

# *Résistance à la colistine chez les Entérobactéries résistantes aux carbapénèmes*

Robin F.<sup>1,2</sup>, Beyrouthy R.<sup>1,2</sup>, Roberty.<sup>3,4</sup>, Bonnet R.<sup>1,2</sup> et les réseaux de l'ONERBA

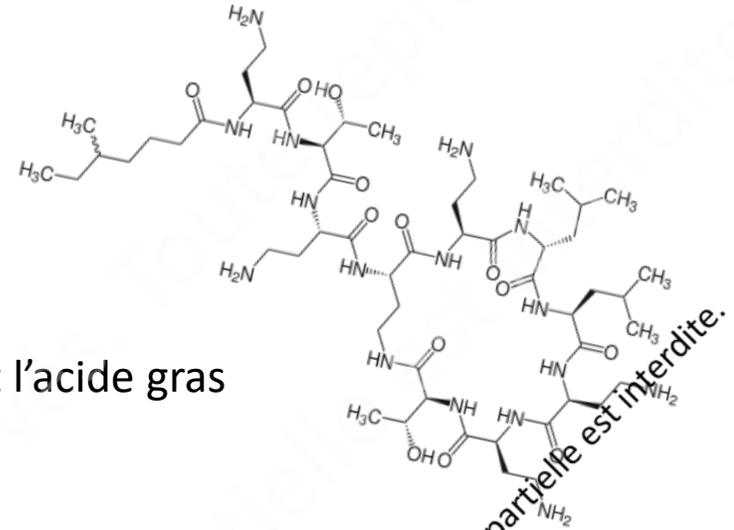
1, UMR Inserm 1071 usc INRA 2018, Univ. Clermont Auvergne, Clermont-Fd, France

2, CNR de la résistance aux antibiotiques (Lab. associé), CHU de Clermont-Fd, France

3, UMR Inserm 1135, Sorbonne Université, Paris, France

4, Bactériologie et Hygiène, Hôpital Pitié Salpêtrière-Charles Foix, APHP, Paris, France

# La colistine ou polymyxine E

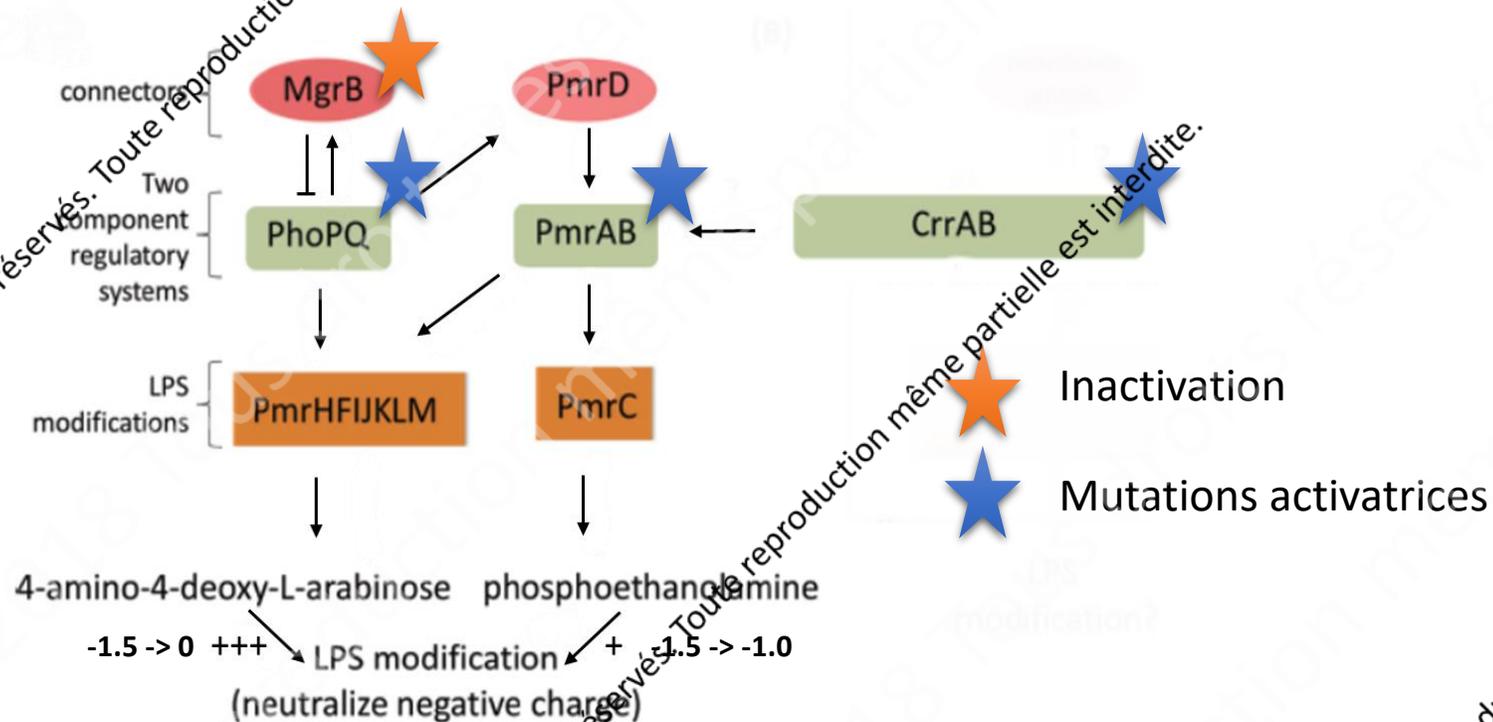


- **Décapeptide cyclique cationique lié à un acide gras**
  - Activité bactéricide dose dépendante reposant sur les charges positives et l'acide gras
  - Spectre utile : *P. aeruginosa*, *A. baumannii* et Entérobactéries sensibles
- **Principales indications chez l'homme :**
  - Peu utilisé depuis les années 70: Topique, collyre, mucoviscidose, décontamination intestinales dans les aplasies induites >10 jours
  - Réintroduit depuis la fin les années 2000 : Traitement systémique de dernier recours lors d'infections sévères à bacilles à Gram négatif résistantes aux autres antibiotiques

