

# Liste OMS des agents pathogènes prioritaires pour la recherche-développement de nouveaux antibiotiques et données épidémiologiques

LAURENT CAVALIE

16/05/2017



## u **Priorité 1: CRITIQUE**

 *Acinetobacter baumannii*, résistance aux carbapénèmes

*Pseudomonas aeruginosa*, résistance aux carbapénèmes

Enterobacteriaceae, résistance aux carbapénèmes, production de BLSE

## u **Priorité 2 : ÉLEVÉE**

*Enterococcus faecium*, résistance à la vancomycine

 *Staphylococcus aureus*, résistance à la méthicilline, résistance intermédiaire ou complète à la vancomycine

*Helicobacter pylori*, résistance à la clarithromycine

*Campylobacter* spp., résistance aux fluoroquinolones

*Salmonellae*, résistance aux fluoroquinolones

*Neisseria gonorrhoeae*, résistance aux céphalosporines, résistance aux fluoroquinolone

## u **Priorité 3 : MOYENNE**

 *Streptococcus pneumoniae*, insensible à la pénicilline

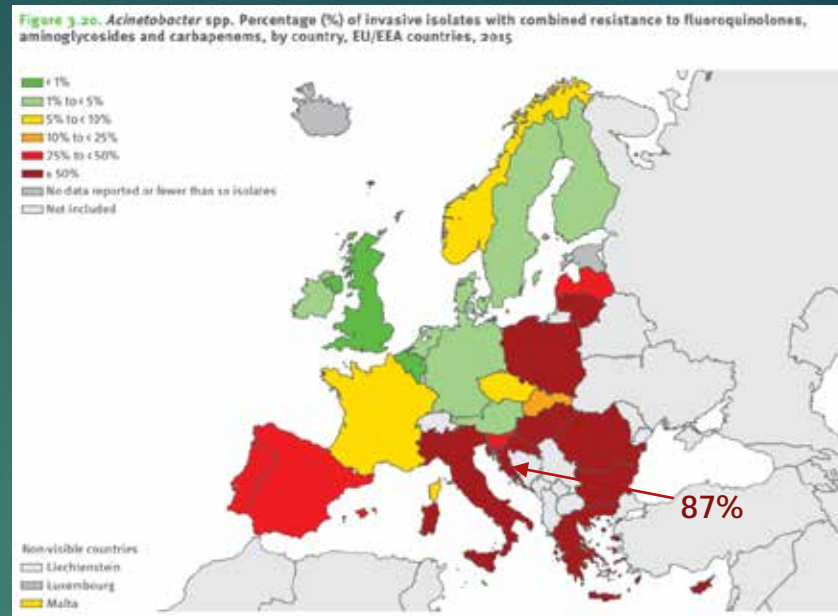
*Haemophilus influenzae*, résistance à l'ampicilline

*Shigella* spp., résistance aux fluoroquinolones

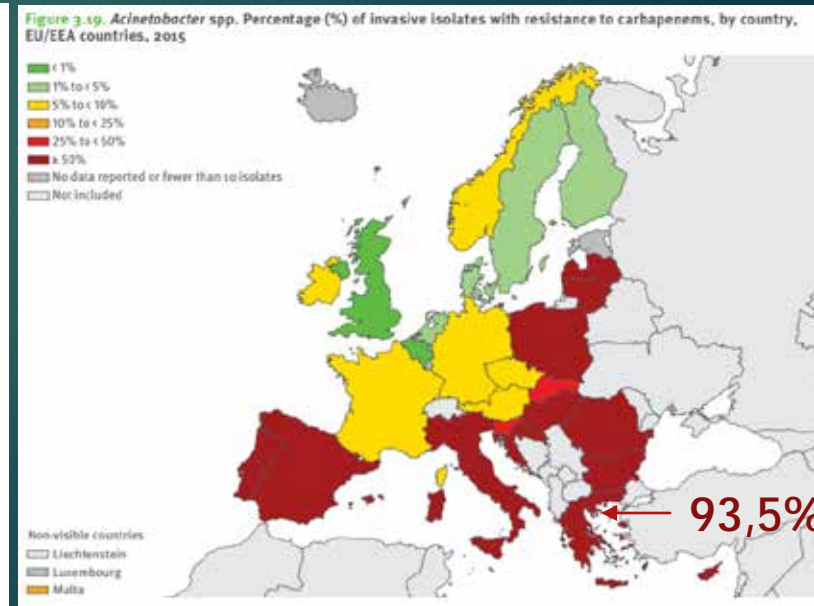
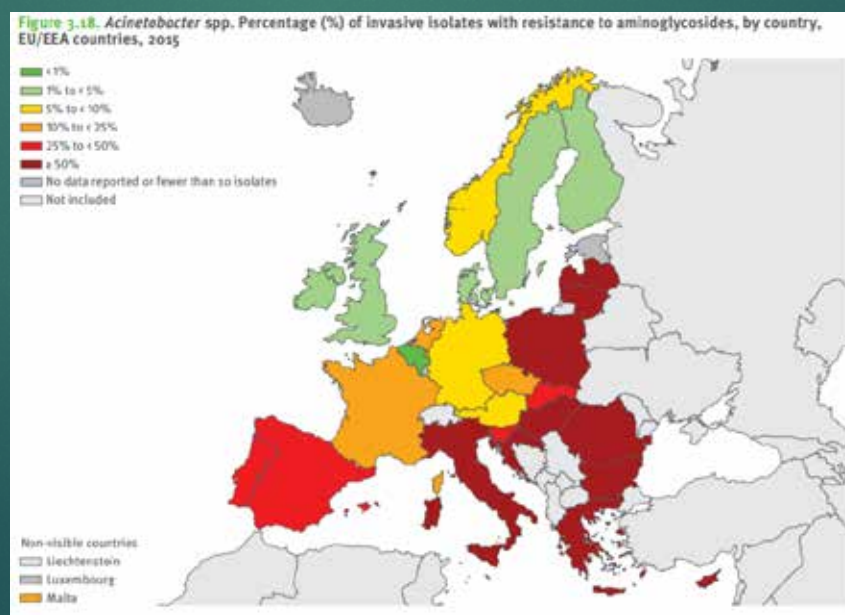
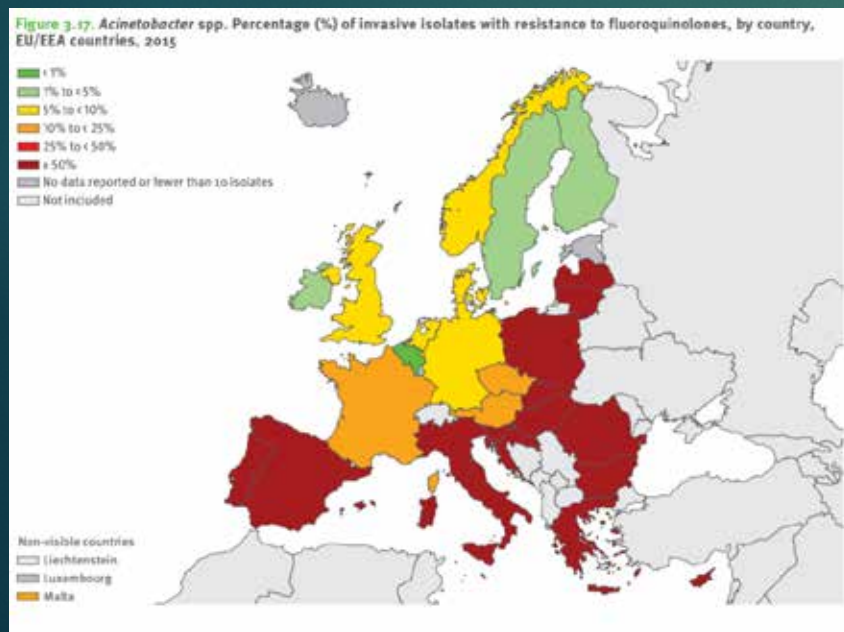


