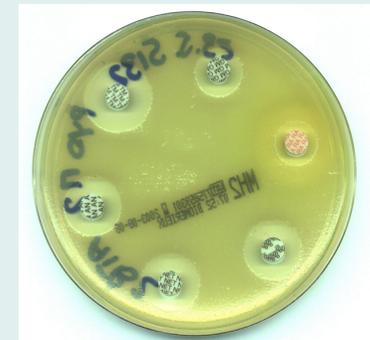
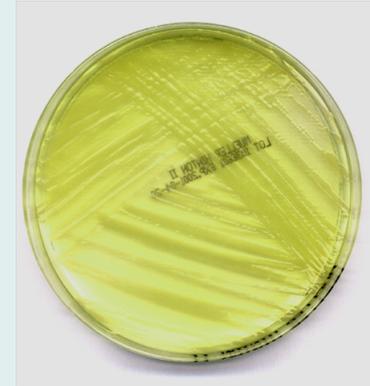


Pourquoi la colistine ?

Aspects bactériologiques



Pr Hélène MARCHANDIN
Laboratoire de Bactériologie - CHRU Montpellier
Groupe MucoMicrobes



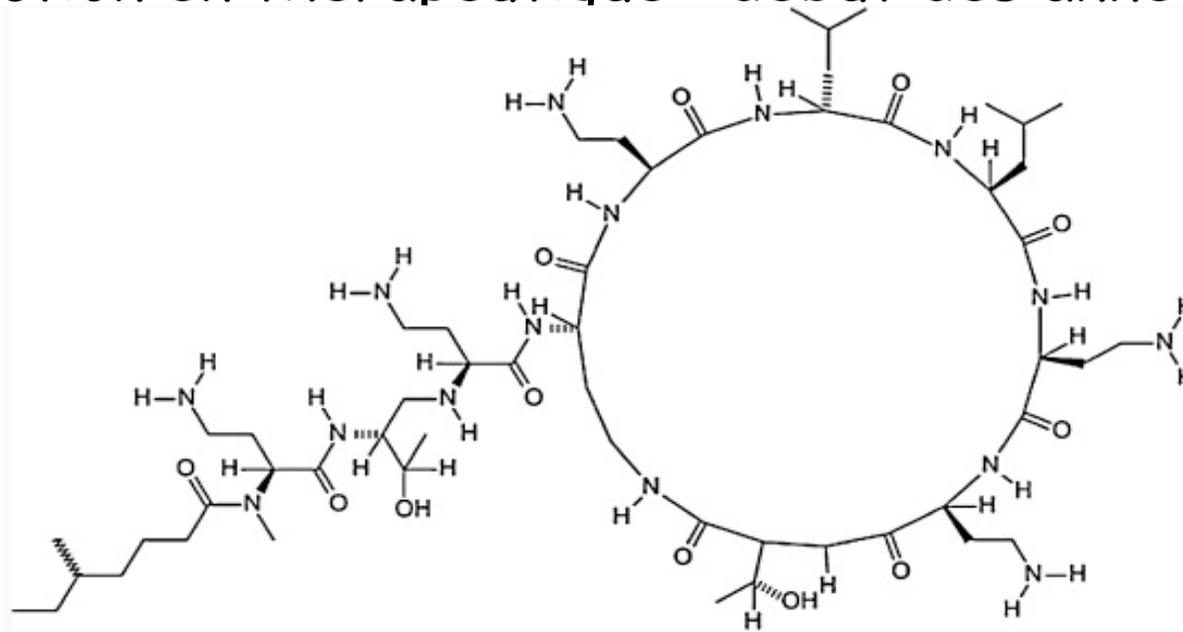
UNIVERSITÉ
DE MONTPELLIER



Colistine (polymyxine E)

famille des polymyxines / lipopeptides

- Antibiotique naturel ← *Bacillus polymyxa* var. *colistinus* (1950)
- Introduction en thérapeutique : début des années 1960