# Les mécanismes de résistance à la colistine chez les Entérobactéries

## Résistance chromosomique lié à des mutations:

- Diminuant la charge du LPS

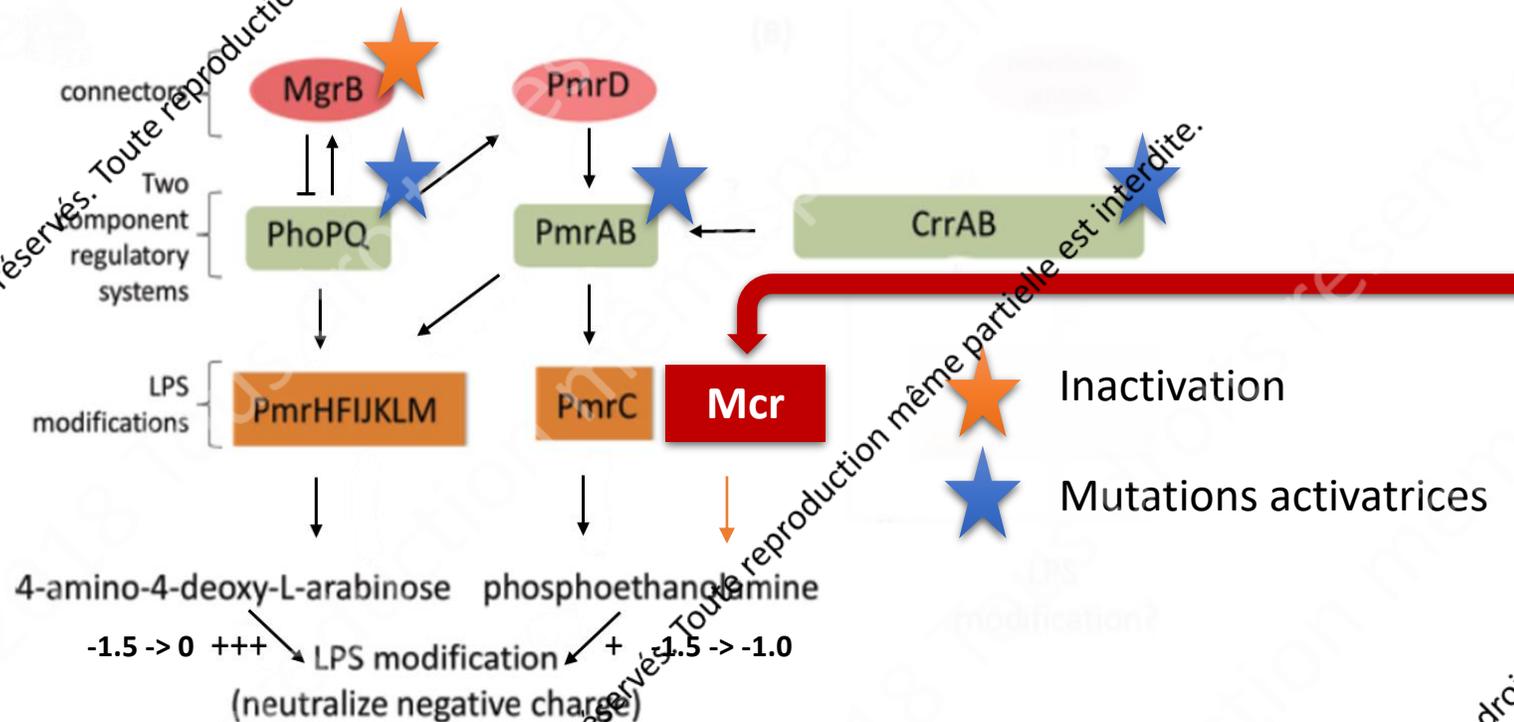


- Affectant la synthèse de la capsule
- L'expression de système d'efflux
- Diminuant la synthèse du LPS

