

Fiche d'information sur la résistance à la colistine

La colistine est un antibiotique utilisé depuis longtemps en médecine vétérinaire, principalement pour le traitement oral de groupes d'animaux de rente. Chez l'être humain par contre, la colistine n'est que peu utilisée en raison de ses effets secondaires toxiques sur les reins et le système nerveux. Elle sert toutefois d'antibiotique de réserve pour certaines infections graves contre lesquelles aucun autre antibiotique n'est plus efficace. On a récemment découvert, sur des éléments génétiques mobiles (plasmide), trois gènes, baptisés *mcr-1*, *mcr-2* et *mcr-3*, qui provoquent une résistance à la colistine. On craint que cette résistance plasmidique à la colistine se transmette aux agents pathogènes déjà multirésistants et qu'il soit de ce fait beaucoup plus difficile de traiter les êtres humains et les animaux tombés malades suite à une infection par ces agents pathogènes.

1. À quelles indications répond la colistine en médecine humaine?

La colistine n'est que rarement utilisée en **médecine humaine** en raison de ses effets toxiques sur les reins et le système nerveux en cas d'administration systémique. Elle constitue toutefois un antibiotique dit «de réserve» utilisé en cas d'infections graves avec des bactéries à Gram négatif multirésistantes, contre lesquelles aucun autre antibiotique n'est plus efficace et qui, sans traitement, nécessitent une hospitalisation prolongée et peuvent même s'avérer mortelles.

La colistine est également utilisée pour traiter, par inhalation, les infections des voies respiratoires de patients atteints d'une mucoviscidose et, dans certains cas, de patients en réanimation. Enfin, cette substance est aussi administrée par voie orale à des fins de décontamination intestinale sélective chez des patients dont les défenses immunitaires sont affaiblies, afin de prévenir les infections, bien que cette utilisation soit très discutée^{1,2}.

2. À quelles indications répond la colistine en médecine vétérinaire et quelles sont les alternatives?

En **médecine vétérinaire**, la colistine est utilisée depuis plus de 50 ans, principalement pour le traitement oral de groupes d'animaux de rente atteints de pathologies diarrhéiques (en particulier des porcelets).

En Suisse, l'utilisation de la colistine est autorisée pour le traitement des porcs (porcelets sevrés et truies) et des volailles atteints de pathologies intestinales causées par des bactéries à Gram négatif, notamment *E. coli*. Le traitement est administré par le biais de la nourriture. Certaines préparations comprenant de la colistine pour le traitement intramammaire des mastites des vaches

¹ Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network EARS-Net). <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2014.pdf>

² Colistin resistance superimposed to endemic carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a rapidly evolving problem in Italy, November 2013 to April 2014. DOI: 10.2807/1560-7917.ES2014.19.42.20939 PMID: 25358041



laitières sont également autorisées. La plus grande partie de la colistine utilisée en Suisse est administrée aux porcs.

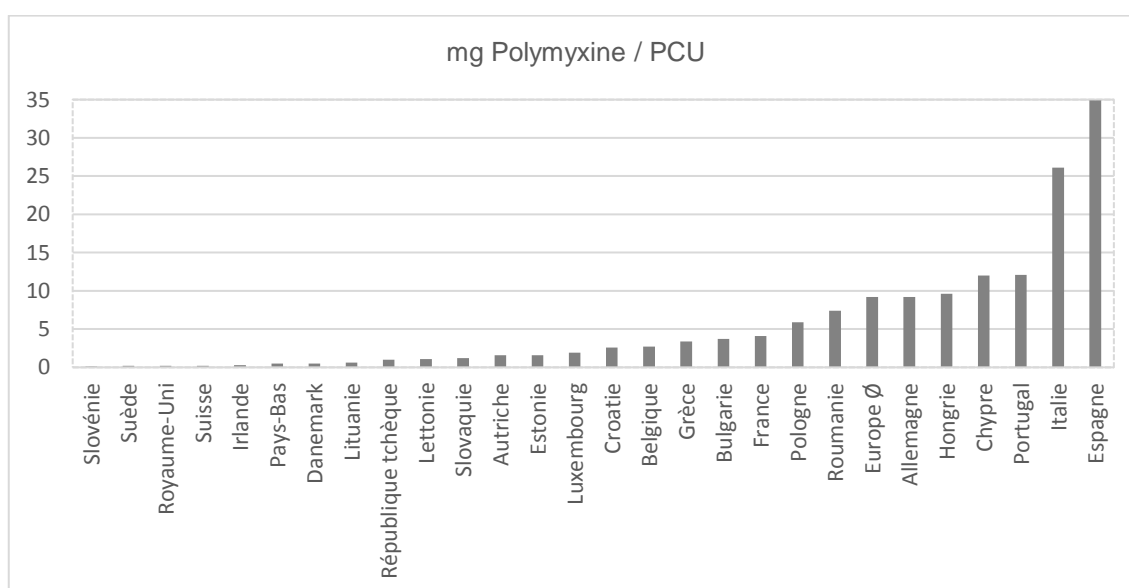
Les seules alternatives à la colistine pour le traitement des pathologies diarrhéiques des animaux de rente sont les antibiotiques dits «critiques», qui jouent un rôle majeur dans le traitement des êtres humains.

