



Rapport sur la surveillance de laboratoire des  
souches d'entérobactéries résistantes aux  
carbapénèmes isolées au Québec entre  
octobre 2011 et décembre 2012

INSTITUT NATIONAL  
DE SANTÉ PUBLIQUE  
DU QUÉBEC

Québec 



# Rapport sur la surveillance de laboratoire des souches d'entérobactéries résistantes aux carbapénèmes isolées au Québec entre octobre 2011 et décembre 2012

Laboratoire de santé publique du Québec

Juin 2013

## **AUTEURE**

Brigitte Lefebvre, Ph. D.  
Laboratoire de santé publique du Québec  
Institut national de santé publique du Québec

## **AVEC LA COLLABORATION DE**

Simon Lévesque, Ph. D.  
Laboratoire de santé publique du Québec  
Institut national de santé publique du Québec

Christian Lavallée, M.D.  
Hôpital Maisonneuve-Rosemont

## **DIRECTION SCIENTIFIQUE**

Cécile Tremblay, M.D., directrice  
Laboratoire de santé publique du Québec  
Institut national de santé publique du Québec

## **MISE EN PAGES**

Kim Bétournay, agente administrative  
Laboratoire de santé publique du Québec  
Institut national de santé publique du Québec

## **REMERCIEMENTS**

Nos remerciements s'adressent à l'ensemble du personnel des laboratoires de microbiologie pour l'envoi des souches au Laboratoire de santé publique du Québec (LSPQ) de l'Institut national de santé publique du Québec.

Au LSPQ, nous remercions les équipes de travail des secteurs Identification bactérienne, Identification bactérienne - biologie moléculaire et Marqueurs épidémiologiques, particulièrement François Robillard, Josée Pilote et Simon Wong pour leur travail technique ainsi que l'équipe ayant travaillé à la fabrication des milieux de culture nécessaires aux analyses d'identification et de sensibilité aux antibiotiques.

Au Laboratoire national de microbiologie (LNM), l'équipe du Dr Michael Mulvey incluant David Boyd et Laura Mataseje.

*Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.*

*Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : [droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca](mailto:droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca).*

*Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.*

DÉPÔT LÉGAL – 4<sup>e</sup> TRIMESTRE 2013  
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES NATIONALES DU QUÉBEC  
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES CANADA  
ISSN : 1929-5731 (VERSION IMPRIMÉE)  
ISSN : 1929-574X (PDF)  
ISBN : 978-2-550-68915-7 (VERSION IMPRIMÉE)  
ISBN : 978-2-550-68916-4 (PDF)

©Gouvernement du Québec (2013)

## SOMMAIRE

L'émergence récente des entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (ERC) est un problème de santé majeur, car ces bactéries sont résistantes à plusieurs classes d'antibiotiques ce qui peut conduire à des impasses thérapeutiques. La résistance aux carbapénèmes peut être secondaire à plusieurs mécanismes, dont la production de carbapénèmases. Les 3 catégories de carbapénèmases en émergence chez les entérobactéries sont les enzymes KPC (*Klebsiella pneumoniae* productrice de carbapénèmases), NDM (*New-Delhi metallo-beta-lactamase*) et OXA-48. La détection des ERC par les tests de laboratoire phénotypiques classiques est difficile et représente un défi pour les laboratoires de microbiologie médicale.

Le programme québécois de surveillance de laboratoire des ERC a été instauré à l'été 2010. Entre octobre 2011 et décembre 2012, 486 souches ont été reçues au LSPQ dans ce cadre et 335 répondaient aux critères d'inclusion. La production de carbapénèmases a été confirmée chez 83 (24,8 %) souches; parmi celles-ci, 70 étaient de type KPC (*K. pneumoniae*, n = 27). Le gène *bla*<sub>NDM</sub> a été retrouvé chez 2 souches de *K. pneumoniae*, le gène *bla*<sub>OXA-48</sub> chez 2 souches de *K. pneumoniae* et 2 souches d'*E. coli* et le gène *bla*<sub>SME</sub> (*Serratia marcescens* enzyme) chez 7 souches de *Serratia marcescens*. Des mécanismes de résistance autres que la production de carbapénèmases ont également été identifiés chez 252 souches. La surexpression d'une  $\beta$ -lactamase de type AmpC chromosomique possiblement combinée à des mutations au niveau des porines conduisant à une imperméabilité membranaire était le mécanisme le plus fréquemment identifié (177 souches, 52,8 %).

Les souches produisant une enzyme de type KPC étaient généralement résistantes aux 3 carbapénèmes testés ainsi qu'à l'aztréoname et elles se sont avérées majoritairement sensibles à la tigécycline. Les taux de résistance aux aminosides, à la colistine et à la ciprofloxacine étaient variables.

À la lumière de l'analyse des résultats obtenus au cours de la période surveillance 2010-2011, un nouvel algorithme a été introduit afin de mieux cibler les souches à soumettre au Laboratoire de santé publique du Québec pour études phénotypiques et génotypiques supplémentaires. Cette nouvelle approche s'appuyait sur les derniers critères du document du Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) 2012. Ces nouveaux critères ont permis d'améliorer la qualité du programme principalement en éliminant les souches d'*E. cloacae* avec de faibles CMI à l'ertapénème dont le mécanisme de résistance possible était la surexpression de l'AmpC chromosomique combinée à des mutations au niveau des porines.



## TABLE DES MATIÈRES

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>1 MÉCANISMES DE RÉSISTANCE .....</b>	<b>3</b>
<b>2 DÉTECTION PHÉNOTYPIQUE DES CARBAPÉNÈMASES.....</b>	<b>5</b>
2.1 Détection des carbapénèmases .....	5
2.2 Distinction entre les carbapénèmases et les autres mécanismes .....	5
<b>3 OBJECTIFS.....</b>	<b>7</b>
<b>4 MÉTHODE.....</b>	<b>9</b>
4.1 Mise en place du programme .....	9
4.2 Critères de sélection des souches.....	9
4.3 Analyses de laboratoire .....	10
4.3.1 Sensibilité aux antibiotiques .....	10
4.3.2 Détection phénotypique de la résistance.....	10
4.3.3 Détection génotypique de la résistance.....	10
4.3.4 Caractérisation moléculaire par EGCP .....	11
<b>5 RÉSULTATS DE LA SURVEILLANCE ET DISCUSSION.....</b>	<b>13</b>
5.1 Souches reçues dans le cadre du programme de surveillance .....	13
5.2 Données démographiques .....	14
5.3 Mécanismes de résistance .....	16
5.3.1 Souches résistantes aux carbapénèmes par la production de carbapénèmases de type KPC .....	17
5.3.2 Souches résistantes aux carbapénèmes par la production de carbapénèmases autres que KPC.....	25
5.3.3 Souches résistantes aux carbapénèmes par des mécanismes autres que la production de carbapénémase .....	25
5.4 Profils de sensibilité aux antibiotiques selon les mécanismes de résistance identifiés chez les ERC.....	29
<b>6 IMPACT DE LA MODIFICATION DES CRITÈRES D'INCLUSION DES SOUCHES .....</b>	<b>31</b>
<b>7 FAITS SAILLANTS .....</b>	<b>33</b>
<b>8 PERSPECTIVES .....</b>	<b>35</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>37</b>
<b>RÉFÉRENCES.....</b>	<b>39</b>
<b>ANNEXE 1 ANNONCE DU NOUVEL ALGORITHME DU PROGRAMME DE SURVEILLANCE DES ERC .....</b>	<b>43</b>





## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Substrats et profils d'inhibition des $\beta$ -lactamases de type carbapénémases.....	4
Tableau 2	Critères de soumission des souches d'entérobactéries dans le cadre du programme de surveillance des ERC jusqu'au 11 juillet 2012.....	9
Tableau 3	Souches reçues et analysées dans le cadre de la surveillance des ERC .....	13
Tableau 4	Mécanismes de résistance des souches analysées (n = 335).....	17
Tableau 5	Détails relatifs aux souches KPC analysées dans le cadre de la surveillance des ERC.....	18
Tableau 6	Profils de sensibilité aux antibiotiques des souches KPC (n = 70) .....	20
Tableau 7	Profils d'EGCP chez les souches KPC .....	24
Tableau 8	Souches de type KPC isolées chez un même patient .....	24
Tableau 9	Profils de sensibilité aux antibiotiques pour les 13 souches productrices de carbapénémases autres que KPC .....	25
Tableau 10	Profils phénotypiques obtenus chez les ERC dont la résistance aux carbapénèmes est due à un mécanisme autre que la production de carbapénémase (n = 252).....	28
Tableau 11	Résumé des résultats phénotypiques obtenus selon les mécanismes de résistance identifiés chez les ERC.....	30
Tableau 12	Évolution des mécanismes de résistance chez les souches du programme de surveillance.....	31



## LISTE DES FIGURES

Figure 1	Distribution des souches analysées selon l'âge et le sexe des patients.....	14
Figure 2	Répartition du nombre de souches analysées et du nombre de souches KPC en fonction de la RSS d'appartenance des centres hospitaliers .....	15
Figure 3	Distribution des sites d'isolement des souches analysées (n = 335) .....	16
Figure 4	Distribution des 70 souches KPC d'octobre 2011 à décembre 2012.....	19
Figure 5	Distribution des CMI à l'ertapénème chez les souches KPC (n = 45).....	21
Figure 6	Distribution des CMI à l'imipénème chez les souches KPC (n = 45) .....	22
Figure 7	Distribution des CMI au méropénème chez les souches KPC (n = 45) .....	23



## INTRODUCTION

Les carbapénèmes regroupent une classe d'antibiotiques bactéricides appartenant à la famille des  $\beta$ -lactamines. Elles constituent souvent une arme de dernier recours pour le traitement d'infections par des bactéries multi-résistantes et ont un large spectre d'activité. L'apparition de résistance à ces molécules représente donc une menace importante à la santé des populations. La première souche de *Klebsiella pneumoniae* productrice de carbapénémase de type KPC a été identifiée en Caroline du Nord aux États-Unis en 1996<sup>(29)</sup>. Depuis, ces souches ont été identifiées à travers le monde. Plusieurs épidémies ont été documentées et le problème est endémique en Israël, en Colombie, en Grèce, dans les états de la Côte Est américaine et à Puerto Rico<sup>(17)</sup>. Depuis 2007 des éclosions causées par des souches de *Klebsiella* produisant une carbapénémase de type OXA-48 ont été rapportées en Europe et au Moyen-Orient<sup>(21,22)</sup>. Ces souches ont aussi été identifiées au Canada<sup>(11)</sup>. Enfin, la carbapénémase de type NDM (*New Delhi metallo-beta-lactamase*) a été décrite en 2009 en Suède chez un patient d'origine indienne hospitalisé précédemment en Inde<sup>(30)</sup> et identifiée par la suite en Inde<sup>(10)</sup>, au Pakistan<sup>(10)</sup>, en Angleterre<sup>(14)</sup>, aux États-Unis<sup>(4)</sup> et au Canada<sup>(13,18,26)</sup>.

Dans le cadre de l'émergence de ces nouvelles résistances, une surveillance prospective de la résistance aux carbapénèmes chez les entérobactéries a été instaurée en août 2010. Les objectifs étaient d'évaluer l'ampleur du problème au Québec et de proposer une approche diagnostique efficace pour la détection des souches résistantes aux carbapénèmes.

Dans ce rapport, nous présentons d'abord un court résumé des mécanismes de résistance, ensuite les résultats de la surveillance provinciale pour la période d'octobre 2011 à décembre 2012 ainsi que l'évaluation du nouvel algorithme de surveillance qui a été introduit en juillet 2012.



## 1 MÉCANISMES DE RÉSISTANCE

Chez les entérobactéries, la résistance aux carbapénèmes est due essentiellement à des mécanismes impliquant la production de  $\beta$ -lactamases, soient :

- la production de carbapénémase;
- la production d'une  $\beta$ -lactamase de type AmpC combinée à une diminution de l'expression de certaines protéines transmembranaires (porines);
- la production d'une  $\beta$ -lactamase à spectre étendu (BLSE) combinée à une diminution de l'expression de certaines protéines transmembranaires.

Le tableau 1 présente la classification des carbapénémases et leurs caractéristiques particulières. Ce tableau permet de mieux comprendre et d'interpréter les résultats phénotypiques des antibiogrammes (profils hydrolytiques) et les résultats des tests d'inhibition qui peuvent être utilisés dans les laboratoires cliniques.

**Tableau 1 Substrats et profils d'inhibition des  $\beta$ -lactamases de type carbapénèmases**

$\beta$ -lactamases	Classification d'Ambler	Exemples d'enzymes	Profils hydrolytiques			Inhibiteurs
			Céphalosporines de 3 <sup>e</sup> , 4 <sup>e</sup> génération et céphamycines (céfoxitine / céfotétan)	Aztréoname	Carbapénèmes	
<b>Carbapénèmases</b>	A	NMC	+	+	+	Acide clavulanique (KPC) Acide boronique (KPC)
		IMI	+	+	+	
		SME	+/-	+	+	
		KPC	+	+	+	
		GES	+	-	+/-	
<b>Métallo-<math>\beta</math>-lactamases</b>	B	NDM	+	-	+	EDTA Acide dipicolinique
		IMP	+	-	+	
		VIM	+	-	+	
		GIM	+	-	+	
		SPM	+	-	+	
<b>Oxacillinases de type carbapénèmases</b>	D	OXA-23 OXA-24 OXA-48 OXA-58	+/-	-	+/-	Acide clavulanique +/-

Adapté de Queenan et Bush, 2007.



## 2 DÉTECTION PHÉNOTYPIQUE DES CARBAPÉNÉMASES

La détection phénotypique des différentes carbapénémases est basée sur leur capacité ou non à hydrolyser des substrats particuliers ainsi que sur leurs profils d'inhibition en présence de certains composés. Plusieurs tests phénotypiques sont disponibles commercialement, mais leur efficacité peut être limitée par la fréquente cohabitation de plusieurs  $\beta$ -lactamases différentes au sein d'une même souche bactérienne. Seule l'utilisation de tests moléculaires permet de confirmer l'interprétation des tests phénotypiques et d'identifier clairement le(s) gène(s) impliqué(s) dans le mécanisme de résistance<sup>(20)</sup>.

### 2.1 DÉTECTION DES CARBAPÉNÉMASES

L'analyse de l'antibiogramme est généralement la première étape dans la détection des carbapénémases. La non-sensibilité à l'ertapénème est un indicateur très fiable dû à sa grande sensibilité, mais elle est peu spécifique. Elle doit être couplée à la non-sensibilité à une autre carbapénème (ex. : méropénème) pour augmenter la spécificité. De plus, la résistance à une carbapénème n'implique pas automatiquement la présence d'une carbapénémase; des tests supplémentaires doivent être entrepris pour identifier le mécanisme de résistance.

### 2.2 DISTINCTION ENTRE LES CARBAPÉNÉMASES ET LES AUTRES MÉCANISMES

La détection des gènes de résistance par biologie moléculaire s'avère le seul outil permettant une identification précise des carbapénémases. La mise en évidence de souches productrices de carbapénémases de classes A et D peut être réalisée par le test de Hodge modifié. Ce test phénotypique consiste à placer la souche clinique en présence d'un disque de méropénème et/ou d'ertapénème sur une gélose où est ensemencée une souche sensible aux carbapénèmes. La présence d'une distorsion de la zone d'inhibition autour du disque d'antibiotique au contact de la souche testée est interprétée comme un résultat positif<sup>(7)</sup>. Toutefois, ce test peut engendrer des résultats faussement positifs chez les souches possédant une AmpC surexprimée. D'autre part, les carbapénémases de classe B peuvent ne pas être détectées par ce test<sup>(24)</sup>. Par contre, on peut utiliser différents inhibiteurs pour différencier les carbapénémases.

#### Classe A

Les carbapénémases de classe A sont habituellement inhibées par l'acide boronique et l'acide clavulanique.

#### Classe B

Les métallo- $\beta$ -lactamases (MBL) nécessitent des ions  $Zn^{2+}$  pour leur activité enzymatique. L'EDTA et l'acide dipicolinique sont des chélateurs des ions de zinc et donc des inhibiteurs de ces enzymes. La propriété d'inhibition des enzymes de classe B par l'EDTA est mise à profit dans le E-test MBL qui contient un gradient de carbapénème (imipénème ou méropénème) avec et sans EDTA. Phénotypiquement, les MBL confèrent la résistance à diverses  $\beta$ -lactamines telles les pénicillines, les céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération, les céphamycines et les carbapénèmes. Seul l'aztréoname est généralement épargné.

Toutefois, la présence d'autres  $\beta$ -lactamases chez les souches productrices de MBL peut conduire à une résistance à l'aztréoname.

### **Classe D**

Les carbapénèmases de classe D ne sont habituellement pas inhibées par l'EDTA, l'acide dipicolinique ou l'acide boronique.

Finalement, les souches productrices d'AmpC ou de BLSE peuvent produire une résistance aux carbapénèmes si elles sont couplées à un changement dans la perméabilité membranaire ou à un mécanisme d'efflux. Les souches AmpC ne seront pas inhibées par l'acide clavulanique contrairement aux souches productrices de carbapénèmases de classe A et elles sont généralement sensibles aux céphalosporines de 4<sup>e</sup> génération (céfépime).

### **3 OBJECTIFS**

Les objectifs du programme de surveillance des entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (ERC) sont de :

- documenter la présence des ERC au Québec;
- préciser les mécanismes de résistance aux carbapénèmes chez les souches résistantes;
- établir les profils de sensibilité aux antibiotiques des souches productrices de carbapénèmases afin de soutenir la pratique clinique;
- déterminer les relations génétiques entre les souches d'entérobactéries de type KPC;
- évaluer le nouvel algorithme de détection phénotypique de la résistance aux carbapénèmes à la lumière de l'analyse des résultats obtenus suite à son implantation.



## 4 MÉTHODE

### 4.1 MISE EN PLACE DU PROGRAMME

Le 12 août 2010, le LSPQ a informé tous les laboratoires de microbiologie du Québec de la mise en place d'un programme de surveillance des ERC afin d'en suivre l'émergence.

Le 11 juillet 2012, le LSPQ a informé tous les laboratoires de microbiologie du Québec du changement d'algorithme pour la surveillance des ERC. Ce nouvel algorithme est illustré à l'annexe 1.

### 4.2 CRITÈRES DE SÉLECTION DES SOUCHES

Jusqu'au 11 juillet 2012, les critères suivants (tableau 2) ont été utilisés pour la sélection des souches du programme de surveillance des ERC.

**Tableau 2 Critères de soumission des souches d'entérobactéries dans le cadre du programme de surveillance des ERC jusqu'au 11 juillet 2012**

	CMI (mg/L)	Diffusion en disque (mm)
Ertapénème	≥ 0,5	≤ 22
Imipénème	≥ 2	≤ 22
Méropénème	≥ 2	≤ 22

Les critères de sélection ont été définis en s'appuyant sur le document du CLSI publié en juin 2010 (CLSI M100\_S20-U). Les souches d'entérobactéries répondant à l'un ou plusieurs de ces critères devaient être acheminées au LSPQ. Les laboratoires utilisant un VITEK 2 devaient envoyer les souches ayant une CMI > 0,5 mg/L pour l'ertapénème puisque la concentration minimale testée avec cet automate est de 0,5 mg/L.

Il est bien établi dans la littérature que les souches de *Proteus* spp., *Providencia* spp. et *Morganella* spp. peuvent présenter des concentrations minimales inhibitrices (CMI) élevées à l'imipénème par un mécanisme autre que la production d'une carbapénémase, soit une altération des protéines liant les pénicillines (PLP)<sup>(15)</sup>. Pour ces espèces, les résultats obtenus avec l'ertapénème ou le méropénème sont plus fiables pour la détection des carbapénémases. Ainsi, pour ces 3 genres, seules les souches intermédiaires ou résistantes à l'ertapénème et/ou au méropénème selon les critères du CLSI 2011<sup>(6)</sup> ont été retenues.

Depuis le 11 juillet 2012, les critères pour la sélection des souches du programme de surveillance des ERC ont été modifiés selon l'algorithme de l'annexe 1.

### 4.3 ANALYSES DE LABORATOIRE

#### 4.3.1 Sensibilité aux antibiotiques

La sensibilité aux antibiotiques a été déterminée par la méthode de microdilution en bouillon recommandée par le CLSI<sup>(5,7)</sup> pour tous les antibiotiques sauf l'aztréoname, la céfoxitine et la tigécycline. Pour ces 3 composés, les CMI ont été déterminées par une méthode de diffusion en gradient (E-test) en suivant les recommandations du fabricant. Les antibiotiques suivants (concentrations testées) ont été étudiés : amikacine (0,12 à 128 mg/L), aztréoname (0,016 à 256 mg/L), céfépime (0,06 à 64 mg/L), céfotaxime (0,03 à 32 mg/L), céfoxitine (0,016 à 256 mg/L), ceftazidime (0,06 à 64 mg/L), ciprofloxacine (0,06 à 64 mg/L), colistine (0,06 à 64 mg/L), ertapénème (0,03 à 32 mg/L), gentamicine (0,06 à 64 mg/L), imipénème (0,03 à 32 mg/L), méropénème (0,03 à 32 mg/L), pipéracilline (0,12 à 128 mg/L), pipéracilline-tazobactam (0,25/4 à 256/4 mg/L), tigécycline (0,016 à 256 mg/L) et tobramycine (0,06 à 64 mg/L). Les résultats des CMI ont été interprétés selon les critères du CLSI 2012 pour tous les antibiotiques lorsque disponibles. Pour la colistine, les critères de l'EUCAST ([http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints), janvier 2012) ont été utilisés ( $S \leq 2$  mg/L et  $R \geq 4$  mg/L). Pour la tigécycline, les critères ( $S \leq 2$  mg/L,  $I = 4$  mg/L,  $R \geq 8$  mg/L) fournis par le fabricant du produit ont été utilisés (monographie du E-test, version 2009-09, BioMérieux).

#### 4.3.2 Détection phénotypique de la résistance

La recherche de BLSE a été effectuée par l'utilisation des disques de céfotaxime et de ceftazidime combinés ou non à l'acide clavulanique tel que recommandé par le CLSI<sup>(7)</sup>. La recherche d'AmpC a été réalisée par le E-test AmpC (gradient de céfotétan et de céfotétan combiné à la cloxacilline). La recherche de carbapénémases a été réalisée par le test de Hodge modifié<sup>(7)</sup> et la détection de métallob- $\beta$ -lactamases par le E-test MBL (gradient d'imipénème et d'imipénème combiné à l'EDTA).

#### 4.3.3 Détection génotypique de la résistance

Lorsqu'indiqué, c'est-à-dire en présence d'une souche résistante ou intermédiaire à la céfoxitine et positive ou indéterminée au E-test AmpC et qui n'est pas connue pour posséder une AmpC chromosomique, la recherche d'AmpC plasmidique a été réalisée par un test d'amplification d'acides nucléiques (TAAN)<sup>(19)</sup>. Trois familles d'enzymes ont été testées soit CIT, DHA et FOX en raison de leur prédominance. Les amorces CIT permettent l'amplification des gènes des  $\beta$ -lactamases LAT-1 à LAT-4, CMY-2 à CMY-7 et BIL-1, les amorces DHA amplifient les gènes des  $\beta$ -lactamases DHA-1 et DHA-2 et les amorces FOX amplifient les gènes des  $\beta$ -lactamases FOX-1 à FOX-5b.

En présence d'un test de Hodge modifié positif ou non franchement négatif, la recherche du gène *bla<sub>KPC</sub>* codant pour une carbapénémase a été effectuée par TAAN<sup>(23)</sup>. Au besoin, la recherche d'autres gènes codant pour des carbapénémases (*bla<sub>NDM</sub>*, *VIM*, *IMP*, *GES*, *OXA-48*, *NMC*, *SME*) a été réalisée avec la collaboration du Laboratoire national de microbiologie de l'Agence de la santé publique du Canada.

#### 4.3.4 Caractérisation moléculaire par EGCP

La caractérisation moléculaire des souches de type KPC a été effectuée par la technique d'électrophorèse sur gel en champ pulsé (EGCP). Bien que l'EGCP ne faisait pas partie du devis initial du programme de surveillance, elle a été réalisée dans le cadre de l'investigation d'éclosions déclarées dans 2 centres hospitaliers de Montréal. De plus, d'un point de vue épidémiologique, il s'avérait intéressant d'identifier la variété des souches de type KPC en circulation au Québec.

La nomenclature pour la désignation des génotypes suit les règles suivantes : chaque lettre représente un profil différent et une lettre accompagnée d'un chiffre représente le nombre de différences entre 2 profils reliés. Par exemple, le pulsovar A1 possède une différence avec le pulsovar A. Le pulsovar A1-a possède une différence avec le pulsovar A, mais cette différence n'est pas la même que celle du pulsovar A1. Selon les critères de Tenover, les souches ayant de 1 à 3 différences sont considérées comme probablement reliées tandis que les souches avec 4 à 6 différences sont considérées comme possiblement reliées. Les souches ayant 7 différences et plus sont considérées comme non reliées<sup>(25)</sup>. Le coefficient Dice a été utilisé pour mesurer la similarité entre les profils. Les paramètres de tolérance et d'optimisation ont été fixés à 1 %. La construction des dendrogrammes était basée sur la méthode *unweighted pair group method with arithmetic mean* (UPGMA) en utilisant le logiciel BioNumerics.





## 5 RÉSULTATS DE LA SURVEILLANCE ET DISCUSSION

### 5.1 SOUCHES REÇUES DANS LE CADRE DU PROGRAMME DE SURVEILLANCE

Du 9 octobre 2011 au 31 décembre 2012, 486 souches ont été reçues dans le cadre du programme (tableau 3). Au total, 115 (23,7 %) souches ont été exclues puisqu'elles ne rencontraient pas les critères d'inclusion. Des 371 souches admissibles, 36 ont été retranchées puisqu'elles représentaient des doublons. L'analyse détaillée a donc été réalisée sur 335 souches d'entérobactéries répondant aux critères du programme de surveillance.

**Tableau 3 Souches reçues et analysées dans le cadre de la surveillance des ERC**

Souches	Nombre	%
Nombre de souches reçues	486	100
Nombre de souches exclues	115	23,7
39 souches non qualifiées pour la surveillance (selon l'antibiogramme des laboratoires hospitaliers)		
56 souches non retenues pour la surveillance (selon l'antibiogramme effectué au LSPQ par la méthode de référence)		
1 souche dont la croissance était insuffisante pour réaliser les analyses		
14 souches autres qu'une entérobactérie <i>Stenotrophomonas</i> spp. (2) <i>Acinetobacter</i> spp. (4) <i>Pseudomonas</i> spp. (3) Autres (5)		
5 souches d'entérobactéries non admissibles (résistance à l'imipénème seulement) <i>Morganella</i> spp. (2) <i>Proteus</i> spp. (3)		
Doublons	36	7,4
Souches retenues (1 souche différente/patient)	335	68,9

Les 335 souches retenues provenaient de 38 des 88 laboratoires hospitaliers du Québec : 26 centres ont fait parvenir entre 1 et 5 souches, 3 centres entre 6 et 10 souches, 6 centres entre 11 et 20 souches, 2 centres entre 30 et 50 souches et 1 centre près de 110 souches. Parmi les 335 souches analysées, la majorité (93 %) appartenait aux 6 espèces suivantes : *Enterobacter cloacae* (152 souches, 45,4 %), *Klebsiella pneumoniae* (61 souches, 18,2 %), *Escherichia coli* (43 souches, 12,8 %), *Serratia marcescens* (24 souches, 7,2 %), *Citrobacter freundii* (17 souches, 5,1 %) et *E. aerogenes* (16 souches, 4,8 %). Les 22 autres souches appartenait à 10 espèces différentes (6,6 %).

## 5.2 DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES

Les 335 souches ont été isolées chez 301 patients ce qui signifie que pour un même patient, plusieurs souches de profils différents ont pu être analysées. Pour 25 patients (8,3 %), 2 souches différentes ou plus ont été soumises.

Les figures 1 et 2 présentent, respectivement, les données selon l'âge et le sexe des patients ainsi que la répartition des souches analysées par région sociosanitaire (RSS) et illustrent également la distribution des souches de type KPC identifiées.

Cent cinquante et une souches (45,1 %) ont été isolées chez des femmes et 184 (54,9 %) chez des hommes. L'âge moyen était de 66 ans (écart : < 1 à 100 ans) et l'âge médian de 71 ans. Les souches de type KPC ont toutes été isolées chez des patients de plus de 20 ans. La majorité des souches est retrouvée chez des patients âgés entre 60 et 89 ans; la majorité des souches KPC (71,4 %) a été retrouvée dans ce groupe d'âge.

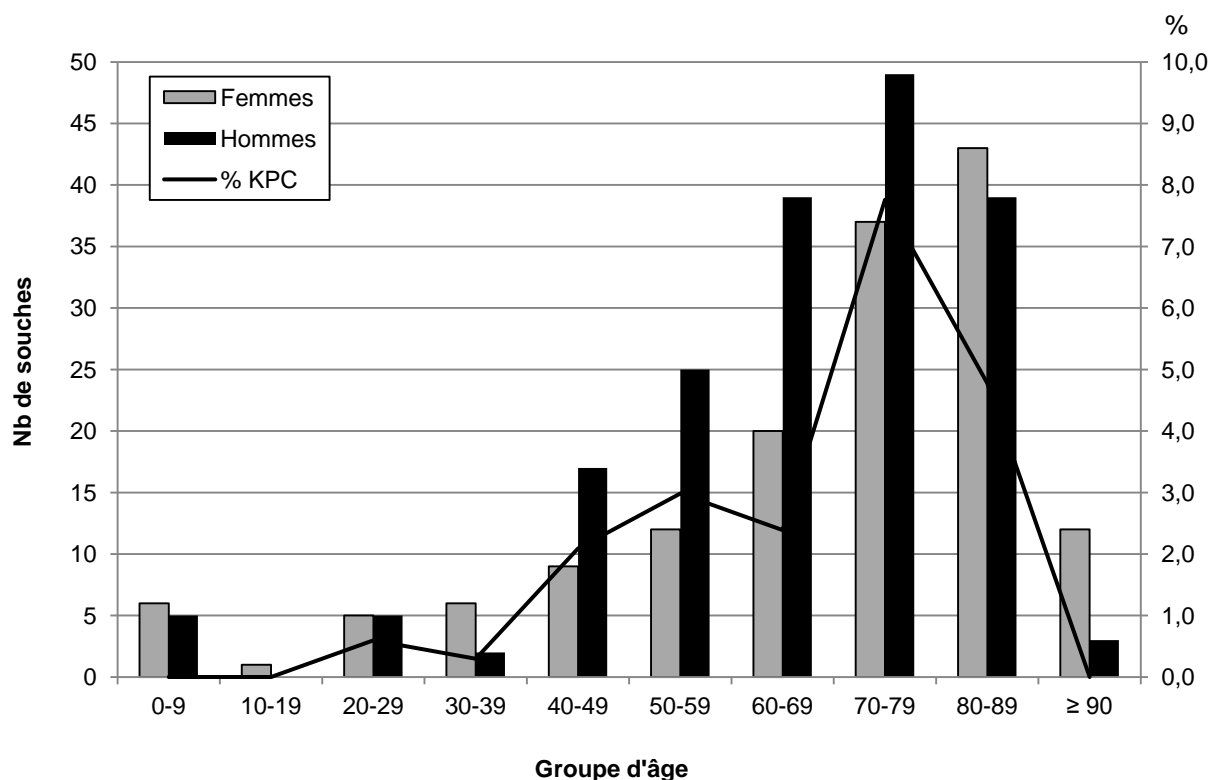
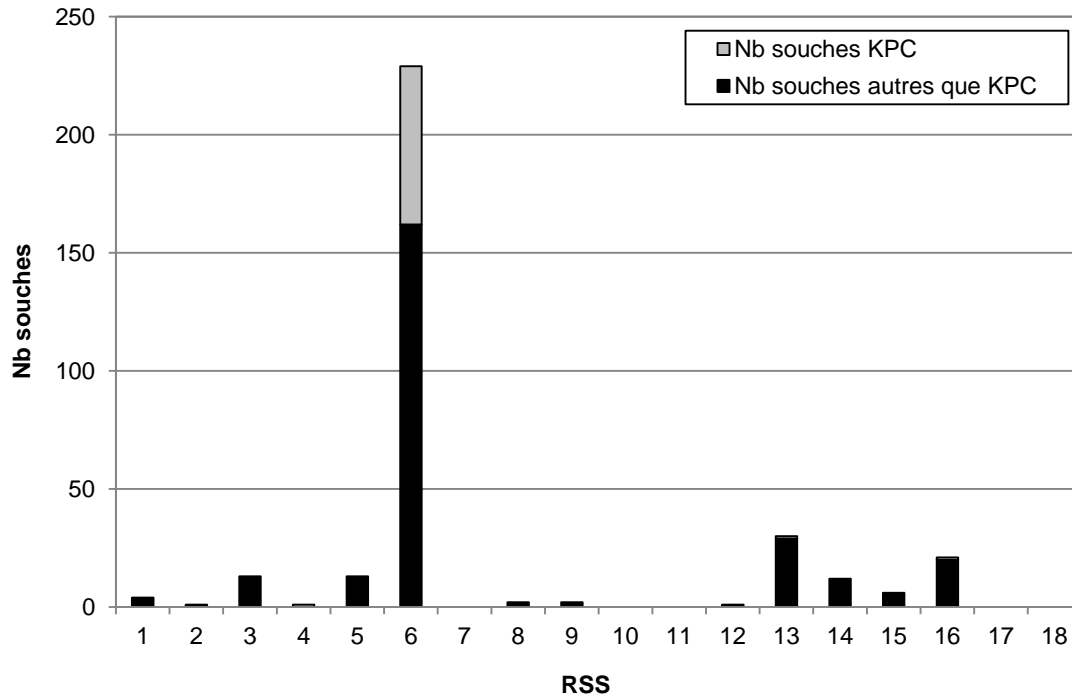


Figure 1 Distribution des souches analysées selon l'âge et le sexe des patients

La figure 2 illustre le nombre de souches acheminées au LSPQ durant la période étudiée selon les RSS des centres hospitaliers ainsi que le nombre de souches de type KPC. Les hôpitaux des RSS 06 (229 souches), 13 (30 souches) et 16 (21 souches) ont acheminé 84 % des spécimens.

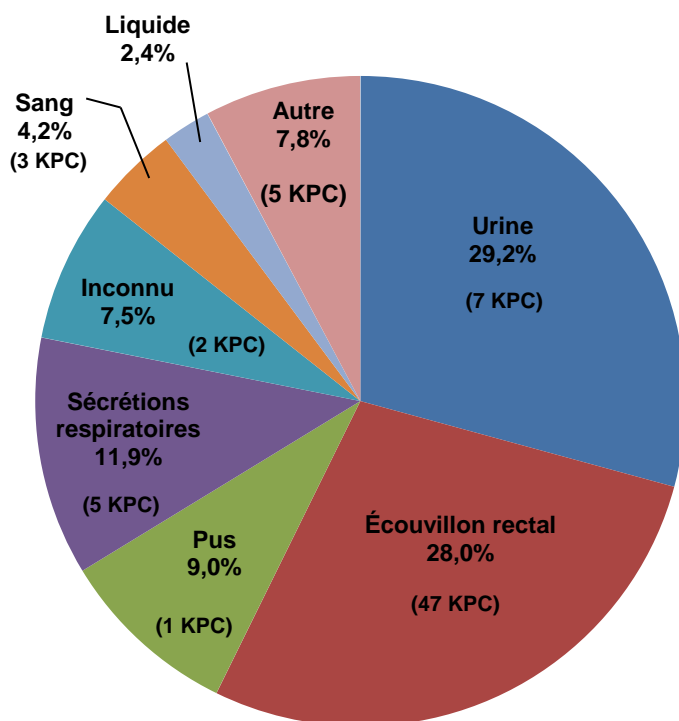


**Figure 2 Répartition du nombre de souches analysées et du nombre de souches KPC en fonction de la RSS d'appartenance des centres hospitaliers**

Légende :

RSS 01 : Bas-St-Laurent; RSS 02 : Saguenay–Lac-St-Jean; RSS 03 : Capitale-Nationale; RSS 04 : Mauricie et Centre-du-Québec; RSS 05 : Estrie; RSS 06 : Montréal; RSS 07 : Outaouais; RSS 08 : Abitibi-Témiscamingue; RSS 09 : Côte-Nord; RSS 10 : Nord-du-Québec; RSS 11 : Gaspésie–Îles-de-la-Madeleine; RSS 12 : Chaudière-Appalaches; RSS 13 : Laval; RSS 14 : Lanaudière; RSS 15 : Laurentides; RSS 16 : Montérégie; RSS 17 : Nunavik; RSS 18 : Terres-Cries-de-la-Baie-James.

La figure 3 présente la répartition des souches analysées selon le site d'isolement. Elles provenaient de spécimens d'urine (98 souches), d'écouvillonnage rectal (94 souches), de sécrétions respiratoires (40 souches), de pus (30 souches), du sang (14 souches) et de liquides stériles (8 souches). Vingt-six souches (7,8 %), ont été isolées de divers autres sites. Pour 25 souches, le site de prélèvement n'était pas spécifié.



**Figure 3** Distribution des sites d'isolement des souches analysées (n = 335)

### 5.3 MÉCANISMES DE RÉSISTANCE

Le tableau 4 résume les différents mécanismes de résistance aux carbapénèmes identifiés. Parmi les 335 souches analysées, 70 souches de type KPC ont été identifiées (20,9 %). Les informations détaillées concernant ces souches sont présentées à la section 5.3.1. Trois autres gènes correspondant à une carbapénémase (NDM, OXA-48 et SME) ont été identifiés chez 13 souches (section 5.3.2). La résistance aux carbapénèmes était due à un mécanisme autre que la production de carbapénémase chez 75 % des souches (section 5.3.3).

**Tableau 4 Mécanismes de résistance des souches analysées (n = 335)**

Mécanismes de résistance aux carbapénèmes	Nb
<b>Carbapénémases</b>	<b>83</b>
<b>KPC</b>	<b>70</b>
<i>K. pneumoniae</i>	27
<i>E. cloacae</i>	18
<i>S. marcescens</i>	6
<i>E. coli</i>	6
<i>K. oxytoca</i>	5
<i>C. freundii</i>	3
<i>C. koseri</i>	3
<i>C. youngae</i>	1
<i>Kluyvera ascorbata</i>	1
<b>NDM</b>	<b>2</b>
<i>K. pneumoniae</i>	2
<b>OXA-48</b>	<b>4</b>
<i>K. pneumoniae</i>	2
<i>E. coli</i>	2
<b>SME</b>	<b>7</b>
<i>S. marcescens</i>	7
<b>Autres mécanismes de résistance</b>	<b>252</b>
<i>E. cloacae</i>	134
<i>E. coli</i>	35
<i>K. pneumoniae</i>	30
<i>E. aerogenes</i>	16
<i>C. freundii</i>	14
<i>S. marcescens</i>	11
<i>E. asburiae</i>	2
<i>Hafnia alvei</i>	2
<i>K. oxytoca</i>	2
<i>P. mirabilis</i>	2
<i>C. youngae</i>	1
<i>M. morgani</i>	1
<i>S. liquefaciens</i>	1
<i>Enterobacter</i> sp.	1

### 5.3.1 Souches résistantes aux carbapénèmes par la production de carbapénémases de type KPC

Le gène *bla<sub>KPC</sub>* a été retrouvé chez 70 souches (20,9 %), principalement chez *K. pneumoniae* (27 souches, 38,6 %) (tableau 5). Les souches de type KPC ont été isolées à partir d'écouvillonnages rectaux (47 souches, 67,1 %) réalisés dans le cadre d'un dépistage, d'urines (7 souches, 10,0 %), de sécrétions respiratoires (5 souches, 7,1 %), d'hémocultures

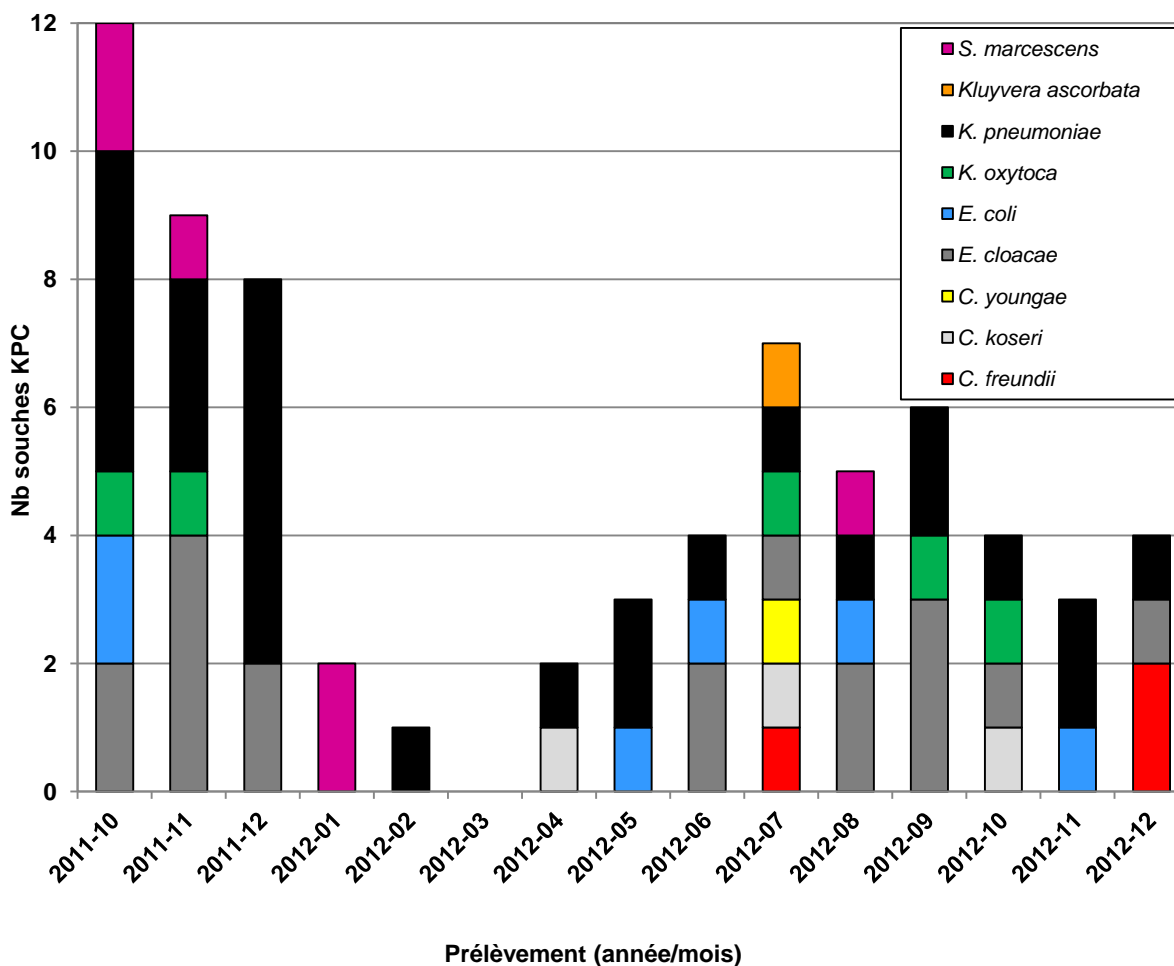
(3 souches, 4,3 %), de pus (1 souche, 1,4 %) et d'autres sites (5 souches, 7,1 %). Pour 2 souches (2,9 %), l'origine du prélèvement n'était pas spécifiée.

Les souches KPC ont été reçues de 8 centres hospitaliers : 5 situés à Montréal (RSS 06, 67 souches), 1 à Laval (RSS 13, 1 souche), 1 dans la Mauricie (RSS 04, 1 souche) et 1 en Montérégie (RSS 16, 1 souche). La distribution des souches KPC dans le temps est présentée dans la figure 4.

**Tableau 5 Détails relatifs aux souches KPC analysées dans le cadre de la surveillance des ERC**

Souches	Nb souches KPC	Spécimens de dépistage*	Spécimens cliniques	RSS (Nb d'hôpitaux)
<i>K. pneumoniae</i>	27	18	9	04 (1), 06 (4) et 16 (1)
<i>E. cloacae</i>	18	12	6	06 (4)
<i>E. coli</i>	6	4	2	03 (3) et 13 (1)
<i>S. marcescens</i>	6	4	2	06 (1)
<i>K. oxytoca</i>	5	5	0	06 (1)
<i>C. freundii</i>	3	1	2	06 (2)
<i>C. koseri</i>	3	3	0	06 (1)
<i>C. youngae</i>	1	1	0	06 (1)
<i>K. ascorbata</i>	1	1	0	06 (1)
<b>TOTAL</b>	<b>70</b>	<b>49</b>	<b>21</b>	

\* Incluant 2 souches dont l'origine de prélèvement était non spécifiée.



**Figure 4** Distribution des 70 souches KPC d'octobre 2011 à décembre 2012

### 5.3.1.1 Profils de sensibilité aux antibiotiques des souches productrices de carbapénémases de type KPC

L'analyse des profils de sensibilité aux antibiotiques a été effectuée sur les 70 souches de type KPC (tableau 6). Toutes les souches testées étaient résistantes à l'ertapénème, 97 % étaient résistantes à l'imipénème et 93 % résistantes au méropénème. Presque toutes les souches analysées (96 %) étaient résistantes à l'aztréoname et, en excluant les souches de *S. marcescens*, 28 % étaient résistantes à la colistine. La moitié des souches se sont avérées résistantes à la ciprofloxacine. La majorité (83 %) des souches s'est avérée sensible à la tigécycline. La sensibilité des souches aux aminosides était variable et dépendait de la molécule testée, mais les souches étaient généralement plus sensibles à l'amikacine qu'à la gentamicine et à la tobramycine.

**Tableau 6 Profils de sensibilité aux antibiotiques des souches KPC (n = 70)**

Antibiotiques	Profils de sensibilité (%)			CMI <sub>50</sub> (mg/L)	CMI <sub>90</sub> (mg/L)	Écart (mg/L)
	S*	I*	R*			
Céfoxitine	13	14	73	64	≥ 256	2 - ≥ 256
Céfotaxime	0	0	100	> 32	> 32	8 - > 32
Ceftazidime	1	0	99	> 64	> 64	4 - > 64
Céfépime	6	11	83	> 64	> 64	2 - > 64
Ertapénème	0	0	100	32	> 32	4 - > 32
Imipénème	0	3	97	16	> 32	2 - > 32
Méropénème	4	3	93	16	> 32	1 - > 32
Ciprofloxacine	41	9	50	2	> 64	≤ 0,06 - > 64
Tigécycline	83	14	3	1	4	0,12 - 8
Aztréoname	3	1	96	≥ 256	≥ 256	2 - ≥ 256
Colistine <sup>†</sup>	72	-----	28	2	4	1 - > 64
Amikacine	80	17	3	4	32	0,5 - > 128
Gentamicine	49	13	38	8	32	0,25 - > 64
Tobramycine	29	1	70	16	64	0,5 - > 64

\* S : sensible; I : intermédiaire; R : résistant.

<sup>†</sup> Les souches de *S. marcescens* (n = 6) ont été retirées du calcul puisque ces souches sont intrinsèquement résistantes.

### 5.3.1.2 Profils de sensibilité aux carbapénèmes

Les figures 5 à 7 illustrent la distribution des CMI pour l'ertapénème, l'imipénème et le méropénème chez les souches de type KPC. Les critères du CLSI 2012<sup>(6)</sup> ont été utilisés pour déterminer les différentes catégories (sensible, intermédiaire ou résistant). Afin d'éliminer la surestimation attribuable à l'identification d'un même clone, une seule souche représentative par profil d'EGCP a été sélectionnée. Les données sont ainsi présentées pour 45 souches représentants des profils uniques.

Parmi les 45 souches de type KPC analysées, 91 % étaient résistantes aux 3 carbapénèmes testés. Des CMI relativement basses pour les carbapénèmes ont été notées chez certaines souches de *C. koseri* (n = 1) et d'*E. coli* (n = 3). Une souche de *C. koseri* et une souche d'*E. coli* résistantes à l'ertapénème (4 mg/L) et à l'imipénème (4 mg/L) se sont avérées sensibles au méropénème (1 mg/L). Une souche d'*E. coli* résistante à l'ertapénème (4 mg/L) démontrait une sensibilité intermédiaire à l'imipénème (2 mg/L) et était sensible au méropénème (1 mg/L). Une souche d'*E. coli* résistante à l'ertapénème (8 mg/L) était de sensibilité intermédiaire à l'imipénème (2 mg/L) et au méropénème (2 mg/L). Généralement,



les souches de *K. pneumoniae* et de *S. marcescens* avaient des CMI aux carbapénèmes plus élevées comparativement aux souches d'autres espèces analysées.

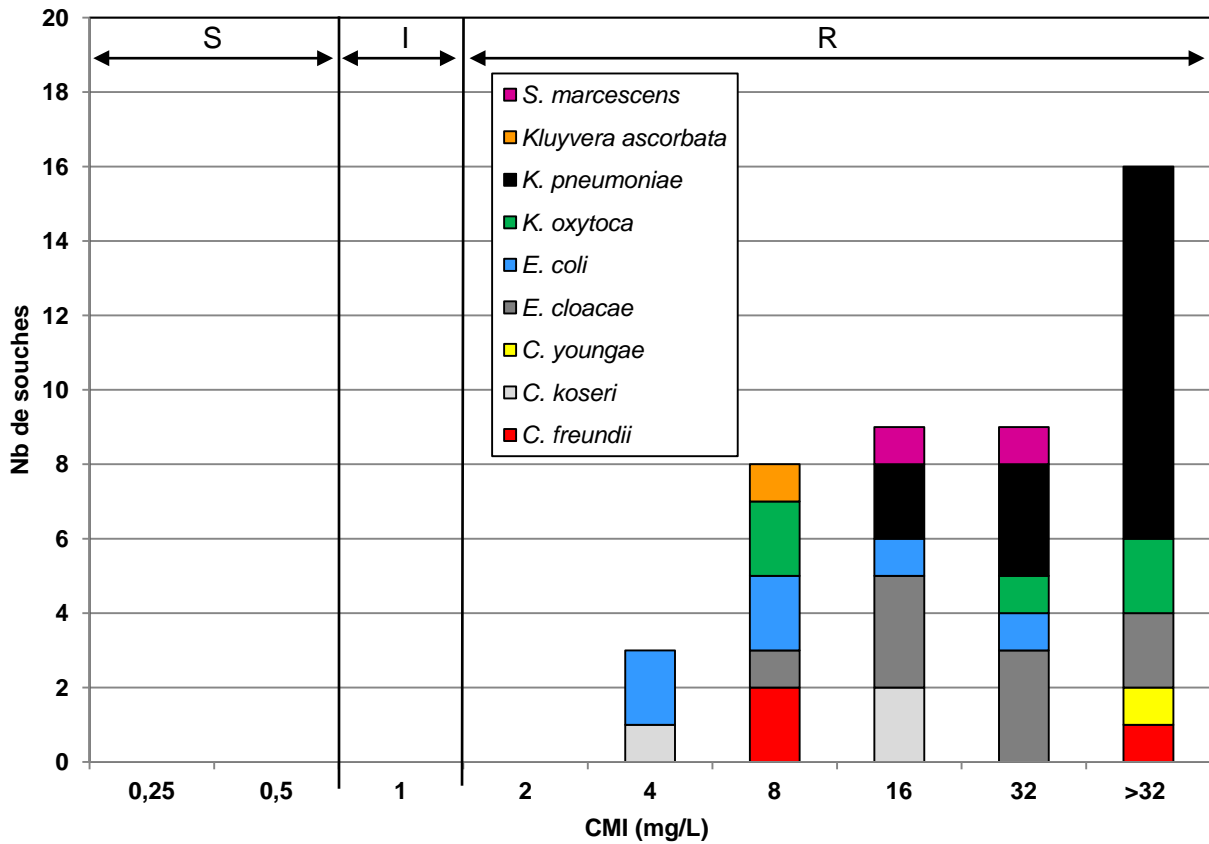


Figure 5 Distribution des CMI à l'ertapénème chez les souches KPC (n = 45)

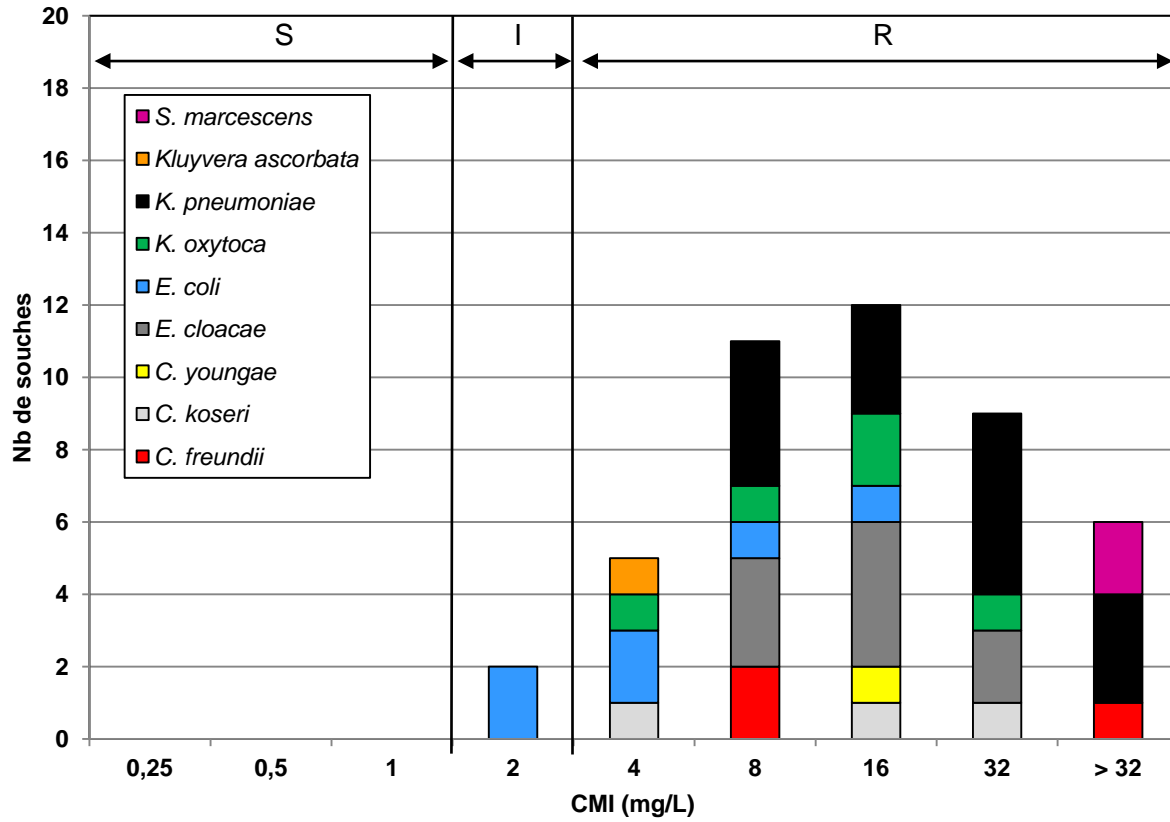
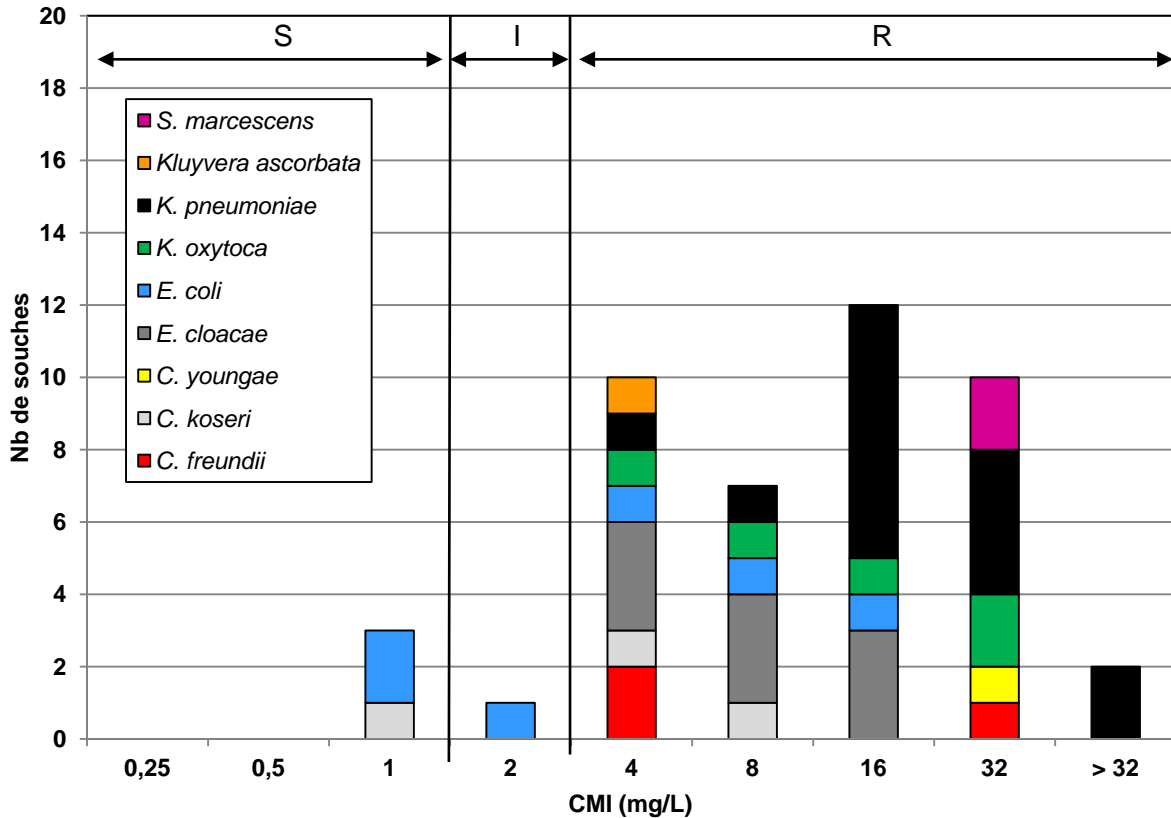


Figure 6 Distribution des CMI à l'imipénème chez les souches KPC (n = 45)



**Figure 7** Distribution des CMI au méropénème chez les souches KPC (n = 45)

### 5.3.1.3 Analyse des profils moléculaires des souches KPC par EGCP

Le tableau 7 présente les profils d'EGCP retrouvés chez les souches KPC. Deux éclosions ont été répertoriées en 2010-2011 : *K. pneumoniae* de pulsovar A et profils reliés dans un centre (34 souches en 2010-2011 et 8 en 2011-2012) et *S. marcescens* de pulsovar A et profils reliés dans un autre centre (7 souches en 2010-2011 et 5 en 2011-2012). Quatre agrégats sont également à signaler dans un même centre : 6 souches d'*E. cloacae* de pulsovar H et profils reliés (4 autres souches identifiées en 2010-2011), 5 souches d'*E. cloacae* de pulsovar I et profils reliés (1 autre souche identifiée en 2010-2011), 3 souches de *K. pneumoniae* de pulsovar C et profils reliés et 2 souches de *K. pneumoniae* de pulsovar O et profils reliés. Les autres souches n'ont aucune relation clonale entre elles. Cependant, cette absence de relation clonale n'exclut pas la possibilité d'un transfert du plasmide et/ou de transposon portant le gène *bla*<sub>KPC</sub> d'une souche à une autre, que ce soit de la même espèce ou non. Ceci a été démontré lors de la caractérisation d'une éclosion à *E. cloacae* KPC dans un centre de Montréal<sup>(8)</sup>. De plus, certains patients avaient plus d'une souche KPC d'espèces différentes ou de même espèce, mais avec des profils d'EGCP différents (tableau 8).

**Tableau 7 Profils d'EGCP chez les souches KPC**

Souches	Nb souches KPC	Nb profils EGCP différents*	Nb d'hôpitaux
<i>K. pneumoniae</i>	27	15	6
<i>E. cloacae</i>	18	9	4
<i>E. coli</i>	6	6	4
<i>S. marcescens</i>	6	2	1
<i>K. oxytoca</i>	5	5	1
<i>C. freundii</i>	3	3	2
<i>C. koseri</i>	3	3	1
<i>C. youngae</i>	1	1	1
<i>K. ascorbata</i>	1	1	1
<b>TOTAL</b>	<b>70</b>		

\* Incluant les profils reliés selon les critères de Tenover<sup>(25)</sup>.

**Tableau 8 Souches de type KPC isolées chez un même patient**

No. patient	Souches KPC* avec un profil d'EGCP différent				
1	<i>K. pneumoniae</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. marcescens</i>		
2	<i>K. pneumoniae</i>	<i>E. cloacae</i>			
3	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. oxytoca</i>	<i>C. koseri</i>	
4	<i>C. youngae</i>	<i>C. koseri</i>			
5	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. oxytoca</i>	<i>E. cloacae</i>		
6	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. oxytoca</i>	<i>E. coli</i>	<i>C. koseri</i>
7	<i>K. pneumoniae</i> (sang)	<i>E. cloacae</i>			
8	<i>K. pneumoniae</i> (cathéter)	<i>E. cloacae</i> (cathéter)	<i>C. freundii</i>		

\* Toutes les souches ont été isolées d'écouvillonnages rectaux (n = 21) à l'exception de 3 souches dont le site d'isolement est spécifié entre parenthèses.

### 5.3.2 Souches résistantes aux carbapénèmes par la production de carbapénémases autres que KPC

Cette surveillance a permis d'identifier 13 souches productrices de carbapénémases (4 %) autre que KPC : 2 souches de *K. pneumoniae* NDM, 4 souches OXA-48 (2 *K. pneumoniae* et 2 *E. coli*) et 7 souches de *S. marcescens* SME. Les antibiogrammes obtenus pour ces souches sont présentés au tableau 9.

**Tableau 9 Profils de sensibilité aux antibiotiques pour les 13 souches productrices de carbapénémases autres que KPC**

	<i>K. pneumoniae</i> NDM n = 2		<i>K. pneumoniae</i> OXA-48 n = 2		<i>E. coli</i> OXA-48 n = 2		<i>S. marcescens</i> SME* n = 7
Céfotaxime	R	R	S	R	R	R	S / (I)
Ceftazidime	R	R	S	R	S	S	S
Céfépime	R	R	S	R	S	S	S
Céfoxitine	R	R	S	R	S	S	R / (S)
Ertapénème	R	R	I	R	R	R	R
Imipénème	R	R	S	R	R	R	R
Méropénème	R	R	S	R	S	I	R
Ciprofloxacine	R	R	S	R	S	S	S
Tigécycline	S	I	S	S	S	S	S / I
Aztréoname	R	S	S	R	S	I	S / R
Colistine	S	S	R	S	S	R	R <sup>†</sup>
Amikacine	R	R	S	S	S	S	S
Gentamicine	R	R	S	R	S	R	S
Tobramycine	R	R	R	R	S	R	S / (I)

Lorsque plus d'un profil est possible, les données sont séparées par une barre oblique.

\* Profil minoritaire indiqué entre parenthèses.

† Résistance intrinsèque chez *S. marcescens*.

Deux souches de *K. pneumoniae* isolées de 2 centres hospitaliers différents (région de Montréal et de Québec) ont été confirmées porteuses du gène *bla*<sub>NDM</sub>. Ces souches productrices de métallo-β-lactamase ont donné un résultat indéterminé au E-test MBL (< 4/< 1 mg/L) et ont été trouvées faiblement positives au test de Hodge modifié avec l'ertapénème et négatives avec le méropénème.

Une des souches a été isolée en septembre 2012 lors d'un dépistage rectal chez un bébé en provenance de l'Inde. La souche était résistante à tous les antibiotiques testés à l'exception de la colistine (2 mg/L) et de la tigécycline (2 mg/L). Les gènes *bla*<sub>SHV</sub> et *bla*<sub>CTX-M</sub> ont également été retrouvés chez cette souche.

L'autre souche, isolée en décembre 2012 des expectorations d'un patient, était résistante à tous les antibiotiques testés à l'exception de la colistine (2 mg/L) et de l'aztréoname (0,12 mg/L). Elle était par ailleurs intermédiaire à la tigécycline (4 mg/L). Le gène *bla<sub>SHV</sub>* a également été retrouvé chez cette souche.

Le gène *bla<sub>OXA-48</sub>* codant pour une carbapénémase de classe D, a été identifié chez 4 souches (2 *K. pneumoniae* et 2 *E. coli*) isolées de 3 centres hospitaliers différents (région métropolitaine et sa périphérie). Deux souches ont été isolées de prélèvements urinaires, une lors d'un prélèvement rectal et l'autre d'un pus d'orteil. Un résultat positif au test de Hodge modifié a été obtenu pour ces souches tant avec l'ertapénème que le méropénème. L'origine des patients était connue pour 2 des 4 souches; ces patients étaient originaires du bassin méditerranéen. La présence de souches d'entérobactéries productrices de l'enzyme OXA-48 est rapportée dans les hôpitaux de plusieurs pays du pourtour méditerranéen (Turquie, Liban, Tunisie, Égypte, Israël), mais également en Europe, en Inde ainsi qu'en Afrique<sup>(16)</sup>. L'émergence de ce gène a été décrite au Canada<sup>(11)</sup>. Le profil de résistance aux antibiotiques pour les souches OXA-48 est variable d'une souche à l'autre tel que présenté au tableau 9.

Le gène *bla<sub>SME</sub>*, codant pour une carbapénémase de classe A, a été retrouvé chez 7 souches de *S. marcescens* (urine n = 4, expectorations n = 2, pus de pied n = 1) en provenance de 7 centres hospitaliers distincts de régions diverses. Le test de Hodge modifié était majoritairement positif pour ces souches avec l'ertapénème (positif : 5 souches, faiblement positif : 1 souche, négatif : 1 souche) tandis que variable lorsque testé avec le méropénème (positif : 3 souches, faiblement positif : 1 souche, négatif : 3 souches). À ce jour, l'enzyme SME a uniquement été retrouvée chez *S. marcescens* et se situe au niveau chromosomique<sup>(2,23)</sup>. Quelques souches productrices de cette  $\beta$ -lactamase ont été retrouvées aux États-Unis ainsi qu'au Royaume-Uni<sup>(23)</sup> et maintenant au Canada<sup>(12)</sup>.

### 5.3.3 Souches résistantes aux carbapénèmes par des mécanismes autres que la production de carbapénémase

Parmi les 335 souches envoyées au LSPQ, 252 souches (75,2 %) ne produisaient pas de carbapénémase. Le tableau 10 présente les profils de sensibilité à certains antibiotiques obtenus pour ces souches. Il est à noter qu'avant la modification des critères de sélection des souches en juillet 2012 (annexe 1), le LSPQ a reçu des souches dont la CMI à l'ertapénème était 0,5 mg/L ce qui explique que plusieurs souches étaient sensibles à l'ertapénème selon les critères du CLSI M100-S22. Les critères de sélection utilisés jusqu'en juillet 2012 étaient : ertapénème  $\geq$  0,5 mg/L et/ou imipénème  $\geq$  2 mg/L et/ou méropénème  $\geq$  2 mg/L.

La majorité des souches était des *E. cloacae* (n = 134, 53,2 %). Le mécanisme de résistance présumé chez la majorité de ces souches (98,5 % [132/134]) était une surexpression d'une  $\beta$ -lactamase AmpC couplée à une modification de la perméabilité bactérienne aux carbapénèmes possiblement due à des mutations au niveau des porines. Ces souches présentaient généralement une résistance de faible niveau à l'ertapénème (CMI<sub>50</sub> = 2 mg/L) et elles étaient habituellement sensibles ou intermédiaires à la céfépime, à l'imipénème et au méropénème. Le mécanisme de résistance des 2 autres souches d'*E. cloacae* étaient :

1) surexpression d'une AmpC possiblement couplée à des mutations au niveau des porines ainsi qu'à une BLSE et 2) BLSE avec la présence possible de mutations au niveau des porines. Pour 45 souches (17,9 %), le mécanisme de résistance présumé était également la présence d'une  $\beta$ -lactamase de type AmpC chromosomique surexprimée combinée à une diminution de la perméabilité membranaire : *E. aerogenes* (n = 16), *C. freundii* (n = 11), *S. marcescens* (n = 10), *E. asburiae* (n = 2), *H. alvei* (n = 2), *C. youngae* (n = 1), *M. morgani* (n = 1), *S. liquefaciens* (n = 1), *Enterobacter* sp. (n = 1).

Pour les autres souches (73/252, 29,0 %), les mécanismes de résistance présumés sont principalement : 1) BLSE et mutations des porines conduisant à une imperméabilité membranaire (40 %), 2)  $\beta$ -lactamase de type AmpC plasmidique combinée à une diminution de la perméabilité membranaire (23 %). Il est important de spécifier que la détection des mutations au niveau des porines n'a pas été effectuée ce qui représente une limite dans notre évaluation.

**Tableau 10 Profils phénotypiques obtenus chez les ERC dont la résistance aux carbapénèmes est due à un mécanisme autre que la production de carbapénémase (n = 252)**

Souches	Nb	Test Hodge modifié en %						Ertapénème						Imipénème						Méropénème						Céfépime					
		ETP			MEM			CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>	S	I	R	CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>	S	I	R	CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>	S	I	R	CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>	S	I	R				
		+	+ f	-	+	+ f	-	mg/L	%			mg/L	%			mg/L	%			mg/L	%										
<i>C. freundii</i>	14	7,1	64,3	28,6	0,0	28,6	71,4	1	> 32	21,4	42,9	35,7	2	16	42,9	21,4	35,7	0,12	8	85,7	0,0	14,3	4	> 64	71,4	0,0	28,6				
<i>C. youngae</i>	1	0	100,0	0	0	0	100,0	> 32	> 32	0	0	100	4	4	0	0	100,0	4	4	0	0	100,0	> 64	> 64	0	0	100,0				
<i>E. aerogenes</i>	16	43,8	12,5	43,8	25,0	18,8	56,3	1	> 32	43,8	12,5	43,8	2	8	25,0	37,5	37,5	0,12	4	68,8	6,3	25,0	1	4	100,0	0	0				
<i>E. asburiae</i>	2	0	0	100,0	0	0	100,0	8	16	0	0	100,0	8	8	0	0	100,0	1	4	50,0	0	50,0	0,25	0,25	100,0	0	0				
<i>E. cloacae</i>	134	26,7	27,5	45,8	9,9	19,1	71,0	2	> 32	16,4	21,6	61,9	1	8	57,5	18,7	23,9	0,25	4	79,1	6,0	14,9	2	16	82,8	7,5	9,7				
<i>E. coli</i>	35	3,0	18,2	78,8	0,0	6,1	93,9	4	32	20,0	14,3	65,7	0,5	4	65,7	22,9	11,4	0,25	4	68,6	17,1	14,3	> 64	> 64	42,9	0,0	57,1				
<i>Enterobacter</i> sp.	1	0	0	100,0	0	0	100,0	> 32	> 32	0	0	100,0	32	32	0	0	100,0	16	16	0	0	100,0	32	32	0	0	100,0				
<i>H. alvei</i>	2	0	0	100,0	0	0	100,0	4	> 32	0	0	100,0	1	4	50,0	0	50,0	0,5	4	50,0	0	50,0	1	16	50,0	50,0	0				
<i>K. oxytoca</i>	2	0	50,0	50,0	0	0	100,0	1	32	0	50,0	50,0	1	2	50,0	50,0	0	1	8	50,0	0	50,0	> 64	> 64	0	0	100,0				
<i>K. pneumoniae</i>	30	6,7	0,0	93,3	0,0	6,7	93,3	8	32	23,3	6,7	70,0	2	2	60,0	30,0	10,0	1	4	66,7	13,3	20,0	16	> 64	65,5	3,4	31,0				
<i>M. morgani</i>	1	100,0	0	0	100,0	0	0	0,5	0,5	100,0	0	0	4	4	0	0	100,0	1	1	100,0	0	0	8	8	100,0	0	0				
<i>P. mirabilis</i>	2	100,0	0	0	100,0	0	0	8	16	0	0	100,0	16	> 32	0	0	100,0	8	16	0	0	100,0	16	16	0	100,0	0				
<i>S. liquefaciens</i>	1	0	0	100,0	0	0	100,0	0,06	0,06	100,0	0	0	4	4	0	0	100,0	0,12	0,13	100,0	0	0	≤ 0,06	≤ 0,06	100,0	0	0				
<i>S. marcescens</i>	11	0	27,3	72,7	0	0	100	1	32	45,5	9,1	45,5	4	4	18,2	18,2	63,6	0,25	8	63,6	0	36,4	1	4	54,5	9,1	36,4				
TOTAL	252	19,5	23,6	56,9	7,7	14,6	77,6	2	> 32	21,0	18,3	60,7	1	8	52,4	21,4	26,2	0,25	4	73,4	7,5	19,0	4	> 64	72,5	6,0	21,5				

Légende : S : sensible; I : Intermédiaire; R : résistant; ETP : ertapénème; MEM : méropénème; CMI : concentration minimale inhibitrice.



#### **5.4 PROFILS DE SENSIBILITÉ AUX ANTIBIOTIQUES SELON LES MÉCANISMES DE RÉSISTANCE IDENTIFIÉS CHEZ LES ERC**

L'analyse des souches reçues dans le cadre du programme de surveillance des ERC a permis de décrire les profils phénotypiques obtenus propres aux mécanismes de résistance aux carbapénèmes identifiés (tableau 11).

Les résultats indiquent que la distinction entre une souche KPC et une souche NDM s'effectue principalement par le test de Hodge modifié. L'utilisation d'un test phénotypique basé sur la propriété des enzymes métallob- $\beta$ -lactamases à être inhibées par des chélateurs d'ions zinc tels l'EDTA ou l'acide dipicolinique s'avère également très utile dans la différenciation de ces 2 classes de carbapénémases.

Il est assez difficile de différencier les souches de type KPC et les souches dont la résistance aux carbapénèmes est due à la surexpression de leur AmpC chromosomique auquel s'ajoute possiblement des mutations au niveau des porines. Ces dernières sont généralement sensibles à la céfépime (82 %) contrairement aux souches KPC (5,4 %). De plus, les souches KPC sont généralement plus résistantes aux carbapénèmes que les souches dont la perméabilité membranaire est modifiée et l'AmpC chromosomique surexprimée.

Bien que le résultat du test de Hodge modifié soit positif pour les souches de type OXA-48, elles se différencient des autres carbapénémases (KPC et NDM) par leur sensibilité *in vitro* à la ceftazidime ainsi qu'à la céfépime. Quant à elles, les souches SME, se différencient des autres carbapénémases par leur sensibilité *in vitro* aux céphalosporines (céfotaxime et ceftazidime) ainsi qu'à la céfépime. D'un point de vue phénotypique, ces souches sont difficiles à identifier. Les outils moléculaires sont donc nécessaires à leur identification non équivoque.

**Tableau 11 Résumé des résultats phénotypiques obtenus selon les mécanismes de résistance identifiés chez les ERC**

Mécanismes	Nb souches	Test de Hodge modifié		PIP	P/T	FOX	CTX	CAZ	CPM	ETP	IMI	MEM	AZT	TGC	CL	CIP	GEN	TOB	AMI
		ETP	MEM																
KPC	70	+	+	R	R	V	R	R	R	R	R	R	R	S	V	V	V	V	V
NDM	2	+ faible	-	R	R	R	R	R	R	R	R	R	V	V	S	R	R	R	R
OXA-48	4	+	+	R	R	S	R	S	S	R	R	V	V	S	V	S	V	R	S
SME	7	V	V	V	S	R	S	S	S	R	R	R	V	V	R	S	S	S	S
Autres mécanismes de résistance	252	V	V	V	V	R	R	R	V	V	V	V	V	S	V	V	S	S	S

Légende : S : sensible; R : résistant.

Un résultat est indiqué lorsque  $\geq 80$  % des souches testées possèdent ce profil, sinon le symbole V (variable) est indiqué dans la case.

PIP : pipéracilline; P/T : pipéracilline/tazobactam; FOX : céfoxitine; CTX : céfotaxime; CAZ : ceftazidime; CPM : céfépime; ETP : ertapénème; IMI : imipénème; MEM : méropénème; AZT : aztréoname; TGC : tigécycline; CL : colistine; CIP : ciprofloxacine; GEN : gentamicine; TOB : tobramycine; AMI : amikacine.

## 6 IMPACT DE LA MODIFICATION DES CRITÈRES D'INCLUSION DES SOUCHES

Le tableau 12 fait état de l'évolution des souches reçues dans le cadre du programme de surveillance ainsi que des divers mécanismes de résistance aux carbapénèmes. Les données indiquent que la modification des critères d'inclusion des souches a permis de mieux cibler les souches pertinentes puisque le nombre de souches analysées en 2012 fut moindre comparativement à 2011. Puisque l'implantation du nouvel algorithme est récente, son impact sera plus facilement mesurable dans les prochaines années.

Les données recueillies éventuellement dans ce programme de surveillance permettront de vérifier si une émergence des enzymes OXA-48 et SME peut être considérée au Québec. Quant aux souches KPC, leur proportion tend à diminuer, ce qui peut être expliqué par le fait qu'une éclosion majeure en 2010-2011 dans un centre hospitalier semble avoir été contrôlée en 2012.

**Tableau 12 Évolution des mécanismes de résistance chez les souches du programme de surveillance**

	2010*	2011	2012**	TOTAL
<b>Nb souches testées</b>	127	392	225	744
<b>KPC</b>	36	76	41	153
<b>NDM</b>	1	0	2	3
<b>OXA-48</b>	1	1	3	5
<b>NMC</b>	0	1	0	1
<b>SME</b>	1	2	6	9
<b>% KPC</b>	28,3	19,4	18,2	20,6
<b>% carbapénémase autre que KPC</b>	2,4	1,0	4,9	2,4
<b>% AmpC surexprimé***</b>	48,8	58,9	54,7	55,9
<b>% autres mécanismes</b>	20,5	20,7	22,2	21,1

\* Début du programme le 10 août 2010.

\*\* Modification des critères d'inclusion des souches le 11 juillet 2012.

\*\*\* Mécanisme possiblement combiné à la mutation au niveau des porines.



## 7 FAITS SAILLANTS

L'analyse des résultats obtenus dans le cadre du programme de surveillance en laboratoire des entérobactéries résistantes aux carbapénèmes a permis de dégager les éléments suivants :

- Plus de 50 % des souches reçues étaient résistantes aux carbapénèmes par une surexpression de leur AmpC chromosomique possiblement combinée à des mutations au niveau des porines. Parmi celles-ci, 75 % étaient des *E. cloacae*. Les autres souches possédant potentiellement ce même mécanisme étaient :
  - *E. aerogenes* (9 %)
  - *C. freundii* (7 %)
  - *S. marcescens* (6 %)
  - *H. alvei* (1 %)
  - *E. absuriae* (1 %)
  - *C. youngae* (1 %)
  - *E. coli* (1 %)
  - *M. morgani* (1 %)
  - *S. liquefaciens* (1 %)
  - *Enterobacter sp.* (1 %)
- Chez 22,4 % des souches, la résistance aux carbapénèmes était due à un mécanisme autre que la production de carbapénémases ou à la combinaison d'une AmpC chromosomique surexprimée combinée à une réduction de perméabilité membranaire;
- Une carbapénémase a été identifiée chez 83 souches (24,8 %);
- Le gène *bla*<sub>KPC</sub> a été identifié chez 70 souches (20,9 %);
- Deux souches de *K. pneumoniae* ont été trouvées productrices de métallob- $\beta$ -lactamase. Cette résistance a été confirmée par la présence du gène *bla*<sub>NDM</sub>;
- Sept souches de *S. marcescens* ont été trouvées porteuses du gène *bla*<sub>SME</sub>;
- Le gène *bla*<sub>OXA-48</sub> a été identifié chez 2 souches de *K. pneumoniae* et 2 souches d'*E. coli*;
- Depuis le début de la surveillance en août 2010, les souches suivantes ont été identifiées :
  - 153 souches KPC (20,6 %) dont 50 % sont des *K. pneumoniae*;
  - 9 souches de *S. marcescens* SME (1,2 %);
  - 5 OXA-48 dont 3 *K. pneumoniae* et 2 *E. coli* (0,7 %);
  - 3 souches de *K. pneumoniae* NDM (0,4 %);
  - 1 souche d'*E. cloacae* NMC (0,1 %).



## **8 PERSPECTIVES**

Bien que les critères d'inclusion aient été modifiés afin de rendre le programme de surveillance mieux ciblé, la structure du programme ne permet pas de déterminer le pourcentage de souches résistantes au Québec, quel qu'en soit le mécanisme puisque les dénominateurs ne sont pas disponibles. Il apparaît nécessaire de réévaluer les méthodes de surveillance de la résistance aux antibiotiques afin d'améliorer la qualité des données microbiologiques et épidémiologiques.

Il est important de suivre l'évolution de la résistance aux antibiotiques chez les entérobactéries responsables de plusieurs infections communautaires et nosocomiales fréquentes, sévères, morbides et parfois mortelles. Compte tenu de l'émergence de souches productrices de carbapénémases au Québec, il serait pertinent d'être en mesure d'effectuer, en temps réel, la détection des gènes de résistance aux carbapénèmes afin de soutenir adéquatement le réseau de la santé.





## CONCLUSION

Les souches productrices de carbapénémases via la présence du gène *bla*<sub>KPC</sub> sont considérées endémiques dans certains pays tels les États-Unis, Israël, la Chine (province de Zhejiang), la Grèce, la Colombie et Puerto Rico<sup>(16)</sup>. Ces souches sont présentes au Québec, mais pour l'instant, sont limitées à des cas sporadiques et à deux éclosions. Toutefois, il est possible que le phénomène se répande malgré les bonnes pratiques de prévention et de contrôle des infections si l'on en croit ce qui est décrit dans plusieurs autres pays<sup>(1,3,31)</sup>. L'introduction de ces souches KPC au Québec est probablement due à une acquisition à l'étranger. Au Québec, peu de souches productrices de carbapénémases autres que KPC ont été identifiées. Afin d'empêcher leur dissémination, les mesures de prévention des infections doivent être rigoureusement appliquées tel que recommandé par le Comité sur les infections nosocomiales du Québec (CINQ)<sup>(9)</sup>. De plus, des éclosions nosocomiales et communautaires causées par des souches d'entérobactéries productrices de carbapénémases de type NDM-1 ont été rapportées<sup>(17)</sup>. Une étude a également démontré la présence de bactéries porteuses du gène *bla*<sub>NDM-1</sub> dans des échantillons environnementaux prélevés à New Delhi en Inde<sup>(28)</sup>.

Bien que la détection des mécanismes de résistance aux  $\beta$ -lactamines soit complexe et ardue chez les entérobactéries et qu'elle nécessite un investissement considérable, elle est nécessaire pour assurer une vigie pertinente qui a un impact sur le diagnostic, le traitement, le pronostic et la prévention des infections.

La résistance aux carbapénèmes chez les entérobactéries est une préoccupation importante en santé publique. La surveillance des ERC est donc primordiale afin de suivre l'émergence de nouvelles résistances au Québec d'autant plus que les options thérapeutiques sont très limitées, voire même inexistantes. De plus, il y a peu d'antibiotique en voie de développement pour traiter les infections causées par ces souches<sup>(27)</sup>.

Des modifications ont été apportées au programme de surveillance en laboratoire de la résistance des entérobactéries aux carbapénèmes. En effet, suite à l'analyse des données recueillies d'août 2010 à octobre 2011, les critères de sélection des souches ont été révisés et un nouvel algorithme de laboratoire a été proposé aux responsables des laboratoires de microbiologie afin de mieux cibler les souches à inclure dans le programme de surveillance. Les nouveaux critères d'inclusion des souches ont permis de transformer le programme afin de le rendre plus efficient et mieux ciblé.

La surveillance des ERC, instaurée à l'été 2010, comporte certaines limites qui doivent être prises en considération lors de l'analyse telles que l'absence de dénominateur, la présence de doublons et la modification des critères d'inclusion des souches en cours de programme. Toutefois, ce programme est une solide amorce concernant la surveillance de la résistance aux antibiotiques chez les bâtonnets à Gram négatif et a permis de mettre en lumière la présence de certains gènes de résistance au Québec. Les résultats permettent de fournir une information pertinente pour les laboratoires, les équipes de prévention des infections et les directions de santé publique régionales. De plus, ils contribuent à orienter les discussions du Comité d'expert sur la résistance aux antibiotiques (CERA) et du Comité sur les infections nosocomiales du Québec (CINQ) afin qu'ils recommandent des mesures visant à améliorer la surveillance et la prévention de ce problème émergent.



## RÉFÉRENCES

1. Bratu, S., D. Landman, R. Haag, R. Recco, A. Eramo, M. Alam, and J. Quale. 2005. Rapid spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in New York City: a new threat to our antibiotic armamentarium. *Arch. Intern. Med.* 165:1430-1435.
2. Bush, K., M. Pannell, J. L. Lock, A. M. Queenan, J. H. Jorgensen, R. M. Lee, J. S. Lewis, and D. Jarrett. 2013. Detection systems for carbapenemase gene identification should include the SME serine carbapenemase. *Int. J. Antimicrob. Agents* 41:1-4.
3. Carbonne, A., J. M. Thiolet, S. Fournier, N. Fortineau, N. Kassis-Chikhani, I. Boytchev, M. Aggoune, J. C. Segulier, H. Senechal, M. P. Tivolacci, B. Coignard, P. Astagneau, and V. Jarlier. 2010. Control of a multi-hospital outbreak of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* type 2 in France, September to October 2009. *Eurosurveillance* 15:pii: 19734.
4. CDC. Detection of Enterobacteriaceae isolates carrying metallo-beta-lactamase - United States, 2010. *MMWR* 59(24), 750. 2010. Centers for Disease Control and Prevention.
5. CLSI. 2009. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pennsylvania. M07-A9.
6. CLSI. 2011. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Twenty-first Informational Supplement. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pennsylvania. M100-S21.
7. CLSI. 2012. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Twenty-second Informational Supplement. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pennsylvania. M100-S22.
8. Haraoui, L-P., S. Lévesque, B. Lefebvre, R. Blanchette, M. Tomkinson, L. F. Mataseje, M. Mulvey, and M. Miller. 2013. Polyclonal outbreak of KPC-3-producing *Enterobacter cloacae* at a Single Hospital in Montréal, Canada. *J. Clin. Microbiology.* 51:2406-2408.
9. Institut national de santé publique. Prévention et contrôle de la transmission des entérobactéries productrices de carbapénémases dans les milieux de soins aigus du Québec. 2010. ISBN : 978-2-550-60426-6.
10. Kumarasamy, K. K., M. A. Toleman, T. R. Walsh, J. Bagaria, F. Butt, R. Balakrishnan, U. Chaudhary, M. Doumith, C. G. Giske, S. Irfan, P. Krishnan, A. V. Kumar, S. Maharjan, S. Mushtaq, T. Noorie, D. L. Paterson, A. Pearson, C. Perry, R. Pike, B. Rao, U. Ray, J. B. Sarma, M. Sharma, E. Sheridan, M. A. Thirunarayan, J. Turton, S. Upadhyay, M. Warner, W. Welfare, D. M. Livermore, and N. Woodford. 2010. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect. Dis.* 10:597-602.
11. Mataseje, L. F., D. A. Boyd, L. Hoang, M. Imperial, B. Lefebvre, M. Miller, S. M. Poutanen, D. Roscoe, B. M. Willey, and M. R. Mulvey. 2013. Carbapenem-hydrolyzing oxacillinase-48 and oxacillinase-181 in Canada, 2011. *Emerg. Infect. Dis.* 19:157-160.

12. Mataseje, L. F., D. A. Boyd, M. Imperial, B. Lefebvre, P. Van Caesele, M. Willey, and R. Mulvey. 2013. *Serratia marcescens* beta-lactamase (SME): The new carbapenemase on the block in Canada. Abrégé présenté au CACMID (Canadian Association for Clinical Microbiology and Infectious Diseases).
13. Mulvey, M. R., J. M. Grant, K. Plewes, D. Roscoe, and D. A. Boyd. 2011. New Delhi metallo-beta-lactamase in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*, Canada. *Emerg. Infect. Dis.* 17:103-106.
14. Mushtaq, S., S. Irfan, J. B. Sarma, M. Doumith, R. Pike, J. Pitout, D. M. Livermore, and N. Woodford. 2011. Phylogenetic diversity of *Escherichia coli* strains producing NDM-type carbapenemases. *J. Antimicrob. Chemother.* 66:2002-2005.
15. Neuwirth, C., E. Siebor, J. M. Duez, A. Pechinot, and A. Kazmierczak. 1995. Imipenem resistance in clinical isolates of *Proteus mirabilis* associated with alterations in penicillin-binding proteins. *J. Antimicrob. Chemother.* 36:335-342.
16. Nordmann, P., T. Naas, and L. Poirel. 2011. Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg. Infect. Dis.* 17:1791-1798.
17. Nordmann, P., L. Poirel, T. R. Walsh, and D. M. Livermore. 2011. The emerging NDM carbapenemases. *Trends Microbiol.* 19:588-595.
18. Peirano, G., D. R. Pillai, A. Pitondo-Silva, D. Richardson, and J. D. Pitout. 2011. The characteristics of NDM-producing *Klebsiella pneumoniae* from Canada. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 71:106-109.
19. Perez-Perez, F. J. and N. D. Hanson. 2002. Detection of plasmid-mediated AmpC beta-lactamase genes in clinical isolates by using multiplex PCR. *J. Clin. Microbiol.* 40:2153-2162.
20. Philippon, A. and G. Arlet. 2006. Beta-lactamases of Gram negative bacteria: never-ending clockwork! *Ann. Biol. Clin. (Paris)* 64:37-51.
21. Poirel, L., C. Heritier, V. Tolun, and P. Nordmann. 2004. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 48:15-22.
22. Potron, A., J. Kalpoe, L. Poirel, and P. Nordmann. 2011. European dissemination of a single OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* clone. *Clin. Microbiol. Infect.* 17:E24-E26.
23. Queenan, A. M. and K. Bush. 2007. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clin. Microbiol. Rev.* 20:440-458.
24. Rai, S., V. Manchanda, N. P. Singh, and I. R. Kaur. 2011. Zinc-dependent carbapenemases in clinical isolates of family Enterobacteriaceae. *Indian J. Med. Microbiol.* 29:275-279.

25. Tenover, F. C., R. D. Arbeit, R. V. Goering, P. A. Mickelsen, B. E. Murray, D. H. Persing, and B. Swaminathan. 1995. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. *J. Clin. Microbiol.* 33:2233-2239.
26. Tijet, N., D. C. Alexander, D. Richardson, O. Lastovetska, D. E. Low, S. N. Patel, and R. G. Melano. 2011. New Delhi metallo-beta-lactamase, Ontario, Canada. *Emerg. Infect. Dis.* 17:306-307.
27. Tzouveleakis, L. S., A. Markogiannakis, M. Psychogiou, P. T. Tassios, and G. L. Daikos. 2012. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions. *Clin. Microbiol. Rev* 25:682-707.
28. Walsh, T. R., J. Weeks, D. M. Livermore, and M. A. Toleman. 2011. Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: an environmental point prevalence study. *Lancet Infect. Dis.* 11:355-362.
29. Yigit, H., A. M. Queenan, G. J. Anderson, A. Domenech-Sanchez, J. W. Biddle, C. D. Steward, S. Alberti, K. Bush, and F. C. Tenover. 2001. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45:1151-1161.
30. Yong, D., M. A. Toleman, C. G. Giske, H. S. Cho, K. Sundman, K. Lee, and T. R. Walsh. 2009. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob. Agents Chemother.* 53:5046-5054.
31. Zhang, R., X. D. Wang, J. C. Cai, H. W. Zhou, H. X. Lv, Q. F. Hu, and G. X. Chen. 2011. Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase 2-producing *K. pneumoniae* with high qnr prevalence in a Chinese hospital. *J. Med. Microbiol.* 60:977-982.



## **ANNEXE 1**

### **ANNONCE DU NOUVEL ALGORITHME DU PROGRAMME DE SURVEILLANCE DES ERC**







## **PAR COURRIER ÉLECTRONIQUE**

Le 11 juillet 2012

Responsables des laboratoires de microbiologie  
Médecins microbiologistes infectiologues

### **Objet : Mise à jour de la surveillance des entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (ERC)**

---

Chers collègues,

Vous trouverez, ci-joint, le rapport de la surveillance de laboratoire des souches d'entérobactéries résistantes aux carbapénèmes isolées au Québec entre août 2010 et octobre 2011.

Suite à l'analyse des données obtenues lors de cette surveillance, nous désirons apporter des modifications relatives à ce programme qui a été annoncé à l'été 2010. Afin de cibler plus spécifiquement les entérobactéries productrices de carbapénémases, nous avons revu l'algorithme des souches qui doivent être envoyées au LSPQ pour caractérisation. Ce nouvel algorithme est également basé sur les critères d'interprétation du CLSI publiés en janvier 2012.

Toutes les souches d'entérobactéries (une souche par patient) répondant à l'algorithme en annexe doivent être acheminées au LSPQ. La surveillance porte sur toutes les souches cliniques (patients hospitalisés, inscrits et externes).

Pour la sélection des souches à envoyer au LSPQ, il est important que les laboratoires qui utilisent un système automatisé pour les antibiogrammes se fient aux critères de CMI mentionnés dans l'algorithme et non à l'interprétation donnée par les automates étant donné que les logiciels d'interprétation des automates ne sont pas nécessairement à jour avec les critères du CLSI 2012.

...2

Lors de l'envoi des souches, veuillez indiquer, sur la requête du LSPQ, l'historique de voyage et/ou d'hospitalisation à l'étranger, s'il y a lieu, ainsi que les résultats de sensibilité (mg/L ou mm), si disponible, pour :

- ertapénème;
- imipénème;
- méropénème;
- doripénème;
- céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération.

Nous comptons sur vous pour en informer vos collègues et votre personnel et nous vous remercions pour votre collaboration.

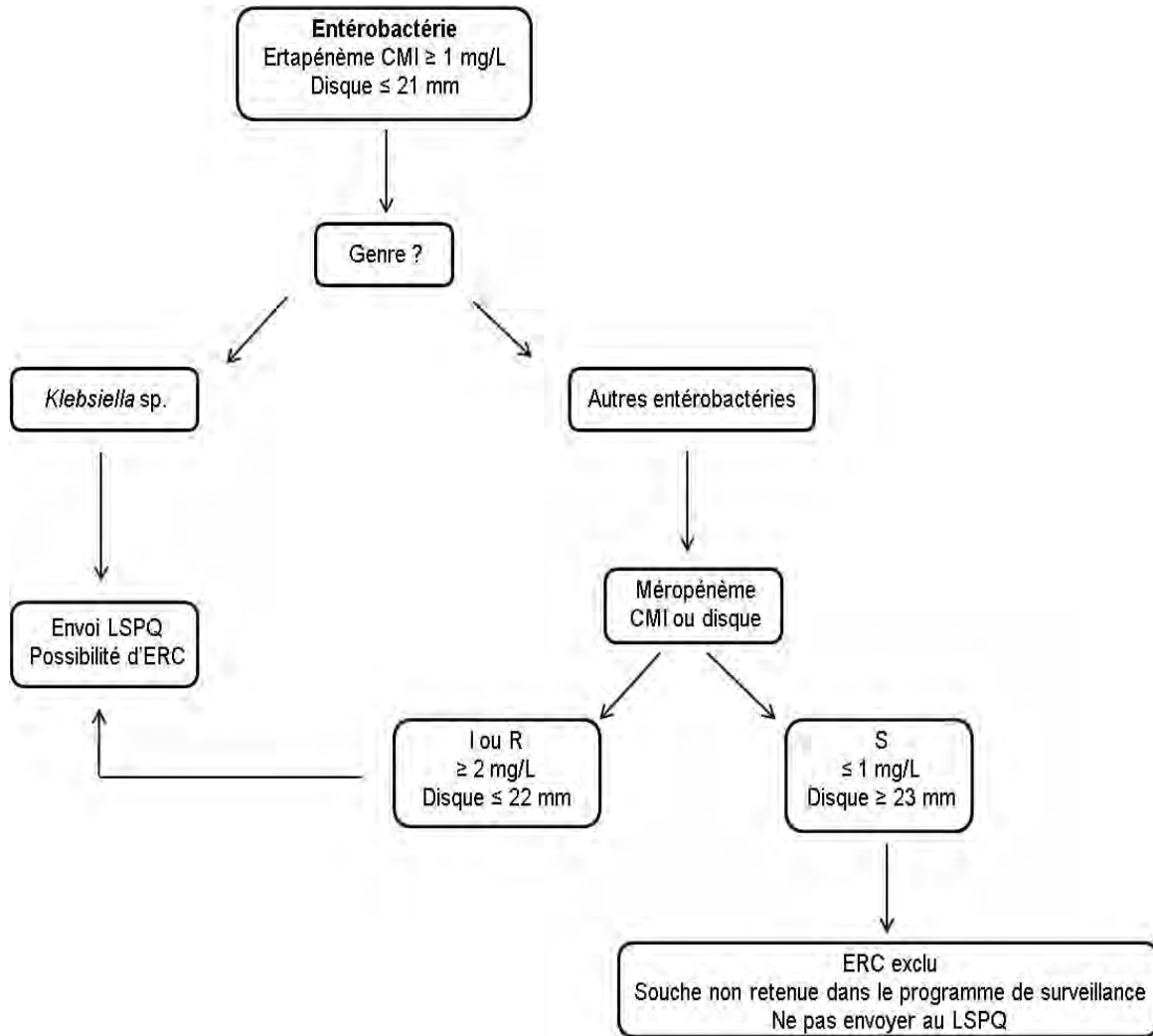
---

(Original signé)  
Cécile Tremblay, M.D., FRCPC  
Directrice scientifique

---

(Original signé)  
Brigitte Lefebvre, Ph. D.  
Microbiologiste

p.j.



\* Cet algorithme se base sur les seuils de résistance aux antibiotiques exposés dans le document suivant : *CLSI. 2012. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Twenty-second Informational Supplement. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pennsylvania. M100-S22.*

LSPQ-INSPQ  
2012-07-11





EXPERTISE  
CONSEIL



INFORMATION



FORMATION

[www.inspq.qc.ca](http://www.inspq.qc.ca)



RECHERCHE  
ÉVALUATION  
ET INNOVATION



COLLABORATION  
INTERNATIONALE



LABORATOIRES  
ET DÉPISTAGE

Institut national  
de santé publique

Québec