# Les mécanismes de résistance à la colistine chez les Entérobactéries

## Résistance chromosomique lié à des mutations:

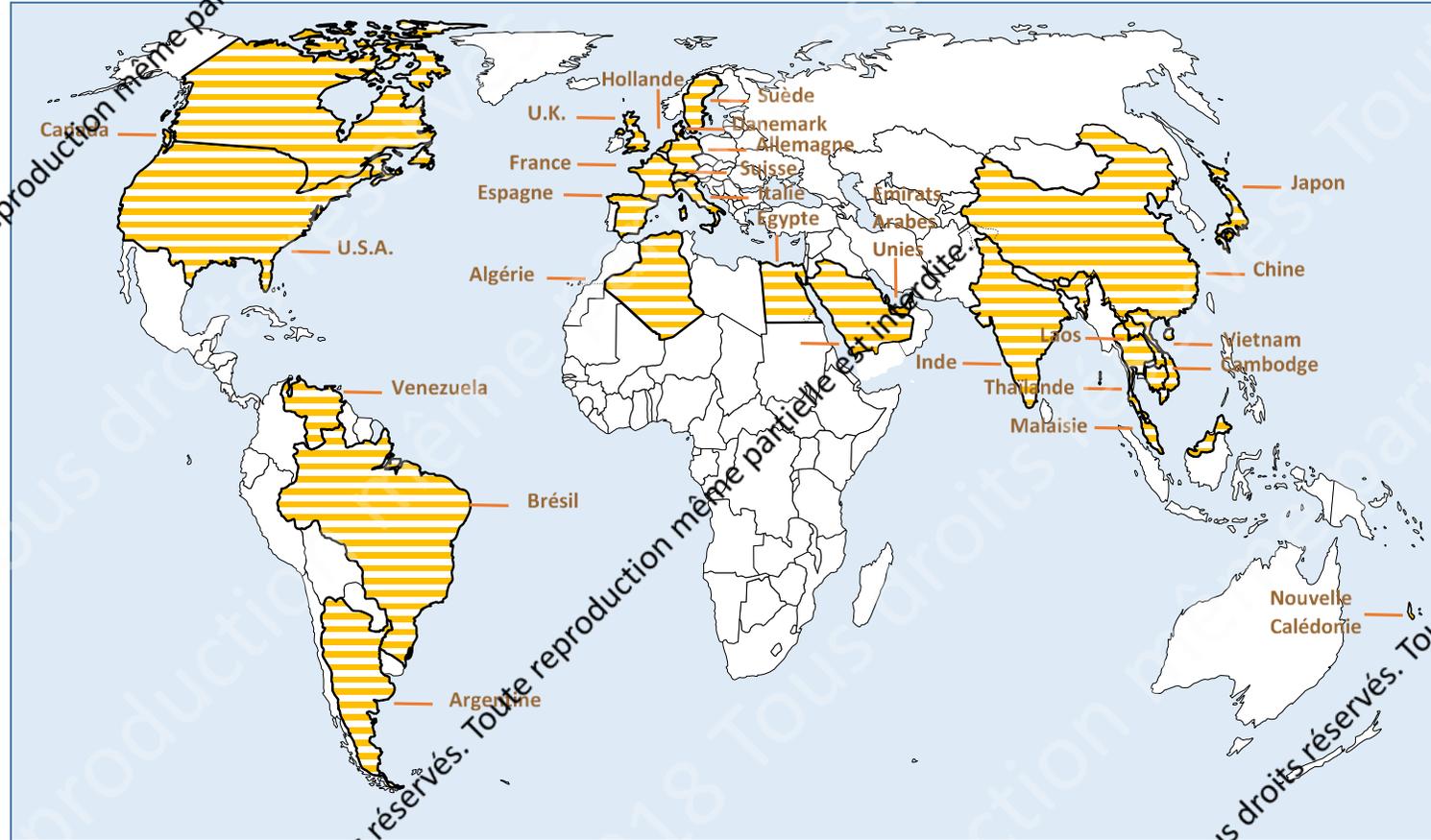
- Diminuant la charge du LPS



Résistance Plasmidique (2015)

- Affectant la synthèse de la capsule
- L'expression de système d'efflux
- Diminuant la synthèse du LPS

# *mcr-1* est largement distribué...



Depuis *mcr-1* à *mcr-8* et leurs variants ponctuels

# Objectif:

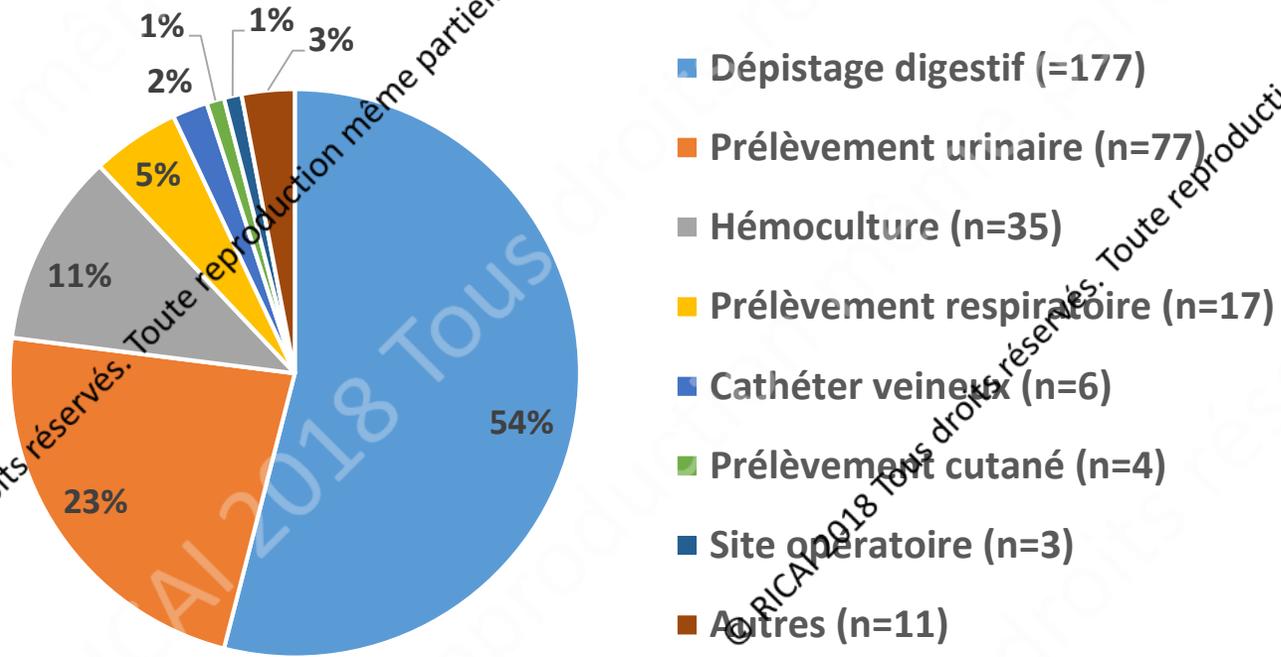
- **Etat de la résistance de la colistine chez les *E. coli* et *K. pneumoniae* résistants aux carbapénèmes**