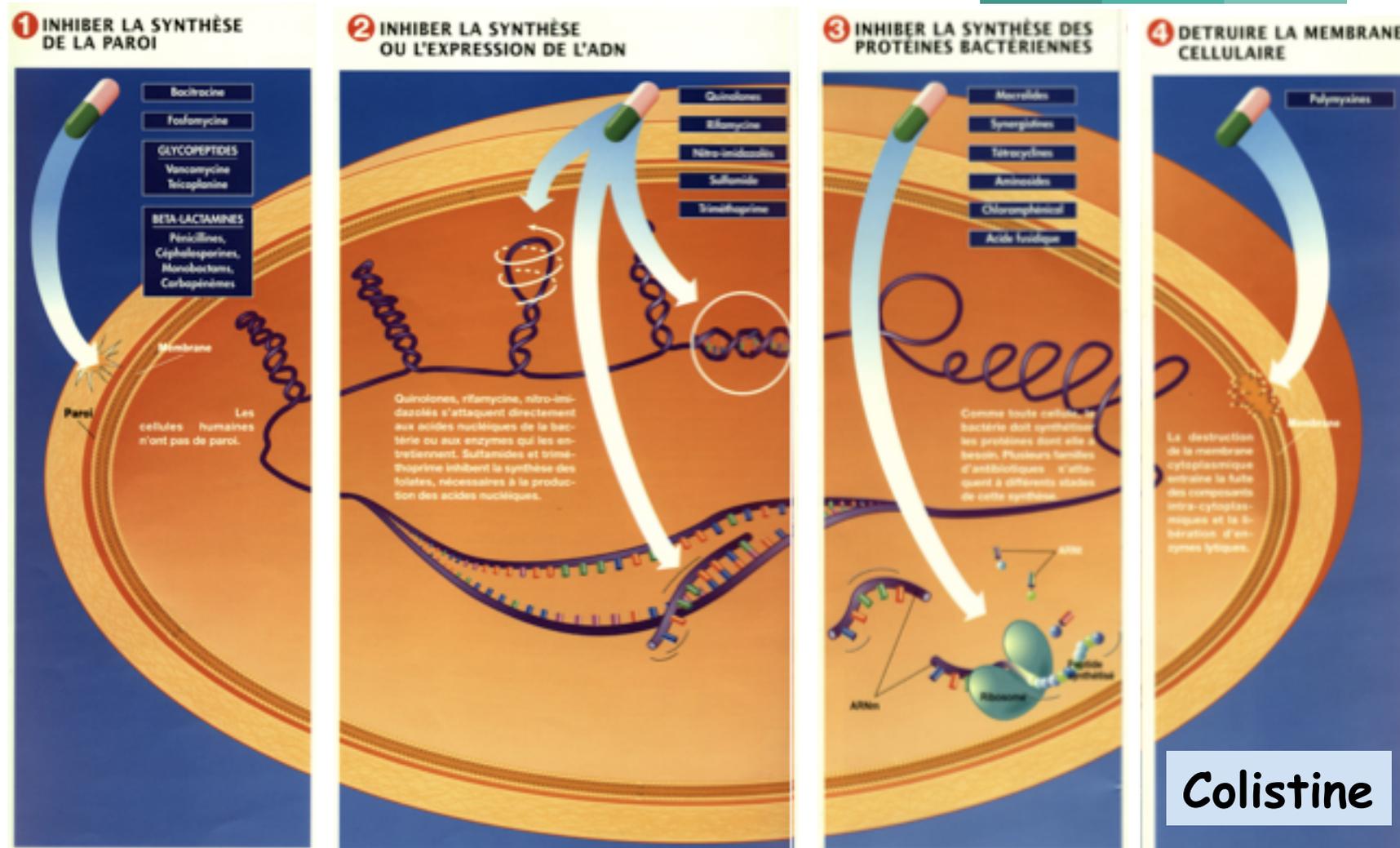
Structure (polypeptide cationique)



