

AVIS

relatif aux mesures à prendre en lien avec l'émergence d'une résistance plasmidique à la colistine (*mcr-1*) chez les entérobactéries

27 septembre 2016

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a reçu le 4 août 2016 une saisine de la Direction générale de la santé (DGS) concernant des mesures à prendre en lien avec l'émergence d'une résistance plasmidique à la colistine (*mcr-1*) chez les entérobactéries.

Cette saisine du HCSP intervient en raison de la notification récente aux États-Unis de deux cas de patients porteurs d'*Escherichia coli* avec le gène *mcr-1*, susceptible d'entraîner une résistance à la colistine et de la signalisation le 25 juillet 2016 par le laboratoire de l'Institut Pasteur à Nouméa (Nouvelle-Calédonie) de la première détection en France d'une souche d'entérobactérie porteuse du gène *mcr-1* de résistance plasmidique à la colistine, également productrice d'une bêta-lactamase à spectre étendu.

Afin que les mesures nécessaires soient mises en place dans les meilleurs délais au sein des établissements de santé, la DGS demande au HCSP d'actualiser la définition des BHRé et les modalités d'identification afin de tenir compte de l'évolution de l'épidémiologie de la résistance de ces bactéries.

Cette saisine du HCSP par la DGS a été suivie de la diffusion d'un message d'Alerte rapide Sanitaire (MARS) aux établissements de santé, daté du 2 septembre 2016 [1].

Le HCSP rappelle les éléments suivants :

- La colistine est un peptide antimicrobien polycationique de la famille des polymyxines, longtemps écartée des protocoles de soins en médecine humaine en raison de ses effets indésirables. Toutefois, compte tenu de l'augmentation des infections causées par les bacilles à Gram négatif multirésistants aux antibiotiques, notamment les entérobactéries résistantes aux céphalosporines de dernières générations et aux carbapénèmes (productrices de carbapénémases ou non), la colistine redevient un antibiotique prescrit pour le traitement d'infections humaines sévères liées, à défaut d'alternatives thérapeutiques.
- Les entérobactéries ont également développé des mécanismes de résistance aux fluoroquinolones et aux aminosides dont certains sont portés par des plasmides [2,3].
- L'utilisation croissante de la colistine contribue à l'émergence de bactéries résistantes [4-6] et à une augmentation de la fréquence des infections causées par des entérobactéries naturellement résistantes comme les *Proteus*, *Providencia*, *Morganella* et *Serratia* [7-9].
- Dans certaines zones géographiques proches de la France métropolitaine, la résistance à la colistine atteint des proportions inquiétantes : chez *Klebsiella pneumoniae*, 18,6 % des souches productrices de carbapénémase de type KPC dans un hôpital en Grèce entre 2007 et 2010, et 22,4 % des isolats en Italie lors d'une enquête nationale réalisée en 2011 [10,11].
- La résistance acquise à la colistine était jusqu'ici principalement attribuée à des mutations chromosomiques, peu à même d'être transférées entre bactéries. En 2015, le

premier mécanisme de résistance plasmidique à la colistine a été décrit en Chine chez l'animal, l'Homme et dans l'alimentation [12]. Le gène correspondant, *mcr-1*, code une phosphoéthanolamine transférase plasmidique, qui confère un bas niveau de résistance à la colistine (concentration minimale inhibitrice (CMI) modale : 4 µg/mL). L'origine du gène pourrait être *Paenibacillus spp.*, l'espèce bactérienne dans laquelle la première polymyxine a été découverte. Le gène *mcr-1* a ensuite été rapidement détecté dans plusieurs pays en Europe, en Asie, en Asie du Sud-est, en Amérique du Sud, en Amérique du Nord et en Afrique. Des enquêtes rétrospectives ont permis d'établir la présence du gène *mcr-1* en Chine dès les années 80 et en Europe depuis au moins 2005. Les données colligées, notamment en Europe, tendent à montrer que la prévalence est faible chez l'Homme comparativement à l'animal. À titre d'exemple, une étude conduite sur 10 011 *E. coli* isolés entre les années 2012 et 2015 dans un hôpital à Barcelone [13], a mis en évidence 53 isolats résistants à la colistine (0,5 %). Sur les 50 isolats résistants disponibles, 15 portaient le gène *mcr-1* soit une prévalence de 0,15 % dans l'espèce *E. coli* et 30 % dans les isolats résistants à la colistine. Sept isolats portant *mcr-1* n'étaient pas des bactéries multirésistantes aux antibiotiques selon les définitions internationales [14]. Deux produisaient une BLSE et un autre surexprimait une céphalosporinase de type *AmpC*. À noter que l'étude a utilisé une méthode de criblage basée sur l'utilisation de milieux gélosés, qui ne sont pas recommandés et pourraient conduire à une sous-évaluation de la prévalence.