⇒ Etude multicentrique au sein des réseaux de l'ONERBA (43 sites)

⇒ 330 isolats résistants à l'ertapénème non redondants et isolés en 2017

# Les patients sources:

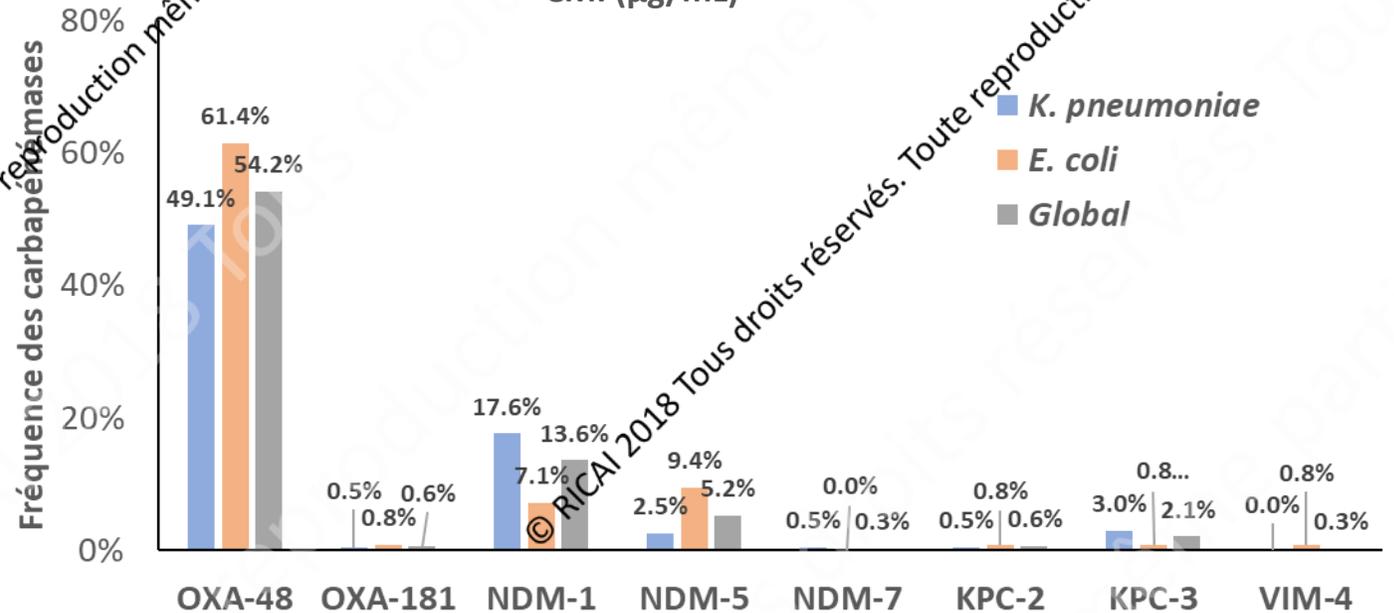
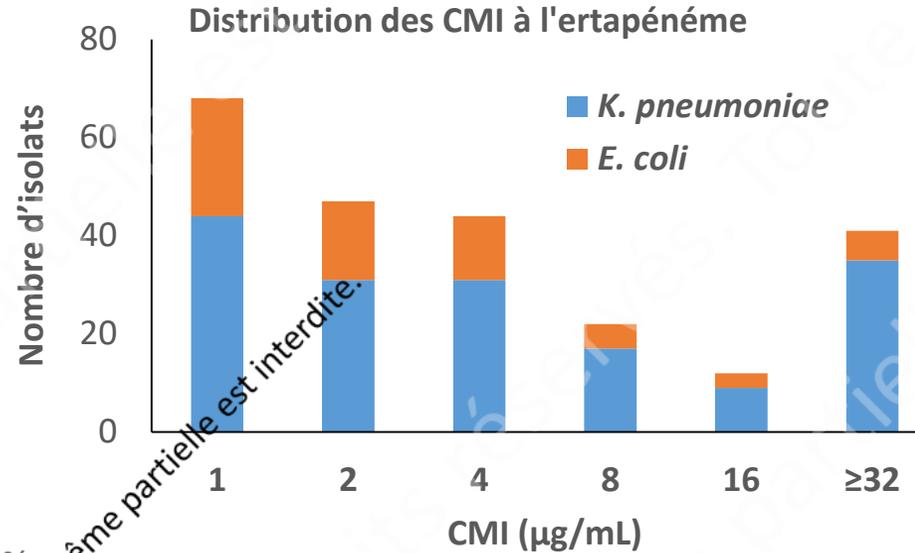
- Age (1 à 98 ans): 62 +/- 20 ans (médiane: 66 ans), 50% des patients <65 ans
- Sexe ratio M/F: 1,3
- Hospitalisation à l'étranger:
  - NE SAIS PAS = 148 (44,8%)
  - OUI = 58 (17,6%)
  - NON = 124 (37,6%)
- Origine des isolats:



© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

# Resistance aux carbapénèmes des isolats:

- 204 *K. pneumoniae* (61,8%) et 127 *E. coli* (38,5%) résistants ertapénème



Distribution des carbapénémases parmi

les isolats R ertapénème:

76% des isolats (n=250)

73% des *K. pneumoniae* (n=149)

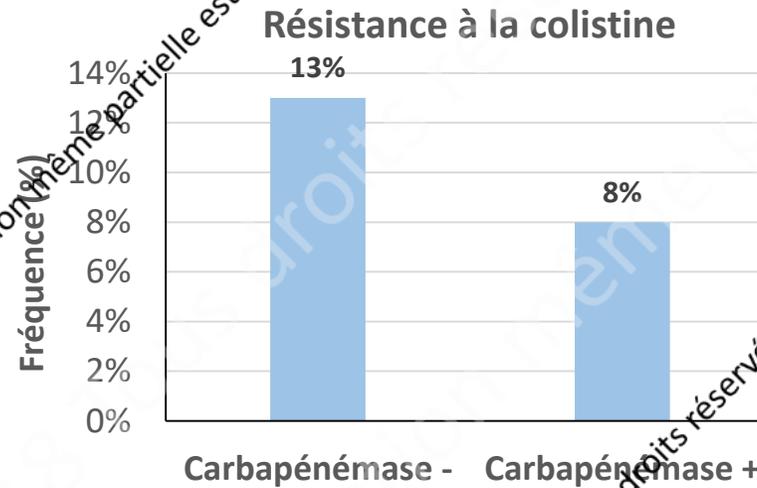
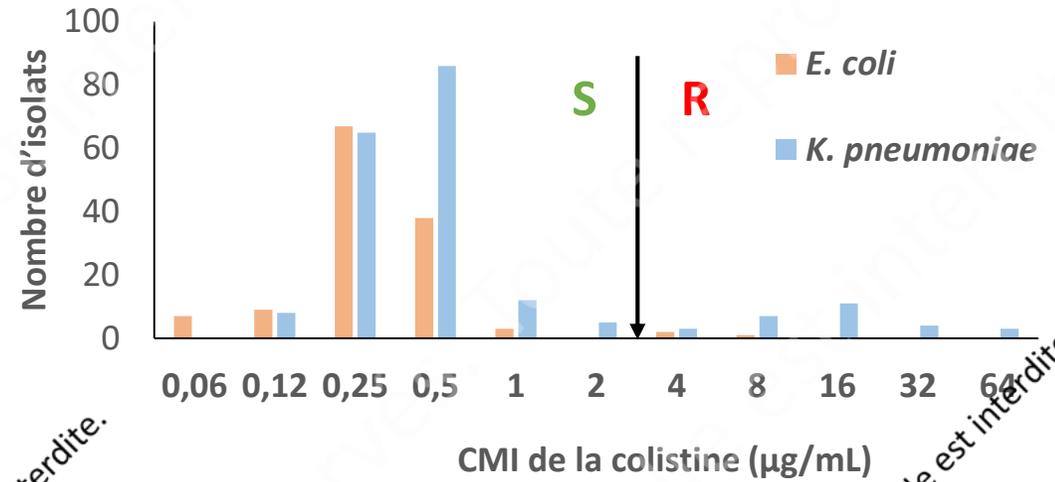
80% des *E. coli* (n=102)

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

# Résistance à la colistine :

- 9% des isolats résistants colistine (n=31) :
  - 14% chez *K. pneumoniae* (n=28)
  - 2% chez *E. coli* (n=3)

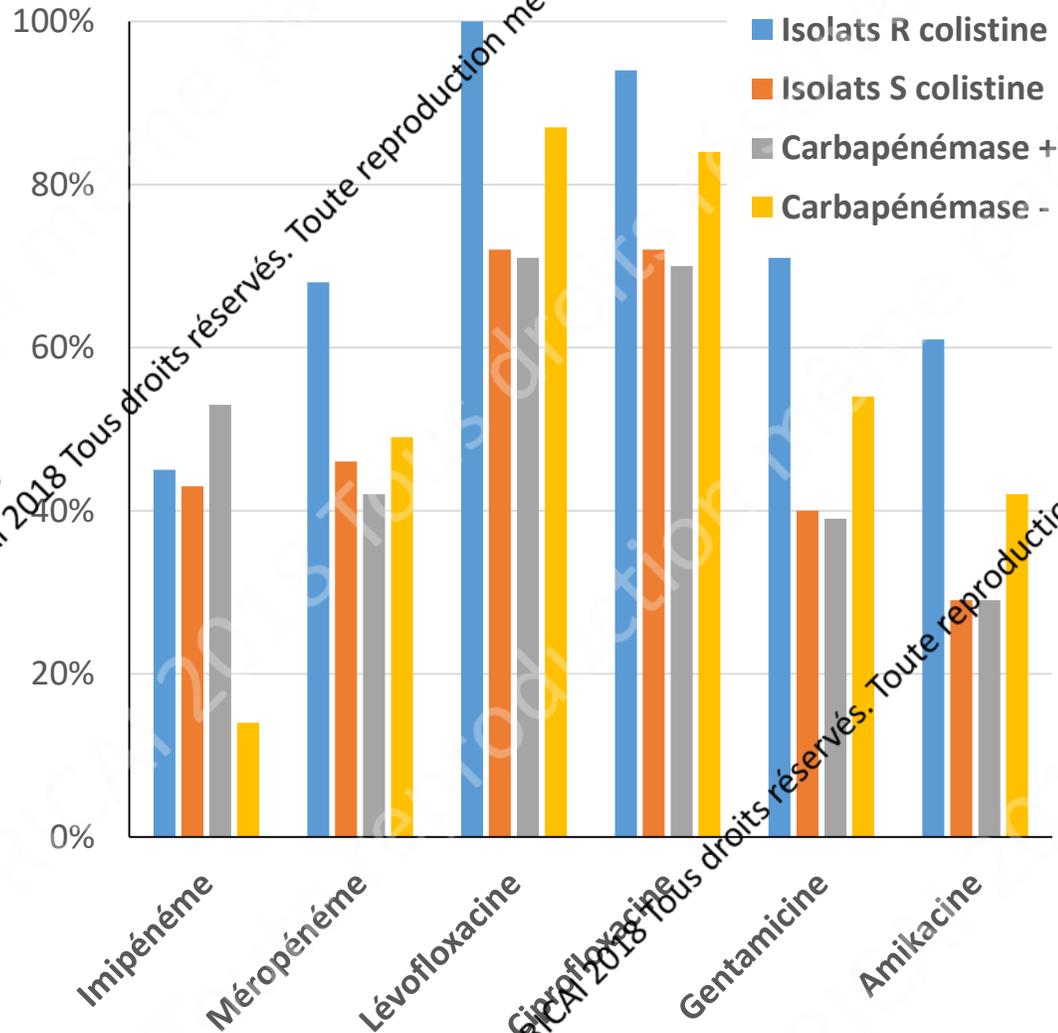
- Prévalence de la résistance colistine :  
Carbapénémase +  $\approx$  Carbapénémase -  
(test Chi2, p value = 0.186)



