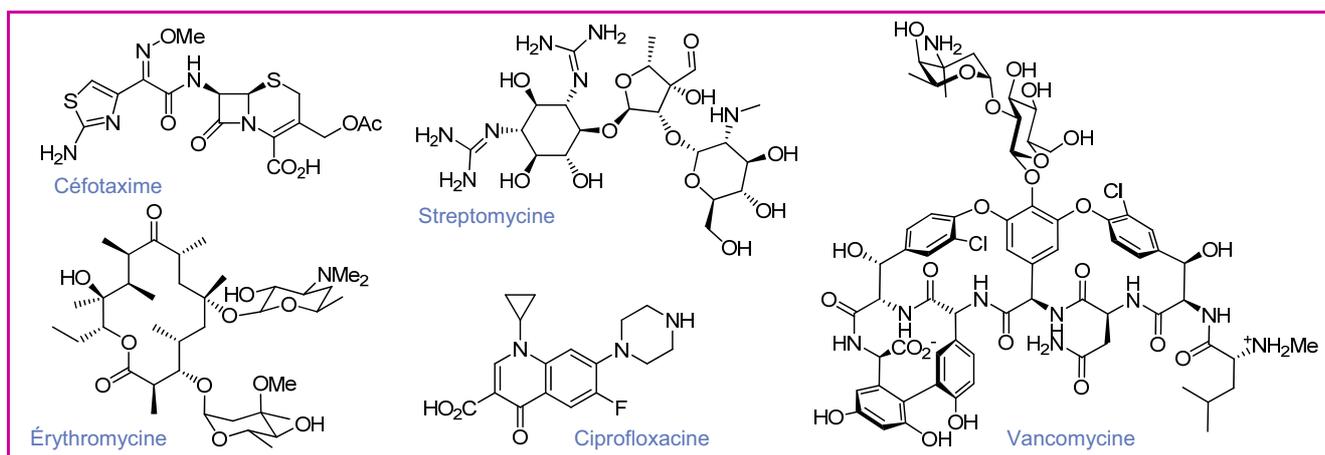


Figure 1 - Exemples d'antibiotiques.

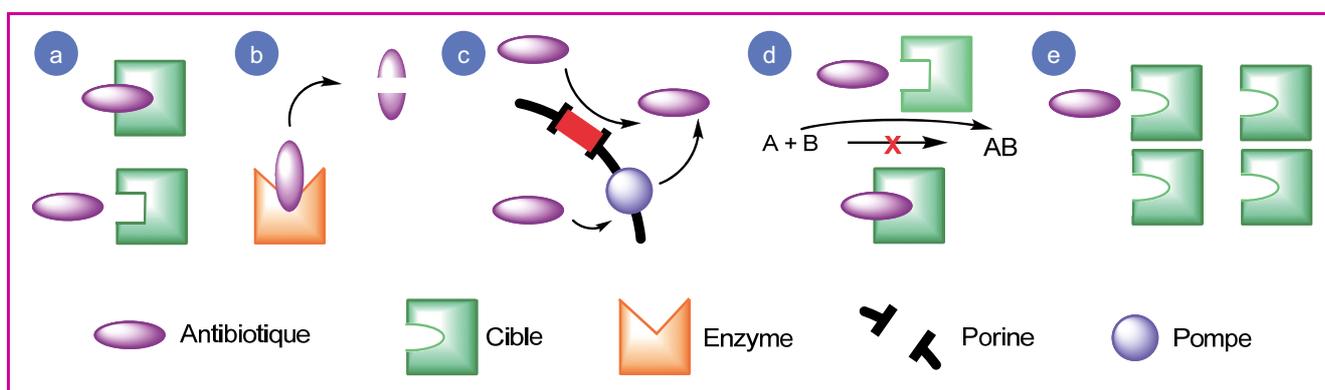


Figure 2 - Les différents mécanismes de résistance : a) camouflage, b) brouillage, c) blindage, d) contournement, e) dépassement.

détruire » [2]. Cette première définition excluant tous les composés non produits par des micro-organismes, elle fut élargie par la suite. Le terme antibiotique caractérise désormais l'action spécifique d'une molécule ayant un pouvoir destructeur sur les bactéries et dépourvue de toxicité sur les autres cellules.

En se basant sur des critères structurels, les antibiotiques peuvent être classés en douze familles : β -lactamines (céfotaxime), aminosides (streptomycine), phénicoles, tétracyclines, polypeptides, macrolides (érythromycine), rifamycines, glycopeptides (vancomycine), nitroimidazoles, quinolones (ciprofloxacine), sulfamides et oxazolidinones (figure 1).

Malgré différents modes d'action, il est possible de dégager quatre grandes cibles biologiques de ces antibiotiques [3] : le ribosome (en bloquant la traduction de l'ARNm en protéines), la paroi bactérienne (par inhibition de sa biosynthèse ou en la détériorant), l'ADN bactérien (en stoppant sa transcription en ARNm) et le métabolisme de l'acide folique (en inhibant certaines enzymes responsables de la biosynthèse d'une des bases azotées constituant l'ADN, la thymine).

Si les molécules découvertes durant l'âge d'or des antibiotiques ont permis de soigner plusieurs millions de malades, les bactéries ont rapidement développé des mécanismes de résistance, remettant en cause les acquis de la lutte antibactérienne.