Suite à la découverte du nouveau mécanisme de résistance, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a remanié sa prise de position sur l'utilisation de la colistine chez l'animal³. Elle relève que l'utilisation de cette substance en médecine vétérinaire doit se limiter au traitement de maladies gastro-intestinales existantes à titre de thérapie de deuxième intention. L'utilisation pour la prophylaxie est exclue.

Par traitement prophylactique on entend le traitement d'un animal ou d'un groupe d'animaux avant l'apparition de symptômes cliniques, afin d'éviter que la maladie ne se déclare. Aucune des préparations à base de colistine disponibles en Suisse n'est autorisée pour le traitement prophylactique des animaux de rente.

3. Quelles quantités de colistine sont utilisées en Suisse en médecine vétérinaire?

Les ventes de colistine ont diminué de 76% depuis 2008 pour passer à 372 kg en 2016. En Suisse, 0,5 mg de colistine a été vendu par kg d'animal de rente produit (*population correction unit PCU* = kg de population d'animaux de rente). Ces quantités sont inférieures à la moyenne européenne et répondent ainsi à l'exigence de l'UE de réduire la colistine à moins de 1 mg/PCU pour maintenir l'efficacité du traitement d'infections graves chez l'être humain⁴.



Source : 5^e rapport ESVAC (Surveillance européenne de la consommation antibiotique vétérinaire), chiffres de 2015

4. Quelle est la situation en matière de résistance à la colistine chez les animaux de rente?

Malgré l'utilisation de cet antibiotique depuis de nombreuses années, seule une faible résistance à la colistine a été observée en Suisse dans des isolats provenant d'animaux de rente. En 2014-2015, si aucune bactérie *E. coli* résistante n'a pu être isolée chez des porcs et des volailles à

³ 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

⁴ European Medicines Agency, European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption, 2017. 'Sales of veterinary antimicrobial agents in 30 European countries in 2015'. (EMA184855/2017)

l'engrais en bonne santé, un isolat de la bactérie a été extrait d'un veau à l'engrais dans le cadre du monitoring des résistances. À noter toutefois qu'aucun dépistage systématique n'a encore été effectué et qu'il s'agissait d'analyses aléatoires réalisées sur des colonies; les taux réels pourraient donc s'avérer plus élevés. On a recensé par contre quelques isolats de salmonelles résistants à la colistine dans du matériel clinique de volailles et de bœufs⁵. Dans l'Union européenne également, les taux de résistance à la colistine dans des bactéries *E. coli* prélevées sur des porcs et des veaux à l'engrais sont bas (0,4% et 0,9%)⁶; les salmonelles prélevées sur des veaux à l'engrais présentent un taux de résistance à la colistine de 2,2%.

La colistine administrée oralement n'est pas absorbée par le système digestif et se retrouve en grandes quantités dans le tube digestif, où elle déploie des effets antibactériens.

5. Que signifie la découverte de résistances transmissibles à la colistine?

Jusqu'à présent, on parlait du principe que les résistances à la colistine ne pouvaient pas se transmettre d'une bactérie à l'autre. En 2015, une équipe de chercheurs chinois a toutefois mis au jour un nouveau gène appelé *mcr-1*, qui permet le transfert de la résistance à la colistine entre bactéries intestinales⁷. Ce gène a été découvert sur un plasmide (élément génétique mobile), qui permet la transmission entre bactéries intestinales bénignes et agents pathogènes, et entrave ainsi le traitement contre ces agents pathogènes (transfert génétique horizontal). En Chine, le gène *mcr-1* a été identifié chez l'être humain, chez l'animal et dans des aliments (viande de poulet). Les chercheurs expliquent cette présence par l'utilisation fréquente de colistine dans les élevages chinois.

Depuis, la présence du gène *mcr-1* a été attestée dans des isolats de différentes origines sur plusieurs continents (animaux destinés à la production d'aliments, échantillons de viande vendue dans des commerces de détail, environnement [eaux], légumes, personnes malades et asymptomatiques).

Début décembre 2015, les autorités danoises ont rapporté la présence du gène *mcr-1* dans des échantillons de viande de volaille en provenance d'Allemagne. D'autres analyses réalisées en Angleterre, en France, en Allemagne et aux Pays-Bas ont également abouti à des résultats positifs.

Toutes les études récentes qui visaient explicitement à identifier le gène *mcr-1* montrent qu'il existe depuis au moins dix ans en Europe, mais à une très faible prévalence⁸. L'isolat le plus ancien est un isolat chinois provenant de volaille à l'engrais datant de 1980⁹. En Europe, l'isolat le plus ancien concerne une bactérie *E. coli* prélevée sur un veau français atteint de diarrhée; il date de 2005¹⁰. Il ne s'agit donc pas d'un nouveau problème, mais d'une nouvelle découverte.

Entre-temps, des chercheurs belges ont découvert le gène *mcr-2* et des chercheurs chinois, le gène *mcr-3*^{11,12}.

