### Mécanisme de résistance

**Une bactérie est résistante à un antibiotique lorsque celui-ci n’a pas d’activité en clinique.**

##### 2TYPES DE RESISTANCE

* **RESISTANCE NATURELLE**
	+ Lorsque l’ensemble des souches d’une espèce bactérienne est résistant à l’antibiotique
* **RESISTANCE ACQUISE**
	+ Lorsqu’une portion plus ou moins grande des souches d’une espèce bactérienne est résistante à l’antibiotique

##### PAR QUELS MECANISMES UNE BACTERIE RESISTE AUX ANTIBIOTIQUES ?

* 5 MECANISMES SONT DECRITS
	+ ABSENCE DE CIBLE
	+ IMPERMEABILISATION
		- RESISTANCE PAR PERMEABILITE
	+ SECRETION D’ENZYMES DESTRUCTEURS
	+ EXCRETION DE L’ANTIBIOTIQUE HORS DE LA CELLULE
		- RESISTANCE PAR EFFLUX
	+ PROTECTION DE CIBLE

##### 1 ABSENCE OU MODIFICATION DE CIBLE

* BETA LACTAMINES
	+ MODIFICATION DES PLP
		- PLP: activité transpeptidasique et transglycolasique
		- Protéines composites (mosaïques) car certains morceaux peuvent provenir d’autres espèces
		- Plusieurs PLP par espèces=équilibre; la surproduction d’une PLP ayant moins affinité pour les bêta lactamines peut entraîner la résistance
			* Pneumocoques résistants à la pénicilline G
			* Méningocoque:
			* Staphylocoques résistants à la méticilline (acquisition d’une PLP supplémentaire: PLP 2a)
* GLYCOPEPTIDES
	+ Normalement reconnaissance du bout terminal du pentapeptide (DALA-DALA) du peptidoglycane ,la transformation en D ALA - D LACTATE entraîne la résistance
* AMINOSIDES
	+ Modification des protéines du ribosome
* MACROLIDES
	+ Modification des protéines du ribosome
	+ Remplacement des adénines de l’ARN23s
		- Changement par une autre base (mutation)
		- Méthylation par une méthylase
* QUINOLONES
	+ Modification de l’ADN gyrase (de la topoisoméraseII) et/ou de latopoisoméraseIV.
	+ Plusieurs sites de modification qui entraînent une résistance plus ou moins grande et variable avec les différentes molécules.
	+ Une souche pourra être résistante à une molécule et encore sensible à une autre molécule très voisine.
* RIFAMPICINE
	+ Modification dans l’ARN polymérase.
* SULFAMIDES
	+ Hyper production de la cible (dihydroptéroate synthétase)

##### II IMPERMEABILISATION

* BETA LACTAMINES
	+ Pénétration dans l’espace périplasmique par passage de la membrane externe à travers des porines qui sont des tunnels hydrophiles. Une mutation dans ces porines entraîne la résistance.
		- Imipénème et *Pseudomonas aeruginosa*: modification de la porineD2.
* AMINOSIDES
	+ Modification au niveau du transporteur permettant le passage de la membrane cytoplasmique
* Au niveau du transporteur
* Au niveau du système générateur d’énergie

»par exemple: souche déficiente catalase négative

* FOSFOMYCINE
	+ Pénétration par les système de transport des hexoses monophosphate
	+ .Une mutation dans ce système entraîne la résistance

##### III SECRETION D’ENZYMES

* L’ENZYME VA DETRUIRE OU MODIFIER L’ANTIBIOTIQUE
* BETALACTAMINES
	+ Pénicillinases
	+ Céphalosporinase
	+ Imipénèmases
	+ Bêta lactamases à spectre élargi (BLSE)
		- Mutation dans des bêta lactamases anciennes
	+ Hyper production de bêtalactamase (céphalosporinase déréprimée)
* AMINOSIDES
* phosphorylases
* acétylases
* adénylases
* MACROLIDES
	+ esterases
	+ lincomycineacetylase
* PHENICOLES
	+ Chloramphénicolacétylase

##### IV MECANISMESD’EFFLUX

* Mécanismes communs à toutes les cellules (eucaryotes et procaryotes)
* Excrétion des différents «toxiques»
* .Chez les bactéries à Grampositif
	+ Une structure relativement simple avec une pompe dans la membrane cytoplasmique
* .Chez les bactéries à Gram négatif une structure plus complexe car il faut évacuer à travers la membrane externe
* 3 composants
	+ Une pompe dans la membrane cytoplasmique
	+ Un tunnel de jonction périplasmique
	+ Une porine permettant de passer la barrière de la paroi bactérienne.
* BETALACTAMINE
* *Pseudomonas aeruginosa*
	+ céfepime
* AMINOSIDES
	+ *Pseudomonas aeruginosa*
* MACROLIDES
* pneumocoques
	+ résistance à l’érythromycine mais sensible aux kétolides
* staphylocoques.
* **QUINOLONES**

–Seule la norfloxacine et la ciprofloxacine sont touchées

##### V PROTECTION DE CIBLE

* **TETRACYCLINE**
* **FLUOROQUINOLONES**

##### COMMENT UNE BACTERIE PEUT ACQUERIR LA RESISTANCE?

* MUTATION
* Modification du gène de structure
* Modification du niveau de synthèse

–promoteur

–système régulateur

* ACQUISITION DE MATERIEL ETRANGER
* TRANSFORMATION
	+ Morceau de gène provenant d’une bactérie de même espèce et d’une espèce bactérienne très proche.

–PLP des pneumocoques

* CONJUGAISON
* TRANSDUCTION (bactériophages)
	+ Gènes chromosomiques
	+ plasmides
	+ transposons

 –intégrons