

## Folia veterinaria 2016 n°1 (a)

>>> [Retour index](#)

Folia veterinaria 2016 n°3

- Les informations contenues dans les « Résumés des Caractéristiques des Produits » sont-elles toujours suffisantes pour le bon usage des antibiotiques?

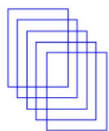
- Bulletin de pharmacovigilance vétérinaire 2014

- Points d'actualité

Archives Folia vet

> 2001 - 2016

**Folia**  
veterinaria



### Description d'un nouveau mécanisme de résistance aux polymyxines médié par des gènes à localisation plasmidique

#### Introduction

Les polymyxines, dont fait partie la colistine, sont des antibiotiques décapeptidiques cationiques à structure cyclique, produits par *Paenibacillus* (anciennement *Bacillus*) *polymyxa* (Stansly et Schlosser, 1947 ; Dowling, 2013). Il existe cinq molécules différentes de polymyxines (A à E), dont deux sont utilisées en clinique : les polymyxines B et E (ou colistine). Les polymyxines interagissent avec la partie anionique du lipide A (endotoxine) du lipopolysaccharide (LPS) de la membrane externe des bactéries Gram- et sont transférées jusqu'à hauteur de la membrane cytoplasmique, dont elles perturbent les fonctions de perméabilité. Leur action est bactéricide.

Les polymyxines sont actives contre de nombreuses bactéries Gram-, y compris *Pseudomonas aeruginosa*, mais pas contre quelques autres genres comme *Proteus*, *Providencia*, *Morganella*, *Serratia* ou *Edwardsiella*, probablement suite à la nature particulière de leurs lipides A et LPS (Olaitan et al., 2014). Toutes les bactéries Gram+ sont constitutivement résistantes. Les polymyxines montrent une synergie d'activité avec les bêta-lactames et la bacitracine. Les polymyxines sont néphrotoxiques et neurotoxiques après injection et ne sont pas résorbées dans l'intestin après administration par voie orale.

Pratiquement réservées à la médecine vétérinaire par le passé, les polymyxines, dont la colistine, sont, depuis quelque temps, utilisées en médecine humaine hospitalière chez des patients atteints d'infections sévères provoquées par des bactéries Gram négatives multirésistantes, dont *Klebsiella pneumoniae* et *Acinetobacter baumannii*. De telles infections étant de plus en plus fréquentes en milieu hospitalier, les polymyxines constituent donc souvent aujourd'hui des antibiotiques de dernier recours pour l'homme.

#### Résistance chromosomique à la colistine

Via des mutations au sein de divers gènes chromosomiques (Olaitan et al., 2014), de nombreuses souches de diverses espèces d'entérobactéries (*Salmonella*, *Klebsiella*, *Escherichia*), mais aussi d'autres espèces telles que *Ac. baumannii* et *Ps. aeruginosa* sont, aujourd'hui, également devenues résistantes aux polymyxines dans les hôpitaux de médecine humaine (Olaitan et al., 2014). Le principal mécanisme de résistance acquise consiste en des mutations avec sur-activation ou abolition de l'expression de certains gènes impliqués dans la synthèse et la modification du LPS, résultant en une diminution de la charge anionique du lipide A, ce qui réduit l'affinité des polymyxines. Ces mutations sont stables même en l'absence de polymyxines et n'affectent aucunement la croissance in vitro des souches résistantes. Ces résistances sont croisées entre les différentes polymyxines et ces souches ColR présentent en général de nombreuses autres résistances.

#### Identification d'un nouveau gène de résistance acquise aux polymyxines

Récemment, un nouveau gène de résistance acquise aux polymyxines, *mcr-1*, a été identifié par une équipe chinoise dans une souche d'*Escherichia coli* porcine (Liu et al., 2015). Le produit du gène *mcr-1* est une enzyme de type phosphoéthanolamine transférase qui ajoute un radical phosphoéthanolamine au lipide A modifiant sa charge. Cette enzyme MCR-1 d'*E. coli* montre un lien de parenté avec, notamment, la même enzyme présente dans les bactéries du genre *Paenibacillus* qui sont productrices des polymyxines. Non seulement, il s'agit d'un nouveau mécanisme acquis de résistance, mais surtout, le gène *mcr-1* est présent sur un plasmide transférable dans d'autres souches d'*E. coli* ainsi que dans des souches de *K. pneumoniae* et, même, de *Ps. aeruginosa*. Liu et al. ont aussi confirmé que le gène *mcr-1* est actif in vivo dans un modèle murin et ont observé la présence du gène *mcr-1* dans des collections d'*E. coli* isolées entre 2011 et 2014 : 78 *E. coli* (15%) isolées de viande fraîche, 166 *E. coli* (21%) isolées

d'animaux et 16 E. coli (1%) isolées de patients humains avec infection.