La résistance

Depuis le début de l'histoire des antibiotiques, la mise sur le marché d'un nouveau traitement a toujours été suivie de

l'apparition d'une résistance de la part des bactéries. Le temps de latence est variable, mais on estime actuellement que 70 % des bactéries pathogènes sont résistantes à au moins un antibiotique disponible [4].

Considérant le grand nombre de bactéries, leur reproduction rapide et la fréquence de mutation des gènes (1 pour 10^7), le développement d'une résistance semble inévitable. Par leur action, les antibiotiques entraînent la mort de la plupart des bactéries. Seules quelques-unes, moins sensibles au traitement, survivent, se développent et deviennent finalement dominantes par rapport aux autres : une nouvelle souche résistante est née.

Cette sélection naturelle est cependant amplifiée par un mauvais usage des antibiotiques [5]. Leur surprescription par les médecins, ainsi que le non-respect des prescriptions par les patients ont fortement aggravé ce phénomène en exposant les bactéries à des concentrations croissantes d'antibiotiques. Précisons que la résistance peut être de deux types : naturelle (toutes les souches d'une bactérie sont insensibles à l'antibiotique) ou acquise (quelques souches montrent une résistance résultante d'une mutation ou d'une acquisition de gènes), et que les bactéries peuvent également se transmettre des gènes de résistance.

Il existe cinq types de mécanisme de résistance [6] (figure 2) :

- le *camouflage*, qui consiste à modifier la cible de l'antibiotique pour la rendre insensible à son action ;
- le *brouillage*, qui consiste à synthétiser une enzyme qui va modifier ou cliver l'antibiotique, le rendant inactif ;
- le *blindage*, qui consiste à empêcher l'antibiotique d'accéder à sa cible (en bloquant les pores des bactéries) ou

à l'expulser de la bactérie (via une pompe d'efflux le rejetant dans le milieu extracellulaire) ;

- le *contournement*, qui consiste à passer outre l'étape inhibée par l'antibiotique ;
- le *dépassement*, qui consiste à surproduire la cible de l'antibiotique.

Depuis plusieurs années, les chercheurs tentent donc de mettre au point de nouveaux traitements basés sur des molécules originales présentant, si possible, des modes d'action contre lesquels les bactéries ne possèdent pas de résistance. Plusieurs voies sont ainsi actuellement explorées [7] :

- la modification de structures connues (développement de plusieurs générations de céphalosporines, *figure 3*) ;
- l'exploration des ressources naturelles ;
- le ciblage des mécanismes de défense telles les pompes membranaires chargées de rejeter l'antibiotique hors de la bactérie ;
- le ciblage de diverses voies métaboliques encore inexploitées telle la biosynthèse des acides teichoïques et des isoprénoïdes composant la paroi cellulaire.

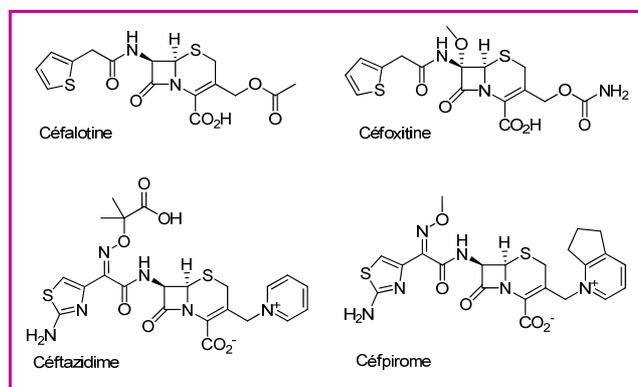


Figure 3 - Différentes générations de céphalosporines.

Les infections dues au *Clostridium difficile* et leur traitement

Cliniquement reconnues depuis 1978, les infections dues au *Clostridium difficile* (CDI) constituent un important problème en milieu hospitalier, cette bactérie étant responsable de près de 20 % des cas de diarrhées nosocomiales associées à l'utilisation des antibiotiques [8]. Ainsi, en perturbant l'équilibre naturel de la flore intestinale, les antibiotiques à large spectre abondamment utilisés permettent le développement de souches pathogènes de *Clostridium difficile* [9]. Les toxines produites par ces souches vont réaliser la glycosylation des protéines Rho présentes dans l'épithélium du colon et régulant le développement des filaments d'actines [10]. Ces filaments étant l'une des bases de l'architecture cellulaire, leur dérégulation va entraîner d'importantes modifications de l'épithélium, conduisant à des diarrhées et dans les cas les plus graves, à une colite pseudomembraneuse pouvant être fatale.

Au-delà de l'utilisation des antibiotiques, le développement important de cette maladie est également dû à la résistance des spores de *Clostridium difficile*. Ils sont en effet insensibles aux détergents habituellement employés et aux gels à base d'alcools. Les surfaces contaminées peuvent cependant être nettoyées à l'aide d'une solution à 10 % d'hypochlorite de sodium, le lavage soigneux des mains à

l'aide de savon ou de chlorhexidine ayant également prouvé son efficacité [11].

En 1980, l'usage de la vancomycine en traitement des CDI est approuvé, suivi à la fin des années 1990 par le métronidazole [12]. Ces molécules posent cependant certains problèmes [13] :

- le métronidazole est facilement absorbé le long du tractus gastro-intestinal, nécessitant l'emploi d'une importante dose d'antibiotique, et présente un taux de guérison inférieur à celui de la vancomycine pour les patients gravement atteints ;
- la vancomycine et le métronidazole favorisent le développement de *Staphylococcus* et d'*Enterococcus* résistants à ces molécules ;
- le taux de rechute est compris entre 15 et 35 %. Étant tous deux des antibiotiques à large spectre, ils exacerbent les conditions permettant au *Clostridium difficile* de se développer.

