



Rapport sur la surveillance de laboratoire des
souches d'entérobactéries résistantes aux
carbapénèmes isolées au Québec entre
août 2010 et octobre 2011

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 août 2010 et octobre 2011

Laboratoire de santé publique du Québec

Mars 2012

AUTEURE

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

AVEC LA COLLABORATION DE

Anne-Marie Bourgault, M.D.
Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Simon Lévesque, microbiologiste
Laboratoire de santé publique du Québec, Institut national de santé publique du Québec

Jean Longtin, M.D.
Centre hospitalier universitaire de Québec

RÉVISEURES

Catherine Tsimiklis, M.D.
Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

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

SECRETARIAT

Lucie Carrière
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 Pilotte 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 D^r 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.

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

DÉPÔT LÉGAL – 2^e TRIMESTRE 2012
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES NATIONALES DU QUÉBEC
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES CANADA
ISSN : 1929-5731 (VERSION IMPRIMÉE)
ISSN : 1929-574X (PDF)
ISBN : 978-2-550-65295-3 (VERSION IMPRIMÉE)
ISBN : 978-2-550-65296-0 (PDF)

©Gouvernement du Québec (2012)

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 trois 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.

Un programme québécois de surveillance de laboratoire des ERC a été instauré à l'été 2010. Entre août 2010 et octobre 2011, 593 souches ont été reçues au LSPQ dans ce cadre et 409 répondaient aux critères d'inclusion. La production de carbapénèmases a été confirmée chez 87 (21,3 %) souches; parmi celles-ci, 83 étaient de type KPC (*K. pneumoniae* n = 48). Les gènes *bla*_{NDM-1} et *bla*_{OXA-48} ont été retrouvés chez 2 souches distinctes de *K. pneumoniae*, le gène *bla*_{NMC} chez une souche d'*Enterobacter cloacae* et le gène *bla*_{SME} chez une souche de *Serratia marcescens*. Des mécanismes de résistance autres que la production de carbapénèmases ont également été identifiés chez 319 souches. La surexpression de l'AmpC chromosomique possiblement combinée à des mutations au niveau des porines conduisant à une imperméabilité membranaire était le mécanisme le plus fréquemment identifié (241 souches, 59,3 %).

Les souches produisant une enzyme de type KPC étaient généralement résistantes aux 3 carbapénèmes testés 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 cette période de surveillance, un nouvel algorithme a été développé pour mieux cibler les souches à soumettre au Laboratoire de santé publique du Québec pour études phénotypiques et génotypiques supplémentaires. Cette nouvelle approche, qui s'appuie aussi sur les derniers critères du document du Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) 2012, devrait permettre d'améliorer la qualité du programme.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX	V
LISTE DES FIGURES	VII
INTRODUCTION.....	1
1 MÉCANISMES DE RÉSISTANCE	3
2 DÉTECTION PHÉNOTYPIQUE DES CARBAPÉNÉMASES	5
2.1 Détection des carbapénémases	5
2.2 Distinction entre les carbapénémases et les autres mécanismes.....	5
3 OBJECTIFS.....	7
4 MÉTHODE	9
4.1 Mise en place du programme	9
4.2 Critères de sélection des souches.....	9
4.3 Analyses de laboratoire.....	9
4.3.1 Sensibilité aux antibiotiques	9
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	10
5 RÉSULTATS DE LA SURVEILLANCE ET DISCUSSION	13
5.1 Souches reçues dans le cadre du programme de surveillance.....	13
5.2 Données démographiques	14
5.3 Mécanismes de résistance	17
5.3.1 Souches résistantes aux carbapénèmes par la production de carbapénémases de type KPC	18
5.3.2 Souches résistantes aux carbapénèmes par la production de carbapénémases autres que KPC	25
5.3.3 Souches résistantes aux carbapénèmes par des mécanismes autres que la production de carbapénèmes.....	26
5.4 Profils de sensibilité aux antibiotiques selon les mécanismes de résistance identifiés chez les ERC	29
5.5 Spécificité et sensibilité du test de Hodge modifié	31
6 FAITS SAILLANTS.....	33
7 PERSPECTIVES.....	35
8 PROPOSITION D'UN NOUVEL ALGORITHME	37
CONCLUSION	39
RÉFÉRENCES.....	41
ANNEXE 1 LETTRES DU PROGRAMME DE SURVEILLANCE DES ERC	45
ANNEXE 2 NOUVEL ALGORITHME POUR LA SURVEILLANCE DES ENTÉROBACTÉRIES RÉSISTANTES AUX CARBAPÉNÈMES (ERC)	51
ANNEXE 3 DENDROGRAMMES POUR LES SOUCHES KPC.....	55

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Substrats et profils d'inhibition des β -lactamases de type carbapénémases	4
Tableau 2	Critères de soumission des souches d'entérobactéries dans le cadre du programme de surveillance des ERC	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 = 409).....	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 = 45)	23
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 4 souches productrices de carbapénémases autres que KPC	26
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 = 319).....	28
Tableau 11	Résumé des résultats phénotypiques obtenus selon les mécanismes de résistance identifiés chez les ERC.....	30
Tableau 12	Spécificité et sensibilité du test de Hodge modifié pour la détection des souches productrices de carbapénémases (n = 406 souches).....	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 = 409).....	16
Figure 4	Distribution des 83 souches KPC d'août 2010 à octobre 2011.....	19
Figure 5	Distribution des CMI à l'ertapénème chez les souches KPC (n = 38).....	20
Figure 6	Distribution des CMI à l'imipénème chez les souches KPC (n = 38).....	21
Figure 7	Distribution des CMI au méropénème chez les souches KPC (n = 38).....	22
Figure 8	Diversité des profils d'EGCP pour les souches de <i>K. pneumoniae</i> KPC.....	57
Figure 9	Diversité des profils d'EGCP pour les souches d' <i>E. cloacae</i> KPC.....	58
Figure 10	Diversité des profils d'EGCP pour les souches de <i>S. marcescens</i> KPC.....	58
Figure 11	Diversité des profils d'EGCP pour les souches d' <i>E. coli</i> KPC.....	59
Figure 12	Diversité des profils d'EGCP pour les souches de <i>C. freundii</i> KPC.....	59
Figure 13	Diversité des profils d'EGCP pour les souches de <i>K. oxytoca</i> KPC.....	59

INTRODUCTION

Les carbapénèmes regroupent une classe d'antibiotiques bactéricides appartenant à la famille des β -lactamines. La première souche de *Klebsiella pneumoniae* productrice de carbapénémase de type KPC a été identifiée en Caroline du Nord aux États-Unis en 1996⁽²⁶⁾. 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⁽¹²⁾. 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^(17,18). Cette souche a aussi été identifiée au Canada (Jean Longtin, communication personnelle). Enfin, la carbapénémase de type NDM (*New Delhi metallo-beta-lactamase*) a été décrite en Suède⁽²⁷⁾ et identifiée par la suite en Inde⁽⁷⁾, au Pakistan⁽⁷⁾, en Angleterre⁽⁹⁾, aux États-Unis⁽³⁾ et au Canada^(8,14,24).

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 et enfin une proposition d'algorithme de surveillance basé sur les résultats obtenus.

1 MÉCANISMES DE RÉSISTANCE

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

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

La présence de mutations au niveau des porines peut conduire à une diminution de la perméabilité membranaire.

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 β -lactamases de type carbapénèmases

β -lactamases	Classification d'Ambler	Exemples d'enzymes	Profils hydrolytiques			Inhibiteurs
			Céphalosporines de 3 ^e , 4 ^e génération et céphamycines (céfoxitine / céfotétan)	Aztréoname	Carbapénèmes	
Carbapénèmases	A	NMC	+	+	+	Acide clavulanique (KPC) Acide boronique (KPC)
		IMI	+	+	+	
		SME	+/-	+	+	
		KPC	+	+	+	
		GES	+	-	+/-	
Métallo-β-lactamases	B	NDM	+	-	+	EDTA Acide dipicolinique
		IMP	+	-	+	
		VIM	+	-	+	
		GIM	+	-	+	
		SPM	+	-	+	
Oxacillinases de type carbapénèmases	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 β -lactamases différentes au sein d'une même souche bactérienne. Seule l'utilisation de tests moléculaires permet de confirmer la prédiction des tests phénotypiques et d'identifier clairement le(s) gène(s) impliqué(s) dans le mécanisme de résistance⁽¹⁶⁾.

2.1 DÉTECTION DES CARBAPÉNÉMASES

L'analyse de l'antibiogramme est généralement la première étape dans la détection des carbapénémases. L'ertapénème est un indicateur très fiable dû à sa grande sensibilité, mais il est peu spécifique. Il doit être couplé 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. Le test de Hodge modifié peut être fait pour détecter les carbapénémases de classes A et D, mais il 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⁽²⁰⁾. Par contre, on peut utiliser d'autres caractéristiques, comme les 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- β -lactamases nécessitent des ions Zn^{++} pour leur activité enzymatique. L'EDTA et l'acide dipicolinique inhibent donc ces enzymes en chélatant les ions de zinc. 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) avec et sans EDTA.
 - Phénotypiquement, les MBL confèrent la résistance à diverses β -lactamines telles les pénicillines, céphalosporines de 3^e génération, céphamycines et carbapénèmes. Seul l'aztréoname est généralement épargné. Toutefois, la présence d'autres enzymes telles les BLSE 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^e génération (céfépime).

3 OBJECTIFS

Les objectifs du programme de surveillance des entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (ERC) étaient 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;
- Proposer un algorithme de détection phénotypique de la résistance aux carbapénèmes à la lumière de l'analyse des résultats obtenus durant une année de surveillance.

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 et le cas échéant, de proposer des méthodes de laboratoire pour leur détection et confirmation (annexe 1).

4.2 CRITÈRES DE SÉLECTION DES SOUCHES

Les critères de sélection des souches pour le programme de surveillance des ERC (tableau 2) 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.

Tableau 2 Critères de soumission des souches d'entérobactéries dans le cadre du programme de surveillance des ERC

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

Il est bien établi dans la littérature que les souches de *Proteus* spp., *Providencia* spp. et *Morganella* spp. peuvent présenter des CMI faussement élevées à l'imipénème par un mécanisme autre que la production d'une carbapénémase, soit une altération des protéines liant les pénicillines (PLP)⁽¹⁰⁾. Pour ces espèces, les résultats obtenus avec l'ertapénème ou le méropénème sont plus fiables pour la détection des carbapénémases. Ainsi, pour ces trois genres, seules les souches intermédiaires ou résistantes à l'ertapénème et/ou au méropénème selon les critères du CLSI 2011 ont été retenues.

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^(4,5) pour tous les antibiotiques sauf l'aztréoname, la céfoxitine et la tigécycline. Pour ces trois antibiotiques, les CMI ont été déterminées par une méthode epsilométrique (E-test) en suivant les recommandations du manufacturier. 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-tazobactame (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 pour tous les antibiotiques lorsque disponibles. Pour la colistine, les critères de l'EUCAST (http://www.eucast.org/clinical_breakpoints, janvier 2011) ont été utilisés. 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⁽⁵⁾. 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⁽⁵⁾ et la détection de métallo- β -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, la recherche d'AmpC plasmidique a été réalisée par TAAN⁽¹⁵⁾. 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 β -lactamases LAT-1 à LAT-4, CMY-2 à CMY-7 et BIL-1, les amorces DHA amplifient les gènes des β -lactamases DHA-1 et DHA-2 et les amorces FOX amplifient les gènes des β -lactamases FOX-1 à FOX-5b.

En présence d'un test de Hodge modifié positif ou non franchement négatif, la recherche du gène *bla*_{KPC} codant pour une carbapénémase a été effectuée par TAAN⁽¹⁹⁾. Au besoin, la recherche d'autres gènes codant pour des carbapénémases (*bla*_{NDM}, *VIM*, *IMP*, *GES*, *OXA-48*, *NMC*, *SME*) a été réalisée avec la collaboration du Laboratoire national de microbiologie.

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, celle-ci a été réalisée dans le cadre de l'investigation d'éclousions déclarées dans deux centres hospitaliers de Montréal. De plus, d'un point de vue épidémiologique, il s'avérait intéressant d'identifier la variété, si présente, des souches de type KPC en circulation 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 deux 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⁽²³⁾. 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* en utilisant le logiciel BioNumerics.

5 RÉSULTATS DE LA SURVEILLANCE ET DISCUSSION

5.1 SOUCHES REÇUES DANS LE CADRE DU PROGRAMME DE SURVEILLANCE

Du 12 août 2010 au 8 octobre 2011, 598 souches ont été reçues dans le cadre du programme (tableau 3). Au total, 139 (23,2 %) souches ont été exclues puisqu'elles ne rencontraient pas les critères d'inclusion, dont 92 souches (15,4 %) qui étaient sensibles aux carbapénèmes selon la méthode de référence de microdilution en bouillon. Des 459 souches admissibles, 50 ont été retranchées puisqu'elles représentaient des doublons. L'analyse détaillée a donc été réalisée sur 409 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	598	100
Nombre de souches exclues	139	23,2
– Souches sensibles aux carbapénèmes par la méthode de référence	92	15,4
– Souches autres qu'une entérobactérie <i>Stenotrophomonas</i> spp. (3) <i>Acinetobacter</i> spp. (5) <i>Pseudomonas</i> spp. (12) Autres (3)	23	3,8
– Souches d'entérobactéries non admissibles (résistance à l'imipénème seulement) <i>Morganella</i> spp. (11) <i>Proteus</i> spp. (13)	24	4,0
Doublons	50	8,4
Souches retenues (1 souche différente / patient)	409	68,4

Les 409 souches retenues provenaient de 34 des 88 laboratoires hospitaliers du Québec : 19 centres ont fait parvenir entre 1 et 5 souches, 5 centres entre 6 et 10 souches, 7 centres entre 11 et 20 souches, 2 centres entre 40 et 50 souches et 1 centre près de 120 souches. Parmi les 409 souches analysées, la majorité (91 %) appartenait aux cinq espèces suivantes : *Enterobacter cloacae* (204 souches, 49,9 %), *K. pneumoniae* (82 souches, 20,0 %), *Escherichia coli* (42 souches, 10,3 %), *Serratia marcescens* (22 souches, 5,4 %) et *E. aerogenes* (22 souches, 5,4 %). Les 37 autres souches appartenaient à 11 espèces différentes (9,0 %).

5.2 DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES

Les 409 souches ont été isolées chez 377 patients ce qui signifie que pour un même patient, plusieurs souches de profils différents ont pu être analysées. Pour 24 patients (6,4 %), deux spécimens ou plus ont été soumis.

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 régions sociosanitaires (RSS) et illustrent également la distribution des souches de type KPC identifiées.

Deux cent une souches (49,1 %) ont été isolées chez des femmes et 208 (50,9 %) chez des hommes. L'âge moyen était de 67 ans (écart : < 1 à 99 ans) et l'âge médian de 70 ans. Les souches de type KPC ont toutes été isolées chez des patients de plus de 40 ans. Un pic d'incidence est observable chez les patients âgés entre 60 et 89 ans; la majorité des souches KPC (79,5 %) a été retrouvée dans ce groupe d'âge.

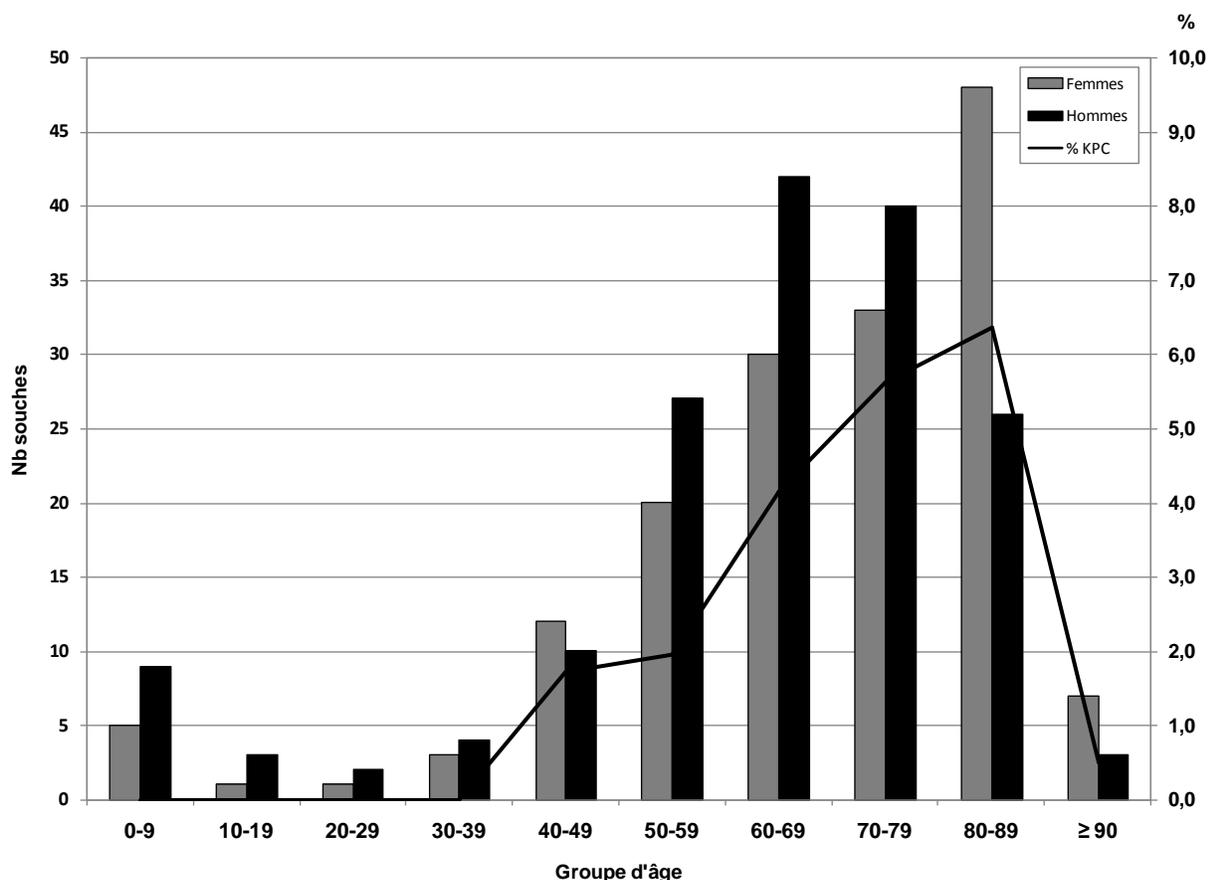


Figure 1 Distribution des souches analysées selon l'âge et le sexe des patients

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 (281 souches) et 16 (33 souches) ont acheminé plus de 76 % des spécimens.

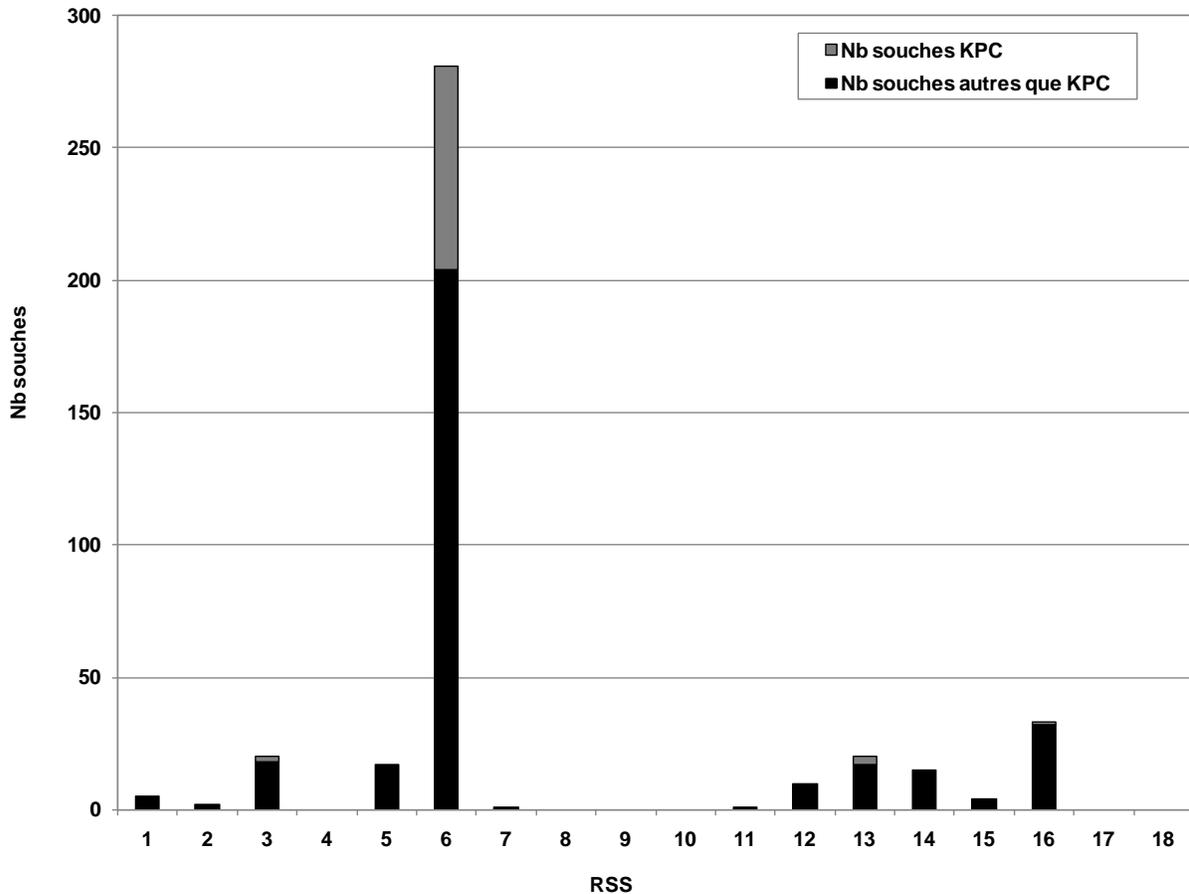


Figure 2 Répartition du nombre de souches analysées et du nombre de souches KPC en fonction de la RSS d'appartenance des centres hospitaliers

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 : Chaudières-Appalaches; RSS 13 : Laval; RSS 14 : Lanaudières; 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. La majorité (87 %) des souches analysées provenait de spécimens d'urine (137 souches), d'écouvillonnage rectal (97 souches), de pus (52 souches), de sécrétions respiratoires (35 souches), du sang (19 souches) et de liquides stériles (16 souches). Vingt-huit souches (6,8 %), ont été isolées de divers autres sites. Pour 25 souches (6,1 %), le site de prélèvement n'était pas spécifié.

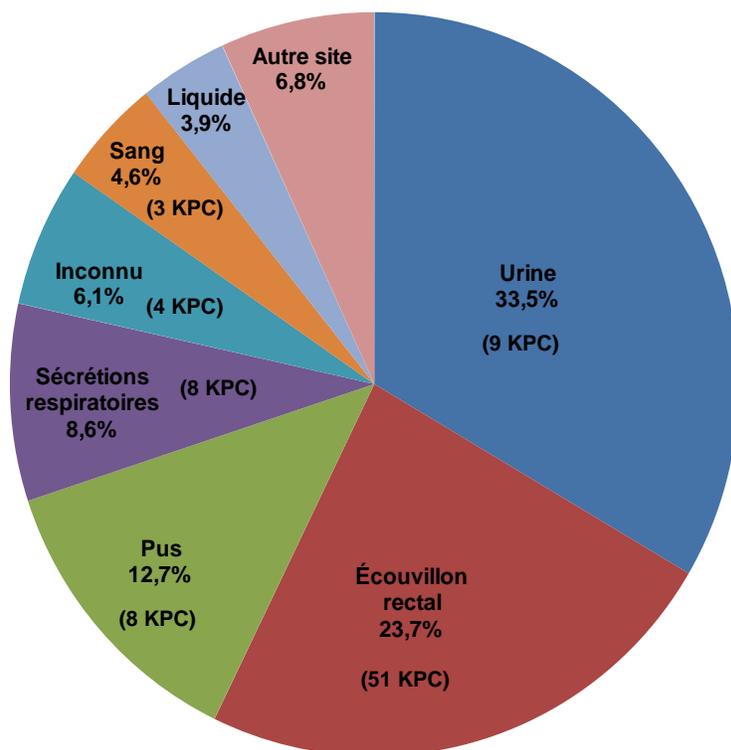


Figure 3 Distribution des sites d'isolement des souches analysées (n = 409)

5.3 MÉCANISMES DE RÉSISTANCE

Le tableau 4 résume les différents mécanismes de résistance aux carbapénèmes identifiés. Parmi les 409 souches, 83 souches de type KPC ont été identifiées (20,3 %). Les informations détaillées concernant ces souches sont présentées à la section 5.3.1. Quatre autres gènes encodant des carbapénémases ont été identifiés (section 5.3.2). La résistance aux carbapénèmes était due à un mécanisme autre que la production de carbapénémase, chez 78 % des souches (section 5.3.3). Les mécanismes de résistance de 3 souches (2 *E. coli* et 1 *S. marcescens*) ayant une croissance insuffisante n'ont pu être déterminés.

Tableau 4 Mécanismes de résistance des souches analysées (n = 409)

Mécanismes de résistance aux carbapénèmes				
Carbapénémases		Nb		
	KPC	7 espèces	83	
		<i>K. pneumoniae</i>	48	
		<i>E. cloacae</i>	12	
		<i>S. marcescens</i>	7	
		<i>E. coli</i>	7	
		<i>K. oxytoca</i>	4	
		<i>C. freundii</i>	4	
		<i>C. youngae</i>	1	
		NDM-1	<i>K. pneumoniae</i>	1
		OXA-48	<i>K. pneumoniae</i>	1
	SME	<i>S. marcescens</i>	1	
	NMC	<i>E. cloacae</i>	1	
Autres mécanismes de résistance		319		
	<i>E. cloacae</i>	191		
	<i>E. coli</i>	33		
	<i>K. pneumoniae</i>	32		
	<i>E. aerogenes</i>	22		
	<i>C. freundii</i>	10		
	<i>S. marcescens</i>	13		
	<i>H. alvei</i>	5		
	<i>R. terrigena</i>	3		
	<i>E. asburiae</i>	3		
	<i>P. mirabilis</i>	2		
	<i>C. braakii</i>	1		
	<i>K. oxytoca</i>	1		
	<i>P. rettgeri</i>	1		
	<i>P. stuartii</i>	1		
	<i>P. vulgaris</i>	1		
Croissance insuffisante		3		

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

Le gène *bla*_{KPC} a été retrouvé chez 83 souches (20,3 %), principalement chez *K. pneumoniae* (48 souches, 57,8 %) (tableau 5). Les souches de type KPC ont été isolées à partir d'écouvillonnage rectal (51 souches, 61,4 %) reçues dans le cadre d'investigation d'éclotions nosocomiales, d'urine (9 souches, 10,8 %), de pus (8 souches, 9,6 %), de sécrétions respiratoires (8 souches, 9,6 %) et du sang (3 souches, 3,6 %). Pour quelques spécimens, l'origine du prélèvement était non spécifiée (4 souches, 4,8 %).

Les souches KPC ont été reçues de 9 centres hospitaliers : 5 situés à Montréal (RSS 06, 77 souches), un à Laval (RSS 13, 3 souches), deux à Québec (RSS 03, 2 souches) et un en Montérégie (RSS 16, 1 souche). Deux éclotions nosocomiales ont été documentées dans deux centres hospitaliers différents de Montréal : une à *K. pneumoniae* (34 souches) et l'autre à *S. marcescens* (7 souches).

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>	48	36	12	03 (2) et 06 (2)
<i>E. cloacae</i>	12	7	5	06 (2) et 13 (1)
<i>E. coli</i>	7	3	4	06 (2), 13 (1) et 16 (1)
<i>S. marcescens</i>	7	4	3	06 (1)
<i>K. oxytoca</i>	4	2	2	06 (3)
<i>C. freundii</i>	4	2	2	06 (3) et 13 (1)
<i>C. youngae</i>	1	1	0	06 (1)
TOTAL	83	55	28	

* Incluant 4 souches dont l'origine de prélèvement est non spécifiée.

La distribution des souches KPC dans le temps est présentée dans la figure 4.

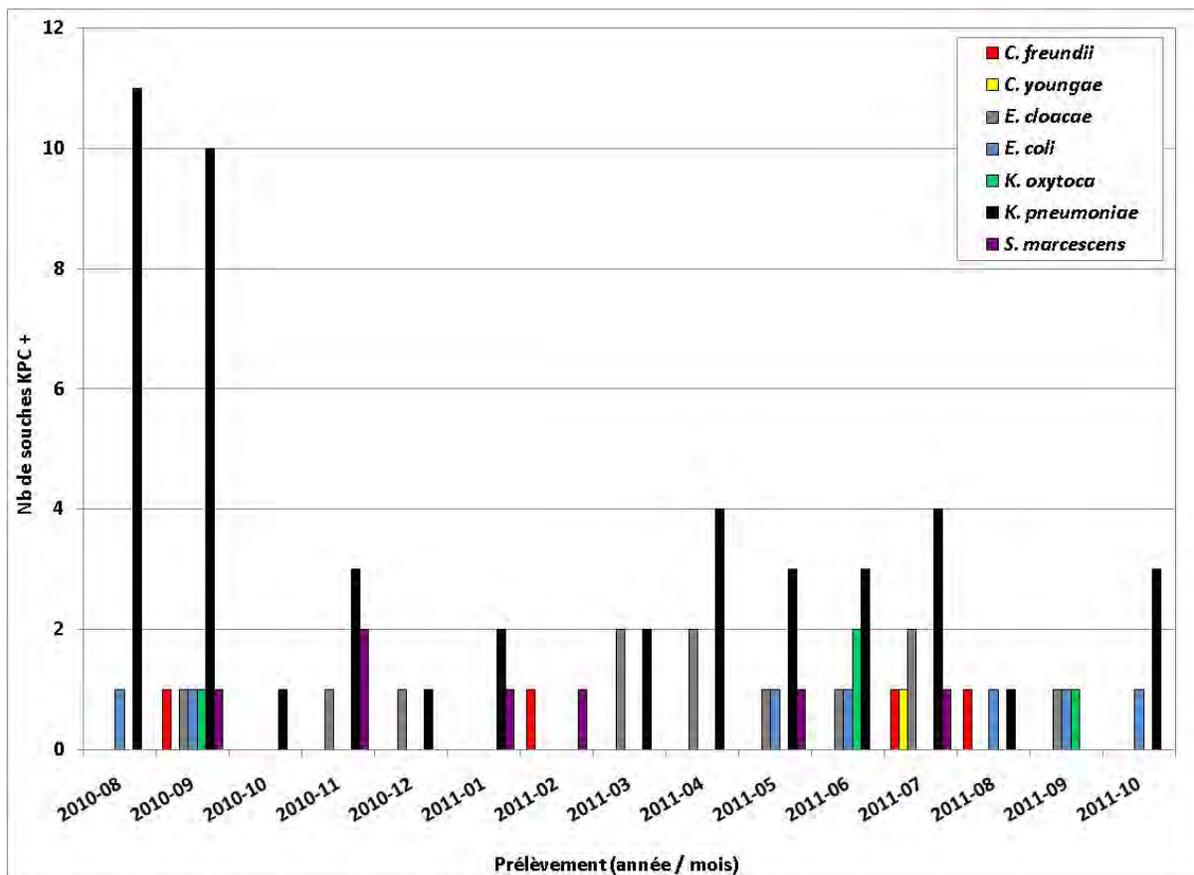


Figure 4 Distribution des 83 souches KPC d'août 2010 à octobre 2011

5.3.1.1 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 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 EGCP a été sélectionnée. Les données sont ainsi présentées pour 38 souches représentants des profils uniques.

Parmi les 38 souches de type KPC analysées, plus de 80 % étaient résistantes aux trois carbapénèmes testés. Des CMI relativement basses pour les carbapénèmes ont été notées chez certaines souches d'*E. cloacae*, de *C. freundii* et d'*E. coli*. Une souche d'*E. cloacae* intermédiaire à l'ertapénème (1 mg/L) s'est avérée sensible à l'imipénème (1 mg/L) et au méropénème (0,25 mg/L). Deux souches de *C. freundii* résistantes à l'ertapénème (2 et 4 mg/L) démontraient une sensibilité intermédiaire à l'imipénème (2 mg/L) et au méropénème (2 mg/L). Quatre souches (2 *E. cloacae* et 2 *E. coli*) résistantes à l'ertapénème (2, 4 ou 8 mg/L) et à l'imipénème (4 ou 8 mg/L) étaient de sensibilité intermédiaire au méropénème (2 mg/L). Généralement, les souches de *K. pneumoniae* avaient des CMI aux carbapénèmes plus élevées comparativement aux souches d'autres espèces analysées.

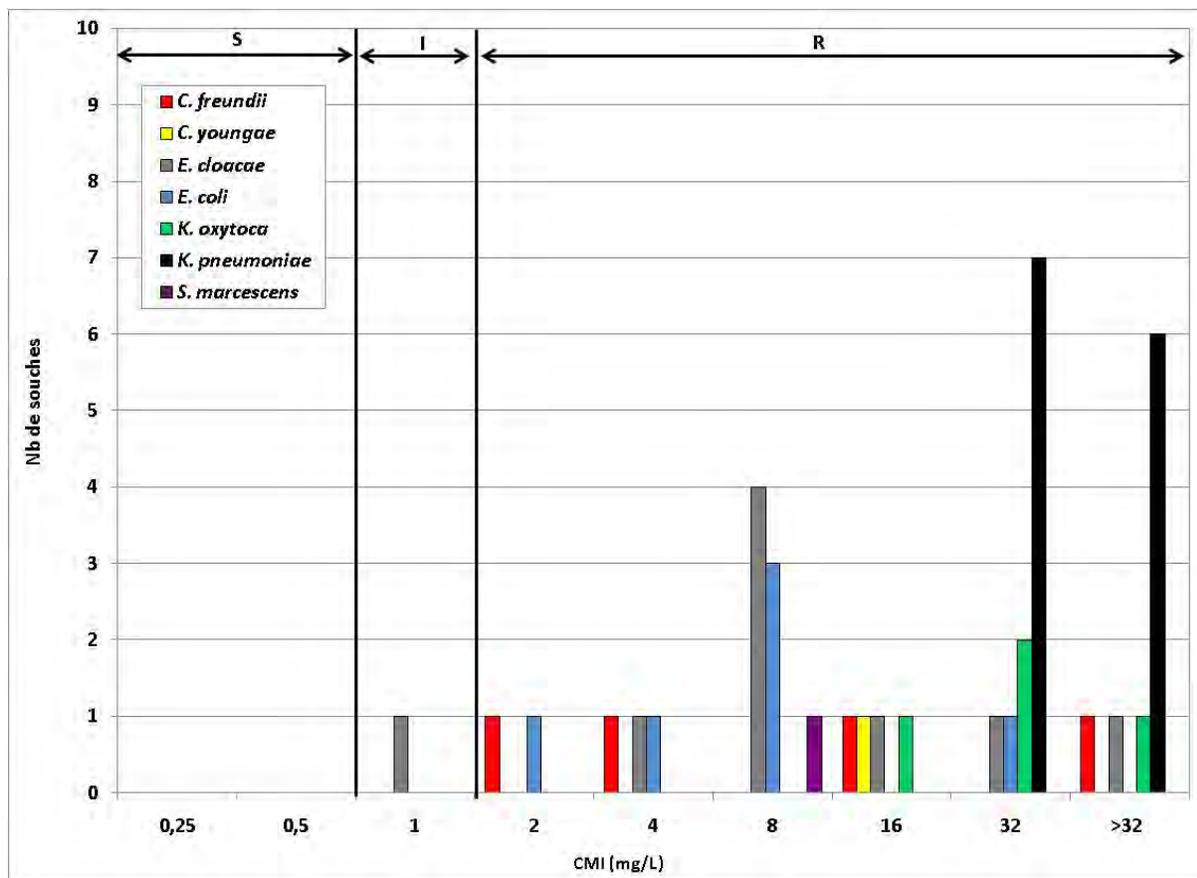


Figure 5 Distribution des CMI à l'ertapénème chez les souches KPC (n = 38)

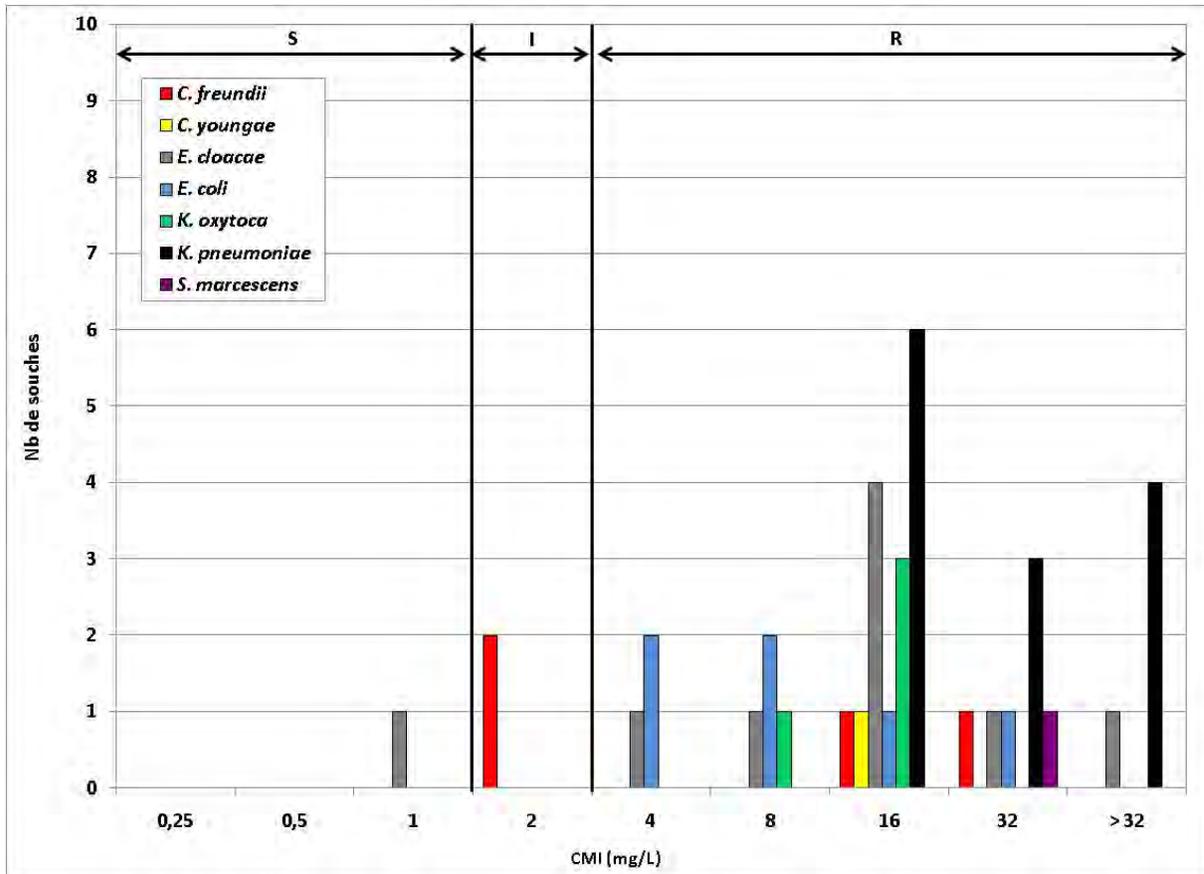


Figure 6 Distribution des CMI à l'imipénème chez les souches KPC (n = 38)

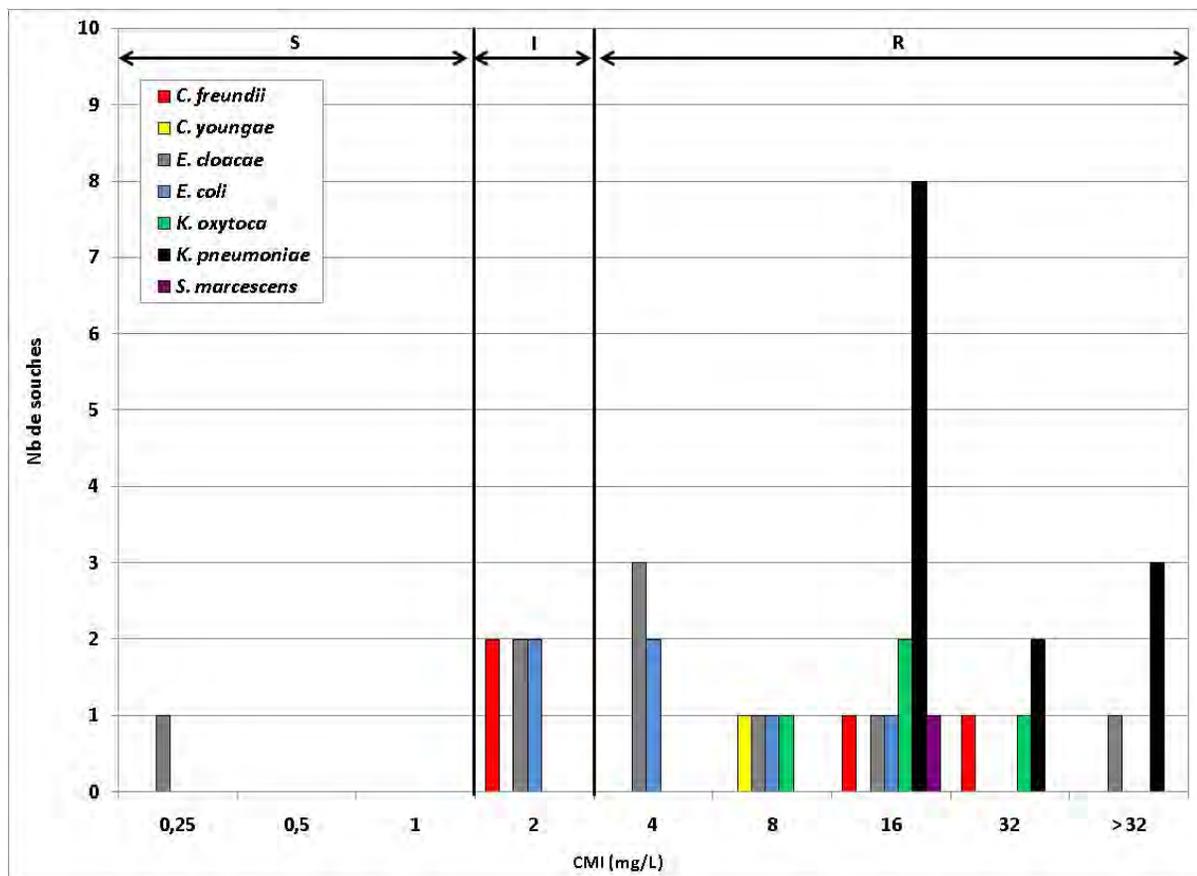


Figure 7 Distribution des CMI au méropépène chez les souches KPC (n = 38)

5.3.1.2 Profils de sensibilité aux antibiotiques des souches productrices de carbapénèmases de type KPC

L'analyse des profils de sensibilité aux antibiotiques a été effectuée sur 45 souches de type KPC (tableau 6) avec des profils d'EGCP distincts afin d'éviter un biais dû à la clonalité de souches impliquées dans les éclosions nosocomiales. Certaines souches possédant des profils EGCP reliés ont tout de même été considérées puisqu'elles avaient des profils d'antibiogrammes différents. Toutes les souches analysées étaient résistantes à l'aztréoname et près de 50 % des souches étaient résistantes à la colistine. Un peu plus de 50 % des souches se sont avérées résistantes à la ciprofloxacine. La majorité (86,4 %) 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 = 45)

Antibiotiques	Profils de sensibilité (%)			CMI ₅₀ (mg/L)	CMI ₉₀ (mg/L)	Écarts (mg/L)
	S*	I*	R*			
Ciprofloxacine	44,4	4,4	51,1	4	> 64	≤ 0,06 - > 64
Tigécycline	86,4	11,4	2,3	0,5	4	0,25 - 16
Aztréoname	0	0	100,0	≥ 256	≥ 256	16 - ≥ 256
Colistine	53,3	-----	46,7	2	> 64	1 - > 64
Amikacine	88,9	6,7	4,4	2	32	0,5 - 64
Gentamicine	48,9	11,1	40,0	8	64	0,25 - > 64
Tobramycine	37,8	4,4	57,8	16	64	0,25 - > 64

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

5.3.1.3 Analyse des profils moléculaires des KPC par EGCP

L'analyse par EGCP confirme la clonalité de deux éclosions, 34 souches de *K. pneumoniae* dans un centre et 7 souches de *S. marcescens* dans un autre (tableau 7). 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_{KPC}* d'une souche à une autre, que ce soit de la même espèce ou non. Par exemple, 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>	48	13	4
<i>E. cloacae</i>	12	9	3
<i>E. coli</i>	7	6	4
<i>S. marcescens</i>	7	1	1
<i>K. oxytoca</i>	4	4	3
<i>C. freundii</i>	4	4	4
<i>C. youngae</i>	1	1	1
TOTAL	83		

* Incluant les profils reliés selon les critères de Tenover.

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>K. pneumoniae</i> (urine)	
2	<i>E. cloacae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	
3	<i>C. youngae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. pneumoniae</i>
4	<i>E. cloacae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	
5	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. pneumoniae</i> (expectoration)	
6	<i>E. coli</i> (sang)	<i>K. pneumoniae</i>	
7	<i>E. coli</i> (pus coccyx)	<i>K. oxytoca</i> (sang)	
8	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. pneumoniae</i>
9	<i>E. cloacae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	
10	<i>K. pneumoniae</i>	<i>E. cloacae</i>	

* Toutes les souches ont été isolées d'écouvillonnages rectaux (n = 17) à l'exception de 5 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 4 souches productrices de carbapénémases (1 %) autre que KPC : 1 souche de *K. pneumoniae* NDM-1, 1 souche de *K. pneumoniae* OXA-48, 1 souche de *S. marcescens* SME et 1 souche d'*E. cloacae* NMC. Les antibiogrammes obtenus pour ces souches sont présentés au tableau 9.

La souche de *K. pneumoniae* productrice de métallob- β -lactamase a été trouvée positive au E-test MBL et confirmée porteuse du gène *bla*_{NDM-1}. Elle a été isolée en décembre 2010 d'un pus de plaie d'un ancien site chirurgical de fixation interne de fracture tibiale chez un patient qui avait été opéré en Inde. La souche était résistante à toutes les classes d'antibiotiques testées à l'exception de la tigécycline (1 mg/L). Les gènes *bla*_{SHV}, *TEM*, *CTX-M*, *OXA-1* ont également été retrouvés chez cette souche.

Le gène *bla*_{OXA-48} (*oxacillin-hydrolyzing*), codant pour une carbapénémase de classe D, a été identifié chez une souche urinaire de *K. pneumoniae*. Un résultat positif au test de Hodge modifié a été obtenu pour cette souche. La présence de souches de *K. pneumoniae* 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⁽¹¹⁾.

Le gène *bla*_{SME} (*Serratia marcescens* enzyme), codant pour une carbapénémase de classe A a été retrouvé chez une souche de *S. marcescens* isolée d'une expectoration. Le test de Hodge modifié était positif pour cette souche tant pour l'ertapénème que pour le méropénème. À ce jour, l'enzyme SME a uniquement été retrouvée chez *S. marcescens* et semble être située au niveau chromosomique. Quelques souches productrices de cette β -lactamase ont été retrouvées aux États-Unis ainsi qu'au Royaume-Uni⁽¹⁹⁾.

Une souche d'*E. cloacae* provenant d'un prélèvement rectal a été trouvée porteuse du gène *bla*_{NMC} (*not metalloenzyme carbapenemase*), une carbapénémase chromosomique de classe A. Le test de Hodge modifié a donné une réaction positive faible pour l'ertapénème et le méropénème. Quelques souches cliniques d'*E. cloacae* produisant cette carbapénémase ont été détectées en France, en Argentine ainsi qu'aux États-Unis⁽¹⁹⁾.

Tableau 9 Profils de sensibilité aux antibiotiques pour les 4 souches productrices de carbapénèmases autres que KPC

	<i>K. pneumoniae</i> NDM-1	<i>K. pneumoniae</i> OXA-48	<i>S. marcescens</i> SME	<i>E. cloacae</i> NMC
Céfotaxime	R	S	S	S
Ceftazidime	R	S	S	S
Céfépime	R	S	S	S
Céfoxitine	R	S	R	R
Ertapénème	R	R	R	R
Imipénème	R	R	R	R
Méropénème	R	I	R	R
Ciprofloxacine	R	R	S	S
Tigécycline	S	S	S	S
Aztréoname	R	S	R	S
Colistine	R	R	R	R
Amikacine	R	S	S	S
Gentamicine	R	S	S	S
Tobramycine	R	S	S	S

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

Parmi les 409 souches envoyées au LSPQ, 319 souches (78,0 %) ne produisaient pas de carbapénèmase. Le tableau 10 présente les profils de sensibilité à certains antibiotiques obtenu pour ces souches. La majorité des souches était des *E. cloacae* (n = 191, 59,9 %). Le mécanisme de résistance présumé chez ces souches était une surexpression d'une AmpC couplée à une modification de la perméabilité bactérienne aux carbapénèmes possiblement due à des mutations au niveau des porines. Ces souches présentent généralement une résistance de faible niveau à l'ertapénème et elles sont habituellement sensibles ou intermédiaires à la céfépime, à l'imipénème et au méropénème. Cette observation illustre bien le fait que le critère de soumission concernant l'ertapénème ($\geq 0,5$ mg/L) était très sensible, mais peu spécifique pour l'identification des souches productrices de carbapénèmases. En janvier 2012, le CLSI a augmenté la valeur seuil de la sensibilité intermédiaire pour l'ertapénème de 0,5 mg/L à 1 mg/L⁽⁶⁾. Ce seuil est le même que celui proposé par l'EUCAST (http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/). Pour les autres souches (128/319, 40,1 %), les mécanismes de résistance présumés étaient : 1) β -lactamase AmpC chromosomique surexprimée ou plasmidique combinée à une diminution de la perméabilité

membranaire, 2) BLSE et mutations des porines conduisant à une imperméabilité ou 3) présence de mutations au niveau des porines combinée à un mécanisme d'efflux. Il est important de spécifier que la détection des mutations au niveau des porines n'a pas été effectuée au laboratoire, 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 = 319)

Souches	Nb	Test Hodge modifié en %						Ertapénème					Imipénème					Méro pénème					Céfépime				
		ETP			MEM			CMI ₅₀	CMI ₉₀	S	I	R	CMI ₅₀	CMI ₉₀	S	I	R	CMI ₅₀	CMI ₉₀	S	I	R	CMI ₅₀	CMI ₉₀	S	I	R
		+	+ f	-	+	+ f	-	mg/L		%																	
<i>C. braakii</i>	1	0	100	0	0	0	100	0,5	0,5	0	100	0	1	1	100	0	0	0,12	0,12	100	0	0	8	8	100	0	0
<i>C. freundii</i>	10	10	50	40	10	20	70	1	4	10	20	70	1	2	80	10	10	0,12	0,5	90	0	10	2	4	100	0	0
<i>E. aerogenes</i>	22	31,8	27,3	40,9	18,2	18,2	63,6	1	32	4,5	27,3	68,2	2	8	45,5	22,7	31,8	0,25	8	68,2	9,1	22,7	2	16	81,8	9,1	9,1
<i>E. asburiae</i>	3	0	0	100	0	0	100	1	16	33,3	0	66,7	2	8	0	66,7	33,3	0,25	0,5	100	0	0	0,5	2	100	0	0
<i>E. cloacae</i>	191	30,9	38,7	30,4	15,2	25,1	59,7	1	16	1,6	20,4	78,0	1	4	68,6	16,2	15,2	0,25	2	85,3	5,2	9,4	4	16	82,2	11,0	6,8
<i>E. coli</i>	33	14,3	14,3	71,4	0	10,7	89,3	1	16	6,1	27,3	66,7	0,5	4	69,7	15,2	15,2	0,25	2	78,8	12,1	9,1	32	> 64	36,4	9,1	54,5
<i>H. alvei</i>	5	0	0	100	0	0	100	8	32	0	0	100	2	4	40	40	20	1	4	60	20	20	4	> 64	80	0	20
<i>K. oxytoca</i>	1	0	0	100	0	0	100	8	8	0	0	100	1	1	100	0	0	4	4	0	0	100	> 64	> 64	0	0	100
<i>K. pneumoniae</i>	32	3,1	6,3	90,6	3,1	0	96,9	2	8	15,6	18,8	65,6	1	2	65,6	25,0	9,4	0,5	2	84,4	6,3	9,4	2	> 64	71,9	0	28,1
<i>P. mirabilis</i>	2	0	0	100	0	0	100	0,06	0,5	50,0	50,0	0	8	16	0	0	100	0,12	2	50,0	50,0	0	0,25	32	50,0	0	50,0
<i>P. rettgeri</i>	1	0	0	100	0	0	100	2	2	0	0	100	32	32	0	0	100	8	8	0	0	100	> 64	> 64	0	0	100
<i>P. stuartii</i>	1	0	0	100	0	0	100	0,5	0,5	0	100	0	1	1	100	0	0	1	1	100	0	0	≤ 0,06	≤ 0,06	100	0	0
<i>P. vulgaris</i>	1	0	100	0	0	0	100	8	8	0	0	100	8	8	0	0	100	4	4	0	0	100	64	64	0	0	100
<i>R. terrigena</i>	3	0	33,3	66,7	0	0	100	2	> 32	0	0	100	0,5	> 32	66,7	0	33,3	0,25	16	66,7	0	33,3	16	> 64	33,3	33,3	33,3
<i>S. marcescens</i>	13	0	23,1	76,9	0	7,7	92,3	2	8	7,7	15,4	76,9	4	> 32	23,1	15,4	61,5	4	8	46,2	0	53,8	0,25	4	100	0	0
TOTAL	319	22,9	30,9	46,2	11,1	18,5	70,4	1	16	4,7	21,0	74,3	1	4	63,6	17,6	18,8	0,25	4	80,6	6,3	13,2	4	64	76,5	8,5	15,0

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 selon les 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- β -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 (83,8 %) 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 ou faiblement positif pour les souches de type OXA-48, SME et NMC, elles se différencient des autres carbapénémases (KPC et NDM-1) par leur sensibilité *in vitro* aux céphalosporines (céfotaxime et ceftazidime) ainsi qu'à la céfépime.

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	83	+	+	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	v	V	V	V	V
NDM-1	1	+ faible	-	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R
OXA-48	1	+	+	R	R	S	S	S	S	R	R	I	S	S	R	R	S	S	S
SME	1	+	+	S	S	R	S	S	S	R	R	R	R	S	R	S	S	S	S
NMC	1	+	+ faible	S	S	R	S	S	S	R	R	R	S	S	R	S	S	S	S
Autres mécanismes de résistance	319	V	V	V	V	R	R	R	V	V	V	S	V	S	V	V	S	S	S

Légende :

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

PIP : pipéracilline, P/T : pipéracilline/tazobactame, FOX : céfoxitine, CTX : céfotaxime, CAZ : ceftazidime, CPM : céfépime, ETP : ertapénème, IMI : imipénème, MEM : méropénème, AZT : aztréoname, TGC : tigécycline, CL : colistine.

5.5 SPÉCIFICITÉ ET SENSIBILITÉ DU TEST DE HODGE MODIFIÉ

Concernant la détection de souches productrices de carbapénèmases, la sensibilité du test de Hodge modifié (incluant les résultats positifs et positifs faibles) est excellente (tableau 12). Ceci indique que les souches productrices de carbapénèmases seront détectées par ce test exception faite des métallo- β -lactamases.

Tableau 12 Spécificité et sensibilité du test de Hodge modifié pour la détection des souches productrices de carbapénèmases (n = 406 souches)

Test de Hodge modifié	Ertapénème	Méropénème
Sensibilité	100 %	98,9 %
Spécificité	46,3 %	70,3 %
VPP	34,1 %	48,0 %
VPN	100 %	99,5 %

Toutes les souches de type KPC analysées ont donné une réaction positive pour le test de Hodge modifié tant pour l'ertapénème et le méropénème. Toutefois, la spécificité de ce test est faible pour l'ertapénème (46,3 %) et pour le méropénème (70,3 %). La valeur prédictive positive (VPP) est de 34,1 % pour l'ertapénème et de 48,0 % pour le méropénème ce qui implique qu'en présence d'un résultat positif la souche ne doit pas automatiquement être catégorisée comme une KPC. La valeur prédictive négative (VPN) est de 100 % pour l'ertapénème et de 99,5 % pour le méropénème ce qui indique qu'en présence d'un résultat négatif, la souche à l'étude n'est pas de type KPC. Ces données corroborent le fait que le test de Hodge est reconnu pour être très sensible, mais peu spécifique^(13,21).

Plusieurs résultats faussement positifs au test de Hodge modifié ont été obtenus pour les souches résistantes aux carbapénèmes par des mécanismes autres que la production de carbapénèmases. Ce phénomène est particulièrement observé chez les souches dont la résistance aux carbapénèmes est possiblement reliée à une surexpression de l'AmpC chromosomique combinée à une réduction de la perméabilité membranaire. De fausses réactions positives pour l'ertapénème et le méropénème ont été respectivement obtenues chez 62,0 % et 36,5 % de ces souches. Ceci indique que l'ertapénème est un indicateur trop sensible pour la recherche de souches productrices de carbapénèmases et que le méropénème est un meilleur indicateur.

Une réaction positive, mais de faible intensité avec l'ertapénème et négative avec le méropénème a été obtenue au test de Hodge modifié pour la souche NDM-1. Il est connu que ce test ne permet pas adéquatement la détection de métallo- β -lactamases^(20,21).

Les trois souches productrices de carbapénèmases de classe A ou D autre que KPC (1 souche OXA-48, 1 souche NMC et 1 souche SME) ont été détectées par le test de Hodge modifié.

Le test de Hodge modifié est utile pour la détection des souches productrices de carbapénèmases autres que les MBL, car il est facile d'exécution. Toutefois, la subjectivité associée à la lecture du résultat et la possibilité de résultats faussement positifs doivent être pris en considération lors de son utilisation.

6 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 :

- Près de 60 % des souches reçues étaient résistantes aux carbapénèmes par une surexpression de leur AmpC chromosomique probablement combinée à des mutations au niveau des porines. Parmi celles-ci, 79 % étaient des *E. cloacae*. Les autres souches possédant potentiellement ce même mécanisme étaient : *E. aerogenes* (9 %), *C. freundii* (4 %), *S. marcescens* (4 %), *H. alvei* (2 %), *E. absuriae* (1 %) et *C. braakii* (1 %);
- Chez près de 20 % 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 87 souches (21 %);
- Le gène *bla_{KPC}* a été identifié chez 83 souches (20 %) dont 49,4 % était relié à l'investigation de deux éclosions nosocomiales (*K. pneumoniae* et *S. marcescens*);
- Une souche de *K. pneumoniae* a été trouvée productrice de métallo-β-lactamase. Cette résistance a été confirmée par la présence du gène *bla_{NDM-1}*;
- Le gène *bla_{NMC}* a été retrouvé chez une souche d'*E. cloacae* isolée d'un écouvillon rectal;
- Une souche de *S. marcescens* isolée d'une expectoration a été trouvée porteuse du gène *bla_{SME}*;
- Le gène *bla_{OXA-48}* a été identifié chez une souche de *K. pneumoniae* isolée d'une urine;
- La résistance à l'ertapénème est un indicateur très sensible, mais peu spécifique pour la détection de la production de carbapénémases chez les entérobactéries;
- La résistance au méropénème est un meilleur indicateur que l'ertapénème pour le dépistage de souches productrices de carbapénémases;
- Le test de Hodge modifié est très sensible, mais peu spécifique pour la recherche de carbapénémases.

7 PERSPECTIVES

Il est pertinent et 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.

Des modifications seront 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, il a été jugé important et pertinent de réviser et de proposer un nouvel algorithme de laboratoire pour le dépistage des souches d'entérobactéries productrices de carbapénémases. Cette modification est aussi basée sur les nouveaux critères du CLSI qui ont été publiés en janvier 2012⁽⁶⁾.

De plus, la structure du programme ne permet pas de déterminer le pourcentage de souches résistantes, quel qu'en soit le mécanisme puisque les dénominateurs ne sont pas disponibles. Il sera nécessaire de réévaluer les méthodes de surveillance de la résistance aux antibiotiques afin d'améliorer la qualité des données microbiologiques et épidémiologiques.

8 PROPOSITION D'UN NOUVEL ALGORITHME

Le nouvel algorithme vise à cibler davantage les souches productrices de carbapénémases et non les souches résistantes aux carbapénèmes par d'autres mécanismes, principalement par une surexpression d'AmpC chromosomique combinée à une diminution de la perméabilité membranaire, un mécanisme fréquemment retrouvé chez les souches d'*E. cloacae*. Le nouvel algorithme proposé (annexe 2) est basé sur la distribution des CMI obtenues pour les souches de type KPC. Toutes les souches avaient une CMI à l'ertapénème ≥ 1 mg/L (figure 5) et la quasi-totalité des souches, une CMI ≥ 2 mg/L au méropénème (figure 7). L'imipénème n'a pas été considéré dans le développement du nouvel algorithme puisque les souches de *Proteus* spp., *Providencia* spp. et *Morganella* spp. peuvent être résistantes à cet antibiotique par des mécanismes autres que la production de carbapénémases.

CONCLUSION

Les souches productrices de carbapénémases, principalement via la présence du gène *bla*_{KPC}, sont présentes au Québec, mais pour l'instant, sont limitées à quelques cas sporadiques (42 souches) et à deux éclosions (34 souches de *K. pneumoniae* incluant 24 souches isolées de dépistage et 7 souches de *S. marcescens* incluant 4 spécimens de dépistage). 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^(1,2,28). De plus, des éclosions d'infections nosocomiales et communautaires causées par des souches d'entérobactéries productrices de carbapénémases de type NDM-1 ont été rapportées⁽¹²⁾. Une étude a également démontré la présence de bactéries porteuses du gène *bla*_{NDM-1} dans des échantillons environnementaux prélevés à New Delhi en Inde⁽²⁵⁾.

Bien que la détection des mécanismes de résistance aux β -lactamines soit complexe et ardue chez les entérobactéries et qu'elle nécessite un investissement considérable, elle est nécessaire pour assurer une vigie pertinente avec 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'antibiotiques en voie de développement pour traiter les infections causées par ces souches à l'exception d'un inhibiteur de β -lactamases, le NXL104, actif contre les carbapénémases de type KPC-2 lorsque combiné à une β -lactamine⁽²²⁾.

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 le fait que certains centres hospitaliers n'ont pas envoyé toutes les souches répondant aux critères. Toutefois, ce programme est une amorce concernant la surveillance de la résistance aux antibiotiques chez les bâtonnets à Gram négatifs et permettra alors au Comité d'expert sur la résistance aux antibiotiques (CERA) ainsi qu'au Comité sur les infections nosocomiales du Québec (CINQ) de recommander 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. 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.
3. CDC. Detection of Enterobacteriaceae isolates carrying metallo-beta-lactamase - United States, 2010. *MMWR* 59(24), 750. 2010. Centers for Disease Control and Prevention.
4. CLSI. 2009. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pennsylvania. M07-A8.
5. CLSI. 2011. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Twenty-first Informational Supplement. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pennsylvania. M100-S21.
6. CLSI. 2012. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Twenty-second Informational Supplement. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pennsylvania. M100-S22.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Nordmann, P., T. Naas, and L. Poirel. 2011. Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg. Infect. Dis.* 17:1791-1798.
12. Nordmann, P., L. Poirel, T. R. Walsh, and D. M. Livermore. 2011. The emerging NDM carbapenemases. *Trends Microbiol.* 19:588-595.

13. Pasteran, F., T. Mendez, L. Guerriero, M. Rapoport, and A. Corso. 2009. Sensitive screening tests for suspected class A carbapenemase production in species of Enterobacteriaceae. *J. Clin. Microbiol.* 47:1631-1639.
14. 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.
15. 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.
16. Philippon, A. and G. Arlet. 2006. [Beta-lactamases of Gram negative bacteria: never-ending clockwork!]. *Ann. Biol. Clin. (Paris)* 64:37-51.
17. 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.
18. 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.
19. Queenan, A. M. and K. Bush. 2007. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clin. Microbiol. Rev.* 20:440-458.
20. 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.
21. Seah, C., D. E. Low, S. N. Patel, and R. G. Melano. 2011. Comparative evaluation of a chromogenic agar medium, the modified Hodge test, and a battery of meropenem-inhibitor discs for detection of carbapenemase activity in Enterobacteriaceae. *J. Clin. Microbiol.* 49:1965-1969.
22. Stachyra, T., P. Levasseur, M. C. Pechereau, A. M. Girard, M. Claudon, C. Miossec, and M. T. Black. 2009. In vitro activity of the beta-lactamase inhibitor NXL104 against KPC-2 carbapenemase and Enterobacteriaceae expressing KPC carbapenemases. *J. Antimicrob. Chemother.* 64:326-329.
23. 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.
24. 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.

25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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

LETTRES DU PROGRAMME DE SURVEILLANCE DES ERC



Le 12 août 2010

Responsables des laboratoires de microbiologie
Médecins microbiologistes infectiologues

Objet : Surveillance de la résistance aux carbapénèmes chez les entérobactéries

Madame, Monsieur,

La résistance aux antibiotiques chez les bactéries à Gram négatif est une préoccupation majeure de santé publique. Au cours des derniers mois, des souches d'entérobactéries productrices de carbapénèmases ont été isolées dans la région de Montréal et la majorité de ces souches possèdent le gène KPC. Plus récemment, les fils de presse du 11 août 2010 font état de l'émergence en Inde, au Pakistan et en Angleterre de souches d'entérobactéries productrices de carbapénèmases et porteuses du gène NDM-1 (*New Delhi metallo-beta-lactamase*). Des cas ont également été rapportés aux États-Unis, en Australie et au Canada (3 cas sur la côte Ouest). La plupart des patients ont reçu des soins médicaux en Inde.

Dans le but de réaliser une surveillance prospective des **souches d'entérobactéries productrices de carbapénèmases**, le LSPQ demande aux laboratoires de microbiologie de lui faire parvenir toutes les souches d'entérobactéries trouvées intermédiaires ou résistantes aux carbapénèmases (voir page annexée).

Le LSPQ réalisera des épreuves de sensibilité à l'imipénème, l'ertapénème, le méropénème, effectuera la recherche de carbapénèmases par le test de Hodge modifié et le E-test MBL (imipénème + EDTA). La détection du gène KPC par PCR sera effectuée si indiquée. Les souches positives ou indéterminées au test de Hodge modifié avec un résultat de PCR KPC négatif et les souches E-test MBL positives seront acheminées au Laboratoire national de microbiologie pour la recherche d'autres gènes codant pour des carbapénèmases (IMP, VIM, NDM, OXA-1).

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

Original signé

Anne-Marie Bourgault, M.D.
Directrice scientifique

Original signé

Brigitte Lefebvre, Ph. D.
Microbiologiste

INSTRUCTIONS CONCERNANT L'ENVOI DE SOUCHES POUR LA SURVEILLANCE DES SOUCHES D'ENTÉROBACTÉRIES PRODUCTRICES DE CARBAPÉNÈMASES

Souches

Entérobactéries avec résultats de sensibilité suivants :

Antibiotique	CMI (mg/L)	Diffusion en disque (mm)
Ertapénème	≥ 0,5	< 25
Imipénème	≥ 2	< 21
Méropénème	≥ 2	< 22

Les critères de soumission des souches sont basés sur les critères d'interprétation européens plus sévères. Ceci permettra d'augmenter la sensibilité de la détection des souches productrices de carbapénèmases. Le CLSI procède actuellement à la révision des critères d'interprétation pour les carbapénèmes.

Informations à inscrire sur la requête de laboratoire

Pour que les spécimens soient traités rapidement et correctement, veuillez inscrire sur chaque requête de laboratoire :

- Identification de la souche (genre / espèce)
- Site de prélèvement
- Date de prélèvement
- Résultats des sensibilités :
 - o Ertapénème
 - o Imipénème
 - o Méropénème
 - o Céphalosporines de 3^{ième} génération
- Recherche de carbapénèmases
- Soins médicaux en Asie du Sud-Est, en particulier en Inde ou au Pakistan depuis 2008.

Références

CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twentieth Informational Supplement. M100-S20. Vol 30, No. 1, 2010.

EUCAST. http://eucast.www137.server1.mensemmedia.net/clinical_breakpoints/

Kumarasamy K, Toleman M.A., Walsh T.R. *et al.* Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect. Dis.* Publié en ligne le 11 août 2010; DOI:10.1016/S1473-3099(10)70143-2.

MMWR. Detection of *Enterobacteriaceae* isolates carrying metallo-Beta-lactamase - United States, 2010. *MMWR* 2010; 59(24):750.

Pitout J.D.D. The latest threat in the war on antimicrobial resistance. *Lancet Infect. Dis.* Publié en ligne le 11 août 2010; DOI:10.1016/S1473-3099(10)70168-7.



Le 3 septembre 2010

Responsables des laboratoires de microbiologie
Médecins microbiologistes infectiologues

Objet : Surveillance de la résistance aux carbapénèmes chez les entérobactéries

Chers collègues,

Nous désirons apporter des précisions relatives au programme de surveillance des entérobactéries productrices de carbapénémases qui a été annoncé le 12 août dernier.

Afin de répondre aux interrogations de plusieurs médecins et responsables administratifs des laboratoires et après consultation, les critères retenus pour l'envoi des souches au LSPQ ont été légèrement modifiés. Ces critères sont basés sur les nouveaux critères du CLSI (mise à jour en juin 2010, document en ébauche).

Toutes les souches d'entérobactéries (une souche par patient) répondant à un ou plusieurs des critères suivants doivent être acheminées au LSPQ.

Critères retenus pour l'ensemble des entérobactéries

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

* Pour les laboratoires utilisant la nouvelle carte VITEK, veuillez nous faire parvenir les souches ayant une CMI > 0,5 mg/L pour l'ertapénème.

Cependant, les souches de *Proteus* spp., *Providencia* spp. et *Morganella* spp. peuvent présenter des CMI faussement élevées à l'imipénème par un mécanisme autre que la production d'une carbapénémase. Pour ces espèces, les résultats obtenus avec l'ertapénème ou le méropénème sont plus fiables. Pour ces trois espèces, le LSPQ analysera seulement les souches intermédiaires ou résistantes à ertapénème et/ou méropénème selon les critères du CLSI (mise à jour en juin 2010, document en ébauche).

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 ci-haut et non à l'interprétation donnée par les automates étant donné que les logiciels d'interprétation des automates ne sont pas à jour avec le CLSI 2010.

La surveillance porte sur toutes les souches provenant de patients hospitalisés, patients inscrits et patients externes.

Il n'est pas nécessaire pour les laboratoires de communiquer avec les patients afin d'obtenir l'information épidémiologique (traitement médical ou un voyage en Angleterre, en Inde ou au Pakistan dans les 6 derniers mois). Veuillez toutefois fournir l'information si disponible.

Lors de l'envoi des souches, veuillez indiquer sur la requête du LSPQ les résultats de sensibilité (mg/L ou mm) si disponible pour :

- ertapénème;
- imipénème;
- méropénème;
- céphalosporines de 3^{ième} génération.

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

Original signé

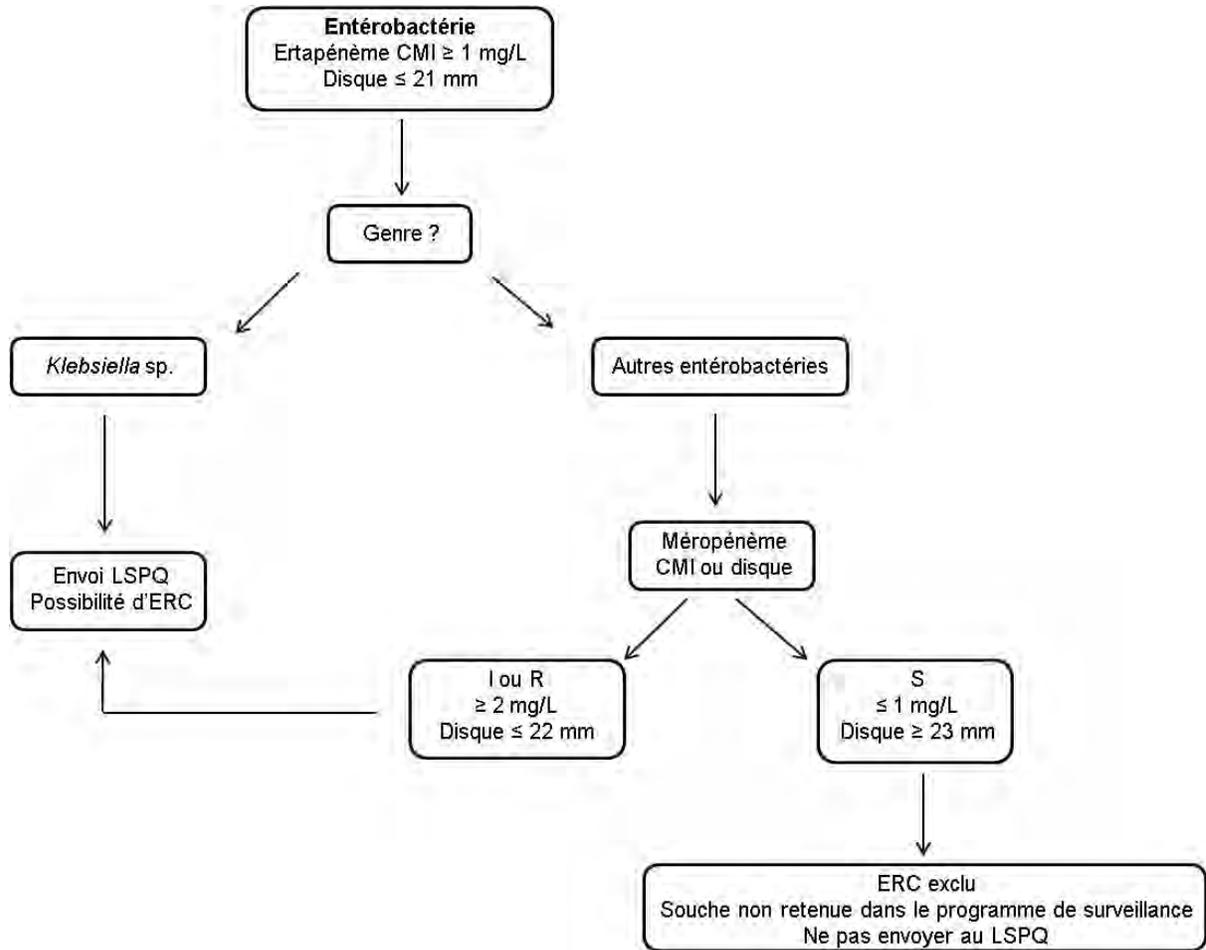
Anne-Marie Bourgault, M.D.
Directrice scientifique

Original signé

Brigitte Lefebvre, Ph. D.
Microbiologiste

ANNEXE 2

NOUVEL ALGORITHME POUR LA SURVEILLANCE DES ENTÉROBACTÉRIES RÉSISTANTES AUX CARBAPÉNÈMES (ERC)



ANNEXE 3

DENDROGRAMMES POUR LES SOUCHES KPC

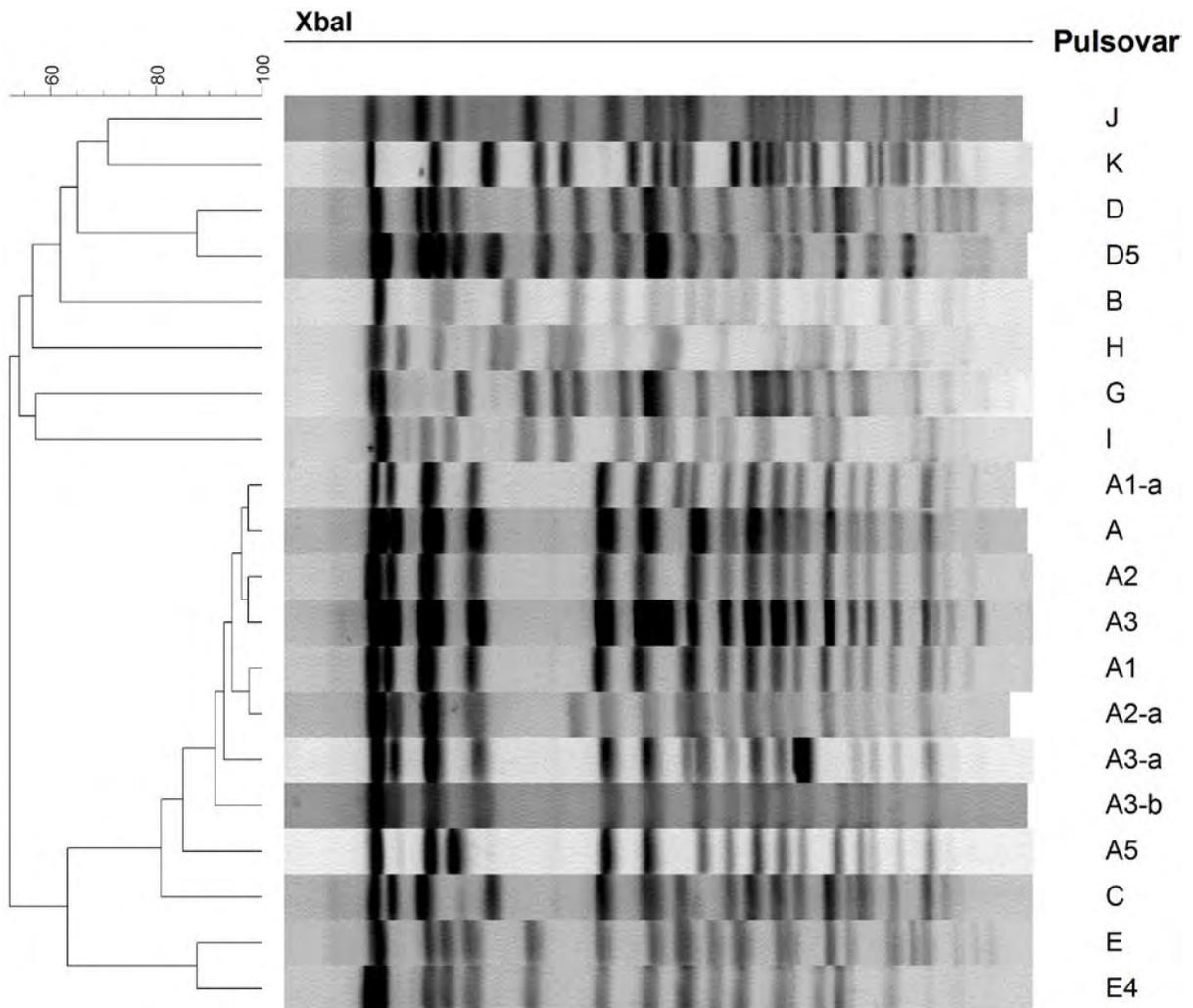


Figure 8 Diversité des profils d'EGCP pour les souches de *K. pneumoniae* KPC

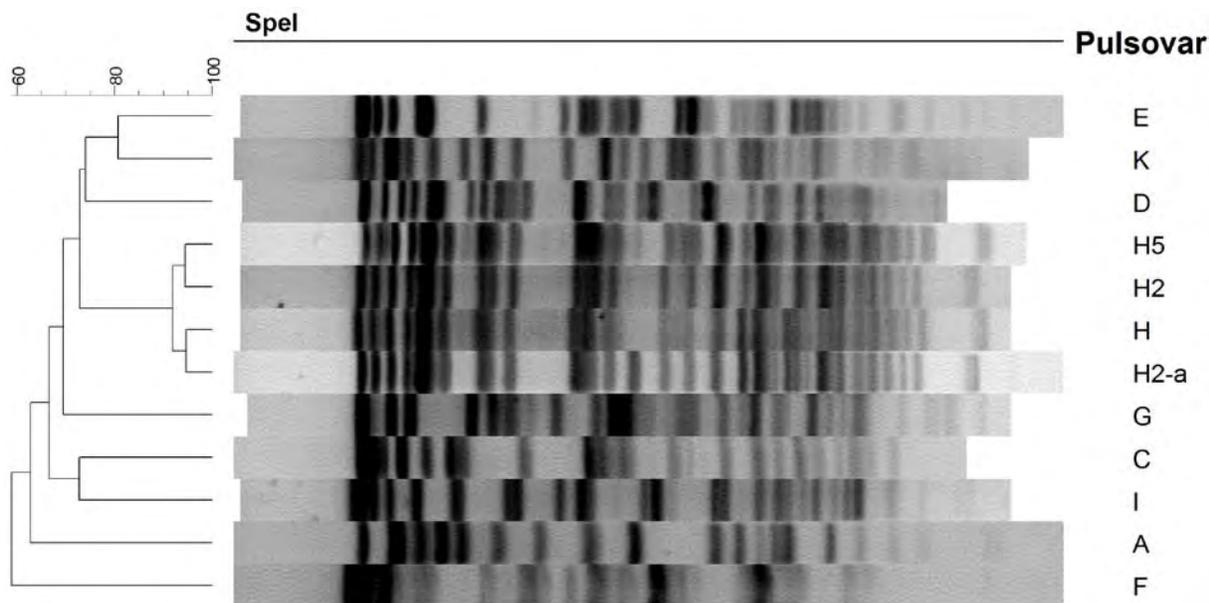


Figure 9 Diversité des profils d'EGCP pour les souches d'*E. cloacae* KPC

Les profils manquants (ex. : pulsovar B) correspondent à des souches non incluses dans la surveillance.

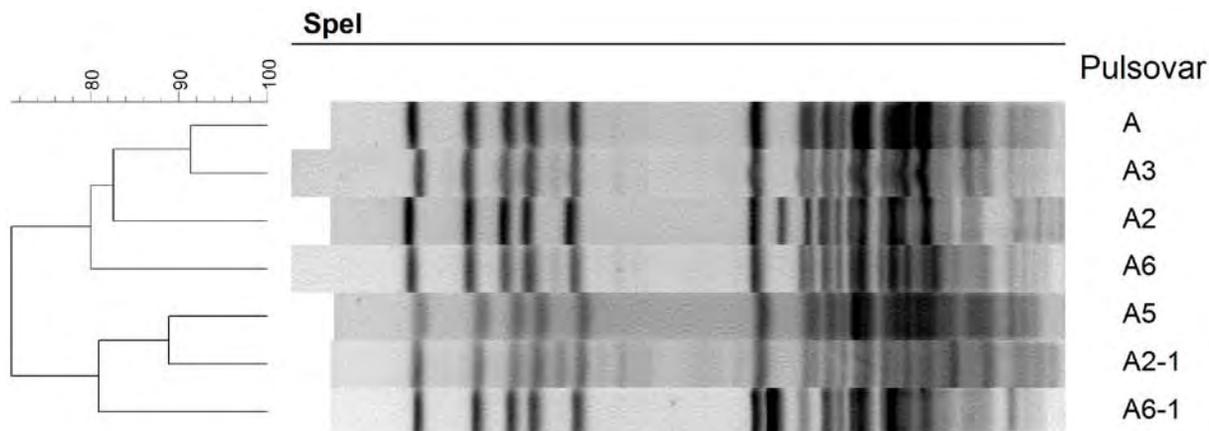


Figure 10 Diversité des profils d'EGCP pour les souches de *S. marcescens* KPC

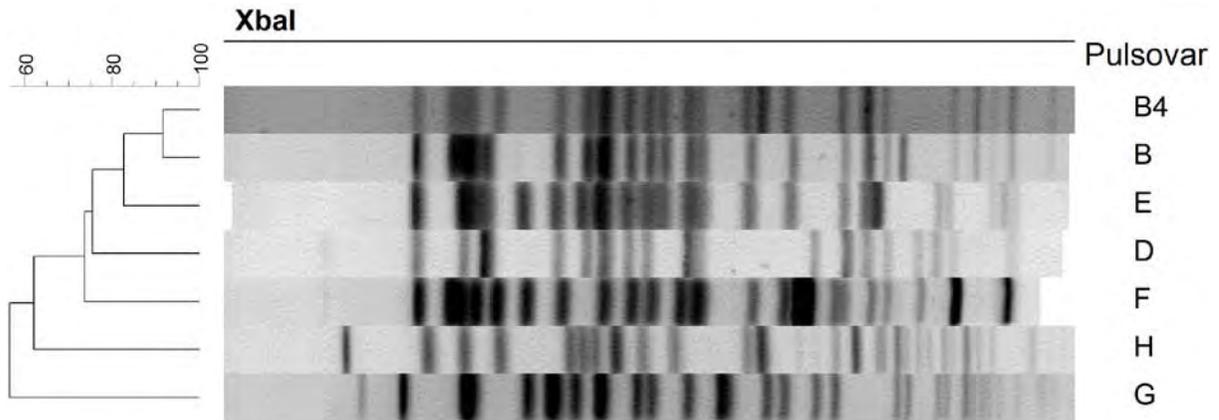


Figure 11 Diversité des profils d'EGCP pour les souches d'*E. coli* KPC

Les profils manquants (ex. : pulsovar A) correspondent à des souches non incluses dans la surveillance.

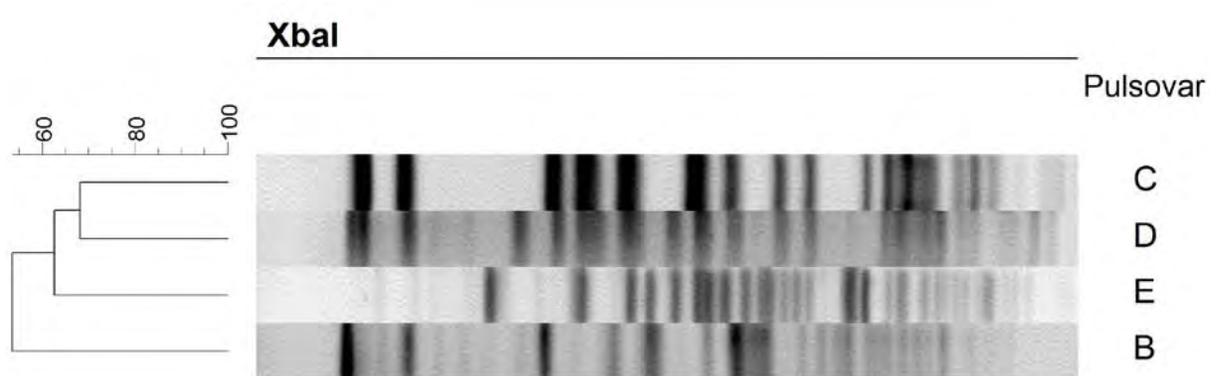


Figure 12 Diversité des profils d'EGCP pour les souches de *C. freundii* KPC

Les profils manquants (ex. : pulsovar A) correspondent à des souches non incluses dans la surveillance.



Figure 13 Diversité des profils d'EGCP pour les souches de *K. oxytoca* KPC

Les profils manquants (ex. : pulsovar A) correspondent à des souches non incluses dans la surveillance.



EXPERTISE
CONSEIL



INFORMATION



FORMATION

www.inspq.qc.ca



RECHERCHE
ÉVALUATION
ET INNOVATION



COLLABORATION
INTERNATIONALE



LABORATOIRES
ET DÉPISTAGE

Institut national
de santé publique

Québec