Comme le gène *mcr-1* est localisé sur un plasmide, son expansion dans d'autres pays d'Asie et sur d'autres continents dans un futur proche était à craindre vu les voyages inter-continentaux et la globalisation du commerce mondial, à l'instar d'autres mécanismes de résistance médiés par des gènes plasmidiques, comme, par exemple, les gènes *bla*CTX-M codant pour des bêta-lactamases à spectre étendu ou BLSE (Trott, 2013 ; Lahloui et al., 2014). En réalité, les conclusions de diverses études sont que le gène *mcr-1* est déjà présent hors de Chine dans des souches d'entérobactéries humaines et animales CoR et ce parfois depuis plusieurs années (« The Lancet Infectious Diseases » : [www.thelancet.com/infection](http://www.thelancet.com/infection), published online December 17, 2015 ; Hasman et al., 2015). De plus, ces souches peuvent être multirésistantes et contenir, entre autres, des gènes codant pour diverses BLSE.

Après la description dans les entérobactéries de résistances plasmidiques transférables aux fluoroquinolones (Muylaert et al., 2013), un nouveau « bastion » est donc tombé : un mécanisme plasmidique de résistance aux polymyxines existe. Cette découverte signifie que d'autres souches et espèces bactériennes commensales ou pathogènes pour les animaux et/ou l'homme peuvent acquérir le gène *mcr-1* par transfert plasmidique horizontal, ou conjugaison, non seulement in vitro, mais aussi probablement in vivo au sein d'un microbiote, comme celui de l'intestin (Muylaert et Mainil, 2012) lui permettant de franchir la barrière d'espèce.

## Faut-il pour cela bannir la colistine dans les élevages et la remplacer par d'autres antibactériens ?

La vraie question est beaucoup plus large (Van Boeckel et al., 2015) : ne faudrait-il pas bannir tout usage prophylactique, aussi raisonné soit-il, d'antibiotiques dans les élevages, surtout intensifs, ce qui ne peut, plus que probablement, passer que par des modifications de ces structures d'élevage.

Dans certains pays européens (p. ex. les Pays-Bas, le Royaume-Uni), des mesures ont été prises pour limiter l'usage de la colistine en médecine vétérinaire. En 2011 déjà, les Pays-Bas demandaient au Conseil de la santé de limiter l'usage de la colistine dans le secteur de l'élevage. La RUMA, au Royaume-Uni, et l'AMCRA en Belgique, demandent aussi de n'utiliser la colistine que s'il ressort de tests de sensibilité qu'il s'agit du seul antibiotique efficace pour la pathologie en question.

La lutte contre les bactéries pathogènes multirésistantes aux antibiotiques est certainement à ce prix pour garder des molécules actives dans un but thérapeutique, sur une base raisonnable et raisonnée, tant en médecine humaine que vétérinaire.

## Bibliographie

- Dowling PM. *Peptide antibiotics: polymyxins, glycopeptides, bacitracin, and fosfomycin*. IN: *Antimicrobial therapy in veterinary medicine, 5th Edition* (Giguère S, Prescott JF, Dowling PM Eds). Wiley Blackwell, 2013, 189-192. ISBN 978-0-470-96302-9.
- Liu YY et al. *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.*, 2015 (Nov. 18), doi: 10.1016/S1473-3099(15)00424-7.
- Muylaert A et Mainil J. *Résistances aux fluoroquinolones: la situation actuelle*. *Ann. Méd. Vét.*, 2013, 157, 15-26.
- Muylaert A et Mainil J. *Résistances bactériennes aux antibiotiques: les mécanismes et leur "contagiosité"*. *Ann. Méd. Vét.*, 2012, 156, 109-123.
- Hasman H et al., *Detection of mcr-1 encoding plasmid-mediated colistin-resistant Escherichia coli isolates from human bloodstream infection and imotred chicken meat, Denmark 2015*. *Euro Surveill.* 2015;20(49):pii=30085. DOI: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2015.20.49.30085>
- Lahloui H et al. *Epidemiology of Enterobacteriaceae producing CTX-M type extended spectrum Beta-lactamase (ESBL)*. *Med. Mal. Infect.*, 2014, 44, 400-404.
- Olaitan AO et al. *Mechanisms of polymyxin resistance: acquired and intrinsic resistance in bacteria*. *Frontiers Microbiol.*, 2014, 5, 1-18. Doi: 10.3389/fmicb.2014.00643.
- Stansly PG et Schlosser ME. *Studies on polymyxin: isolation and identification of Bacillus polymyxa and differentiation of polymyxin from certain known antibiotics*. *J. Bacteriol.*, 1947, 54, 549-556.
- Trott D. *Beta-lactam resistance in Gram-negative pathogens isolated from animals*. *Curr. Pharm. Des.*, 2013, 19, 239-249.
- Van Boeckel TP et al. *Global trends in antimicrobial use in food animals*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2015, 112, 5649-54.

## Recommandations

- RUMA announces voluntary restrictions on colistin use in UK livestock. <http://www.ruma.org.uk> (4 décembre 2015)
- Gezondheidsraad. *Briefadvies "Aanscherping antibioticagebruik bij dieren"*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2015; publication n° 2015/31, sur <http://www.gezondheidsraad.nl> (16 décembre 2015)

---

**RUMA:** *Responsible Use of Medicines in Agriculture Alliance*, [www.ruma.org.uk](http://www.ruma.org.uk)

**AMCRA** : Centre de connaissance concernant l'utilisation et les résistances aux antibiotiques chez les animaux, [www.amcra.be](http://www.amcra.be)