

Colistine : raisonner l'usage pour préserver un antibiotique essentiel

Laurent MASCARON

Correspondant en infectiologie et vaccinologie
Courriel : l.mascaron@orange.fr

ANTIBIORÉSISTANCE

La colistine est un antibiotique fréquemment utilisé chez les animaux de production mais qui est menacé d'un passage dans la catégorie des antibiotiques critiques. Un bilan sur l'usage de cette molécule et les règles à respecter pour la conserver dans l'arsenal thérapeutique vétérinaire a été présenté lors des Journées nationales des GTV*, le 16 mai, à Nantes.

Une revue d'actualité sur la colistine a été présentée le 16 mai aux Journées nationales des GTV*, à Nantes. Cette molécule, couramment employée en médecine des animaux d'élevage, a en effet connu une diminution de son utilisation depuis plusieurs années sous l'effet d'une révision des AMM des spécialités correspondantes, motivée par l'émergence de gènes de résistance transmissibles entre bactéries par des plasmides.

Un bilan de l'utilisation de cet antibiotique chez les bovins a été exposé par notre consœur Léa Loisel, qui a analysé les réponses de 250 praticiens à un questionnaire en ligne adressé aux adhérents de la SNGTV**.

Notre confrère Jean-Yves Madec, directeur scientifique antibiorésistance de l'Anses***, a synthétisé les dernières données disponibles sur la diffusion des gènes de résistance et rappelé la situation réglementaire de la colistine. Il a souligné l'importance d'un usage responsable afin de pouvoir la conserver dans l'arsenal thérapeutique vétérinaire.

Etat des lieux chez les bovins

Les réponses des 250 praticiens ruraux à l'enquête réalisée en 2017 sur l'usage de la colistine en médecine des bovins font ressortir que sa prescription est à la fois répandue et fréquente, avec un usage un peu plus courant chez les vétérinaires à dominante allaitante.

L'utilisation se fait principalement par voie orale, en traitement des affections digestives des veaux et souvent aussi par voie injectable pour le traitement des états septicémiques. Plus de 60 % des répondants reconnaissent avoir diminué leur recours à la colistine au cours des douze derniers mois, les 40 % restants faisant état d'une impossibilité à le faire pour 76 % d'entre eux.

En cas de passage de la colistine dans la catégorie des antibiotiques d'importance critique en médecine vétérinaire, 89 % des répondants déclarent qu'ils en arrêteraient l'utilisation mais 71 % craignent des conséquences néfastes pour l'efficacité clinique (taux de sensibilité très élevé à la colistine des colibacilles isolés de veaux atteints de diarrhée) et 3 % des conséquences économiques défavorables suite aux coûts d'analyse des prélèvements ainsi que des traitements alternatifs.

16 % des vétérinaires évoquent également dans ce cas une augmentation du risque de résistances par report sur d'autres classes d'antibiotiques (telles la gentamicine ou les associations TMP-sulfamides ou amoxicilline-acide clavulanique) ou sur des antibiotiques critiques (fluoroquinolones).

« Il existe une utilisation importante de la colistine par les vétérinaires en clientèle rurale, liée à sa forte efficacité thérapeutique, sa diminution s'accompagnant d'une sensibilisation de la profession. L'usage possible en traitement de première intention de la colistine est pour le moment maintenu », a précisé Léa Loisel.

Actualités sur la résistance à la colistine

Jean-Yves Madec a rappelé que la colistine, longtemps écartée de la médecine humaine pour sa toxicité rénale, est devenue depuis plusieurs années un antibiotique de dernier recours pour le traitement des patients atteints d'infections à germes multirésistants alors que son utilisation est importante depuis des décennies chez les animaux de production.

Elle interagit avec les lipopolysaccharides de la paroi des bactéries Gram négatives et son spectre comprend notamment *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*.