D'autres traitements sont aujourd'hui à l'étude : des probiotiques, des polymères absorbant les toxines produites, des anticorps, un vaccin et plusieurs antibiotiques dont la tiacumicine B [14].

La tiacumicine B

Découverte et élucidation structurale

L'histoire de cette molécule débute en 1975 lorsque Parenti isole un nouveau composé par fermentation d'une souche d'*Actinoplanes* (*Actinoplanes deccanensis* ATCC 21983), isolée à partir d'un échantillon de sol récolté en Inde en 1972, et lui donne le nom de lipiarmycine [15]. En 1987, Nasini et Arnone montrent que ce qui était jusque-là considéré comme un produit pur est en fait constitué de deux molécules, les lipiarmycines A3 et A4, dont seul diffère un groupe méthylène présent sur le noyau aromatique.

En 1985, la culture de *Micromonospora echinospora armeniaca* KMR-593, isolé à partir d'un échantillon de sol récolté dans une rizière, permet notamment d'isoler la clostomicine B₁ [16], et l'année suivante, la culture d'une nouvelle souche de *Dactylosporangium aurantiacum hamdenensis* AB718C-41 permet d'isoler la tiacumicine B [17]. Notons que la souche *Catellatospora* sp. Pb3323-81 produit également la lipiarmycine A3 [18].

Il apparaît rapidement que bien que produits par des organismes différents, ces trois composés possèdent la même structure plane. Dans les nombreuses publications associées à son développement, il est également possible de rencontrer cette molécule sous les appellations OPT-80, PAR-101, Difimicin ou encore Fidaxomicine.

La structure de cette molécule est élucidée entre 1983 et 1987 par Martinelli, Arnone et Nasini [19]. Elle se compose de trois grandes parties (*figure 4*) :

- la partie centrale (en noir) est une macrolactone à dix-huit chaînons comportant deux diènes (*E*), (*E*), une double liaison de configuration (*E*) trisubstituée et cinq centres asymétriques ;
- la partie est (en bleu) se compose d'un sucre, le 2-O-méthyl-D-rhamnose, lié en tant qu'anomère β et estérifié par l'acide homodichloro-orsellinique ;
- la partie ouest (en rouge) se compose d'un sucre, le 5-C-méthylrhamnose, également lié sous forme d'anomère β et estérifié par l'acide isobutyrique.

La configuration absolue de l'hydroxyle en position C₁₈ semble varier en fonction de la famille des composés. Il

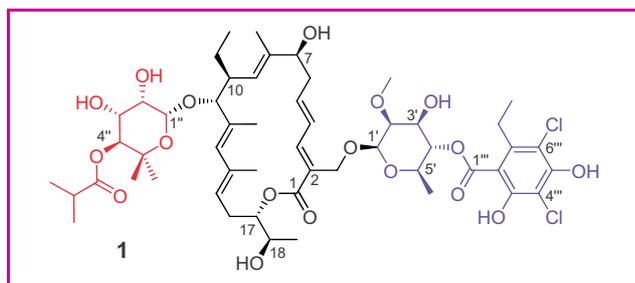


Figure 4 - La tiacumicine B.

semble ainsi être de configuration S pour les lipiarmycines et de configuration R pour les tiacumicines, tandis qu'il reste indéterminé pour les clostomicines [20]. Les informations à ce sujet restent cependant parcellaires, peu de ces composés ayant été étudiés par diffraction de rayons X.

Biosynthèse

Ce n'est que très récemment que la biosynthèse de la tiacumicine B a pu être élucidée par l'équipe de Zhang qui est parvenue à identifier les gènes codant pour la tiacumicine de la souche *Dactylosporangium aurantiacum hamdenensis* NRRL 18085 [21]. L'inactivation sélective de certains de ces gènes et l'étude des nouvelles molécules ainsi produites par ces mutants ont permis aux chercheurs d'identifier leur rôle dans le mécanisme de biosynthèse.

Ils ont ainsi montré que les quatre gènes (*tiaA1-tiaA4*) sont responsables de l'élongation de la chaîne carbonée principale avant cyclisation pour donner la macrolactone **2** (figure 5). La position C₁₈ n'étant pas hydroxylée avant cyclisation, de possibles problèmes de sélectivité pour la formation préférentielle d'un cycle à dix-huit chaînons par rapport à un cycle à dix-neuf chaînons ne peuvent ainsi se poser.

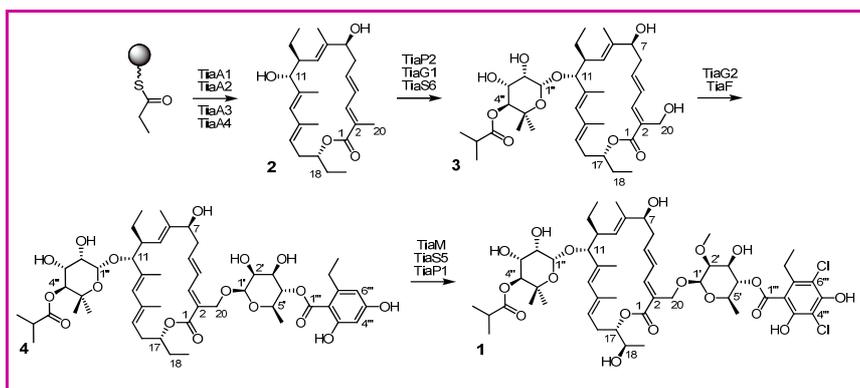


Figure 5 - Biosynthèse de la tiacumicine B.