- Les Recommandations pour la prévention de la transmission croisée des « Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes » (BHRe) diffusées par le HCSP en 2013 [15] définissent les BHRe comme des bactéries commensales de la flore digestive pouvant diffuser selon des modes sporadiques ou épidémiques limités en France dans les milieux hospitaliers ou communautaires, résistantes à de nombreux antibiotiques et présentant des mécanismes de résistance aux antibiotiques transférables entre bactéries. La liste des BHRe définit en 2013, compte tenu de l'épidémiologie internationale et française à ce moment-là, comprend les entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) et les entérocoques (*E. faecium*) résistants aux glycopeptides (ERG). Les patients cibles du dépistage digestif systématique à la recherche du portage de ces deux BHRe sont les patients aux antécédents d'hospitalisation de plus de vingt-quatre heures dans un établissement de santé à l'étranger dans l'année, avec ou sans rapatriement direct. Ces recommandations mentionnent que cette liste peut être revue en fonction du contexte épidémiologique international d'émergence de nouvelles résistances aux antibiotiques.
- L'importance de préserver la colistine, antibiotique de dernière ligne pour le traitement d'infections impliquant des EPC et la nécessité de renseigner le clinicien sur la possibilité de l'utiliser en documentant le profil de résistance de ces EPC aux antibiotiques ;
- L'importance d'appliquer les recommandations du HCSP de 2013 pour la maîtrise de la diffusion des BHRe [15] dans ce contexte d'émergence d'une résistance plasmidique à la colistine ;

Dans l'état actuel des connaissances épidémiologiques, le HCSP recommande les mesures suivantes :

- **Tester la résistance à la colistine et rechercher la présence du gène *mcr-1* chez toute souche d'EPC isolée :**
 - soit lors d'un dépistage systématique à l'admission d'un patient aux antécédents d'hospitalisation hors territoire métropolitain dans l'année, avec ou sans rapatriement direct,
 - soit dans un prélèvement à visée diagnostique en cours d'hospitalisation dans un contexte clinique et thérapeutique nécessitant le recours à la colistine.

- Mettre en œuvre des précautions complémentaires d'hygiène, en plus des précautions standard pour la prise en charge d'un patient porteur d'une entérobactérie présentant le gène *mcr-1*, à l'instar de ce qui est recommandé pour les BHRé [15].
- Procéder au signalement dans le cadre du dispositif des infections nosocomiales et adresser la souche au Centre national de référence de la résistance aux antibiotiques.
- Mettre en œuvre des études épidémiologiques nationales de prévalence de la résistance à la colistine et de la présence du gène de résistance *mcr-1* chez les entérobactéries (quels que soient leurs profils de sensibilité aux antibiotiques) à partir des données des laboratoires de biologie médicale de ville et hospitaliers. Ces études épidémiologiques pourraient être coordonnées par un groupe de travail national composé notamment d'experts du HCSP, de l'Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques (ONERBA), du Centre national de référence de la résistance aux antibiotiques (CNR Clermont-Ferrand) et de Santé publique France.

NB : Un second avis va être produit par le HCSP dans les prochaines semaines afin de préciser les modalités de détection de la résistance à la colistine et de présence du gène de résistance plasmidique *mcr-1*, à partir notamment de l'expertise du CNR résistance aux antibiotiques. Cet avis comprendra également les évolutions diagnostiques des EPC au laboratoire depuis les recommandations pour la détection des EPC du rapport du HCSP de 2013 [15].