⁵ ARCH-Vet Rapport sur les ventes d'antibiotiques à usage vétérinaire et le monitoring des résistances aux antibiotiques chez les animaux de rente en Suisse

⁶ The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2015. doi: 10.2903/j.efsa.2017.4694

⁷ Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00424-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00424-7)

⁸ Colistin in animals: a high risk for resistance selection in Europe? <http://veterinaryrecord.bmj.com/> on January 21, 2016

⁹ Early emergence of *mcr-1* in *Escherichia coli* from food-producing animals DOI: [10.1016/S1473-3099\(16\)00061-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00061-X)

¹⁰ Co-occurrence of extended spectrum β lactamase and MCR-1 encoding genes on plasmids DOI: [10.1016/S1473-3099\(16\)00007-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00007-4) PMID: [26774244](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26774244/)

¹¹ Xavier BB, Lammens C, Ruhel R, Kumar-Singh S, Butaye P, Goossens H, Malhotra-Kumar S, Eurosurveillance,. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=22525> Identification of a novel plasmid-mediated colistin-resistant gene *mcr-2* in *Escherichia coli*.

¹² Yin et al. 2017. Novel Plasmid-Mediated Colistin Resistance Gene *mcr-3* in *Escherichia coli*. [mBio 8:e00543-17](https://doi.org/10.1093/mbe/mby005).

En Suisse, la propagation de gènes *mcr* aux êtres humains, aux animaux et aux denrées alimentaires a été étudiée dans une étude globale publiée en 2017¹³. Aucun gène *mcr* n'a été trouvé dans les isolats de personnes saines, ni dans ceux des animaux de rente en Suisse (porcs, veaux et volailles), des animaux domestiques ou de la viande de volaille indigène.

Toutefois, dans le cadre de cette étude, le gène *mcr-1* a été identifié dans les isolats provenant de trois patients. L'un d'eux souffrait d'une infection urinaire et les deux autres de diarrhée. Ces derniers avaient voyagé en Asie avant de tomber malades. En outre, la présence du gène *mcr-1* a également été détectée dans des isolats provenant d'eau de rivières suisses, de légumes importés (Thaïlande et Vietnam) et de viande de volaille importée d'Allemagne et d'Italie^{14, 15}.

Les auteurs ont conclu que la propagation de bactéries transmettant un gène *mcr* aux êtres humains et aux animaux de rente est actuellement très faible en Suisse. Une propagation insidieuse des gènes *mcr*, surtout par la viande de volaille importée, n'est cependant pas exclue.

6. D'où vient le gène *mcr*?

Les raisons de la mobilisation des gènes *mcr* ne sont pas connues. On évoque l'utilisation fréquente, au niveau mondial, de la colistine pour les animaux de rente. Une analyse des corésistances de nombreuses souches MCR rendue publique montre que dans de nombreux cas ces souches ne sont pas multirésistantes aux antibiotiques.

7. Qu'est-ce que cela signifie pour la Suisse?

Partant des résultats des études, plusieurs spécialistes en médecine humaine et en médecine vétérinaire ont procédé à une nouvelle analyse de la situation avec les offices fédéraux concernés. Leurs conclusions sont les suivantes:

- Il faut déterminer si un dépistage de certains patients conforme à des directives uniformes est nécessaire et comment les groupes (à risques) à examiner peuvent être définis. Une enquête auprès des hôpitaux suisses relative aux pratiques de dépistage des patients porteurs de bactéries multirésistantes à l'admission est actuellement en cours;
- Il est recommandé d'étudier systématiquement la résistance à la colistine de tous les isolats cliniques qui présentent des entérobactéries résistantes aux carbapénèmes et, en cas de résultat positif, de les tester pour identifier d'éventuelles sources de *mcr*.
- Il s'agit de continuer à réduire la pression de sélection favorisant l'apparition de résistances à la colistine. Plutôt que de recommander l'utilisation d'un antibiotique critique comme alternative à la colistine, il faut créer les conditions nécessaires pour que tous les antibiotiques soient utilisés avec retenue. Diverses mesures sont prévues à cet effet dans le cadre de la stratégie antibiorésistance StAR, comme l'encouragement de la prévention et l'élaboration de directives pour une utilisation appropriée des antibiotiques.

¹³ Stephan R., Widmer A. und Nordmann P. (2017). *Project: Mcr-1 based colistin resistance: filling knowledge gaps in view of the spread of plasmid-mediated colistin resistance in Switzerland. Final Report. Funded by the Swiss Federal Office of Public Health.*

¹⁴ *Occurrence of the plasmid-borne mcr-1 colistin resistance gene in ESBL-producing Enterobacteriaceae in river water and imported vegetable samples in Switzerland.* Antimicrob Agents Chemother. 2016 Feb 16. pii: AAC.00066-16

¹⁵ Stephan R., Widmer A. und Nordmann P. (2017). *Project: Mcr-1 based colistin resistance: filling knowledge gaps in view of the spread of plasmid-mediated colistin resistance in Switzerland. Final Report. Funded by the Swiss Federal Office of Public Health.*