La position C₂₀ est ensuite hydroxylée (gène *TiaP2* codant pour le cytochrome P450), l'hydroxyle en C₁₁ est glycosylé par le gène *TiaG1* (avant ou après acylation de la position C₄'') conduisant à **3**. Le gène *TiaG2* permet ensuite de réaliser la glycosylation de la position C₂₀ et le gène *TiaF* intervient pour estérifier la position C₄' et former **4**. C'est enfin le gène *TiaM* qui va permettre de réaliser la double chloration de l'acide homo-orsellinique, tout d'abord en position C₄''' puis en position C₆''. Les deux dernières étapes font intervenir les gènes *TiaS5* (méthylation de la position C₂') et *TiaP1* (hydroxylation de la position C₁₈).

La biosynthèse des deux sucres reste encore mal comprise puisque si les gènes impliqués ont bien été identifiés, leur ordre d'action est encore incertain (figure 6). Le substrat de départ est une molécule d' α -mannopyranose **5** qui est désoxygénée en position C₆ pour donner le précurseur **6**. Le gène *TiaS2* réaliserait la C-méthylation en C₅ conduisant à **7** dont l'hydroxyle en position C₄ serait acylé par le gène *TiaS6* (**8**). L'intermédiaire **6** peut également être engagé dans la glycosylation de **3** (gène *TiaG2*) et méthyli en fin de biosynthèse par *TiaS5*.

Notons cependant qu'il y a encore des zones d'ombre sur certaines étapes de la biosynthèse. Ainsi l'ordre d'action des gènes *TiaP1* et *TiaS5* (respectivement hydroxylation de la position C₁₈ et méthylation de l'hydroxyle en C₂') reste encore inconnu. De même, l'acylation de la position C₄' (gène *TiaS6*), présentée comme antérieure à la glycosylation, pourrait en réalité être une étape ultérieure de la biosynthèse.

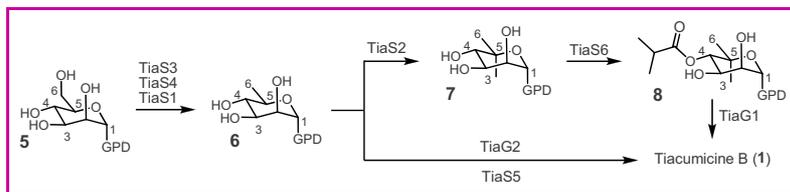


Figure 6 - Biosynthèse des deux sucres de la tiacumicine B.

La figure 7 permet de resituer de façon synthétique l'action des principaux gènes impliqués dans la biosynthèse de la tiacumicine B.

Activité biologique et mode d'action

La tiacumicine B possède une activité antibiotique contre plusieurs souches de *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline, d'*Enterococcus faecium* [17], contre les biofilms formés par le *Staphylococcus epidermidis* à la surface du matériel médical, cause majeure d'infections nosocomiales [22], et contre plusieurs souches de *Mycobacterium tuberculosis* résistantes [18]. C'est cependant dans le traitement des infections dues au *Clostridium difficile* que cette molécule va principalement s'illustrer.

L'emploi de la tiacumicine B en traitement de ces infections a rapidement été envisagé en raison d'une bonne activité *in vitro* et de nombreuses caractéristiques favorisant son développement [23] :

- le traitement est administré par voie orale ;
- la molécule ne traverse la paroi intestinale vers le flux sanguin qu'en quantités infinitésimales ;

- elle présente un meilleur taux de rémission par rapport à la vancomycine (91,7 % par rapport à 90,6 %) ainsi qu'un plus faible taux de rechute (12,8 % contre 25,3 %).

Ces résultats peuvent s'expliquer par son action bactéricide tuant rapidement le *Clostridium difficile* là où la vancomycine, en tant que bactériostatique, ne permet que d'inhiber le développement de la bactérie [24]. De plus, son faible spectre d'action respecte les bactéries non pathogènes de l'intestin, limitant ainsi la possibilité d'une recolonisation par le *Clostridium difficile* [25]. La réinfection est en revanche facilitée par la vancomycine qui détruit également la flore

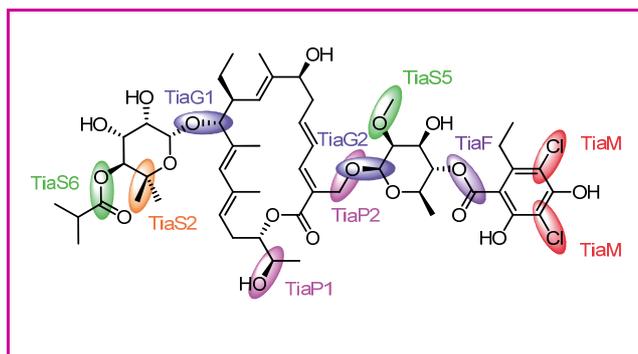


Figure 7 - Action des gènes impliqués dans la biosynthèse de la tiacumicine B.

intestinale « normale », laissant la place libre aux bactéries pathogènes.

Les premières études visant à élucider son mode d'action remontent à 1975 et s'il apparaît rapidement que l'antibiotique agit en bloquant la synthèse de l'ARN [26], il faut attendre 2009 pour que les mécanismes moléculaires précis de cette action soient élucidés.

