

22^e JOURNÉES ANNUELLES DE SANTÉ PUBLIQUE

Hôtel Bonaventure à Montréal

Mesures structurantes au laboratoire: fondations essentielles de la surveillance en antibiorésistance

Cindy Lalancette, Jean Longtin

Institut national santé publique du Québec
Le 5 décembre 2018, 1^{re} Journée annuelle sur la résistance aux antibiotiques, JASP

Formulaire de divulgation de conflits d'intérêt potentiels

- Aucun conflit



**“What conflict of interest?!
I work here in my spare time.”**

Mesures structurantes

- Harmonisation des pratiques de laboratoire
- Implantation de la génomique en ABR
- Adaptation de l'offre de service
- Mécanismes de vigilance des phénomènes en émergence

Pratiques

Génomique

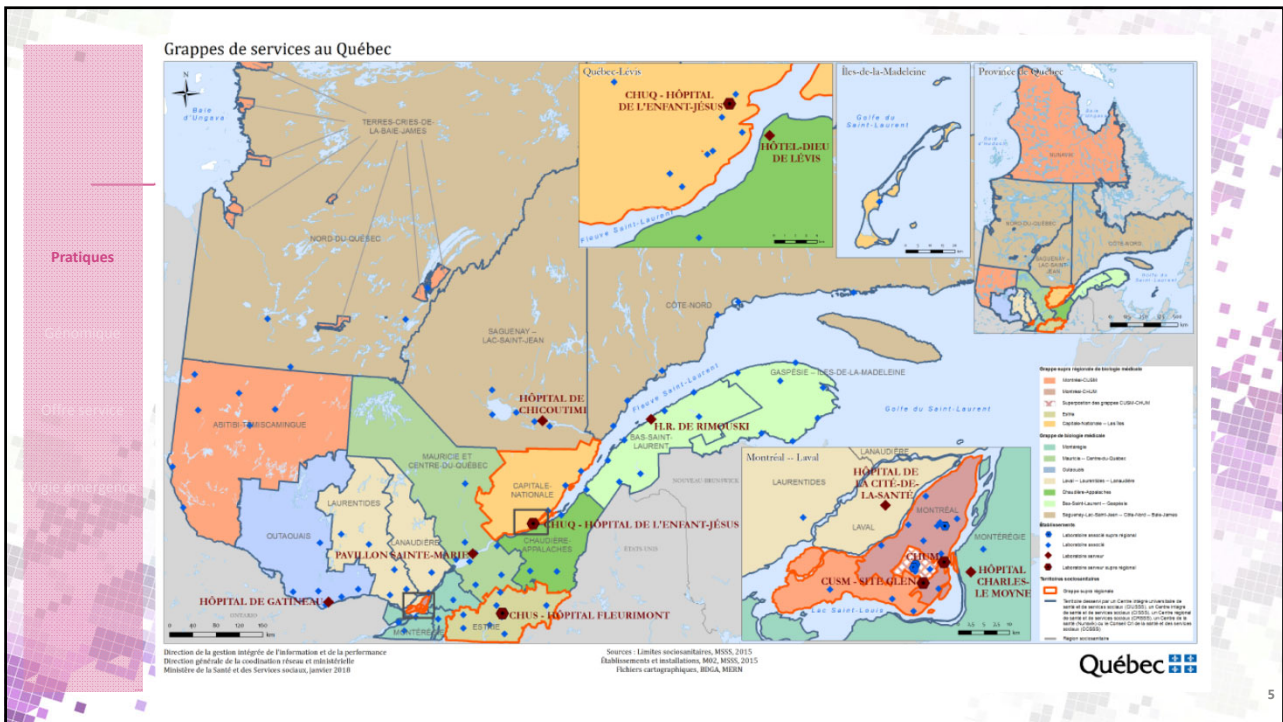
Offre service

Vigie émergence

Conclusions

3

Harmonisation des pratiques médicales de laboratoire



Harmonisation des pratiques de laboratoire

- Optilab facilite l'harmonisation
- Établissement d'un comité des grappes 2017
- Production de guides

Pratiques
Cetomique
Offre service
Vigie émergence

INSPQ INSTITUT NATIONAL DE SANTÉ PUBLIQUE DU QUÉBEC

Pratiques
Cadre minimal

Catégorique

Offre service

Vigie émegence

7

Cadre normatif pour l'antibiogramme minimal à réaliser par les laboratoires du Québec

Québec

Pratiques
Cadre minimal

Catégorique

Offre service

Vigie émegence

8

Cadre antibiogramme minimal

- En implantation progressive
- Contraintes
 - Automates
 - Ressources
- Suivi de conformité avec CEQ 2019

Antibiogramme cumulatif

- Pratiques Cumulatif
- POR Agrément Canada
- Mais sont TOUS différents
 - Intervalle
 - Fréquence
 - Stratifications
 - Antibiogrammes
 - Etc...