- Recherche par PCR des gènes plasmidiques de résistance de la colistine *mcr-1*, *mcr-2* et *mcr-3*:  
1 *E. coli mcr-1* (CMI = 4 µg/mL, dépistage digestif, carbapénémase négative)

# Résistances associées :

## Fréquence des isolats résistants



## Valeurs de p pour les tests de Fisher après correction « FDR »

Comparaisons:	IMI	MER	LEV	CIP	GEN	AMI
Colistine R versus Colistine S	0.850	0.284	0.001	0.012	0.002	0.002
Colistine R versus Carbapénémase +	0.850	0.092	0.046	0.049	0.034	0.034

p < 0.1 : tendance ; p < 0.05 : différence significative

## Fréquence des résistances associées :

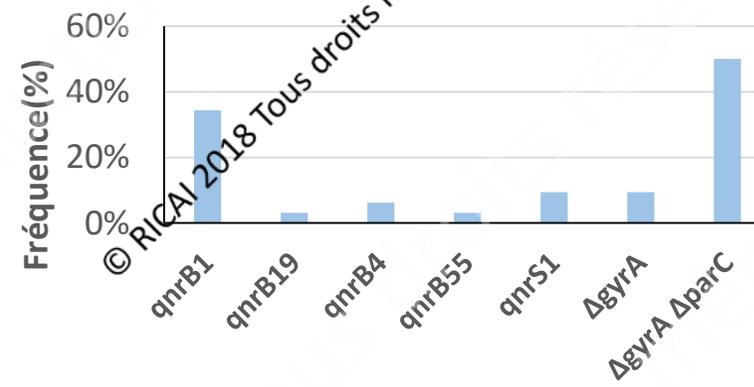
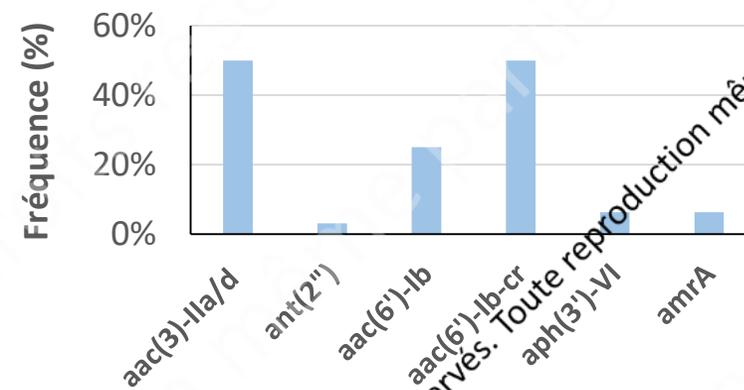
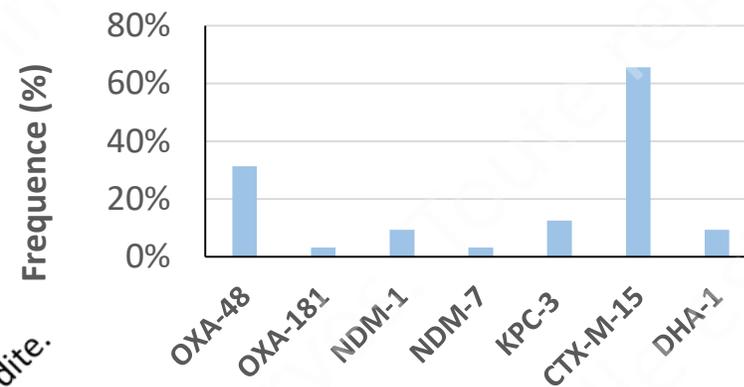
- Isolats R colistine > Isolats S colistine
- Isolats R colistine > carbapénémases +

# Génotypes de résistance des isolats résistant colistine

- **Résistance plasmidique : 3% des isolats résistants ertapénème (n=1/31) et 1/3 des *E. coli* résistants ertapénème**
  - *mcr-1* E. coli porteur de plasmides *incHI2* ou *incI2*
  - Absence des gènes *mcr-2* à *-8*
- **Résistance chromosomique : 55% des isolats résistants ertapénème (n=17/31)**
  - Altération de *mgrB* : 52% (n=16/31)
    - Truncation (Q30\*) : 16% (n=5/31)
    - Inactivation par IS903-like élément : 13% (n=4/31)
    - Inactivation par IS5-like élément : 10% (n=3/31)
    - Substitutions : 13% (n=4/31)
  - Altération du système à 2 composants *pmrA/B* : 3% (n=1/31 *pmrB* T157P)
- **Mécanisme inconnu: 45% (n=14/31)**

