

Point d'actualité sur la colistine

Emilie Gay¹, Eric Jouy², Nathalie Jarrige¹, Agnese Lupo³, Marisa Haenni³, Jean-Yves Madec³

*Auteur correspondant : emilie.gay@anses.fr

- ¹ Université de Lyon, Anses, Laboratoire de Lyon, Unité Epidémiologie, Lyon, France
- ² Anses, Laboratoire de Ploufragan-Plouzané, Unité Mycoplasmiologie – Bactériologie, Université Bretagne Loire, Technopôle Saint-Brieuc Armor, Ploufragan, France
- ³ Université de Lyon, Anses, Laboratoire de Lyon, Unité Antibiorésistance et virulence bactériennes, Lyon, France

Résumé

La colistine, très utilisée en médecine vétérinaire, est devenue ces dernières années un antibiotique de dernier recours pour traiter certaines infections humaines à bactéries Gram négatif multi-résistantes. Depuis la découverte, fin 2015, d'un mécanisme de résistance transférable entre bactéries vis-à-vis de cet antibiotique, l'usage de la colistine est régulièrement questionné.

Mots clés : colistine, antibiorésistance, mcr-1, réglementation, antibiotique d'importance critique

Abstract

Latest news on colistin

Colistin, widely used in veterinary medicine, has recently become an antibiotic of last resort for infections caused by multidrug-resistant Gram negative bacteria in Humans. Since evidence of a transferable mechanism of resistance between bacteria end 2015, colistin use raises question.

Keywords : Colistin, Antimicrobial resistance, mcr-1, Regulation, Critically important antimicrobials

L'attention portée à l'usage de la colistine a progressivement augmenté ces dernières années. Cette molécule de la famille des polymyxines est couramment utilisée en santé animale, principalement par voie orale pour le traitement des infections digestives à entérobactéries en filières porcine, avicole et bovine (Anses ANMV, 2016). En médecine humaine, la colistine a longtemps été peu utilisée, notamment en raison du risque de neuro- et de néphro-toxicité. Cependant, cette molécule connaît un regain d'intérêt depuis quelques années pour lutter contre les infections par des bactéries multi-résistantes (notamment aux carbapénèmes), ce qui a conduit l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) à classer la colistine injectable comme antibiotique de dernier recours pour la médecine humaine en 2013 (ANSM, 2013).

LA RESISTANCE A LA COLISTINE

Compte tenu des faibles taux de résistance des bactéries à la colistine (Kempf *et al.*, 2013), ainsi que des connaissances sur la nature chromosomique - donc non transférable - de cette résistance, l'usage de cette molécule en médecine vétérinaire n'avait jusqu'à récemment pas été remis en question (Anses, 2015; EMA, 2013, 2014). En novembre 2015, la description d'un gène de résistance plasmidique - donc transférable - à la colistine, nommé *mcr-1*, chez des souches bactériennes (*Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*) isolées d'animaux (porcs), de viande (porcs et volailles) et chez l'Homme a changé les données du problème (Liu *et al.*, 2016). Cet article a tout de suite été suivi de plusieurs correspondances, dont l'une indiquant que ce gène avait aussi été détecté en France dans des souches de salmonelles (Webb *et al.*, 2016). Dans les six mois qui ont suivi, de très nombreuses publications ont fait état de la détection de ce gène chez des bactéries isolées chez l'Homme et chez l'animal dans le monde entier, y compris dans des souches antérieures à la découverte de *mcr-1* (1980 en Chine, 2005 en France), mais avec des prévalences faibles (Skov and Monnet, 2016). En juin 2016, un nouveau gène de résistance plasmidique, nommé *mcr-2*, a été identifié dans des souches porcines et bovines de *E. coli* en Belgique (Xavier *et al.*, 2016).

En France, la proportion de *mcr-1* au sein des souches de *E. coli* résistantes aux céphalosporines de dernières générations isolées de veaux malades (souches issues du Résapath, réseau d'épidémiologie de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales) atteint 21 %, vraisemblablement en lien avec une co-localisation sur les mêmes plasmides des gènes de résistance à ces classes d'antibiotiques (Haenni *et al.*, 2016b). La proportion de souches *mcr-1* est en augmentation ces dernières années au sein de ces souches, mais l'utilisation de colistine suit quant à elle une tendance nettement décroissante chez les bovins, suggérant que la diffusion de *mcr-1* n'est pas uniquement liée à l'usage de cet antibiotique (Haenni *et al.*, 2016a). Chez les porcs et les volailles la diminution de l'usage de la colistine est encore plus marquée ces dernières années (Anses ANMV, 2016). La prévalence du gène *mcr-1* chez les *E. coli* commensaux de ces espèces en France a été déterminée dans le cadre de la surveillance européenne de l'antibiorésistance en portage à l'abattoir et a été estimée à 5,9 % chez les dindes, 1,8 % chez les poulets de chair et 0,5 % chez les porcs (Perrin-Guyomard *et al.*, 2016).

LES REACTIONS DES AGENCES EUROPEENNES

Les différentes instances européennes ont actualisé leurs avis et recommandations suite à ces nouveaux éléments.

L'évaluation du risque lié à la résistance bactérienne à la colistine en santé publique, publiée par l'European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) en juin 2016, identifie plusieurs actions pour prévenir et réduire le risque (ECDC, 2016). L'amélioration des méthodes de détection de la résistance à la colistine et de la surveillance de l'usage et de la résistance tant chez l'Homme que chez l'animal est notamment préconisée.

En juillet 2016, l'European Medicines Agency (EMA) a mis à jour son avis sur l'utilisation de la colistine chez l'animal, en élevant le niveau de risque de la catégorie 1 (risque faible ou limité) à la catégorie 2 (risque élevé) avec un objectif de réduction de l'usage (EMA, 2016). L'objectif est de passer sous la barre des 5mg/PCU (Population correction unit) pour les pays fortement ou modérément utilisateurs (dont la France) et de 1mg/CPU pour les pays les moins utilisateurs, afin de réduire de 65 % l'usage de la colistine en Europe sans augmentation de l'usage des autres antibiotiques, en particuliers ceux d'importance critique.

Enfin, l'avis de l'Anses sur l'utilisation de la colistine en médecine vétérinaire d'octobre 2016 recommande de ne pas inscrire la colistine sur la liste des antibiotiques d'importance critique mais d'en diminuer l'usage de moitié en trois ans, tout en renforçant la surveillance de l'usage et de la résistance (Anses, 2016a).

Parallèlement, suite à deux référés communautaires, l'Agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV) a supprimé les indications concernant l'usage préventif des médicaments vétérinaires à base de colistine seule, à administrer par voie orale et en a limité la durée de traitement à sept jours, et a retiré les autorisations de mise sur le marché (AMM) des douze spécialités de colistine associée à d'autres antibiotiques par voie orale (EMA and EC, 2015).

Pour le moment en France, la colistine ne fait pas partie de la liste des antibiotiques d'importance critique, dont la prescription est encadrée réglementairement en médecine vétérinaire¹. Suite à ces différents avis, un arbitrage interministériel doit avoir lieu prochainement pour déterminer si les choses restent en l'état ou sont amenées à évoluer.

¹ Décret n° 2016-317 du 16 mars 2016 relatif à la prescription et à la délivrance des médicaments utilisés en médecine vétérinaire contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique.

LES OUTILS DISPONIBLES POUR LE SUIVI DE L'USAGE ET DE LA RESISTANCE A LA COLISTINE

En médecine vétérinaire, le rapport annuel European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (ESVAC) de l'EMA permet de suivre l'usage de la colistine en Europe (EMA and ESVAC, 2015). Des indicateurs plus précis sont donnés dans le rapport annuel de suivi des ventes de l'ANMV pour la France (Anses ANMV, 2016).

La résistance est quant-à-elle suivie par deux systèmes complémentaires au niveau national. Il y a d'une part les plans de surveillance réglementaires (Union européenne) annuels de la résistance aux antibiotiques. Ces plans sont basés sur des mesures de concentrations minimales inhibitrices (CMI) par micro-dilution en milieu liquide pour des bactéries sentinelles et zoonotiques en portage chez les veaux, porcs et volailles à l'abattoir, mais ils ne sont pas réalisés pour toutes ces espèces chaque année (EFSA and ECDC, 2016). D'autre part, le Résapath assure la surveillance continue de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes chez tous les animaux (Anses, 2016b), en se basant sur les résultats de laboratoires d'analyses vétérinaires qui réalisent les antibiogrammes par la méthode par diffusion en milieu gélosé. Or, pour la colistine, seule la détermination de CMI par micro-dilution est aujourd'hui préconisée. Cette méthode, en raison notamment de son coût et du manque de souplesse dans le nombre et le choix des antibiotiques testés, est pour l'instant peu adaptée à la réalisation en routine des antibiogrammes par les laboratoires d'analyses vétérinaires. La méthode par diffusion en milieu gélosé est donc préférentiellement utilisée, mais elle doit être accompagnée, pour une certaine plage de résultats, d'une mesure de CMI. En routine, cette dernière est réalisée à l'aide de bandelettes contenant un gradient de concentrations. Cependant, ces deux méthodes, même associées, ne permettent pas de détecter toutes les souches résistantes. Dans le cadre du Résapath, une nouvelle méthode compatible avec l'activité des laboratoires d'analyses vétérinaires a récemment été proposée et doit être testée en routine (Jouy *et al.*, 2017).

Quelle que soit la décision à venir sur le statut de la colistine, cette molécule fait d'ores et déjà l'objet d'une surveillance particulière, tant du point de vue de l'usage que de la résistance. Cette surveillance est amenée à s'améliorer dans les années à venir, mais la diminution de son usage est déjà amorcée.