# Acinetobacter

Colistine :  
4,1% R à la colistine dont 47% /Grèce et Italie



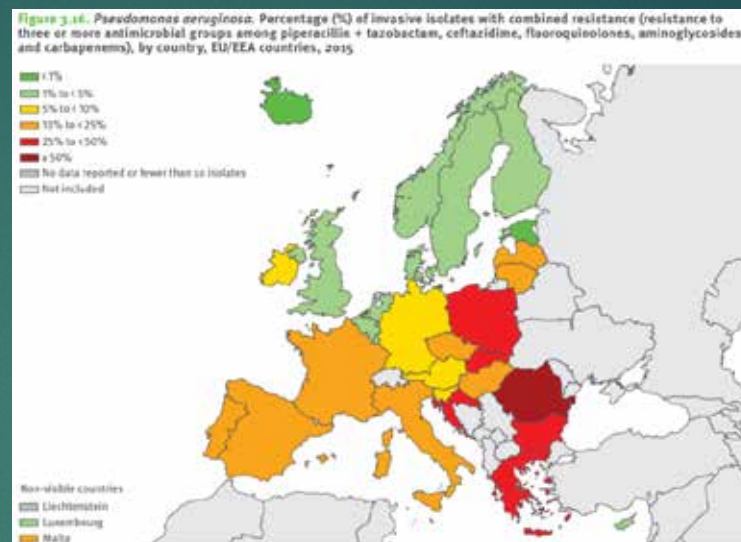
France 2012-15





# P.aeruginosa

Colistine : 0,83% R à la colistine

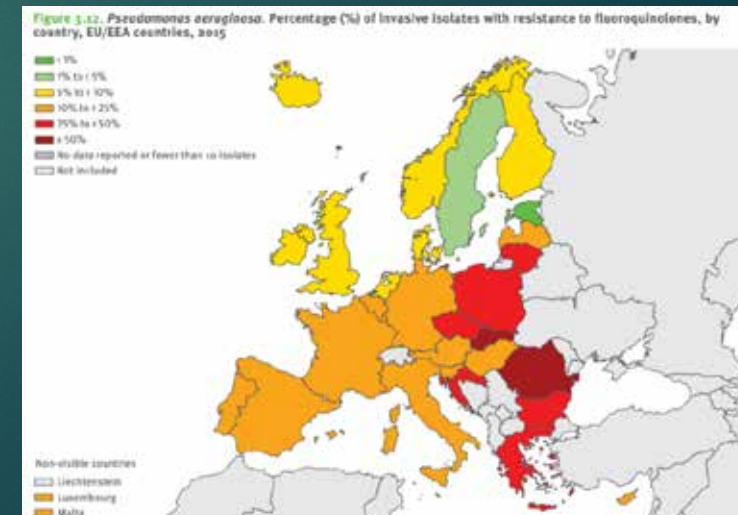
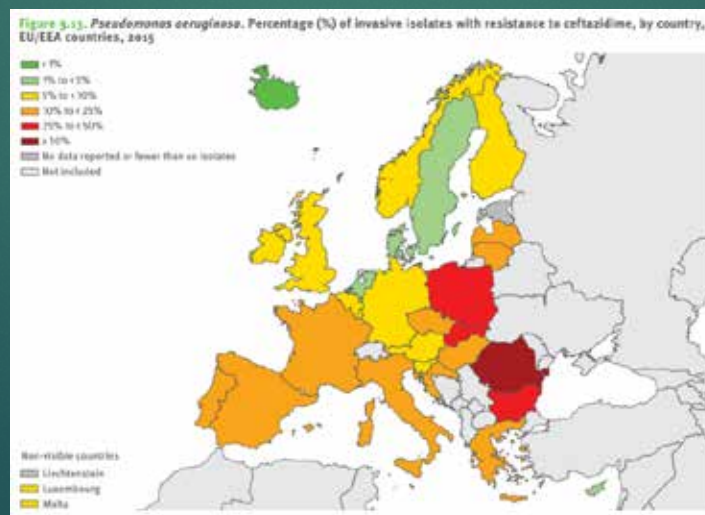
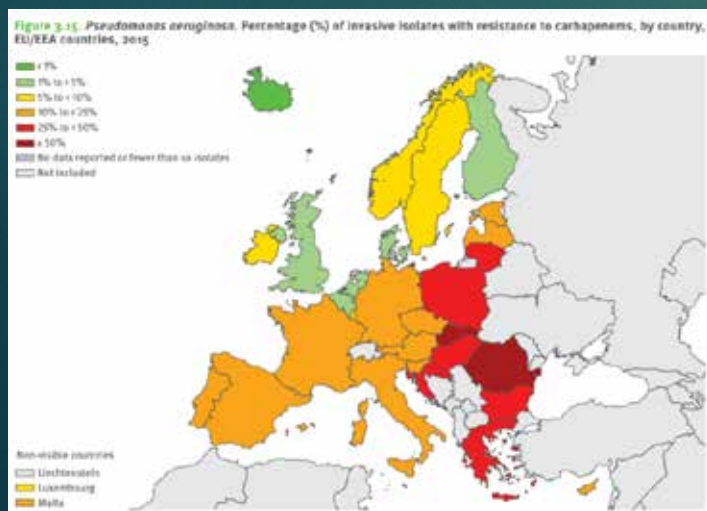


France 2012-15

15.0  
13.5  
12.0

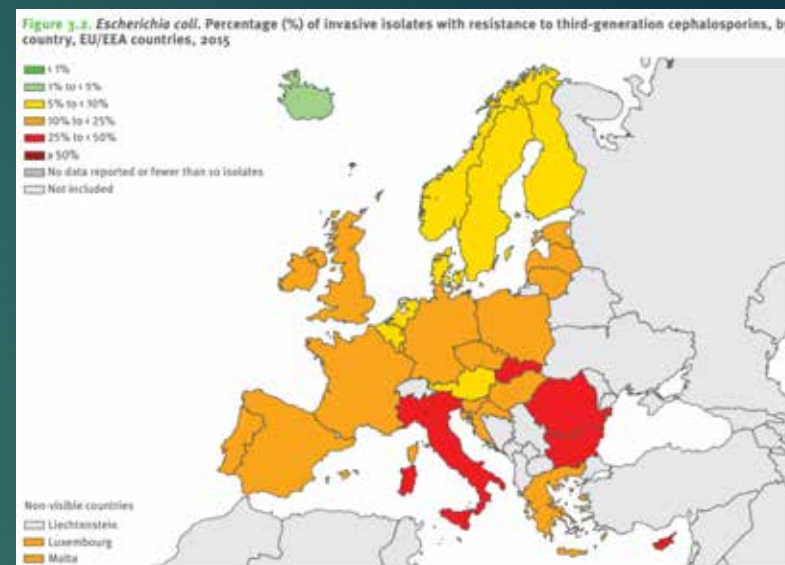
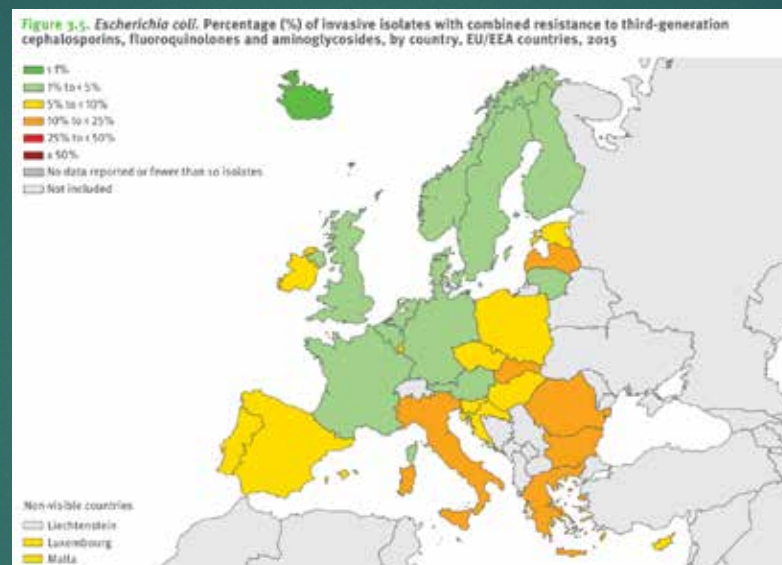
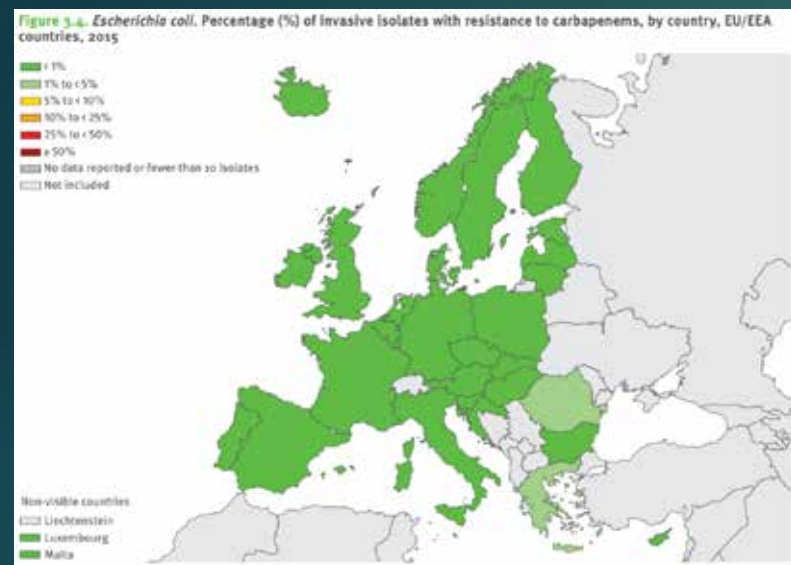
Europe 2012-15

13.7  
13.3  
12.9





# E.coli



France 2012-15



Europe 2012-15



France 2012-15



Europe 2012-15



Colistine : 1,1% R à la colistine  
Dont 6,2% des coli carba R



# K.pneumoniae

Figure 3.9. *Klebsiella pneumoniae*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to carbapenems, by country, EU/EEA countries, 2015



France 2012-15



Europe 2012-15



Figure 3.10. *Klebsiella pneumoniae*. Percentage (%) of invasive isolates with combined resistance to fluoroquinolones, third-generation cephalosporins and aminoglycosides, by country, EU/EEA countries, 2015



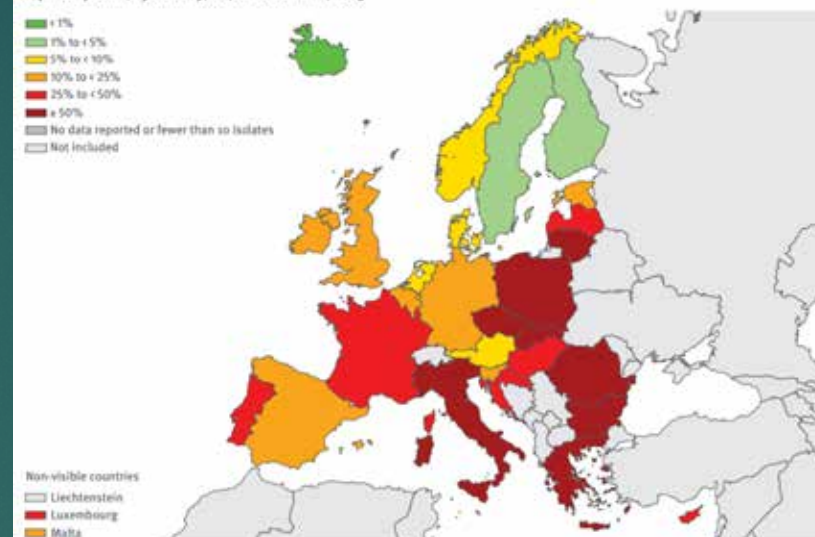
France 2012-15



Europe 2012-15



Figure 3.7. *Klebsiella pneumoniae*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to third-generation cephalosporins, by country, EU/EEA countries, 2015



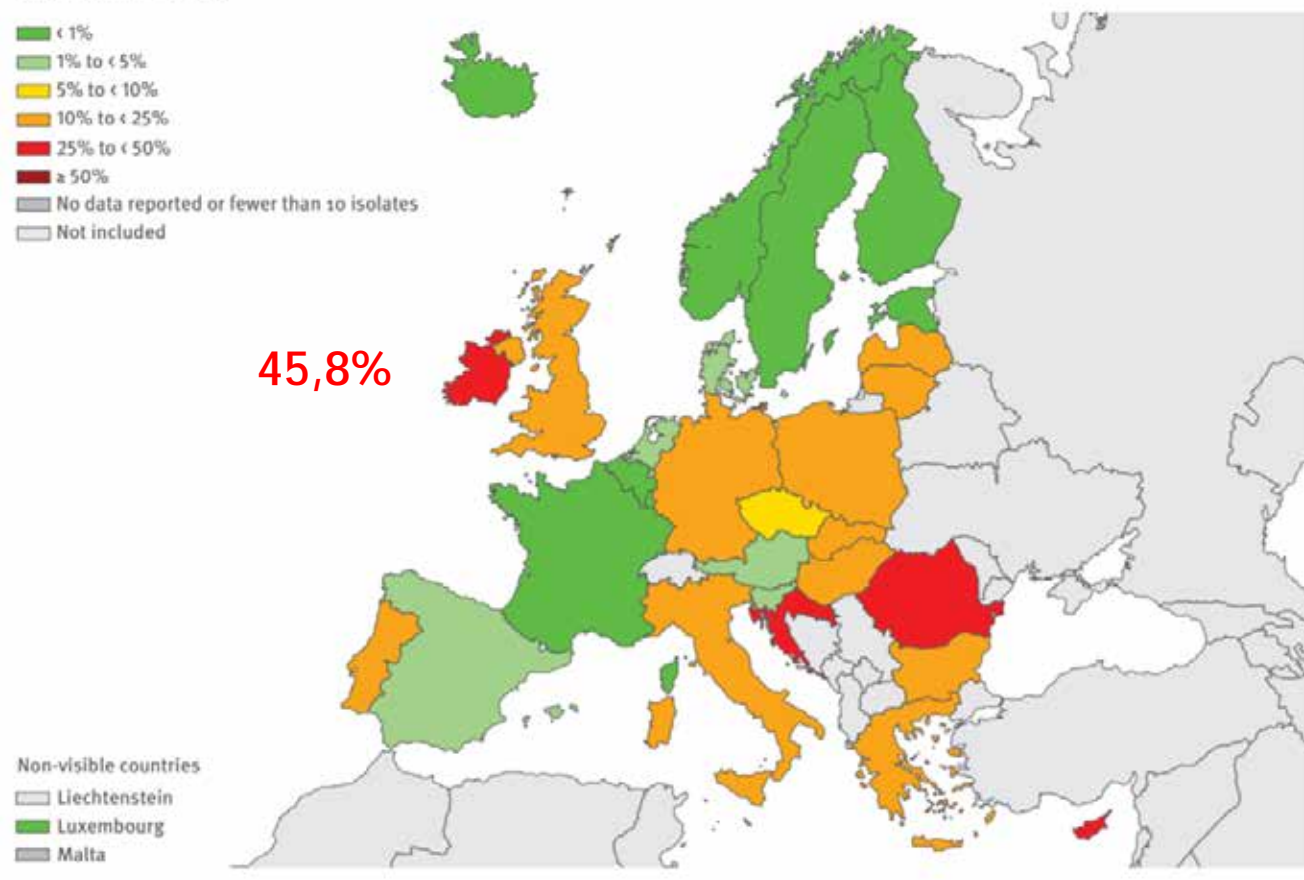
France 2012-15



Colistine : 8,8% R  
Dont 31,9% des KP carba R

# Entérocoques

Figure 3.24. *Enterococcus faecium*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to vancomycin, by country, EU/EEA countries, 2015



France 2012-15



Europe 2012-15





# S.aureus

Figure 3.22. *Staphylococcus aureus*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to meticillin (MRSA), by country, EU/EEA countries, 2015



u 1996 : VISA au Japon CMI vanco : 8

u 2002 : USA (14 cas)

u 2013 : Europe VRSA

France 2012-15



Europe 2012-15





# Helicobacter pylori

- ▮ Résistance /clarithromycine : 33,3% enfant et 17,1% /adulte dont 31,5% levofloxacin R (Nord de l'Espagne 2013-2015)

Tamayo E et al., J Glob Antimicrob Resist. 2017

- ▮ Résistance /clarithromycine :

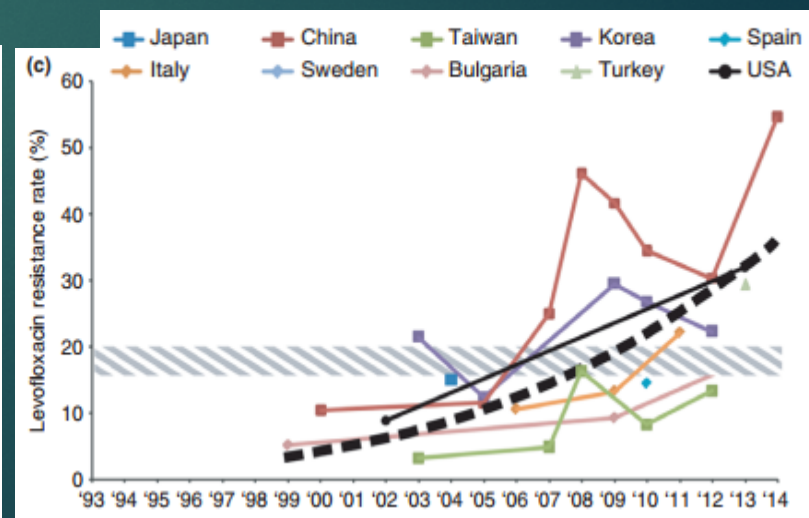
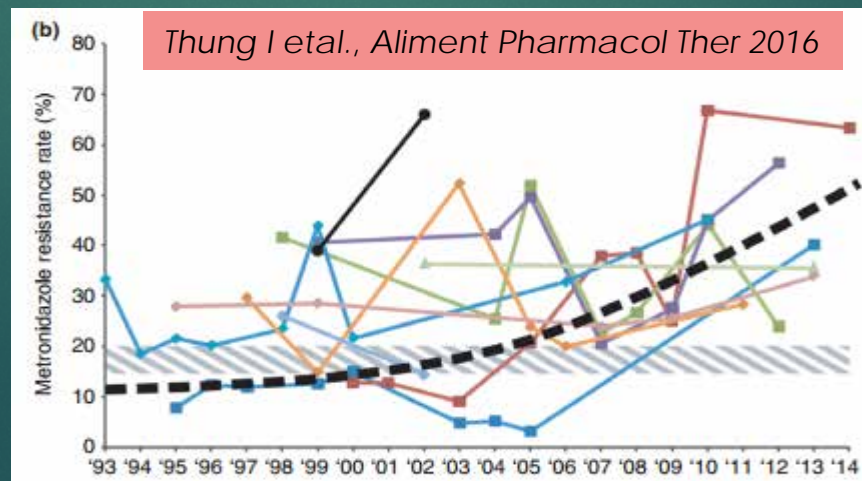
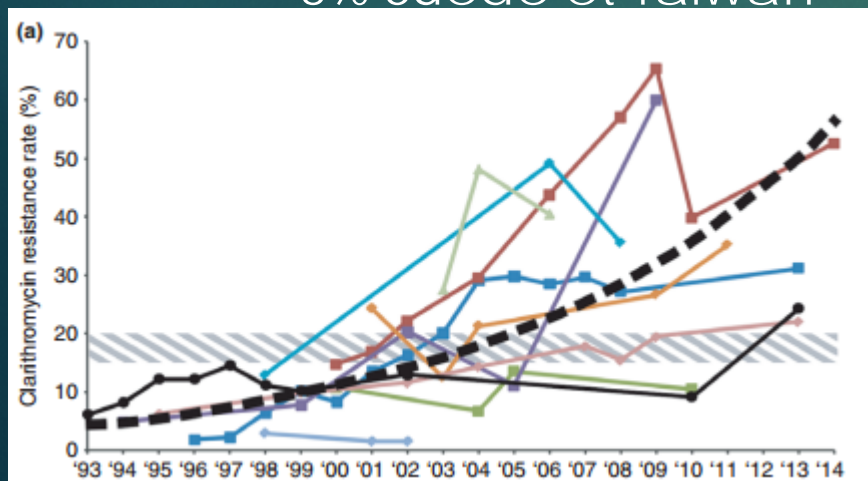
30% Italie et Japon

40% en Turquie

50% en Chine

5% Suède et Taiwan

Malfertheiner P et al., Gut 2017





# Helicobacter pylori

**Table 1**

Prevalence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance from different world regions.

Abadi ATB, J Glob Antimicrob Resist. 2017

Study	Year	Resistance rate (%)			
		Metronidazole	Clarithromycin	Tetracycline	Amoxicillin
Zhang et al. [53]	2015	66	52	5	6
Song and Ang [54]	2014	67	37	3	6
Phan et al. [52]	2015	76	73	–	5
Boyanova et al. [51]	2014	34	20	2	2
Caliskan et al. [48]	2015	35	36	0	0
Boyanova et al. [50]	2016	33	28	3	4
Ozbey et al. [49]	2012	42	21	0	0
Eisig et al. [47]	2011	51	8	0	0
Abadi et al. [46]	2010	73	30	9	6
Saracino et al. [45] <b>Italie</b>	2012	28	7	–	–
Abadi et al. [44]	2011	65	45	37	23
Pandya et al. [43] <b>Inde</b>	2014	83	58	53	72
Almeida et al. [42]	2014	34	50	1	1
Zullo et al. [41]	2007	29	16	–	–
Biernat et al. [40]	2014	42	24	0	0
Mishra et al. [39]	2006	64	8	4	4
Shiota et al. [38]	2015	20	16	1	0
Di Giulio et al. [37]	2016	34	72	2	1
Monno et al. [36]	2015	53	76	3	26
Majlesi et al. [35]	2013	63	26	–	7



# Campylobacter/ FQ

**Tableau 2 : Résistance aux antibiotiques des Campylobacters isolés chez l'homme selon l'espèce, France 2014**

	Total		<i>C. jejuni</i>		<i>C. coli</i>	
	N testés	% résistance	N testés	% résistance	N testés	% résistance
Erythromycine*	5 721	2,5%	4 629	0,4%	869	9,4%
Tétracycline*	5 534	51,3%	4 472	48,3%	844	71,6%
Ciprofloxacine*	5 722	56,9%	4 627	56,2%	870	65,8%
Gentamicine**	5 120	0,9%	4 115	0,8%	788	1,1%
Ampicilline**	5 729	34,9%	4 407	37,8%	837	33,2%
Amoxiclav**	5 727	0,6%	4 626	0,5%	861	0,6%

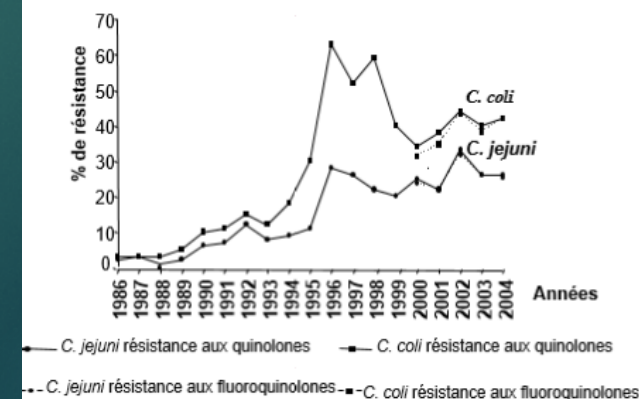
\* Selon les critères de l'EUCAST

\*\* Selon les critères CA-SFM

CNR

Type d'indicateur	% résistance à la ciprofloxacine (CMI>0.5mg/l) (RQ : avant 2013, le seuil de CMI pour les souches résistantes était de 1 mg/L)															<i>C.coli</i>	
Type de données	Surveillance nationale																
Tendances (2002 – 2015)		2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015		
	N souches testées	44	68	88	79	376	473	473	533	579	760	705	677	812	870		
	Ciprofloxacine (%)	43	38	42	51	58	64	65	66	71	58	70	72	63	66		
Source des données	CNR <i>Campylobacter</i> et <i>Helicobacter</i>																

**Résistance aux quinolones et aux fluoroquinolones des *Campylobacter* isolés chez l'homme (France 1986-2004)**





# Campylobacter/FQ

- Etude de 320 *C. jejuni* (R : 35,4%) and 115 *C. coli* (R: 74,4%) dans des élevages bovins aux USA

Tang Y et al., Sci Rep. 2017

Dissémination d'un clone de *C.coli*

Mutations GyrA

- Ciprofloxacine R en Afrique du sud : *C.Jejuni* : 20,4% ; *C.coli* 33,3%

Shobo CO et al., J Infect Dev Ctries. 2016

- 19,5% de R à la ciprofloxacine dans le Michigan pour *C.jejuni*  
Dissémination du complexe clonal ST 464 FQR en Europe et Asie

TABLE 3 | Univariate and multivariate analyses of factors associated with fluoroquinolone resistant *C. jejuni* infections among all cases ( $n = 94$ ).

Characteristic	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	95% CI <sup>†</sup>	<i>p</i>	OR	95% CI <sup>†</sup>	<i>p</i>
Foreign travel	35.7	5.78–220.38	<0.0001	33.4	3.9–285.2	0.0013
Season (Winter)	3.27	0.92–11.58	0.056	8.1	0.9–72.7	0.0614
Age (years)*	–	–	–	1.05	0.99–1.1	0.0536
Sex (Female)	0.92	0.32–2.68	0.88	–	–	–
Domestic animal contact	0.37	0.10–1.33	0.19	0.26	0.041–1.659	0.1542
Home prepared chicken**	0.082	0.0095–0.71	0.0095	–	–	–

\*Age (years) is a continuous variable; not proper for univariate analysis used ( $\chi^2$  or Fisher's exact test). \*\*Consumption of home prepared chicken was a significant

Cha W et al., Front Microbiol. 2016



# Salmonelles/FQ

u Cipro 2015 : France 21,8%R ; Europe 13,3%R ECDC 2015

u Evolution vers la résistance de haut niveau à la ciprofloxacine (CMI ciprofloxacine de 6 à 32 mg/L), retour Inde, du Népal du Pakistan ou du Sri Lanka.

u sérotype **Enteritidis**, **Typhimurium**, Paratyphi A, Paratyphi B @0 à 1 %

u sérotype Brandenburg : épidémie dans une clinique du département de l'Allier (+CTX-M-32)

u sérotype Kentucky: lié au clone X1-ST198 Le Hello et al., Front Microbiol 2013

u Souches avec résistance aux C3G (CMY, CTX- M, SHV)et/ou aux carbapénèmes (VIM-2/Maroc et OXA-48/Algérie,Egypte ou Azithromycine

u Première NDM-1/fabrique française en 2014 Le Hello et al., Lancet Infect Dis 2013