En Italie, une fréquence augmentée d'entérobactéries résistantes à la colistine et aux carbapénèmes a été constatée en médecine humaine en 2013-2014.

En médecine vétérinaire, une résistance à la colistine a été décrite en 2015 chez une souche de *Klebsiella pneumoniae* isolée en France de mammite chez des bovins avant la publication en novembre de la même année d'une étude chinoise décrivant le premier gène de résistance à la colistine (gène *mcr-1*) porté par un plasmide et donc diffusible largement.

Six mois plus tard, la présence de ce gène était rapportée dans le monde entier, chez l'Homme et l'animal, avec une diffusion ancienne (plus de trente ans en Chine).

En France, le gène *mcr-1* a été décrit dans plusieurs filières animales (porcs, volailles, bovins) à des taux parfois élevés dans certains sous-groupes de souches d'*E. coli* (21 % des colibacilles de veaux producteurs de BLSE**** collectés dans le cadre du Résapath*****, Haenni 2016).

« L'augmentation depuis 2006 de la proportion de souches d'*E. coli* BLSE et *mcr-1* positives alors que l'exposition des animaux à la colistine a fortement diminué laisse penser que la sélection de ce gène puisse être également liée à l'usage d'autres antibiotiques », a déclaré Jean-Yves Madec.

Depuis la découverte de *mcr-1*, d'autres gènes du même type ont été identifiés, tel *mcr-3* mis en évidence en France dans la filière veau de boucherie, avec une diffusion dans plusieurs régions, principalement à partir d'un seul clone épidémique d'*E. coli* (36 prélèvements positifs dans les collections Résapath 2011-2015).



Laurent Mascaron

▲ Un bilan de l'utilisation de la colistine a été réalisé par analyse des réponses de 250 vétérinaires à un questionnaire.

D'après les données épidémiologiques, une introduction d'origine asiatique de ce gène en France et en Europe, davantage que l'usage vétérinaire de la colistine, serait suspectée.

Mesures mises en place et perspectives

En médecine vétérinaire, une suppression de l'indication en usage préventif de la colistine a été effectuée en 2015, avec une modification des AMM de 29 spécialités, puis, en 2016, un retrait du marché de toutes les associations orales de colistine avec un autre antibiotique.

Parallèlement, un groupe d'experts de l'Agence européenne du médicament a recommandé une réduction en 3 à 4 ans de l'usage de la colistine en dessous de 5 mg/PCU (population correction unit) pour les pays fortement ou modérément utilisateurs.

« En 2016, la France se situe largement au-dessous de cette barre (2,82) alors qu'elle était juste au-dessus (5,96) en 2013. Par ailleurs, on note une diminution au cours du temps de la résistance à la colistine des colibacilles isolés de poules et poulets d'après les résultats Résapath », a déclaré Jean-Yves Madec.

Le plan EcoAntibio 2 prévoit par ailleurs une mesure spécifique à la colistine avec une réduction de l'exposition de 50 % en 5 ans en filières bovine, porcine et avicole.

En médecine humaine, la résistance à la colistine est systématiquement testée chez les patients en état critique et la présence du gène *mcr-1* chez les entérobactéries résistantes aux carbapénèmes. ■

Bibliographie
- Haenni M et al. - Increasing trends in *mcr-1* prevalence among extended-spectrum-β-lactamase-producing *Escherichia coli* isolates from French calves despite decreasing exposure to colistin. Antimicrob Agents Chemother, 2016, 60, 6433-6434.

* GTV : Groupements techniques vétérinaires.
** SNGTV : Société nationale des groupements techniques vétérinaires.
*** Anses : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.
**** BLSE : bêta lactamase à spectre étendu.
***** Résapath : Réseau d'épidémiologie et de surveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales.



▲ Notre confrère Jean-Yves Madec est directeur scientifique antibiorésistance de l'Anses.

« En médecine humaine, la colistine est un antibiotique de dernier recours face à des germes multirésistants. »