Références bibliographiques

- 1 Anses, 2015. Avis relatif à la saisine n°2015-SA-0118 concernant les antibiotiques critiques pour la santé humaine et animale Maisons-Alfort, France.
- 2 Anses, 2016a. Avis relatif à la saisine n°2016-SA-0160 concernant l'utilisation de la colistine en médecine vétérinaire. Maisons-Alfort, France.

- 3 Anses, 2016b. Résapath - Réseau d'épidémiosurveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales, bilan 2015. Lyon et Ploufragan-Plouzané, France, 152p.
- 4 Anses ANMV, 2016. Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2015. Maisons-Alfort, France, 97p.
- 5 ANSM, 2013. Caractérisation des antibiotiques considérés comme « critiques ». Rapport d'expertise, 16p.
- 6 ECDC, 2016. Plasmid-mediated colistin resistance in enterobacteriaceae. Rapid risk assessment.
http://ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1514
- 7 EFSA, ECDC, 2016. The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2014. EFSA Journal, 14(2): 4380, 207pp.
- 8 EMA, 2013. Use of colistin products in animals within the European Union: Development of resistance and possible impact on human and animal health. EMA/755938/2012.
- 9 EMA, 2014. Answers to the requests for scientific advice on the impact on public health and animal health of the use of antibiotics in animals. EMA/381884/2014.
- 10 EMA, 2016. Updated advice on the use of colistin products in animals within the European Union: development of resistance and possible impact on human and animal health. EMA/CVMP/CHMP/231573/2016.
- 11 EMA, EC, 2015. Décision adoptée le 16 mars 2015 suite à un référé pris au titre de l'article 35 de la directive 2001/82/CE relative aux médicaments vétérinaires et concernant toutes les AMM de formes orales de colistine. EMA/EC/2015.
- 12 EMA, ESVAC, 2015. Sales of veterinary antimicrobial agents in 26 EU/EEA countries in 2013. EMA/387934/2015.
- 13 Haenni, M., Métayer, V., Gay, E., Madec, J.Y., 2016a. Increasing Trends in mcr-1 Prevalence among Extended-Spectrum-beta-Lactamase-Producing *Escherichia coli* Isolates from French Calves despite Decreasing Exposure to Colistin. Antimicrob. Agents Chemother. 60, 6433-6434.
- 14 Haenni, M., Poirel, L., Kieffer, N., Chatre, P., Saras, E., Métayer, V., Dumoulin, R., Nordmann, P., Madec, J.Y., 2016b. Co-occurrence of extended spectrum beta lactamase and MCR-1 encoding genes on plasmids. Lancet Infect. Dis. 16, 281-282.
- 15 Jouy, E., Haenni, M., Le Devendec, L., Le Roux, A., Chatre, P., Madec, J.Y., Kempf, I., 2017. Improvement in routine detection of colistin resistance in *E. coli* isolated in veterinary diagnostic laboratories. J. Microbiol. Methods 132, 125-127.

- 16 Kempf, I., Fleury, M.A., Drider, D., Bruneau, M., Sanders, P., Chauvin, C., Madec, J.Y., Jouy, E., 2013. What do we know about resistance to colistin in Enterobacteriaceae in avian and pig production in Europe? *Int. J Antimicrob. agents* 42, 379-383.
- 17 Liu, Y.Y., Wang, Y., Walsh, T.R., Yi, L.X., Zhang, R., Spencer, J., Doi, Y., Tian, G., Dong, B., Huang, X., Yu, L.F., Gu, D., Ren, H., Chen, X., Lv, L., He, D., Zhou, H., Liang, Z., Liu, J.H., Shen, J., 2016. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect. Dis.* 16, 161-168.
- 18 Perrin-Guyomard, A., Bruneau, M., Houee, P., Deleurme, K., Legrandois, P., Poirier, C., Soumet, C., Sanders, P., 2016. Prevalence of mcr-1 in commensal *Escherichia coli* from French livestock, 2007 to 2014. *Euro Surveill.* 21.
- 19 Skov, R.L., Monnet, D.L., 2016. Plasmid-mediated colistin resistance (mcr-1 gene): three months later, the story unfolds. *Euro Surveill.* 21.
- 20 Webb, H.E., Granier, S.A., Marault, M., Millemann, Y., den Bakker, H.C., Nightingale, K.K., Bugarel, M., Ison, S.A., Scott, H.M., Loneragan, G.H., 2016. Dissemination of the mcr-1 colistin resistance gene. *Lancet Infect. Dis.* 16, 144-145.
- 21 Xavier, B.B., Lammens, C., Ruhel, R., Kumar-Singh, S., Butaye, P., Goossens, H., Malhotra-Kumar, S., 2016. Identification of a novel plasmid-mediated colistin-resistance gene, mcr-2, in *Escherichia coli*, Belgium, June 2016. *Euro Surveill.* 21.