Ces préconisations élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de publication de cet avis, sont susceptibles d'évoluer en fonction des nouvelles données.

Avis rédigé par un groupe d'experts, membres ou non du HCSP, autour de la Commission spécialisée « Sécurité des patients : infections nosocomiales et autres événements indésirables liés aux soins et aux pratiques » et de la Commission spécialisée « Maladies transmissibles ». Aucun conflit d'intérêt identifié.

La Commission spécialisée « Sécurité des patients : infections nosocomiales et autres événements indésirables liés aux soins et aux pratiques » a tenu séance le 27 septembre 2016 : 11 membres qualifiés sur 15 membres qualifiés votant étaient présents ; le texte a été approuvé par 11 voix pour, 0 voix contre, 0 abstention.

Références

1. Ministère des Affaires sociales et de la santé. Message d'alerte rapide sanitaire. « Entérobactéries porteuses du gène MCR-1 de résistance plasmidique à la colistine ». 2 septembre 2016.
2. Nordmann P, Poirel L. Emergence of plasmid-mediated resistance to quinolones in *Enterobacteriaceae*. *J Antimicrob Chemother* 2005;56(3):463-9.
3. Ma L, Chen JH, Fung CP, Chang FY, Lai YK, Lin JC, Siu LK; Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance Project. Widespread dissemination of aminoglycoside resistance genes *armA* and *rmtB* in *Klebsiella pneumoniae* isolates in Taiwan producing CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53(1):104-11.
4. Johansen HK, Moskowitz SM, Ciofu O, Pressler T, Høiby N. Spread of colistin resistant non-mucoid *Pseudomonas aeruginosa* among chronically infected Danish cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2008;7(5):391-7.
5. Arduino SM, Quiroga MP, Ramírez MS, Merkier AK, Errecalde L, Di Martino A, Smayevsky J, Kaufman S, Centrón D. Transposons and integrons in colistin-resistant clones of *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii* with epidemic or sporadic behaviour. *J Med Microbiol* 2012;61(Pt 10):1417-20.
6. Mammina C, Bonura C, Di Bernardo F, Aleo A, Fasciana T, Sodano C, Saporito MA, Verde MS, Tetamo R, Palma DM. Ongoing spread of colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* in different wards of an acute general hospital, Italy, June to December 2011. *Euro Surveill* 2012;17(33). pii: 20248.
7. Hayakawa K, Marchaim D, Divine GW, Pogue JM, Kumar S, Lephart P, Risko K, Sobel JD, Kaye K. Growing prevalence of *Providencia stuartii* associated with the increased usage of colistin at a tertiary health care center. *Int J Infect Dis* 2012;16(9):e646-8.
8. Merkier AK, Rodríguez MC, Togneri A, Brengi S, Osuna C, Pichel M, Cassini MH; Serratia marcescens Argentinean Collaborative Group, Centrón D. Outbreak of a cluster with epidemic behavior due to *Serratia marcescens* after colistin administration in a hospital setting. *J Clin Microbiol* 2013;51(7):2295-302.
9. Samonis G, Korbila IP, Maraki S, Michailidou I, Vardakas KZ, Kofteridis D, Dimopoulou D, Gkogkozotou VK, Falagas ME. Trends of isolation of intrinsically resistant to colistin *Enterobacteriaceae* and association with colistin use in a tertiary hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014;33(9):1505-10.
10. Zagorianou A, Sianou E, Iosifidis E, Dimou V, Protonotariou E, Miyakis S, Roilides E, Sofianou D. Microbiological and molecular characteristics of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* endemic in a tertiary Greek hospital during 2004-2010. *Euro Surveill* 2012;17(7). pii: 20088.
11. Giani T, Arena F, Vaggelli G, Conte V, Chiarelli A, Henrici De Angelis L, Fornaini R, Grazzini M, Niccolini F, Pecile P, Rossolini GM. Producing *Klebsiella pneumoniae* Traced to Clonal Expansion of an *mgrB* Deletion Mutant. *J Clin Microbiol* 2015;53(10):3341-4.
12. Liu YY, Wang Y, Walsh TR, Yi LX, Zhang R, Spencer J, Doi Y, Tian G, Dong B, Huang X, Yu LF, Gu D, Ren H, Chen X, Lv L, He D, Zhou H, Liang Z, Liu JH, Shen J. 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* 2016;16:161-168.
13. Prim N, Rivera A, Rodríguez-Navarro J, Español M, Turbau M, Coll P, Mirelis B. Detection of *mcr-1* colistin resistance gene in polyclonal *Escherichia coli* isolates in Barcelona, Spain, 2012 to 2015. *Euro Surveill* 2016;21(13):pii=30183.
14. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, Hindler JF, Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B, Paterson DL, Rice LB, Stelling J, Struelens MJ, Vatopoulos A, Weber JT, Monnet DL. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(3):268-81.
15. Haut Conseil de la santé publique. Prévention de la transmission croisée des bactéries hautement résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRé). 10 juillet 2013. Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=372> (consulté le 23/09/2016).