CNR des Escherichia coli, Shigella, Salmonella.Rapport d'activité annuel 2014

Cipro : CMI>1mg/L CA-SFM 2013

1.3.2.4 Résistance aux antibiotiques du sérotype Typhi de 1997 à 2014

Antibiotique	% de souches résistantes en :						
	1997 (n=40) (N=170)	2002 (n=40) (N=133)	2005* (n=63) (N=116)	2008* (n=85) (N=85)	2010* (n=108) (N=109)	2013* (n=79) (N=80)	2014* (n=99) (N=108)
Amoxicilline	0	2,5	8,1	11,8	15,7	16,4	4,0
Ceftriaxone/ceftazidime	0	0	0	0	0	0	0
Acide nalidixique	0	7,5	17,8	30,6	38,9	35,4	44,4
Ciprofloxacine	0	0	0	0	2,7	7,6	8,1
Cotrimoxazole	5	7,5	7,9	11,8	20,4	17,7	8,1
Chloramphénicol	7,5	7,5	5,9	10,6	16,7	19,0	6,1
Tétracycline	5	7,5	5,9	8,2	10,2	11,4	2,0
Azithromycine	NT	NT	NT	NT	0	0	0

n : nombre de souches étudiées

N : nombre de souches du sérotype (une seule par patient) reçues au CNR-ESS

\*Souches isolées en France métropolitaine excluant les souches provenant de Mayotte et des Antilles-Guyane.

NT : non testé. La CMI à l'azithromycine est réalisée systématiquement sur toutes les souches depuis 2009

1.3.2.9 Résistance aux antibiotiques du sérotype Brandenburg de 1997 à 2014

Antibiotique	% de souches résistantes en :						
	1997 (n=40) (N=170)	2000 (n=45) (N=148)	2002 (n=41) (N=110)	2010 (n=50) (N=52)	2012 (n=46) (N=46)	2013 (n=46) (N=46)	2014 (n=33) (N=35)
Amoxicilline	15	8,9	9,7	22	26	21,7	24,2
Ceftriaxone/ceftazidime	0	0	0	0	0	2,2	0
Gentamicine	NT	4,5	4,9	14	23,9	13,0	18,2
Acide nalidixique	12	4,5	12,2	12	17,4	10,9	21,2
Ciprofloxacine	0	4,5	2,4	12	17,4	10,9	21,2
Sulfamides	17,5	8,9	17	38	28,3	23,9	27,3
Triméthoprim	20	8,9	17	24	28,3	21,7	27,3
Chloramphénicol	10	4,5	12,2	16	15,2	6,5	12,1
Tétracycline	75	66,7	73,2	46	30,4	28,3	42,4

n : nombre de souches étudiées

N : nombre de souches du sérotype (une seule par patient) reçues au CNR-ESS

1.3.2.15 Résistance aux antibiotiques du sérotype Kentucky de 2001 à 2014

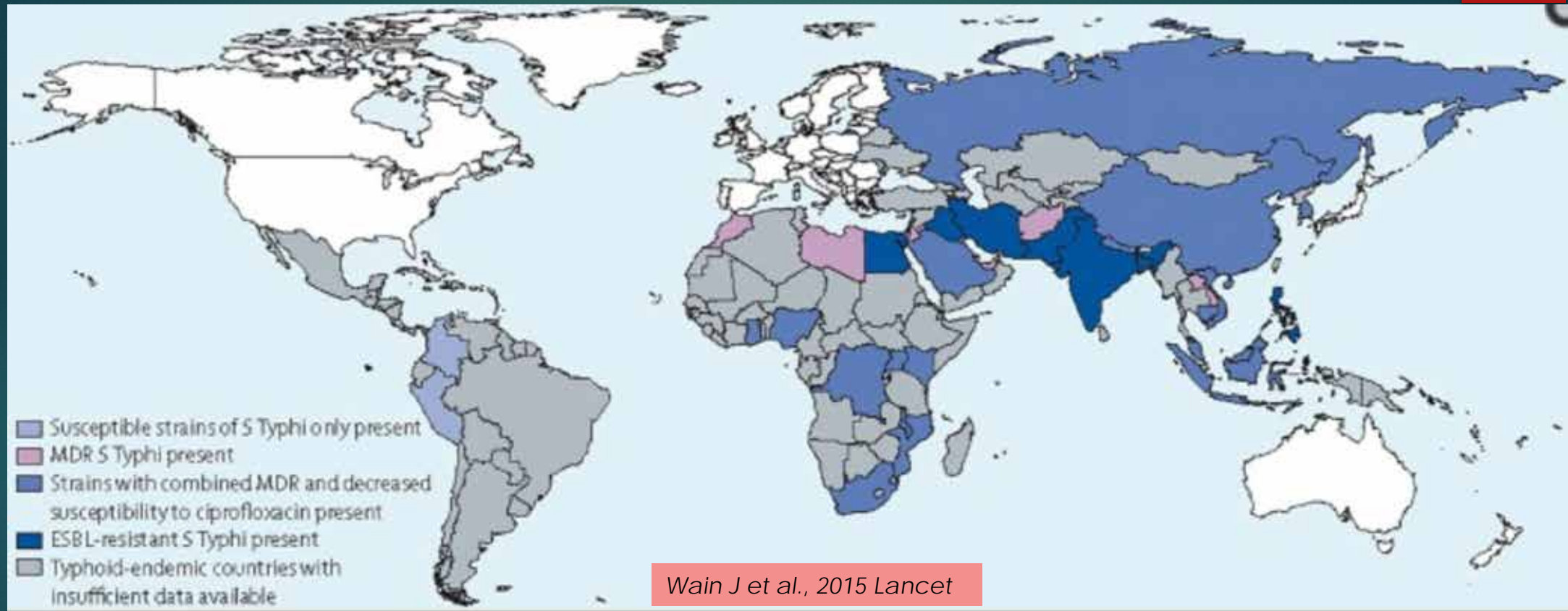
Antibiotique	% de souches résistantes en :								
	2001	2002	2004	2006	2008	2010	2012	2013	2014
	(n=28) (N=29)	(n=31) (N=31)	(n=32) (N=34)	(n=55) (N=56)	(n=126) (N=126)	(n=188) (N=207)	(n=185) (N=185)	(n=167) (N=169)	(n=162) (N=166)
Amoxicilline	21,4	22,6	21,9	25,5	57,1	69,4	66	71,3	69,1
Ceftriaxone/ceftazidime	0	0	0	0	0	4,2	1,6	3,6	1,2
Gentamicine	21,4	25,8	18,8	16,4	47,3	59,6	49,7	55,7	51,2
Acide nalidixique	21,4	25,8	25	32,7	77,7	84,5	83,7	83,8	84,6
Ciprofloxacine	0	3,2	15,6	30,9	74,6	85,1	82,7	83,8	82,1
Sulfamides	31,8	29	28,1	20	51,6	68,4	54,6	58,1	62,3
Triméthoprim	3,6	3,2	15,6	3,6	4	9,8	8,1	6,0	8,6
Chloramphénicol	0	3,2	9,4	1,8	9,5	5,7	2,1	3,0	8,0
Tétracycline	31,8	35,5	25	23,6	53,2	68,4	62,7	68,9	74,1
Azithromycine	NT	NT	NT	NT	NT	1,1	3,2	2,4	2,5

n : nombre de souches étudiées, N : nombre de souches du sérotype (une seule par patient) reçues au CNR-ESS