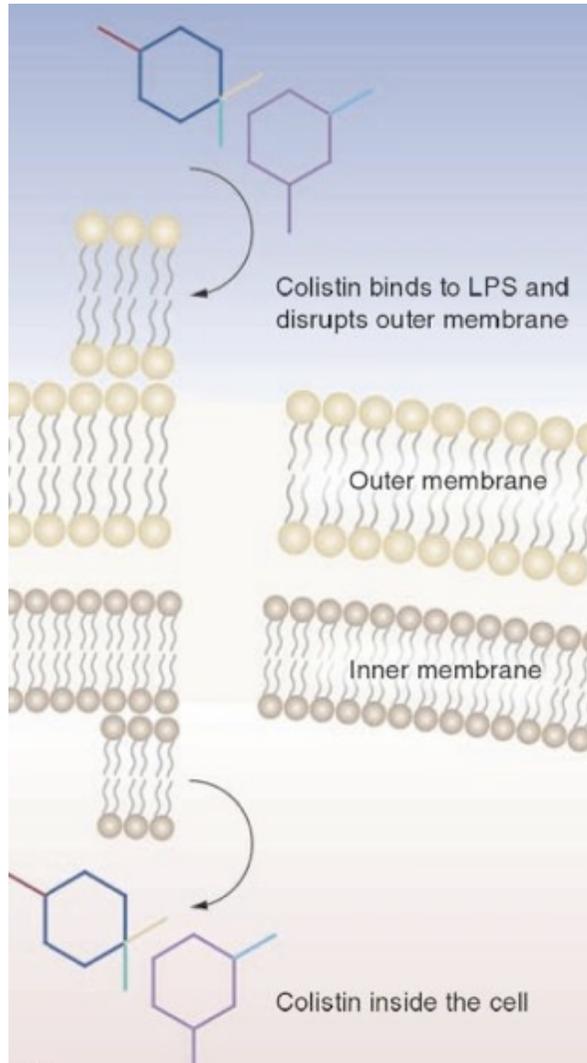
Mode d'action

Antibiotiques: le choix des armes

Pour attaquer les bactéries, les antibiotiques disposent de 4 grands mécanismes d'action

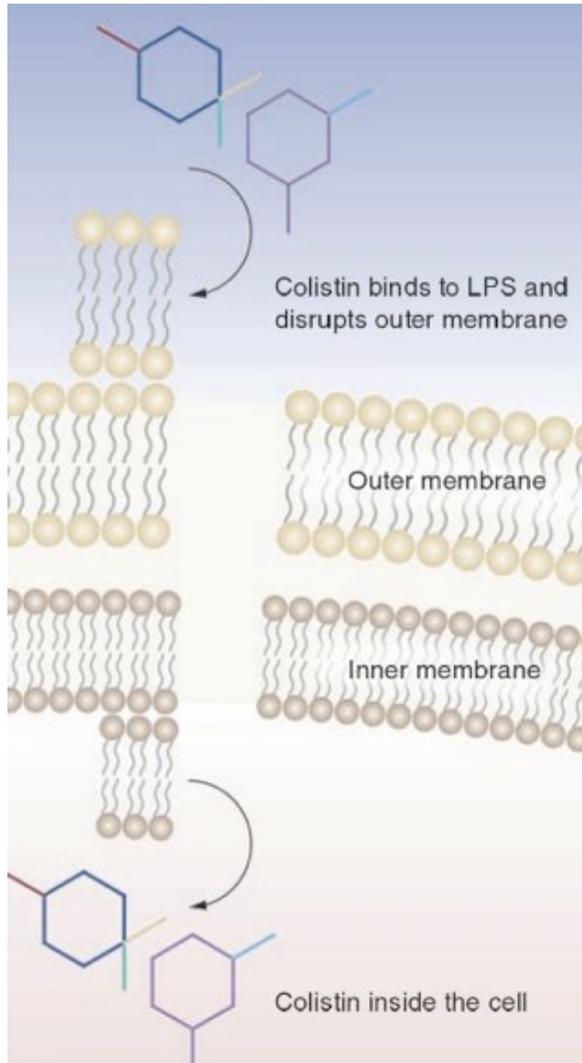


Colistine ≈ Tensio-actif / détergent



- Interaction électrostatique initiale
 - Colistine
 - **Lipopolysaccharide (LPS)** bactérien de la membrane externe
- Déstabilisation du LPS
- Perte d'intégrité de la membrane cytoplasmique : pores
- Fuite du contenu intracellulaire
- Mort bactérienne