Bibliographie

- Bai L et al. "Characterisation of multidrug-resistant shiga toxin-producing *Escherichia coli* cultured from pigs in China: co-occurrence of extended-spectrum β -lactamase- and *mcr-1*-encoding genes on plasmids" *Int J Antimicrob Agents* 2016 <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.ijantimicag.2016.06.021> (sous presse).
- Cavaco L et Hendriksen R. DTU Food. National food institute. Laboratory protocol. "PCR for plasmid-mediated colistin resistance gene *mcr-1*" protocol optimized at Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark, December 2015.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Plasmid-mediated colistin resistance in *Enterobacteriaceae*. Stockholm: ECDC; 2016.
- Disponible sur <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/enterobacteriaceae-risk-assessment-diseases-caused-by-antimicrobial-resistant-microorganisms-europe-june-2016.pdf> (consulté le 17/08/2016).
- Hu Y et al. "Dissemination of the *mcr-1* colistin resistance gene" *Lancet Inf Dis* 2016; 16.
- Kluytmans-van den Bergh M et al. "Presence of *mcr-1*-positive *Enterobacteriaceae* in retail chicken meat but not in humans in the Netherlands since 2009." *Euro Surveill* 2016;21(9):pii=30149. DOI: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.9.30149> (consulté le 17/08/2016).
- Kusumoto M et al. "Colistin-Resistant *mcr-1*-Positive Pathogenic *Escherichia coli* in Swine, Japan, 2007–2014" *Emerg Infect Dis* 2016 : 22 (7).
- Lentz SA et al. Letter to the editor: "*Escherichia coli* harbouring *mcr-1* gene isolated from poultry not exposed to polymyxins in Brazil" *Euro Surveill* 2016 ; 21 (26): pii=30267. DOI: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.26.30267> (consulté le 17/08/2016).
- Olaitan AO et al. "Dissemination of the *mcr-1* colistin resistance gene" Letter *Lancet Infect Dis* 2016;16 (2) :147. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00540-X.
- Paterson DL et Harris PNA "Colistin resistance: a major breach in our last line of defence" *Lancet Infect Dis* 2016 ; [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00463-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00463-6) (consulté le 17/08/2016).
- Piffaretti JC "Antibiotic resistance: the emergence of plasmid-mediated colistin resistance enhances the need of a proactive one-health approach" *FEMS Microbiology Letters*, 363, 2016, fnw034.
- Skov R, Monnet D "Plasmid-mediated colistin resistance (*mcr-1* gene): three months later, the story unfolds" *Euro Surveill* 2016; 21 (9):pii=30155. DOI: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.9.30155>.
- Subiros M et al. "Entérocoques résistants aux glycopeptides dans les établissements de santé en France : données épidémiologiques du signalement des infections nosocomiales, juillet 2001-juin 2015." *Bull Epidémiol Hebd* 2016;(24-25):419-427.
- Xavier BB et al. "Identification of a novel plasmid-mediated colistin-resistance gene, *mcr-2*, in *Escherichia coli*, Belgium, June 2016" *Euro Surveill* 2016 ; 21 (27):pii=30280. DOI <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.27.30280> (consulté le 17/08/2016).

Avis produit par la Commission spécialisée Sécurité des patients : infections nosocomiales et autres événements indésirables liés aux soins et aux pratiques

Le 27 septembre 2016

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr