

## La résistance à la colistine

*La résistance à la colistine en médecine vétérinaire*

Jean-Yves MADEC

**Mots-clés** : résistance traitement, gène résistance, polypeptide, colistine, entérobactérie, médecine vétérinaire

La colistine est un antibiotique de la famille des polypeptides utilisé régulièrement en médecine vétérinaire depuis les années 1950, notamment dans les filières animales de production. Elle est principalement utilisée chez des animaux jeunes, à la fois comme traitement curatif et préventif. En France, les indications majeures pour son usage sont les infections causées par les entérobactéries<sup>83</sup> chez les porcs<sup>84</sup> et les volailles<sup>85</sup>. La colistine représente, pour ces filières, un des antibiotiques les plus utilisés ; elle est également utilisée chez les lapins, les ovins, les caprins et les ruminants producteurs de lait destiné à la consommation humaine. En France, pour l'année 2015, les données de ventes de médicaments vétérinaires montrent que le tonnage atteint pour la famille des polypeptides, toutes espèces confondues, est de 30,6 tonnes.

En médecine humaine, l'usage de la colistine a longtemps été écarté des protocoles de soins, en raison de sa toxicité rénale. Elle a été réintroduite comme traitement de dernier recours lors d'infections sévères notamment nosocomiales lorsque celles-ci étaient causées par des bactéries résistantes aux autres traitements<sup>86</sup>. Jusqu'en 2015, l'absence de mécanisme de résistance à la colistine (transférable entre bactéries) constituait un argument scientifique fort pour son utilisation dans ce cas.

Mais, depuis le 18 novembre 2015, le premier mécanisme de résistance à la colistine transférable a

été décrit en Chine chez des bactéries infectant des porcs et des poulets, retrouvées dans de la viande vendue au détail, mais aussi chez des souches bactériennes isolées chez des patients hospitalisés. À la lumière de ces nouveaux éléments, la communauté scientifique et médicale s'est interrogée sur le risque de sélection de résistance à la colistine chez l'homme, suite à son usage chez l'animal :

- Faut-il classer la colistine sur la liste des antibiotiques d'importance critique (AIC) en médecine vétérinaire ? Faut-il réévaluer son profil de risque ?
- Si oui, quelles sont les alternatives à la colistine ? Quelle est la dynamique d'évolution ?...

### La découverte des gènes de résistance

La colistine interagit sur des groupements phosphate des lipopolysaccharides (LPS) présentes sur la membrane externe des bactéries à Gram négatif (dont les entérobactéries)<sup>87</sup>. Ce premier mécanisme de résistance à la colistine transférable fait intervenir un gène nommé *mcr-1*<sup>88</sup> ; celui-ci code pour une enzyme<sup>89</sup> qui modifie la charge portée par une région des LPS qui deviennent moins sensibles à la colistine. Non seulement, il s'agit d'un nouveau mécanisme de résistance mais, surtout, le gène *mcr-1* est présent sur un plasmide (un fragment d'ADN en forme d'anneau) capable de se répliquer et d'être transféré entre souches bactériennes (ex. *Escherichia coli*,

Anses, Laboratoire de Lyon – Unité Antibiorésistance et Virulence Bactériennes

<sup>83</sup> Bactéries intestinales, ex. *Escherichia coli* et *Salmonella spp.*

<sup>84</sup> Infections gastro-intestinales.

<sup>85</sup> Infections systémiques, respiratoires ou uro-génitales.

<sup>86</sup> Résistance des bactéries aux céphalosporines de dernière génération et aux carbapénèmes.

<sup>87</sup> Habituellement, la colistine interagit avec la partie anionique du lipide A du LPS de la membrane externe des bactéries à Gram négatif ; elle est transférée vers la membrane cytoplasmique perturbant par la suite la perméabilité membranaire bactérienne.

<sup>88</sup> De l'anglais, *Mobilized colistin resistance*.

<sup>89</sup> La phosphoéthanolamine transférase.

*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*).

La publication de la séquence du gène *mcr-1* a conduit plusieurs instituts à rechercher sa présence dans les collections bactériennes à l'échelle mondiale<sup>90</sup>. À ce jour, en Europe, il a été détecté dans des souches bactériennes d'*E. coli* et de *Salmonella enterica*, mais sa prévalence est particulièrement faible.

Toutefois, ce mécanisme n'est pas le seul à conférer une résistance à la colistine ; une équipe de chercheurs a identifié, en juin 2016, un nouveau gène de résistance à la colistine chez des isolats porcins et bovins d'*E. coli* résistants à la colistine mais ne contenant pas le gène *mcr-1*. Ce gène, nommé *mcr-2*, a été trouvé sur un plasmide similaire à *mcr-1* présentant une fréquence de transfert élevée entre espèces bactériennes. Plus récemment encore (juin et juillet 2017), les gènes *mcr-3* et *mcr-4* ont été identifiés. Il est donc conseillé de poursuivre la surveillance de la résistance à la colistine pour détecter toute augmentation de la résistance et suivre la dynamique d'évolution.

### Les mesures de gestion

Compte-tenu de la découverte de ce nouveau gène de résistance et sa capacité potentielle à se propager rapidement, l'Agence Européenne du Médicament (EMA)<sup>91</sup> a recommandé en juin 2016 :

- Un changement du classement de la colistine de la catégorie 1 (risque faible ou limité) à la catégorie 2 (antimicrobiens utilisés en médecine vétérinaire où le risque pour la santé publique est actuellement estimé supérieur) ;
- De ne pas interdire l'usage de la colistine en médecine vétérinaire, notamment chez les espèces productrices de denrées alimentaires, afin d'éviter d'accroître, entre autres, la pression sur les antibiotiques d'importance critique (ex. Fluoroquinolones, céphalosporines 3-4G) ;

- Une réduction de 65% de l'usage de la colistine en Europe.

De plus, pour assurer l'utilisation prudente de la colistine, la Commission européenne a publié le 14 juillet 2016 une décision demandant l'abrogation de toutes les autorisations de mise sur le marché (AMM) concernant les médicaments vétérinaires contenant de la colistine en association avec d'autres antibiotiques chez les animaux producteurs d'aliments dans l'ensemble de l'UE.

En France, l'Agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV) a supprimé 12 AMM pour les associations d'antibiotiques contenant de la colistine<sup>92</sup> ainsi que les indications concernant l'usage préventif. Même si on note depuis quelques années une réduction de l'usage de la colistine dans les filières animales, l'impact de l'ensemble de ces mesures de gestion de risque (récemment adoptées) n'a pas encore pu être mesuré.

### Quelles alternatives ?

Différents scénarii sont envisageables pour réduire la nécessité de recourir à la colistine : la vaccination contre certaines maladies (ex. pour prévenir des infections entériques à *E. coli* chez les porcelets ou les poulets de chair), l'utilisation d'acides organiques ou encore de métaux pour la prévention des infections digestives... Dans ce contexte, l'Anses a été saisie par le ministère chargé de l'Agriculture pour évaluer les bénéfices et les risques liés à l'utilisation de l'oxyde de zinc dans l'alimentation des porcelets au sevrage pour diminuer le recours aux antibiotiques dans la lutte contre les troubles digestifs apparaissant à cette période. Il ressort que ce type d'alternative présente des risques préoccupants pour l'environnement (ex. risque de contamination irréversible des sols) mais aussi de développement de résistance croisée zinc/antibiotiques (ex. chez le staphylocoque doré, il y a co-localisation du gène de résistance au zinc sur la cassette de résistance à la méticilline).

<sup>90</sup> Le gène *mcr-1* a été identifié dans trente pays sur les cinq continents chez des isolats vétérinaires et humains.

<sup>91</sup> Suite aux conclusions du groupe d'experts sur l'antibiorésistance (AMEG).

<sup>92</sup> À administration orale.

De plus, si l'usage de la colistine était interdit en médecine vétérinaire, il est probable que l'on s'orienterait vers un usage renforcé d'autres familles d'antibiotiques, importants également pour la santé humaine et pour lesquelles la résistance serait augmentée. Il importe donc de poursuivre la caractérisation du danger et l'évaluation de risque lié à l'usage de la colistine en médecine vétérinaire, de renforcer le contrôle de la surveillance<sup>93</sup> et de mettre en place un suivi étroit de la résistance pour détecter précocement tout signal d'alerte.



Utilisation  
de l'oxyde de zinc  
dans l'alimentation  
des porcelets  
au sevrage pour  
diminuer le recours  
aux antibiotiques

Avis de l'Anses  
Rapport d'expertise collective

Février 2013 Édition scientifique



Utilisation de l'oxyde de zinc dans l'alimentation des porcelets au sevrage pour diminuer le recours aux antibiotiques  
(avis et rapport Anses, 2013)

### Plusieurs projets de recherche :

Depuis de nombreuses années, l'Anses joue un rôle clé de surveillance et d'alerte concernant les phénomènes d'antibiorésistance dans le monde

animal, et en lien avec les conséquences possibles en santé publique. À ce titre, plusieurs projets de recherche concernant la résistance à la colistine en médecine vétérinaire sont en cours de réalisation au sein de l'Anses. Ils s'inscrivent dans le cadre du plan national ÉcoAntibio 1 ou d'appels à projets financés par l'Agence Nationale de la Recherche, nationaux ou trans-nationaux. Ils portent notamment sur :

- L'impact d'un traitement oral par la colistine sur la sélection de souches bactériennes inoculées chez le porc ;
- Le rôle de la voie d'administration et du mode d'élevage sur la résistance à la colistine chez le veau à la ferme ;
- La caractérisation phénotypique et moléculaire de la résistance à la colistine conférée par le gène *mcr-1* chez les souches d'*E. coli* issues de veaux ;
- L'étude de la transmission de la résistance plasmidique à la colistine ;
- Le développement de méthodes alternatives pour réduire la quantité de colistine utilisée dans des élevages de porcs<sup>94</sup> ;
- L'épidémiologie de la résistance à la colistine en élevage<sup>95</sup>.

### Publications issues de ces projets

Improvement in routine detection of colistin resistance in *E. coli* isolated in veterinary diagnostic laboratories. Jouy E, Haenni M, Le Devendec L, Le Roux A, Châte P, Madec JY, Kempf I. *J Microbiol Methods*. 2017 Jan;132:125-127.

doi: [10.1016/j.mimet.2016.11.017](https://doi.org/10.1016/j.mimet.2016.11.017) Epub 2016 Nov 26.

Lack of experimental evidence to support *mcr-1*-positive *Escherichia coli* strain selection during oral administration of colistin at recommended and higher dose given by gavage in weaned piglets. Viel A, Henri J, Perrin-Guyomard A, Laroche J, Couet W, Grégoire N, Laurentie M. *Int J Antimicrob Agents*. 2017 Jun 28. pii: S0924-8579(17)30212-1.

doi: [10.1016/j.ijantimicag.2017.04.013](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.04.013)

Prevalence of *mcr-1* in commensal *Escherichia coli* from French livestock, 2007 to 2014. Perrin-Guyomard A, Bruneau M, Houée P, Deleurme K, Legrandois P, Poirier C, Soumet C, Sanders P. *Euro Surveill*. 2016;21(6).

doi: [10.2807/1560-7917.ES.2016.21.6.30135](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.6.30135)

<sup>93</sup> Réseau Résapath, <https://www.resapath.anses.fr/>

<sup>94</sup> Projet Sincolistin. Financé par l'Agence Nationale de la Recherche (ANR), ref. ANR-15-CE21-0015 :

[http://www.agence-nationale-recherche.fr/projet-anr/?tx\\_lwmsuivibilan\\_pi2%5BCODE%5D=ANR-15-CE21-0015](http://www.agence-nationale-recherche.fr/projet-anr/?tx_lwmsuivibilan_pi2%5BCODE%5D=ANR-15-CE21-0015)

<sup>95</sup> Projet Prahad (ERA-Net ANIHWA). Financé par l'Agence Nationale de la Recherche (ANR), ref. ANR-14-ANWA-0006 :

<http://www.agence-nationale-recherche.fr/?Project=ANR-14-ANWA-0006>


*Increasing Trends in mcr-1 Prevalence among Extended-Spectrum- $\beta$ -Lactamase-Producing Escherichia coli Isolates from French Calves despite Decreasing Exposure to Colistin.* Haenni M, Métayer V, Gay E, Madec JY. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016 Sep 23;60(10):6433-4.

doi: [10.1128/AAC.01147-16](https://doi.org/10.1128/AAC.01147-16) 


*Impact of food animal trade on the spread of mcr-1-mediated colistin resistance, Tunisia, July 2015.* Grami R, Mansour W, Mehri W, Bouallègue O, Boujaâfar N, Madec JY, Haenni M. *Euro Surveill.* 2016;21(8):30144.

doi: [10.2807/1560-7917.ES.2016.21.8.30144](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.8.30144) 


*Co-occurrence of extended spectrum  $\beta$  lactamase and MCR-1 encoding genes on plasmids.* Haenni M, Poirel L, Kieffer N, Châtre P, Saras E, Métayer V, Dumoulin R, Nordmann P, Madec JY. *Lancet Infect Dis.* 2016 Mar;16(3):281-2.

doi: [10.1016/S1473-3099\(16\)00007-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00007-4)  Epub 2016 Jan 8.

*Colistin use and colistin resistance in bacteria from animals.* Kempf I, Jouy E, Chauvin C. *Int J Antimicrob Agents.* 2016 Dec;48(6):598-606.

doi: [10.1016/j.ijantimicag.2016.09.016](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.09.016)  Epub 2016 Oct 27. Review.

*Dissemination of the mcr-1 colistin resistance gene.* Webb HE1, Granier SA2, Marault M3, Millemann Y4, den Bakker HC1, Nightingale KK1, Bugarel M1, Ison SA1, Scott HM5, Loneragan GH1. *Lancet Infect Dis.* 2016 Feb;16(2):144-5.

doi: [10.1016/S1473-3099\(15\)00538-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00538-1)  Epub 2015 Dec 18.

## Axe thématique antibiorésistance :

### Jean-Yves MADEC

Directeur scientifique

### Unités de recherche de l'Anses porteuses de projets

#### Jean-Yves MADEC

Unité Antibiorésistance et Virulence Bactériennes, Anses, Lyon

#### Christophe SOUMET

Unité Antibiotiques, Biocides, Résidus et Résistance, Anses, Fougères

#### Isabelle KEMPF

Unité Mycoplasmodologie-Bactériologie, Anses, Ploufragan/Plouzané

#### Sophie GRANIER

Mission Antibiorésistance, Anses, Maisons-Alfort

Contact : [jean-yves.madec@anses.fr](mailto:jean-yves.madec@anses.fr)