Colistine ≈ Tensio-actif / détergent



Antibiotique bactéricide

y compris sur

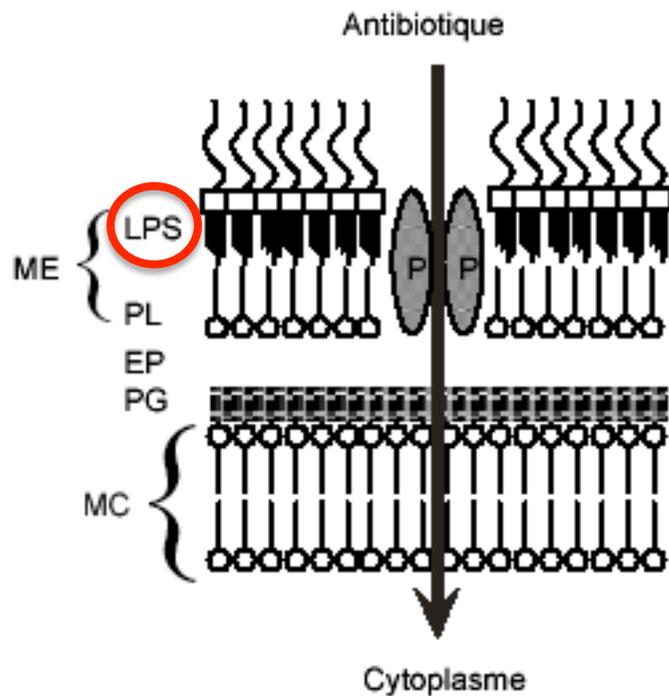
bactéries « au repos »

Bactéricidie dose-dépendante

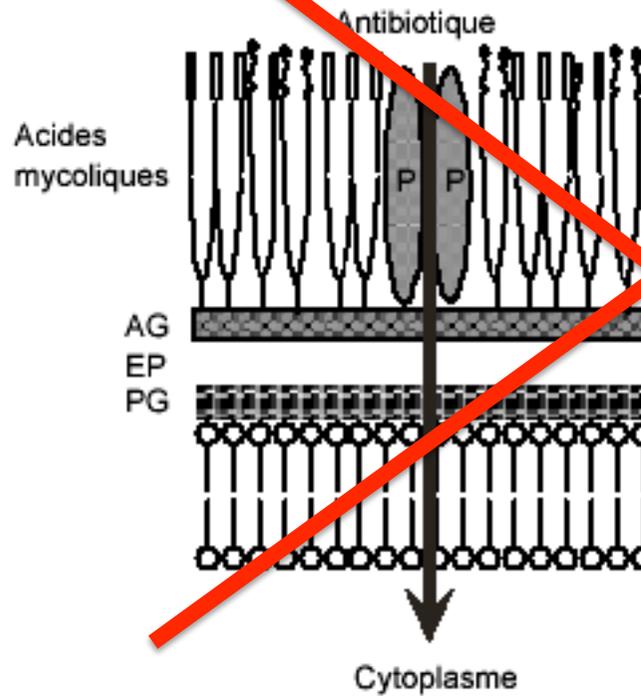
**Pas de résistance croisée avec
celle à d'autres antibiotiques**

Spectre d'action relativement étroit

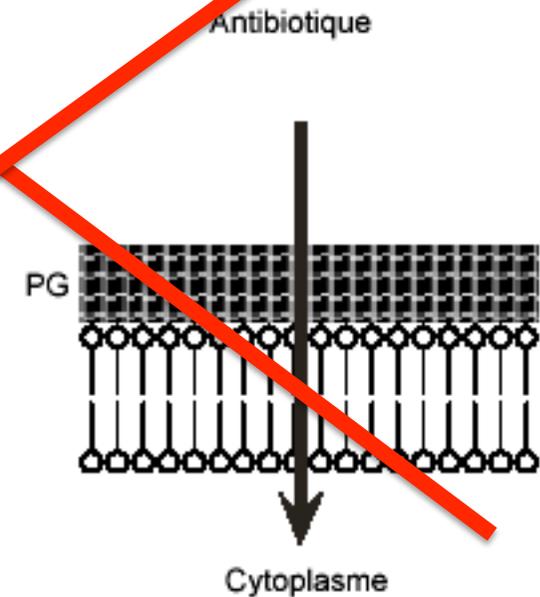
Bactéries à Gram négatif



Mycobactéries



Bactéries à Gram positif



Colistiméthate sodique utilisé pro-drogue de colistine (voies IV, inhalée)