La synthèse de l'ARN à partir d'ADN (la transcription) a lieu dans l'ARN polymérase, un complexe enzymatique formé de plusieurs unités (2α , β , β' , ω) et d'une sous-unité σ (figure 8a). Les unités β et β' contiennent le site catalytique et forment un canal permettant le passage de l'ADN, les deux unités α maintiennent le brin d'ADN non transcrit à l'écart du site catalytique et un second canal permet l'entrée des nucléotides qui vont être assemblés. Durant l'élongation, le complexe ADN-ARN s'étend le long du canal d'entrée de l'ADN, puis l'ARN synthétisé sort de l'enzyme par un troisième canal.

La sous-unité σ est un co-facteur capable de se lier au complexe enzymatique $2\alpha\beta\beta'\omega$ pour former une holoenzyme (figure 8b). Cette sous-unité permet de plus la reconnaissance et la liaison de l'holoenzyme à une région particulière de l'ADN (la boîte Pribnow), caractérisée par une séquence de bases azotées initiant la transcription. Elle augmente finalement l'affinité de l'ARN polymérase pour cette séquence promotrice, tout en diminuant d'un facteur 10 000 son affinité pour une séquence quelconque de l'ADN. Une fois la transcription amorcée, la sous-unité σ se détache de l'ARN polymérase qui continue seule la transcription [27].

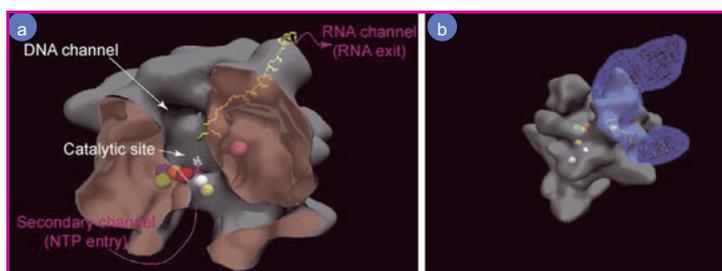


Figure 8 - a) Représentation schématique de l'ARN polymérase [27]. On y remarque le canal de l'ADN comportant le site actif, celui d'entrée des métabolites et celui de sortie de l'ARN. b) L'holoenzyme avec la sous-unité σ (en bleu).

Au repos, le complexe enzymatique est dans une forme inactive, la tiacumicine B bloquant l'ensemble des réarrangements conduisant à son activation. Pour cela, l'antibiotique fait preuve d'un mode d'action unique en se liant à la fois à un domaine de l'unité β' et à la sous-unité σ , bloquant le complexe au tout début de sa séquence d'activation [28].

Relations structure/activité

D'origine uniquement naturelle, peu d'études de relations structure/activité de la tiacumicine B ont été entreprises. Elles portent principalement sur la transformation de la molécule isolée par fermentation. Plusieurs fonctions ont ainsi pu être identifiées comme nécessaires à l'activité biologique (voir tableau ci-dessous) : les fonctions phénols dont la méthylation entraîne une chute d'activité d'un facteur 8 sur le *Clostridium difficile* [29], l'ester isobutyrique sur le sucre de la partie ouest (entrée 2) [30] et la fonction hydroxyle de configuration (*R*) en position C_{18} dont l'oxydation en cétone ou l'épimérisation entraîne une baisse d'activité (entrées 3 et 4) [20].

Entrée	Substitution			Concentration minimale inhibitrice ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)		
	R ¹	R ²	R ³	<i>C. difficile</i> ATCC 43255	<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	<i>S. aureus</i> ATCC 29213
1	X	(<i>R</i>)-OH	Me	0,125	2	8
2	H	(<i>R</i>)-OH	Me	4	16-64	> 64
3	X	=O	Me	0,5	/	/
4	X	(<i>S</i>)-OH	Me	1	8	64
5	X	H	Me	/	4	8
6	X	H	H	/	1	2
7	X	Me	H	/	1	1

Activité biologique de quelques analogues de la tiacumicine B.

Les essais cliniques réalisés en phase I nous poussent cependant à tempérer ces résultats. Il apparaît en effet que la tiacumicine B peut être récupérée à près de 100 % dans les selles, sous sa forme initiale ou en tant que son métabolite majeur, le OP-1118, caractérisé par l'absence de l'ester isobutyrique sur le sucre ouest [23a]. Bien que l'activité antibiotique de ce composé soit près de huit fois inférieure à celle du produit naturel, sa présence en très forte concentration (plus de mille fois supérieure à sa concentration minimale inhibitrice) permet d'envisager son action antibiotique conjointement avec la tiacumicine B [24].

Lors de l'étude de sa biosynthèse, Zhang a isolé de nombreux analogues de la tiacumicine B dont l'activité biologique a pu être évaluée [21]. Il apparaît ainsi que l'ester homodichloro-orsellinate et le motif (2-*O*-méthyl-4-*O*-homodichloro-orsellinate- β -rhamnose) sont capitaux pour observer une action antibiotique sur des souches de *Staphylococcus aureus* et *Enterococcus faecalis*. L'hydroxyle en position C_{18} (entrée 5) et les deux atomes de chlore sur

l'aromatique ont moins d'influence sur l'activité antibiotique, tandis que des analogues non méthylés en position C₂' et ne présentant pas d'hydroxyle en C₁₈ font preuve d'une meilleure activité que la tiacumicine B (entrées 6 et 7).