NT : non testé. La CMI à l'azithromycine est réalisée systématiquement sur toutes les souches depuis 2009



# Salmonella/FQ



MDR : R ampi chloramphénicol bactrim

RU (diminution de la sensibilité cipro/ *Salmonella* serovar Typhi ): 35 % à 70% R de 2001 à 2007

# Gonocoque/FQ, Céphalo

Antibiotiques 2017	Concentrations critiques (mg/L)	
	S ≤	R >
Pénicilline G	0,06	1
Amoxicilline	0,25	2
Ofloxacin	0,12	0,25
Ciprofloxacine	0,03	0,06

- 43% de souches résistantes à la ciprofloxacine principalement de haut niveau (94,7% des résistances) avec CMI  $\geq 1$  mg/L
- 2010 : 2 souches résistantes à la ceftriaxone,

Rapport d'activité 2013 du CNR des gonocoques



- Australie : ceftriaxone (0.06–0.125 mg/L), azithromycin(>256 mg/L), ciprofloxacine  $\geq 1$  mg/L

State or territory	Number of isolates tested	Decreased susceptibility		Resistance					
		Ceftriaxone		Azithromycin		Penicillin		Ciprofloxacin	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Australia	5,411	98	1.8	138	2.6	1,217	22.5	1,473	27.2



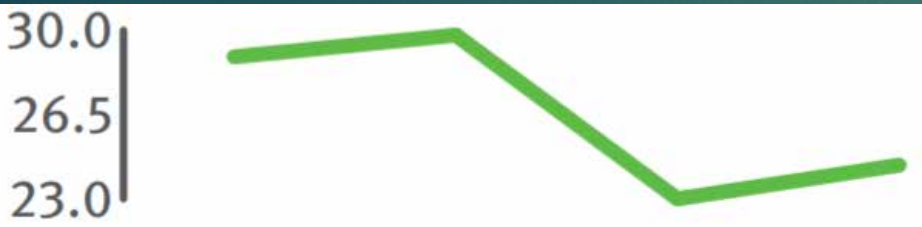


# Pneumocoque

France 2012-15 PénI I+R



France 2012-15 macrolides I+R



France 2012-15 PénI+macrolides



Antibiotiques	Concentrations critiques (mg/L)	
	S ≤	R >
2015		
Pénicilline G	0,06	1

Pénicillines	Concentrations critiques (mg/L)	
	S ≤	R >
2017		
Pénicilline G (à l'exception des méningites)	0,0064 <sup>1</sup>	2 <sup>1</sup>
Pénicilline G (méningites)	0,06	0,06
Ampicilline	0,5 <sup>2</sup>	2 <sup>2</sup>
Ampicilline (pneumonie)	2	2

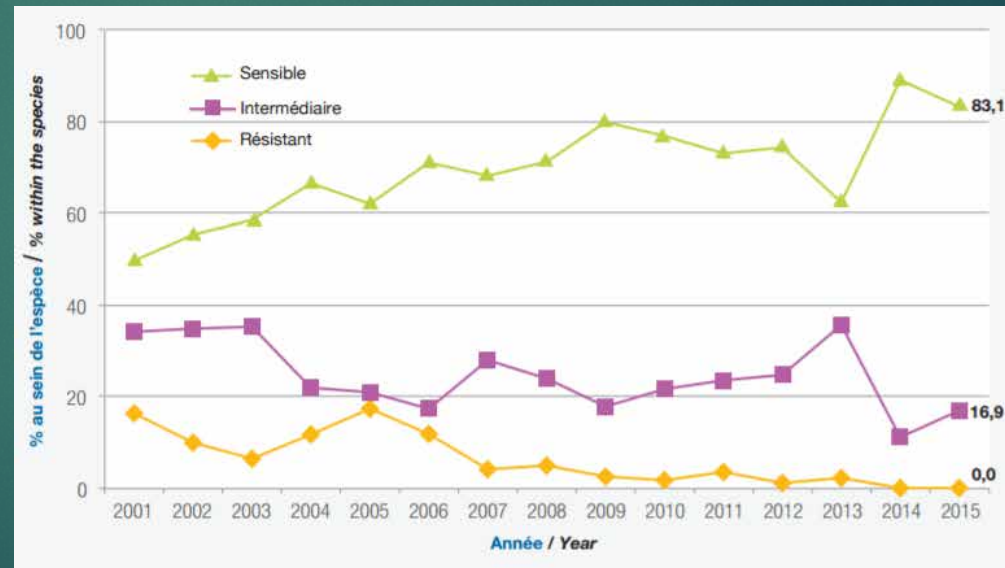


Figure 4.20

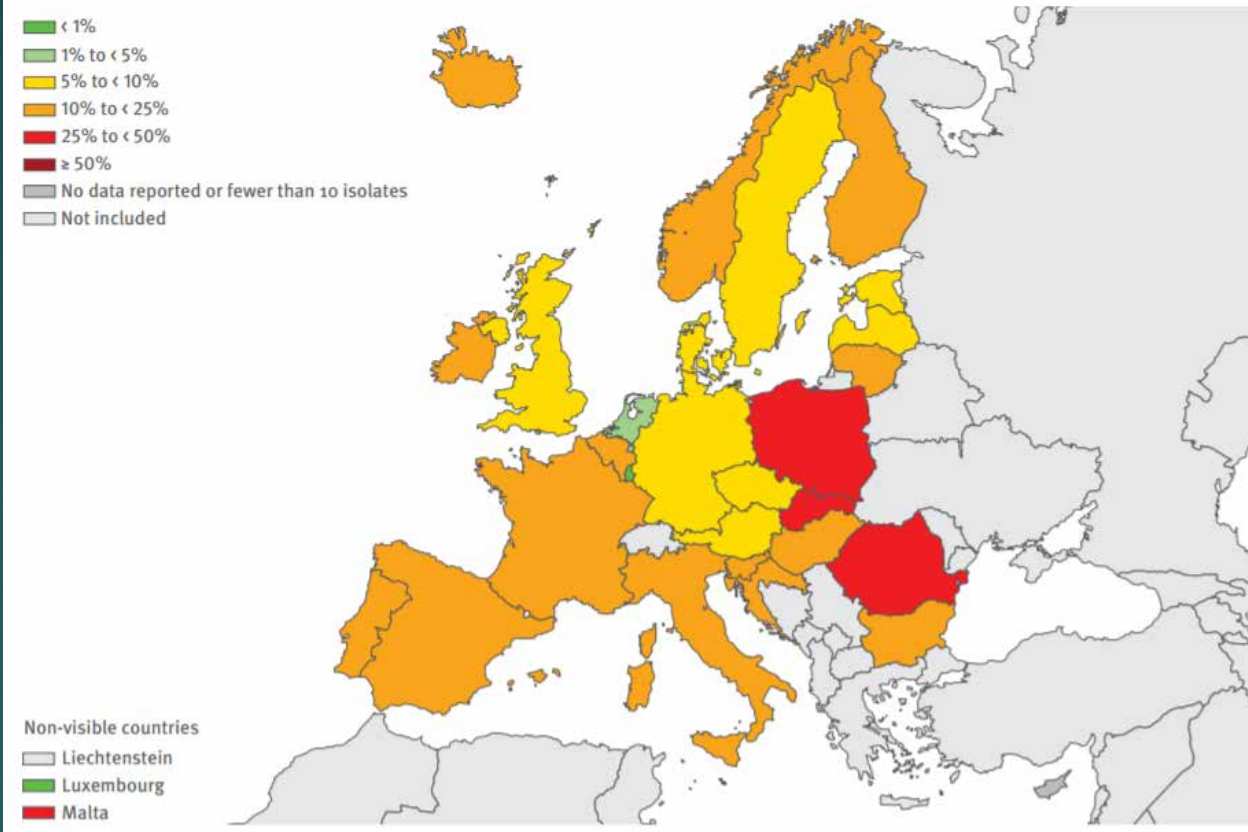
***Streptococcus pneumoniae* :**  
sensibilité (%) à la pénicilline G,  
souches responsables de  
bactériémies.