# Génotypes de résistance des isolats résistant colistine

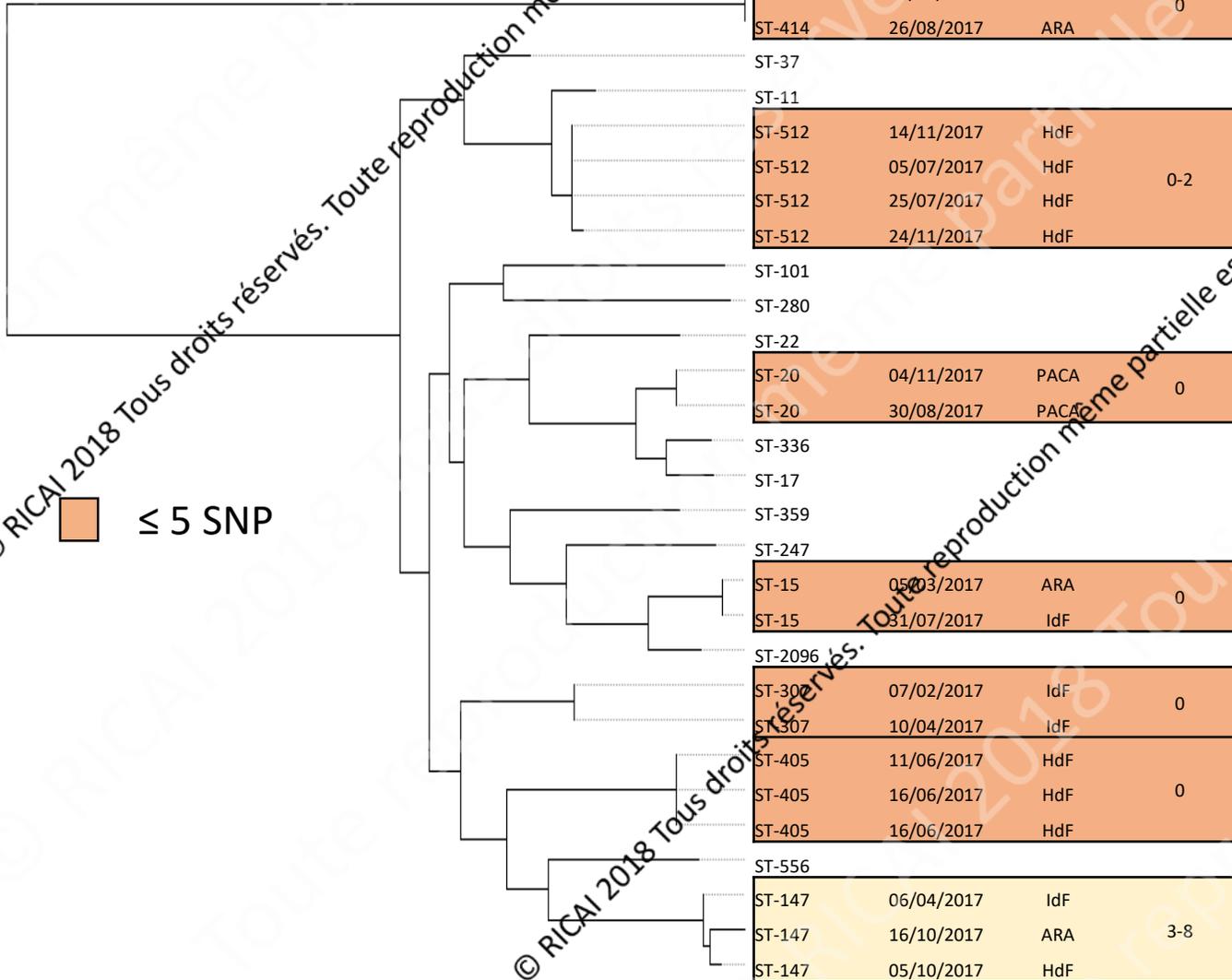
- Isolats carbapénémases : 59% (n=19)
- Isolats carbapénémases + CTX-M-15 38% (n=12)
- Isolats BLSE CTX-M-15 28% (n=9)
- Isolats céphalosporinases plasmidiques DHA-1: 9% (n=3)
- Enzymes affectant la Gentamicine : 53% (n=17)
- Enzymes affectant l'Amikacine : 81% (n=26)
- Fréquence des associations affectant Gent. + Amik. : 41% (n=13)
- Isolats portant une méthylase de l'ARN 16s : 6% (n=2)
- Résistance plasmidique qnrB : 56% des isolats
- Résistance chromosomique: 59% des isolats
- Fréquence des doubles mutants *gyrA* + *parC*



© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

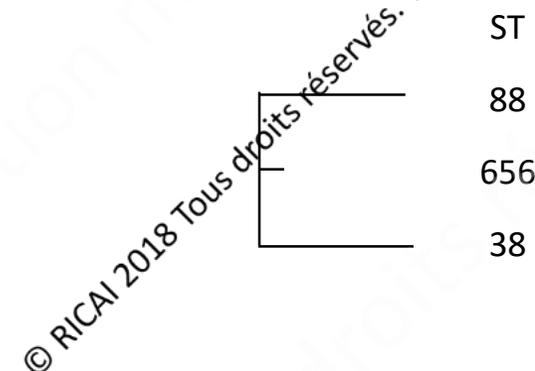
# ST et SNP du core genome des isolats *mcr* et/ou résistant colistine