Notons également qu'une série de dérivés présentant l'acide homo-orsellinique bromé ont été préparés par McAlpine [31]. Ces composés conservent une activité antibiotique comparable à la tiacumicine B sur plusieurs souches de *Clostridium difficile*, mais sont moins actifs sur des souches de *Staphylococcus aureus* ou *epidermidis*.

Les conditions physiologiques peuvent également moduler l'activité de la tiacumicine B : son action antibiotique est ainsi plus importante en milieu acide que basique, la concentration en ions calcium ou magnésium n'ayant en revanche pas d'influence [32].

La (R)-tiacumicine B est actuellement développée par la firme Optimer Pharmaceuticals sous l'appellation fidaxomicine [33]. D'excellents résultats lors des essais cliniques en phase III ont été obtenus, motivant la décision de la FDA (« Food and Drug Administration », administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments) d'approuver la mise sur le marché de cette molécule (Dificid®) pour le traitement des infections associées au *Clostridium difficile* [34].

Conclusion

Les tiacumicines constituent une famille de macrocycles à dix-huit chaînons glycosylés dont une quarantaine de membres sont actuellement connus. Parmi ceux-ci, la tiacumicine B fait preuve, à ce jour, de la meilleure activité antibiotique contre les souches de *Clostridium difficile*, responsables de la majorité des diarrhées rencontrées chez les patients hospitalisés sous antibiothérapie. Elle est caractérisée par une action bactéricide s'exerçant par inhibition de l'ARN polymérase, un complexe enzymatique responsable de la synthèse d'ARN à partir d'ADN. Plus de vingt ans après l'élucidation de sa structure, l'entreprise Optimer Pharmaceuticals Inc. a reçu l'autorisation de mettre cette molécule sur le marché, sous l'appellation Dificid®, pour les traitements des infections causées par le *Clostridium difficile*.

Notes et références

- [1] Taube G., Collateral damage: The rise of resistant *C. difficile*, *Science*, **2008**, *321*, p. 360.
- [2] Waksman S. A., What is an antibiotic or an antibiotic substance?, *Mycologia*, **1947**, *39*, p. 565.
- [3] Walsh C., Where will new antibiotics come from?, *Nature Rev. Microbiol.*, **2003**, *1*, p. 65.
- [4] Clatworthy A.E., Pierson E., Hung D.T., Targeting virulence: a new paradigm for antimicrobial therapy, *Nature Chem. Biol.*, **2007**, *3*, p. 541.
- [5] Fleming D.M., The state of play in the battle against antimicrobial resistance: a general practitioner perspective, *J. Antimicrob. Chemother.*, **2007**, *60*, Suppl. 1, p. i49.
- [6] Coates A., Hu Y., Bax R., Page C., The future challenges facing the development of new antimicrobial drugs, *Nature Rev. Drug Discovery*, **2002**, *1*, p. 895.
- [7] Butler M.S., Buss A.D., Natural products - The future scaffolds for novel antibiotics?, *Biochem. Pharmacol.*, **2006**, *71*, p. 919; Clardy J., Fischbach M.A., Walsh C.T., New antibiotics from bacterial natural products, *Nature Biotech.*, **2006**, *24*, p. 1541; Lewis K., Ausubel F.M., Prospects for plant-derived antibacterials, *Nature Biotech.*, **2006**, *24*, p. 1504; Lomovskaya O., Zgurskaya H.I., Totrov M., Watkins W.J., Waltzing transporters and "the dance macabre" between humans and bacteria, *Nature Rev. Drug Discovery*, **2007**, *6*, p. 56; Brown E.D., Wright G.D., New targets and screening approaches in antimicrobial drug discovery, *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, p. 759; Cisar J.S., Tan D.S., Small molecule inhibition of microbial natural product biosynthesis - An emerging antibiotic strategy, *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, *37*, p. 1320.
- [8] Pour des revues sur les diarrhées causées par le *C. difficile*, voir : Poutanen S.M., Simor A.E., *Clostridium difficile*-associated diarrhea in

- adults, *CMAJ*, **2004**, *171*, p. 51; Mylonakis E., Ryan E.T., Calderwood S.B., *Clostridium difficile*-associated diarrhea: A review, *Arch. Intern. Med.*, **2001**, *161*, p. 525.
- [9] Owens R.C. Jr., Donskey C.J., Gaynes R.P., Loo V.G., Muto C.A., Antimicrobial-associated risk factors for *Clostridium difficile* infection, *Clin. Infect. Dis.*, **2008**, *46*, Suppl. 1, p. S19.
- [10] Lors d'une infection par le *C. difficile*, deux toxines sont produites. Une certaine « polémique » sur leur toxicité a récemment pris fin avec l'étude menée par Kuehne et Cartman établissant l'importance de considérer les deux toxines dans ce type d'infections. Voir Kuehne S.A., Cartman S.T., Heap J.T., Kelly M.L., Cockayne A., Minton N.P., The role of toxin A and toxin B in *Clostridium difficile* infection, *Nature*, **2010**, *467*, p. 711 et réf. citées.
- [11] Gerding D.N., Muto C.A., Owens R.C. Jr., Measures to control and prevent *Clostridium difficile* infection, *Clin. Infect. Dis.*, **2008**, *46*, Suppl. 1, p. S43.
- [12] Wenisch C., Parschalk B., Hasenhundl M., Hirschl A.M., Graninger W., Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole, and fusidic acid for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, *Clin. Infect. Dis.*, **1996**, *22*, p. 813.
- [13] Bartlett J.G., The case for vancomycin as the preferred drug for treatment of *Clostridium difficile* infection, *Clin. Infect. Dis.*, **2008**, *46*, p. 1489; Al-Nassir W.N., Sethi A.K., Li Y., Pultz M.J., Riggs M.M., Donskey C.J., Both oral metronidazole and oral vancomycin promote persistent overgrowth of vancomycin-resistant enterococci during treatment of *Clostridium difficile*-associated disease, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2008**, *52*, p. 2403; Barbut F., Richard A., Hamadi K., Chomette V., Burghoffer B., Petit J.-C., Epidemiology of recurrences or reinfections of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, *J. Clin. Microbiol.*, **2000**, *38*, p. 2386.
- [14] Gerding D.N., Muto C.A., Owens R.C. Jr., Treatment of *Clostridium difficile* infection, *Clin. Infect. Dis.*, **2008**, *46*, Suppl. 1, p. S32.
- [15] Parenti F., Pagani H., Beretta G., Lipiarmycin, a new antibiotic from actinoplanes I. Description of the producer strain and fermentation studies, *J. Antibiot.*, **1975**, *28*, p. 247; Coronelli C., White R.J., Lancini G.C., Parenti F., Lipiarmycin, a new antibiotic from actinoplanes II. Isolation, chemical, biological and biochemical characterization, *J. Antibiot.*, **1975**, *28*, p. 253.
- [16] Omura S., Imamura N., Oiwa R., Kuga H., Iwata R., Masuma R., Iwai Y., Clotomocins, new antibiotics produced by *Micromonospora echinospora* subsp. *armeniaca* subsp. nov. I. Production, isolation, and physico-chemical and biological properties, *J. Antibiot.*, **1986**, *39*, p. 1407; Takahashi Y., Iwai Y., Omura S., Clotomocins, new antibiotics produced by *Micromonospora echinospora* subsp. *armeniaca* subsp. nov. II. Taxonomic study of the producing microorganism, *J. Antibiot.*, **1986**, *39*, p. 1413.
- [17] Theriault R.J., Karwowski J.P., Jackson M., Girolami R.L., Sunga G.N., Vojtko C.M., Coen L.J., Tiacumicins, a novel complex of 18-membered macrolide antibiotics I. Taxonomy, fermentation and antibacterial activity, *J. Antibiot.*, **1987**, *40*, p. 567; Hochlowski J.E., Swanson S.J., Ranfranz L.M., Whittern D.N., Buko A.M., McAlpine J.B., Tiacumicins, a novel complex of 18-membered macrolide antibiotics II. Isolation and structure determination, *J. Antibiot.*, **1987**, *40*, p. 575.
- [18] Kurabachew M., Lu S.H., Krastel P., Schmitt E.K., Suresh B.L., Goh A., Knox J.E., Ma N.L., Jiricek J., Beer D., Cynamon M., Petersen F., Dartois V., Keller T., Dick T., Sambandamurthy V.K., Lipiarmycin targets RNA polymerase and has good activity against multidrug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis*, *J. Antimicrob. Chemother.*, **2008**, *62*, p. 713.
- [19] Martinelli E., Faniuolo L., Tuan G., Gallo G.G., Cavalleri B., Structural studies on lipiarmycin I. Characterization by ¹H and ¹³C nmr spectroscopy and isolation of methyl 2-O-methyl-4-O-homodichloroorsellinate-β-rhamnoside, *J. Antibiot.*, **1983**, *36*, p. 1312; Arnone A., Nasini G., Cavalleri B., Structure elucidation of the macrocyclic antibiotic lipiarmycin, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1987**, p. 1353.
- [20] Shue Y.-K., Hwang C.-K., Chiu Y.-H., Romero A., Babakhani F., Sears P., Okumu F., 18-Membered macrocycles and analogs thereof, Brevet WO 2006085838 A1, **2006**, Optimer Pharmaceuticals Inc.
- [21] Xiao Y., Li S., Niu S., Ma L., Zhang G., Zhang H., Zhang G., Ju J., Zhang C., Characterization of tiacumicin B biosynthetic gene cluster affording diversified tiacumicin analogues and revealing a tailoring dihalogenase, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, p. 1092; Nui S., Hu T., Li S., Xiao Y., Ma L., Zhang G., Zhang H., Yang X., Ju J., Zhang C., Characterization of a sugar-O-methyltransferase TiaS5 affords new tiacumicin analogues with improved antibacterial properties and reveals substrate promiscuity, *ChemBioChem*, **2011**, *12*, p. 1740.
- [22] Villain-Guillot P., Gualtieri M., Bastide L., Leonetti J.-P., *In vitro* activities of different inhibitors of bacterial transcription against *Staphylococcus epidermidis* biofilm, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2007**, *51*, p. 3117.
- [23] Shue Y.K., Sears P.S., Shangle S., Walsh R.B., Lee C., Gorbach S.L., Okumu F., Preston R.A., Safety, tolerance, and pharmacokinetic studies of OPT-80 in healthy volunteers following single and multiple oral doses, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2008**, *52*, p. 1391; Louie T., Miller M., Donskey C., Mullane K., Goldstein E.J.C., Clinical outcomes, safety, and pharmacokinetics of OPT-80 in a phase 2 trial with patients with *Clostridium difficile* infection, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2009**, *53*, p. 223.
- [24] Babakhani F., Gomez A., Robert N., Sears P., Killing kinetics of fidaxomicin and its major metabolite, OP-1118, against *Clostridium difficile*, *J. Med. Microbiol.*, **2011**, *60*, p. 1213.

- [25] a) Finegold S.M., Molitoris D., Vaisanen M.-L., Song Y., Liu C., Bolanos M., *In vitro* activities of OPT-80 and comparator drugs against intestinal bacteria, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2004**, *48*, p. 4898 ; b) Tannock G.W., Munro K., Taylor C., Lawley B., Young W., Byrne B., Emery J., Louie T., A new macrocyclic antibiotic, fidaxomicin (OPT-80), causes less alteration to the bowel microbiota of *Clostridium difficile*-infected patients than does vancomycin, *Microbiology*, **2010**, *156*, p. 3354.
- [26] Sergio S., Pirali G., White R., Parenti F., Lipiarmycin, a new antibiotic from actinoplanes III. Mechanism of action, *J. Antibiot.*, **1975**, *28*, p. 543 ; Talpaert M., Campagnari F., Clerici L., Lipiarmycin: an antibiotic inhibiting nucleic acid polymerases, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1975**, *63*, p. 328 ; Sonenshein A.L., Alexander H.B., Initiation of transcription *in vitro* is inhibited by lipiarmycin, *J. Mol. Biol.*, **1979**, *127*, p. 55.
- [27] Villain-Guillot P., Bastide L., Gualtieri M., Leonetti J.-P., Progress in targeting bacterial transcription, *Drug Discov. Today*, **2007**, *12*, p. 200. Pour une explication détaillée de fonctionnement de l'ADN transcriptase, voir : Voet D., Voet J.G., *Biochimie*, De Boeck (2^e ed.), **2005**, p. 1221. *Figure 8* reprinted from Villain-Guillot P., Bastide L., Gualtieri M., Leonetti J.-P., Progress in targeting bacterial transcription, *Drug Discov. Today*, **2007**, *12*, p. 200. Copyright 2007, with permission from Elsevier.
- [28] Tupin A., Gualtieri M., Leonetti J.-P., Brodolin K., The transcription inhibitor lipiarmycin blocks DNA fitting into the RNA polymerase catalytic site, *The EMBO J.*, **2010**, *29*, p. 2527.
- [29] McAlpine J.B., Hochlowski J.E., Dialkyltiacumicin compounds, Brevet WO 9635702, **1996**, Abbott Laboratories.
- [30] Ichikawa Y., Chiu Y.-H., Shue Y.-K., Babakhani F.K., Antibiotic macrocycle compounds and methods of manufacture and use thereof, Brevet WO 2009070779 A1, **2009**, Optimer Pharmaceuticals Inc.
- [31] Hochlowski J.E., Jackson M., Rasmussen R.R., Buko A.M., Clement J.J., Whittam D.N., McAlpine J.B., Production of brominated tiacumicin derivatives, *J. Antibiot.*, **1997**, *50*, p. 201.
- [32] Babakhani F., Seddon J., Robert N., Shue Y.-K., Sears P., Effects of inoculum, pH, and cations on the *in vitro* activity of fidaxomicin (OPT-80, PAR-101) against *Clostridium difficile*, *Antimicrob. Agents. Chemother.*, **2010**, *54*, p. 2674.
- [33] Fidaxomicin: Difimicin; Lipiarmycin; OPT 80; OPT-80; PAR 101; PAR-101, *Drugs in R&D.*, **2010**, *10*, p. 37.
- [34] Louie T.J., Miller M.A., Mullane K.M., Weiss K., Lentnek A., Golan Y., Gorbach S., Sears P., Shue Y.-K., Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection, *N. Engl. J. Med.*, **2011**, *364*, p. 422 ; www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm257024.htm



W. Erb

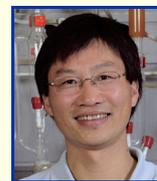
William Erb

est post-doctorant à la School of Chemistry, Bristol*.

Jieping Zhu

est professeur à l'École polytechnique fédérale de Lausanne**. Il a reçu la **Médaille d'argent du CNRS en 2009**.

Portrait : © CNRS Photothèque/Benoit RAJAU.



J. Zhu

* School of Chemistry, Cantock's Close, Bristol, BS8 1TH (Royaume-Uni).
Courriel : w.erb@exchem.fr

** École polytechnique fédérale de Lausanne, Institut des sciences et ingénierie chimiques, EPFL SB ISIC LSPN, BCH 5304 (Bât. BCH), CH-1015 Lausanne (Suisse).
Courriel : jieping.zhu@epfl



Le Groupe Français des Glucides change de nom ! Il devient désormais le Groupe Français des Glycosciences.



Le GFG rassemble l'ensemble de la communauté des glycochimistes et des glycobiochimistes et constitue le cadre idéal d'échanges sur des projets interdisciplinaires en lien avec la santé, les matériaux, les nanotechnologies, les biotechnologies, les ressources renouvelables (vertes ou bleues).



Du 21 au 25 Mai 2012, le GFG organise, avec les soutiens de la Société Chimique de France et de la Société Française de Biochimie et de Biologie Moléculaire, ses 24^{èmes} journées scientifiques au Domaine du Valjoly. La parole sera donnée autant à des chercheurs de niveau international qu'à de jeunes débutants dans le domaine. Le lieu et l'esprit du congrès seront propices à des discussions fructueuses.



Pour rejoindre le Groupe Français des Glycosciences : <http://gfg.univ-lyon1.fr>

Pour vous inscrire aux 24^{èmes} Journées du GFG :
<http://gfg2012univ-lille1.fr>