Espèces habituellement sensibles

Acinetobacter baumannii, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella* spp, *Pseudomonas aeruginosa*

Espèces inconstamment sensibles (résistance acquise > 10 %)

Stenotrophomonas maltophilia, *Achromobacter xylosoxidans* (anciennement *Alcaligenes xylosoxidans*)

Espèces naturellement résistantes

Burkholderia cepacia et espèces associées, *Proteus* spp, *Providencia* spp, *Serratia* spp



Particularités liées à la voie d'administration inhalée

- Concentrations élevées dans les expectorations
- Toxicité très faible ↔ PK

-
- **Indications :**
 - **IV :** infections sévères dues à des bactéries aérobies à **Gram négatif sensibles** (si options thérapeutiques limitées)
 - **Inhalée :** infections pulmonaires chroniques à *P. aeruginosa* chez patients atteints de mucoviscidose
 - **Perturbations du microbiote limitées aux espèces sensibles**
 - **Action potentielle sur d'autres bacilles à Gram négatif considérés comme émergents (mucoviscidose)**

Résistance

Mécanisme

Modification du LPS → inhibition de la fixation de l'ATB

- Support chromosomique : non transférable entre bactéries
- Support plasmidique (gène *mcr-1*, nov. 2015) : transférable

Méthode d'étude



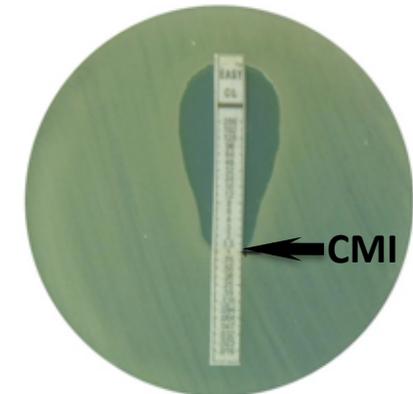
Détermination de la CMI

Concentration minimale inhibitrice

(méthode de référence : microdilution en milieu liquide)

<i>Pseudomonas</i> spp.	CMI	
	Concentrations critiques (mg/L)	
Divers	S ≤	R >
Colistine	4	4

Recommandations CA-SFM/EUCAST 2015 V2.0



Voie inhalée : pas de seuil d'interprétation

Résistance

- Peu d'études CF incluant nombres de souches/patients importants
- Variabilité de population bactérienne (MDR ou non), méthode et interprétation, situation (diffusion épidémique)

Allemagne (1998/1999) - 385 souches ← 57 patients

Méthode de référence (agar) Ré-interprétation selon seuils CA-SFM actuels

R = 8%

***P. aeruginosa* non mucoïdes : 12% - mucoïdes : 2%**

UK - 417 *P. aeruginosa* ← 417 patients, 17 hôpitaux

Méthode Etest après sélection sur milieu contenant 4 mg/L de colistine

R = 3%

Ecosse (2001-2008) - 315 MDR *P. aeruginosa* ← 76 patients

Méthode Etest

R = 16%

Emergence de résistance sous traitement

- Rarement décrite
- Peu d'études longitudinales

Danemark / 20 patients / 1 M U x 2/j / 90 jours

→ Pas de modification de CMI / pas de développement de R

Allemagne / 22 patients

Alternance tobramycine- colistine inhalées + tobramycine IV

Suivi primocolonisation → 2009 :

8-344 semaines de colistine inhalée

→ Résistance colistine : 0%

Johansen HK *et al.* J Cyst Fibros. 2008;7:391-7.

Jensen T *et al.* J Antimicrob Chemother. 1987;19:831-8. Valenza G *et al.* Scand J Infect Dis. 2010;42:885-9.



Conclusion

Pourquoi la colistine ? Aspects bactériologiques

- Un mode d'action original
- Un spectre antibactérien étroit
- Peu d'émergence de résistance sous traitement inhalé

Merci pour votre attention