Pratiques Cumulatif

Économique

Défini service

Régie émergence

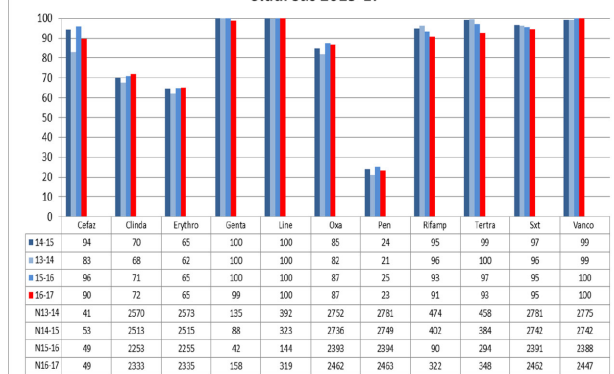
9

Exemples

Tableau 7. Sensibilité des bactéries Gram positif rencontrées régulièrement en clinique

	N	Pénicilline	Cefazoline	TMP-SMX	Clindamycine	Doxycycline	Erythromycine
SASM*	761	NT	100 %	99 %	75%	97%	73 %
SARM*	106	NT	R	98 %	37%	95%	12 %
<i>S. aureus</i> de pus/plaies** (urgence et externe)	382	NT	87 %	98 %	76%	96%	67 %
SARM de pus/plaies** (urgence et externe)	51	NT	R	96 %	65%†	90%	18 %
Streptocoque du groupe A	100	100 %	100 %	NT	87%	NT	88 %
Streptocoque du groupe B	186	100 %	100 %	NT	68%	NT	67 %

S.aureus 2013-17



10

Exemples

GRAM POSITIF

Streptococcus pyogenes (Streptocoque du groupe A)

% des souches sensibles	n*	Pénicilline	Érythromycine*	Clindamycine*	Vancomycine
	217	100	81	87	100

*Données extraites par Cerner

Streptococcus agalactiae (Streptocoque du groupe B)

% des souches sensibles	n*	Pénicilline	Érythromycine*	Clindamycine*	Lévofloxacine	Vancomycine
	185	100	57	61	96	100

*Données extraites par Cerner

Streptococcus pneumoniae (Pneumocoque)

% des souches sensibles	n	Pénicilline orale (1)	Pénicilline IV non-méningée* (1)	Pénicilline IV méningée* (1)	Ceftriaxone non-méningée (1)	Ceftriaxone méningée (1)	Vancomycine	Lévofloxacine	Clindamycine
	147	85	100	85	100	96	100	100	89

*Données extraites par Cerner

(1) Critères d'interprétation en fonction des voies d'administration et des posologies recommandés (CLSI M100-S27).

Enterococcus (Enterocoque)

% des souches sensibles	n	Pénicilline (2)	Ampicilline	Vancomycine	Linézolide	Daptomycine	Nitrofurantoïne (3)	Ciprofloxacine (3)
<i>Enterococcus faecalis</i>	238	99	99	100	99	INS	ND	ND
<i>Enterococcus faecium</i>	260	4	4	95	100	INS	ND	ND
<i>Enterococcus sp.</i>	773	92	92	98	100	INS	92	77

(2) L'ampicilline demeure l'antibiotique de choix

(3) Données seulement disponibles sur les échantillons d'urine

Résultats – *Staphylococcus sp*

	<i>Staph. epidermidis</i> (N = 223)		<i>Staph. coag. neg.</i> * (N = 689)	
	N testé	% S	N testé	% S
Oxacilline	239	32,2	383	58,7
Erythromycine	227	26,4	390	42,1
Clindamycine	228	43,9	389	60,7
TMP-SMX	231	64,1	386	82,4
Vancomycine	246	98,4	385	100,0
Rifampin	218	99,5	377	98,4
Linezolid	240	100,0	385	99,2

* Excluant les *Staphylococcus epidermidis* et *S. lugdunensis*

11

INSPQ INSTITUT NATIONAL DE SANTÉ PUBLIQUE DU QUÉBEC

Pratiques Cumulatif

Génomique

Offre service

Vigie épidémiologie

Cadre normatif pour la réalisation d'antibiogrammes cumulatifs

12

Québec

Cadre antibiogramme cumulatif

- S'appuie sur
 - M39A4
 - Les recommandations du comité de grappes
- Complémentaire au *Cadre normatif pour un antibiogramme minimal*

Pratiques
Cumulatif

Clinique

Offre service

Régie d'urgence

13

Cadre antibiogramme cumulatif

- Cadre minimal, à ajuster selon les missions de l'établissement.
 - Rapports par établissement ou installation;
 - Rapports pour certaines unités de soins
 - Rapports pour certaines clientèles
 - Rapports géographiques

Pratiques
Cumulatif

Clinique

Offre service

Régie d'urgence

14

Cadre antibiogramme cumulatif

- Un rapport annuel consolidé
- Admissibilités et exclusions
 - Nombre de souches
 - Spécimen
 - Période
 - Doublons
 - Etc...

Pratiques
Cumulatif

Génomique

Offre service

Vigie émergence

15

Antibiogramme cumulatif

- *Escherichia coli*
- *Neisseria gonorrhoeae*
- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Streptocoques du groupe A*
- *Streptocoques du groupe B*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Shigella spp.*
- *Campylobacter jejuni/coli*
- *Salmonella spp.*

Pratiques
Cumulatif

Génomique

Offre service

Vigie émergence

16

Pathogènes	Stratifications recommandées	Antibiotiques à rapporter
1. <i>E. coli</i>	Souches d'origine urinaire par groupes d'âge : <ul style="list-style-type: none"> • 0-17 ans • 18-59 ans • ≥ 60 ans 	<ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilline / acide clavulanique • Ampicilline • Céfotaxime ou ceftriaxone • Ciprofloxacine • Ertapénème • Gentamicine • Méropénème • Nitrofurantoïne • Pipéracilline/tazobactam • Tobramycine • Triméthoprim/sulfaméthoxazole
2. <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Aucune 	<ul style="list-style-type: none"> • Azithromycine (CMI) • Céfixime (incl. sensibilités réduites) • Ceftriaxone (incl. sensibilités réduites) • Ciprofloxacine

17

3. <i>Staphylococcus aureus</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>S. aureus</i> (totaux) • SARM (sous-groupe) 	<ul style="list-style-type: none"> • Clindamycine • Érythromycine • Oxacilline directement (dilution) ou via céfoxitine • Tétracycline • Triméthoprim/sulfaméthoxazole • Vancomycine
4. <i>Streptococcus pneumoniae</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Aucune 	<ul style="list-style-type: none"> • Ceftriaxone ou céfotaxime <ul style="list-style-type: none"> a. Critères méningés et non méningés • Clindamycine (incluant la détection de la résistance inducible) • Érythromycine • Moxifloxacine ou lévofloxacine • Pénicilline : Critères méningés et non méningés

18

Antibiogramme cumulatif

- Implantation graduelle
- Comité de grappe (janvier 2019)
 - Premier exercice
 - janvier-décembre 2018
 - Suggestion graphique uniforme

Pratiques
Cumulatif

Génomique

Office service

Vigie épidémiologie

19

Définitions MDR/XDR

- Enjeu de nomenclature
 - Absence de définitions CLSI
 - Définitions européennes
- Surveillance provinciale
- Comparaisons canadiennes

Pratiques
MDR/XDR

Génomique

Office service

Vigie épidémiologie

20

CINQ

INSPQ INSTITUT NATIONAL
DE SANTÉ PUBLIQUE
DU QUÉBEC

Mesures de prévention et de contrôle
de la transmission des bacilles Gram
négatif multirésistants dans les
milieux de soins aigus au Québec



COMITÉ SUR LES INFECTIONS NOSOCOMIALES DU QUÉBEC

Entérobactéries (ex. <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Proteus</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>Citrobacter</i> spp., <i>Serratia</i> spp.)				
Pénicilline + inhibiteur de β-lactamase	Céphalosporines de 3 ^e ou de 4 ^e génération	Carbapénèmes	Aminoglycosides	Fluoroquinolones
(R à la classe : R ou I à 1 agent de la classe)	(R à la classe : R ou I à 1 agent de la classe)	(R à la classe : R ou I à 1 agent de la classe)	(R à la classe : R ou I à 2 agents de la classe)	(R à la classe : R ou I à 1 agent de la classe)
Piperacilline/tazobactam Ticarcilline/acide clavulanique	Cefotaxime Ceftriaxone Ceftazidime Cefepime	Imipénème ² Méropénème	Amikacine Gentamicine Tobramycine	Ciprofloxacine Lévofloxacine Moxifloxacine
<i>Pseudomonas</i> spp., <i>Acinetobacter</i> spp. et autres bacilles Gram négatif autres que entérobactéries (ex. <i>Burkholderia</i> spp., <i>Alcaligenes</i> spp.)				
Pénicilline +/- inhibiteur de β- lactamas	Céphalosporines de 3 ^e ou de 4 ^e génération	Carbapénèmes	Aminoglycosides	Fluoroquinolones
(R à la classe : R ou I à 1 agent de la classe)	(R à la classe : R ou I à 1 agent de la classe)	(R à la classe : R ou I à 1 agent de la classe)	(R à la classe : R ou I à 2 agents de la classe)	(R à la classe : R ou I à 1 agent de la classe)
Pipéracilline Piperacilline/tazobactam Ticarcilline/acide clavulanique	Cefepime Ceftazidime	Imipénème Méropénème	Amikacine Gentamicine Tobramycine	Ciprofloxacine Lévofloxacine
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>				
Résistance au TMP-SMX				



Pratiques
MDR/XDR

Génomique

Offre service

Vigie épidémiologie

Énoncé canadien définissant la multi-résistance et l'ultra-résistance chez les souches d'entérobactéries, d'*Acinetobacter* spp. et de *Pseudomonas aeruginosa* pour les laboratoires médicaux

RMTC • Le 4 janvier 2018 • Volume 44-1

23

Pratiques
MDR/XDR

Génomique

Offre service

Vigie épidémiologie

MDRO		UDRO	
Définition	Groupe d'antimicrobiens	Définition	Groupe d'antimicrobiens
Entérobactéries			
Résistance à TROIS OU QUATRE des SIX groupes d'antimicrobiens	Tobramycine OU ^a gentamicine ^b	Résistance à CINQ OU SIX des groupes d'antimicrobiens	Tobramycine OU gentamicine
	Pipéracilline-tazobactam		Pipéracilline-tazobactam
	Imipénème OU méropénème ^c		Imipénème OU méropénème
	Céfotaxime OU ceftriaxone OU ceftazidime		Céfotaxime OU ceftriaxone OU ceftazidime
	Ciprofloxacine		Ciprofloxacine
	Triméthoprim-sulfaméthoxazole		Triméthoprim-sulfaméthoxazole

RMTC • Le 4 janvier 2018 • Volume 44-1

24

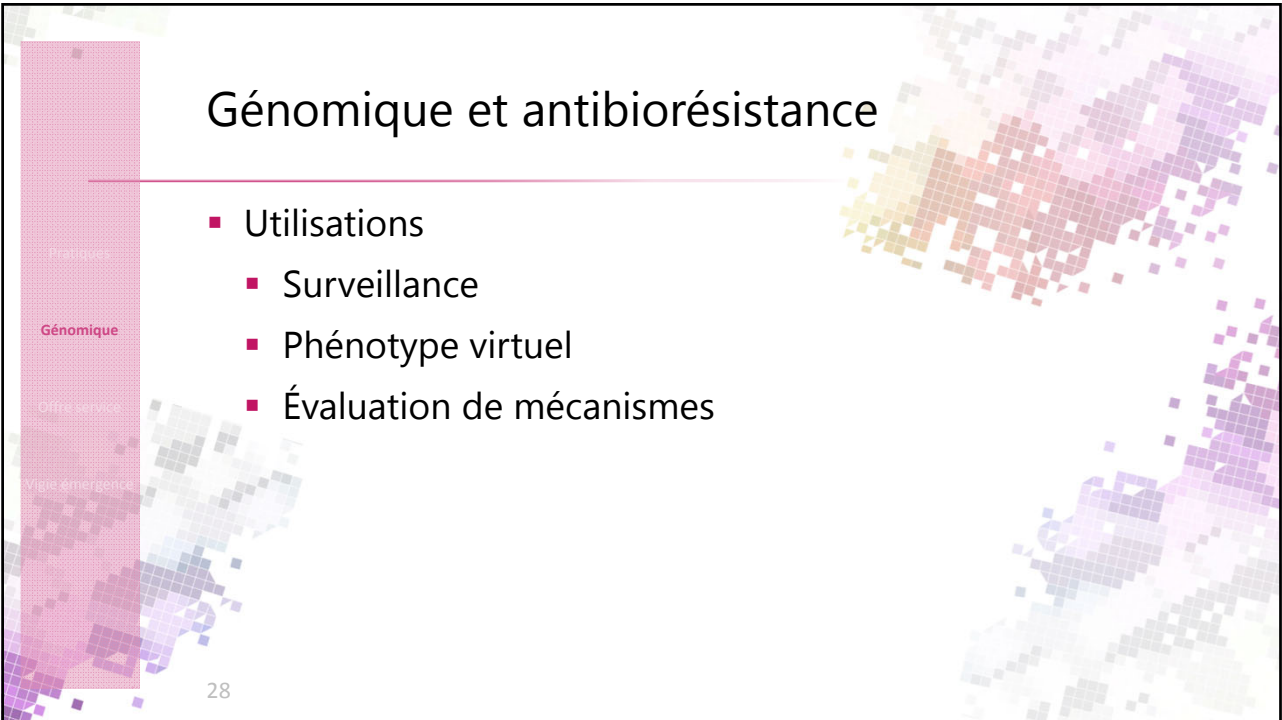
Pseudomonas aeruginosa OR Acinetobacter spp.			
Non applicable	Non applicable	Résistance à TOUS LES CINQ groupes d'antimicrobiens	Ciprofloxacine
			Pipéracilline-tazobactam ^d
			Ceftazidime
			Imipénème OU méropénème
			Tobramycine

Définitions MDR/XDR

- Implantation à venir grappes 2019
- Ajout à la surveillance de laboratoire



Implantation de la génomique en antibiorésistance

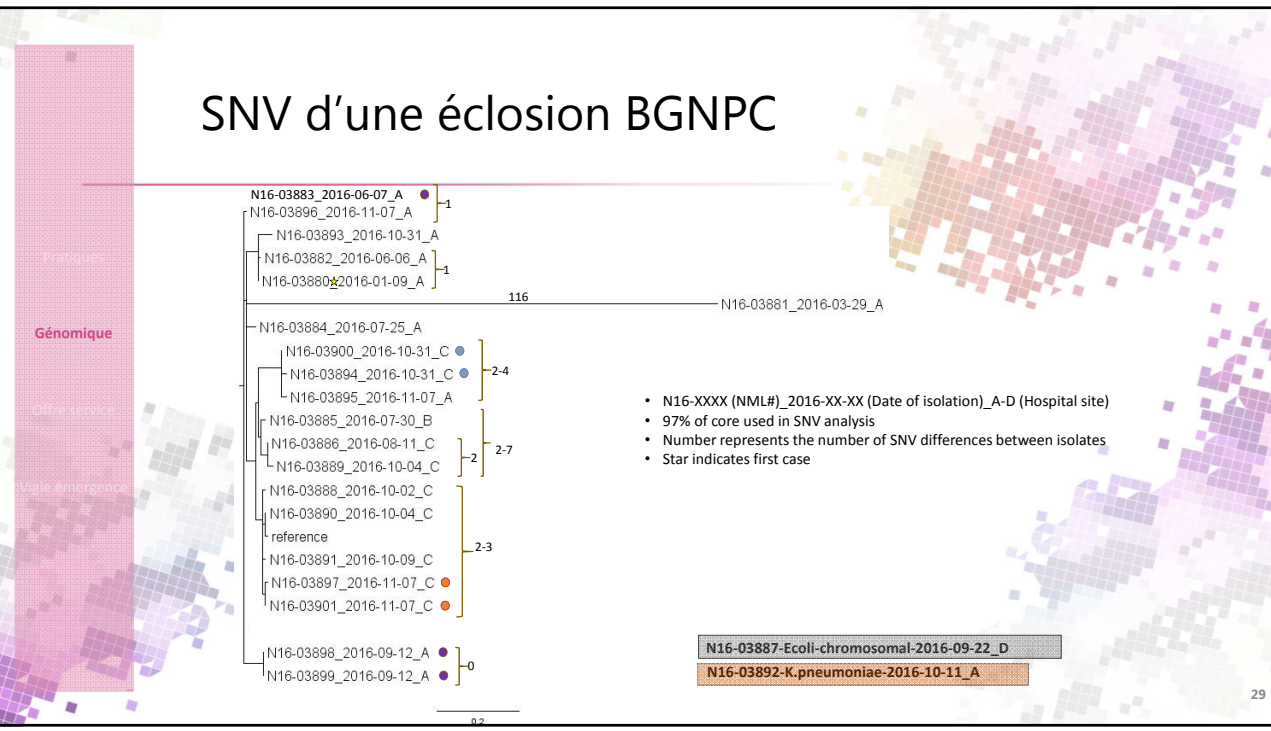


Génomique et antibiorésistance

- Utilisations
 - Surveillance
 - Phénotype virtuel
 - Évaluation de mécanismes

28

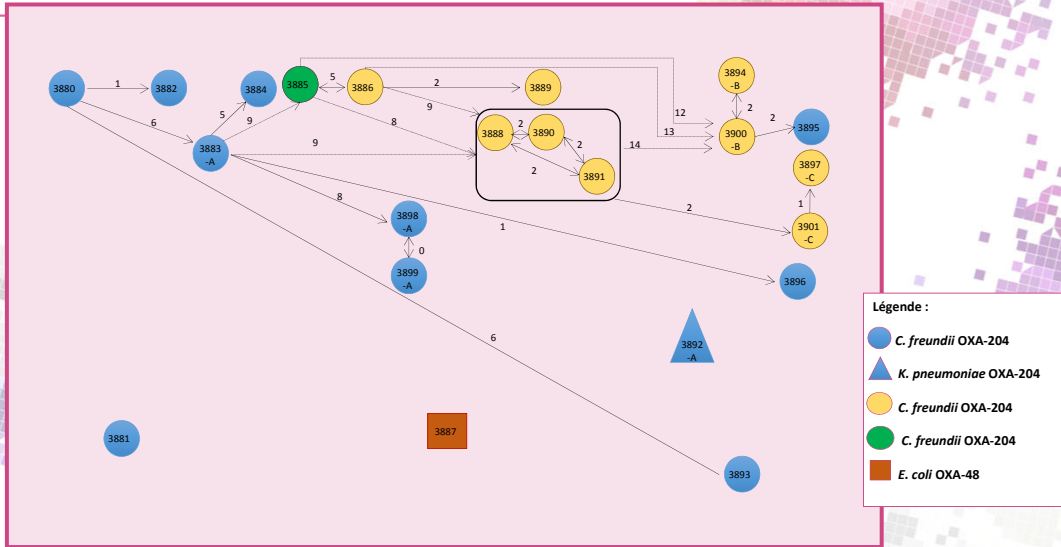
SNV d'une écloison BGNPC



Matrice des SNV

strain	N16-03881	N16-03884	N16-03895	N16-03900	N16-03889	N16-03893	N16-03886	N16-03897	N16-03898	N16-03899	reference	N16-03885	N16-03888	N16-03890	N16-03891	N16-03901	N16-03882	N16-03880	N16-03884	N16-03896	N16-03883
N16-03881	0	131	131	129	126	126	124	124	124	124	124	123	123	123	123	123	121	120	119	117	116
N16-03884	131	0	4	2	17	27	15	17	25	25	17	14	16	16	16	16	22	21	20	18	17
N16-03895	131	4	0	2	17	27	15	17	25	25	17	14	16	16	16	16	22	21	20	18	17
N16-03900	129	2	2	0	15	25	13	15	23	23	15	12	14	14	14	14	20	19	18	16	15
N16-03889	126	17	17	15	0	22	2	12	20	20	12	7	11	11	11	11	17	16	15	13	12
N16-03893	126	27	27	25	22	0	20	20	20	20	20	19	19	19	19	19	7	6	15	13	12
N16-03886	124	15	15	13	2	20	0	10	18	18	10	5	9	9	9	9	15	14	13	11	10
N16-03897	124	17	17	15	12	20	10	0	18	18	4	9	3	3	3	3	1	15	14	13	11
N16-03898	124	25	25	23	20	20	18	18	0	0	18	17	17	17	17	17	15	14	13	9	8
N16-03899	124	25	25	23	20	20	18	18	0	0	18	17	17	17	17	17	15	14	13	9	8
reference	124	17	17	15	12	20	10	4	18	18	0	9	3	1	3	3	15	14	13	11	10
N16-03885	123	14	14	12	7	19	5	9	17	17	9	0	8	8	8	8	14	13	12	10	9
N16-03888	123	16	16	14	11	19	9	3	17	17	3	8	0	2	2	2	14	13	12	10	9
N16-03890	123	16	16	14	11	19	9	3	17	17	1	8	2	0	2	2	14	13	12	10	9
N16-03891	123	16	16	14	11	19	9	3	17	17	3	8	2	2	0	2	14	13	12	10	9
N16-03901	123	16	16	14	11	19	9	1	17	17	3	8	2	2	0	2	14	13	12	10	9
N16-03882	121	22	22	20	17	7	15	15	15	15	15	14	14	14	14	14	0	1	10	8	7
N16-03888	120	21	21	19	16	6	14	14	14	14	14	13	13	13	13	13	1	0	9	7	6
N16-03884	119	20	20	18	15	15	13	13	13	13	13	12	12	12	12	12	10	9	0	6	5
N16-03896	117	18	18	16	13	13	11	11	9	9	11	10	10	10	10	10	8	7	6	0	1
N16-03883	116	17	17	15	12	12	10	10	8	8	10	9	9	9	9	9	7	6	5	1	0

Arbre potentiel de transmission



31

Antibiogramme virtuel *N. gonorrhoeae*

JCM
Journals.ASMP.org

Molecular Assay for Detection of Ciprofloxacin Resistance in *Neisseria gonorrhoeae* Isolates from Cultures and Clinical Nucleic Acid Amplification Test Specimens

S. W. Peterson,^a I. Martin,^a W. Demczuk,^a A. Bharat,^a L. Hoang,^b J. Wylie,^c V. Allen,^d B. Lefebvre,^e G. Tyrrell,^f G. Horsman,^g D. Haldane,^h R. Garceau,ⁱ T. Wong,^j M. R. Mulvey^{k*}

Journal of Antimicrobial Chemotherapy Advance Access published September 3, 2015

Journal of Antimicrobial Chemotherapy

J Antimicrob Chemother
doi:10.1093/jac/dkv274

Direct real-time PCR-based detection of *Neisseria gonorrhoeae* 23S rRNA mutations associated with azithromycin resistance

Ella Trembizki^{1,2*}, Cameron Buckley^{1,2}, Basil Donovan^{3,4}, Marcus Chen^{5,6}, Rebecca Guy¹, John Kaldor¹, Monica M. Lahra⁷, David G. Regan¹, Helen Smith⁸, James Ward⁹ and David M. Whitley^{1,2}

JCM
Journals.ASMP.org

Molecular Assay for Detection of Genetic Markers Associated with Decreased Susceptibility to Cephalosporins in *Neisseria gonorrhoeae*

S. W. Peterson,^a I. Martin,^a W. Demczuk,^a A. Bharat,^a L. Hoang,^b J. Wylie,^c V. Allen,^d B. Lefebvre,^e G. Tyrrell,^f G. Horsman,^g D. Haldane,^h R. Garceau,ⁱ T. Wong,^j M. R. Mulvey^{k*}

32

Cibles et mutations associées

Cibles	Antibiotiques	SNP détectée
<i>porA</i>		Contrôle positif <i>N. gonorrhoeae</i>
<i>ponA</i>	céphalosporines	L421P
<i>mtrR</i>		Délétion dans promoteur
<i>penA</i>		<i>penA</i> mosaïque
<i>porB</i>		Wild type G120, A121
<i>gyrA</i>	ciprofloxacine	Wild type S91, D95
<i>parC</i>		Wild type D86, S87, S88
23SrRNA	azithromycine	C2611T (moderate level) or A2059 G (high level)

Critères proposés

Antibiotiques	Interprétation	SNP	CMI (culture)
Céphalosporines	Sensibilité diminuée	4/4 SNP	≥ 0.125 mg/L
	Intermédiaire	3/4 SNP	0.032-0.063 mg/L
	Sensible	0 à 2 SNP	≤ 0.016 mg/L
Ciprofloxacine	Résistant	≥ 1 SNP	≥ 1 mg/L
	Sensible	WT (wild type)	≤ 0.5 mg/L
Azithromycine	Résistant	≥ 1 SNP	≥ 1 mg/L
	Sensible	WT (wild type)	≤ 0.5 mg/L

Antibiogramme virtuel gono

- À venir
- Développement conjoint LNM

Stratégies

Génomique

Offre service

Vigie émergence

Adapter l'offre de service
en antibiorésistance

Offre de service

- Nouvel anti-BNF
 - Ceftolozane/Tazobactam
- Nouveaux efficaces classe A
 - Imipénème/Relebactam
 - Méropénème/Vaborbactam
- Un nouvel anti A et anti OXA-48
 - Ceftazidime/Avibactam

37

Offre de service

- Nouvelle carte antibiogramme
 - En validation LSPQ
 - Offre de référence
 - Délocalisation PRN



S'outiller pour voir des résistances émergentes



TAAN EPC

- Délocalisation depuis septembre
 - CHUM, CHUS, HGJ et CHU de Québec
 - Conversion du TAAN réalisé au LSPQ
- Offre harmonisée
 - PON
 - Algorithme
 - Requête
- Analyse des souches discordantes au LSPQ

40

Procédure opérationnelle normalisée	Secteur
Détection des gènes de carbapénémases par PCR en temps réel	 Institut national de santé publique Québec <small>Laboratoire de santé publique du Québec</small>

Vigie émergence

1 Objectif / But de l'analyse

Le but de cette procédure est de décrire la méthode de détection moléculaire par PCR en temps réel de certains gènes de résistance responsables de la production de carbapénémases. Il s'agit des gènes responsables de la production des métrallo-β-lactamases (IMP, VIM et NDM) et ceux responsables de la production des sérines carbapénémases (IMI, NMC, SME, KPC et GES) et des oxacillines (famille OXA-48). La nomenclature des gènes détectés devrait être écrite *bla_{IMP}*, *bla_{VIM}*, *bla_{NDM}*, *bla_{IMI}*, *bla_{NMC}*, *bla_{SME}*, *bla_{KPC}*, *bla_{OXA-48}* et *bla_{GES}*, mais pour des raisons pratiques, la nomenclature de l'enzyme est employée.

2 Principe de la méthode / Contexte / Domaine d'application

La résistance aux carbapénémases chez les bactéries à Gram négatif est en grande partie liée à la production d'une carbapénémase qui inactive les carbapénèmes ainsi que d'autres β-lactamines. Les carbapénémases se divisent en trois classes enzymatiques principales :

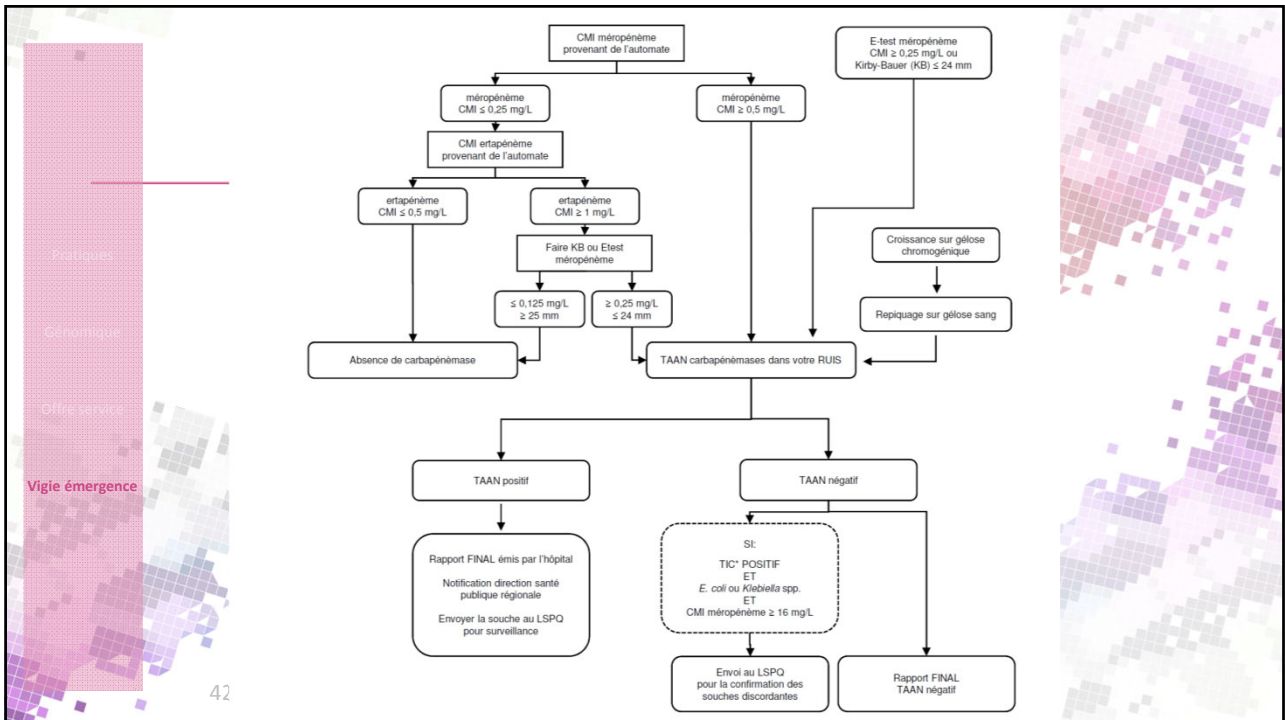
- i. Les carbapénémases de la classe A comportent une sérine dans leur site actif. Les gènes sont soit chromosomiques (exemple NMC-A, SME, IMI-1, SFC-1), soit plasmidiques (exemple KPC, IMI-2, GES).
- ii. La classe B est constituée de métrallo-β-lactamases (ou métrallo-carbapénémases) comportant un ion zinc dans leur site actif et représentée par les enzymes IMP, VIM et NDM (gènes plasmidiques).
- iii. La classe D est constituée de carbapénémases de type oxacillines comportant une sérine dans leur site actif et représentée par les enzymes de type OXA dont OXA-23, OXA-24, OXA-48 et OXA-58 (enzymes les plus fréquentes).

Ce test permet de détecter par PCR en temps réel certains gènes impliqués dans la résistance aux carbapénèmes par production de carbapénémases à savoir les métrallo-β-lactamases IMP, VIM, NDM; les sérines carbapénémases IMI, NMC, SME, KPC et GES, ainsi que les oxacillines de la famille OXA-48. Les gènes recherchés spécifiquement sont regroupés en trois PCR multiplexes :

- **Multiplexe 1 (M1)** : KPC, NDM, famille OXA-48 et 16S*
- **Multiplexe 2 (M2)** : IMP, IMI/NMC, SME et 16S*
- **Multiplexe 3 (M3)** : VIM, GES et 16S*

*La détection du gène 16S permet de s'assurer de la présence d'ADN bactérien dans l'échantillon soumis.

41



42

Mécanismes de discordants

- TIC positif et TAAN négatif
- Analyses phénotypiques LSPQ
- Si douteux: génomique

Protocoles
Génomique
Offre service
Vigie émergence

43

Souche discordante *E. cloacae*

- TAAN carbapénèmases : négatif
- TIC : positif
- WGS
 - Identification carbapénémase FRI
 - Peu de cas, premier en Amérique?
 - Classe A
 - FRI-1, FRI-2 et FRI-4
 - Analyse en cours

Protocoles
Génomique
Offre service
Vigie émergence

44

Conclusions

Mesures structurantes au laboratoire

Harmonisation des laboratoires hospitaliers

- Tester les mêmes antibiotiques
- Rapporter les mêmes antibiogrammes cumulatifs
- Avoir les mêmes définitions MDR/XDR

**Fondation essentielle de la
surveillance en antibiorésistance**

Pratiques
Génomique
Offre de soins
Vigie émergente
Conclusions

46

Mesures structurantes au laboratoire

- Utiliser la génomique
 - Surveillance des nouveaux phénomènes
 - Développer des antibiogrammes virtuels

**Fondation essentielle de la
surveillance en antibiorésistance**

47

Mesures structurantes au laboratoire

- Adapter l'offre de service
 - Offrir les analyses pour les nouveaux antibiotiques
 - Suivre leurs taux de résistance

**Fondation essentielle de la
surveillance en antibiorésistance**

48

Mesures structurantes au laboratoire

- Avoir des mécanismes de détection des résistances émergentes
 - Souches discordantes ou atypiques
 - ... et les surveiller

**Fondation essentielle de la
surveillance en antibiorésistance**

49

Questions?

50