*Klebsiella pneumoniae*  
Core génome: 2 10<sup>6</sup> pb



6 groupes clonaux de *K. pneumoniae* résistants à l'ertapénème et la colistine

*Escherichia coli*  
Core génome: 2 10<sup>6</sup> pb

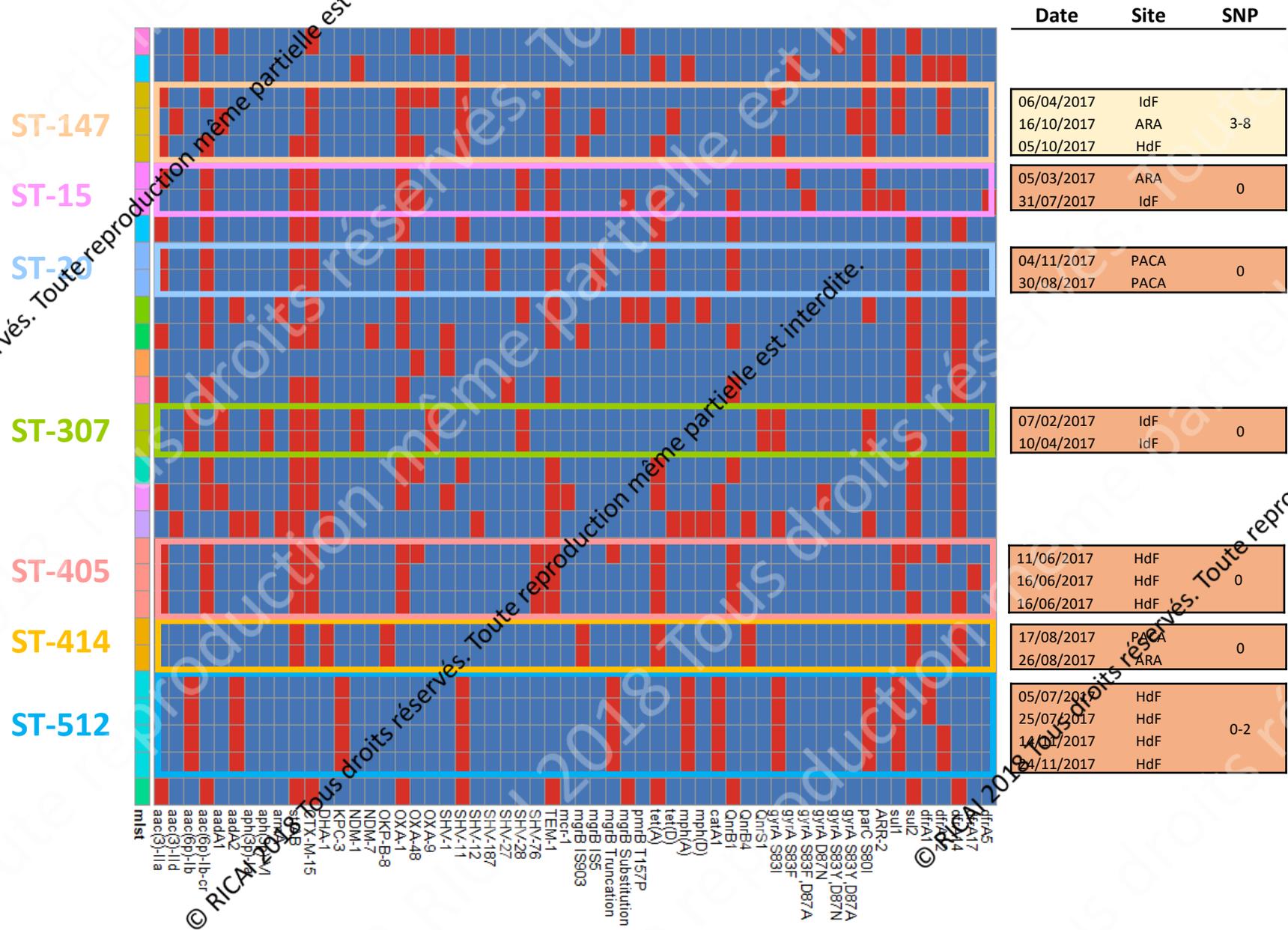


© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

# Fond génétique et génotype de résistance

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.



© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

# Conclusion

- Prévalence de la résistance à la colistine :
  - 14% chez *K. pneumoniae* R. ertapénème ( $\Delta$ mgB +++)
  - 2% chez *E. coli* R. ertapénème
- Prévalence de la plasmidique à la colistine : 0,8% des *E. coli* R ertapénème

## Sous population des isolats R ertapénème R colistine marquée une multirésistance

- >98% R ciprofloxacin/levofloxacin (<75% des isolats carbapénémases)
  - >50% R amikacine et/ou gentamicine (<40% des isolats carbapénémases)
  - Associations de gènes inquiétantes (ex. *amp<sup>r</sup>A*, KPC-3, *qnrB4*,  $\Delta$ *gyrA*,  $\Delta$ *parC*)
- Clones de *K. pneumoniae* responsables de cas groupés (ST-20, ST-307, ST-512...)

# Remerciements

- Commission BHRe de l'HCSP (Didier Lepelletier)
- ONERBA, ses réseaux et Jérôme Robert
- F. Robin, L. Guillouard, A. Pont-Manne et R. Beyrouthy  
CNR de la résistance aux antibiotiques (lab. associé CHU Clermont-Fd)

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.