***Streptococcus pneumoniae*:**  
susceptibility (%) to penicillin G of  
strains isolated from bacteraemia  
(réseau Ile-de-France, 2001 à 2015)  
Cf. Tableau 4.38



# Pneumocoque

Figure 3.21. *Streptococcus pneumoniae*. Percentage (%) of invasive isolates non-susceptible to macrolides, by country, EU/EEA countries, 2015



u Chine (inf resp communautaires 2013-14) : 57,8% I+R soit 44,1% R, 13.7% I et 42.2% S

<sup>a</sup> PRSP, MIC ≥ 2 mg/L; PISP, MIC = 0.12–1 mg/L; and PSSP, MIC ≤ 0.06 mg/L.

Zhang Y et al., *Journal of Global Antimicrobial Resistance* (2016)





# Haemophilus influenzae



u France : 21,5% R en 2013

CNR

u Chili (OMA de 2009-2010 ) : 14% R/ampicilline

*Rosenblut et al., Medicine 2017*

u Canada (2007-2014) : 16.4% R/ampicilline (13.5% in 2007–10 to 19% in 2011–14). Mutations de PBP3 (14,3%) et  $\beta$ -lactamase (2,6%)

*Tsang et al., J Antimicrob Chemother. 2017*

u Inde (inf respiratoires basses) : 9,7% R/ampicilline

*Shenoy PA et al., JCDR. 2016*

u Chine (inf resp communautaires 2013-14) : 35% R/ampicilline dont 31% avec  $\beta$ -lactamase

*Zhang Y et al., Journal of Global Antimicrobial Resistance (2016)*

# Shigella/FQ

- Depuis 2005, augmentation de la résistance aux C3G/BLSE et à la cipro. sérogroupes *S. sonnei* et *S. flexneri* (Inde ou de pays limitrophes).

Figure 16. Evolution du nombre de *Shigella* CIP<sup>R</sup> au CNR-ESS entre 2006 et 2014

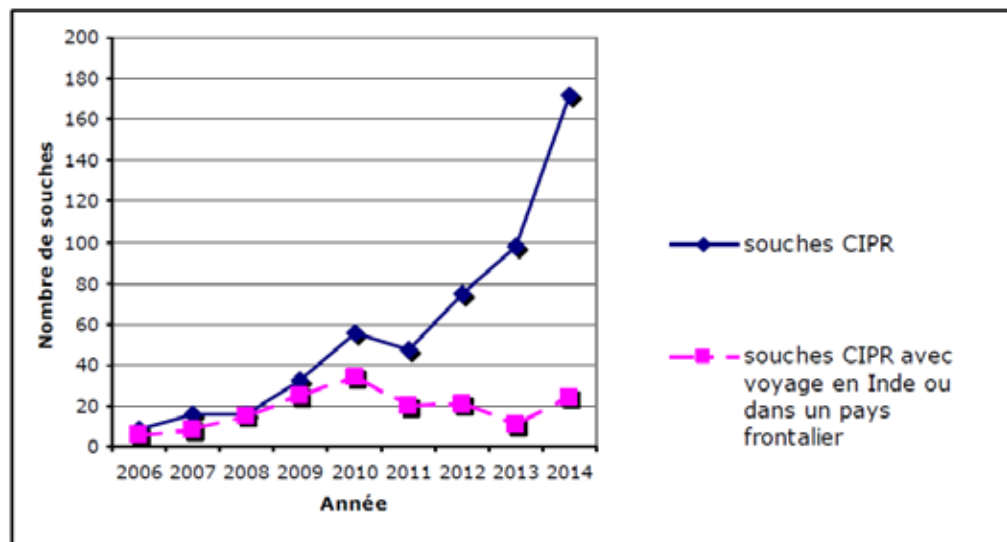


Tableau 24. Evolution de la résistance aux antibiotiques chez *Shigella* spp. en France métropolitaine et DOM-TOM

Antibiotique testé	Pourcentage des souches résistantes en :						
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Amoxicilline	33,9	44,5	37,3	43,3	41,3	42,7	42,5
Ceftriaxone/ceftazidime	0,5	0,7	1,8	0,8	1,2	1,2	0,8
Chloramphénicol	26,7	35,1	27,9	30,5	29,0	30,2	20
Acide nalidixique	7,2	9,9	13,8	12	15,7	17,4	24,3
Ciprofloxacine	2,0	4,1	8,3	7,2	11	12,8	18,9
Streptomycine	78,2	84,0	88,9	85,4	85,4	88,5	87
Gentamicine	0,1	1,7	0,1	0,5	0,4	0,4	0,8
Sulfamides	64,9	69,7	67	72,7	69,0	63,7	63,6
Cotrimoxazole	64,3	69,7	74,6	73,3	71,5	69,1	72,2
Tétracyclines	70,1	78,6	75,9	79,5	77,3	74,5	71,5

Tableau 23. Pourcentage de résistance aux antibiotiques des différents sérogroupes de *Shigella* en 2013 en France métropolitaine

Sérogroupe	Nb souches testées	AMX	CRO /CAZ	K	GM	NA	CIP	C	TE	SSS	TMP	SXT	AMX + SXT
<i>S. boydii</i>	44	25	0	0	0	9	0	4,5	61,4	68,2	52,3	50	22,7
<i>S. dysenteriae</i>	11	54,5	0	0	0	0	0	9	81,8	90,9	90,9	90,9	54,5
<i>S. flexneri</i>	215	73	0	0	0,5	11,6	10,2	66,5	83,7	56,3	64,6	54,8	41,8
<i>S. sonnei</i>	551	31,4	1,3	0,4	1	34,7	27,2	0,4	64	70	98,4	86,2	23,6
<b>Total</b>	<b>821</b>												

AMX=amoxicilline, CRO=ceftriaxone, CAZ=ceftazidime, K=kanamycine, GM=gentamicine, NA=acide nalidixique, CIP=ciprofloxacine, C=chloramphénicol, TE=tétracycline, SSS=sulfamides, TMP=triméthoprim, SXT=cotrimoxazole.





*Merci de votre attention*