

Bacilles à Gram négatif multirésistants : Définitions et analyses de laboratoire

SYNTHÈSE DES CONNAISSANCES
COMITÉ SUR LES INFECTIONS NOSOCOMIALES DU QUÉBEC

ÉTAT DES CONNAISSANCES

NOVEMBRE 2024

SOMMAIRE

| | |
|--|----|
| Messages clés | 2 |
| Introduction | 5 |
| Méthodologie | 5 |
| Mécanismes de résistance | 6 |
| Définitions | 9 |
| Détection en laboratoire de la multirésistance | 12 |

AVANT-PROPOS

L'Institut national de santé publique du Québec est le centre d'expertise et de référence en matière de santé publique au Québec. Sa mission est de soutenir le ministre de la Santé et des Services sociaux du Québec dans sa mission de santé publique. L'Institut a également comme mission, dans la mesure déterminée par le mandat que lui confie le ministre, de soutenir Santé Québec, la Régie régionale de la santé et des services sociaux du Nunavik, le Conseil cri de la santé et des services sociaux de la Baie James et les

établissements, dans l'exercice de leur mission de santé publique.

La collection *État des connaissances* rassemble sous une même bannière une variété de productions scientifiques qui synthétisent et communiquent ce que la science nous dit sur une question donnée à l'aide de méthodes rigoureuses de recension et d'analyse des écrits scientifiques et autres informations pertinentes.

La présente synthèse des connaissances se veut une référence de base dans le but d'aider les équipes de prévention et de contrôle des infections (PCI) nosocomiales à reconnaître les bacilles à Gram négatif multirésistants (BGNMR) d'importance, comprenant entre autres les entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC).

Elle a été élaborée à l'initiative du Comité sur les infections nosocomiales du Québec (CINQ) et s'inscrit en complément des autres documents portant sur les mesures de prévention et de contrôle des BGNMR, dont les EPC, dans les milieux de soins.

MESSAGES CLÉS

- Ce document présente les mécanismes de résistance, certaines définitions, ainsi que les méthodes de détection en laboratoire pour les bacilles à Gram négatif multirésistants (BGNMR) en général et pour les entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) en particulier.
- La résistance aux antibiotiques des bacilles à Gram négatif (BGN) est causée principalement par quatre mécanismes :
 - la production d'enzyme inactivatrice de l'antibiotique (ou destruction enzymatique);
 - la modification de la cible de l'antibiotique;
 - la diminution de la perméabilité de la paroi cellulaire;
 - la production de systèmes (ou pompes) d'efflux qui conduisent à l'élimination extracellulaire de l'antibiotique.
- Les différents mécanismes de résistance peuvent être intrinsèquement présents dans une espèce bactérienne. Les BGN sont également capables d'acquérir de nouveaux mécanismes de résistance par des mutations ponctuelles ou par l'acquisition d'éléments mobiles contenant de nouveaux gènes.

LISTE DES SIGLES ET ACRONYMES

| | |
|---------|--|
| ACT-28 | Céphalosporinase codée par les chromosomes (« <i>chromosome-encoded cephalosporinase</i> ») présentant une faible activité carbapénémase |
| ADN | Acide désoxyribonucléique |
| AmpC | Adénosine monophosphate cyclique |
| BGN | Bacilles à Gram négatif |
| BGNMR | Bacilles à Gram négatif multirésistants |
| BLSE | Bêta-lactamase à spectre étendu |
| CDC | Centers for Disease Control and Prevention |
| CHU | Centre hospitalier universitaire |
| CINQ | Comité sur les infections nosocomiales du Québec |
| CMI | Concentration minimale inhibitrice |
| EDTA | Acide éthylènediaminetétraacétique |
| EMA | Enzymes modifiant les aminosides (ou AME en anglais) |
| EPC | Entérobactérie productrice de carbapénémase |
| ERC | Entérobactérie résistante aux carbapénèmes |
| FRI | <i>French resistance to imipenem</i> |
| GES | Guiana Extended-Spectrum |
| gyrA | Sous-unité A de l'ADN gyrase |
| IMI/NMC | Imipénémase/non métallo-carbapénémase |
| IMP | Métallo β -lactamase active sur l'imipénème |
| KPC | <i>Klebsiella pneumoniae carbapenemase</i> |
| LSPQ | Laboratoire de santé publique du Québec |
| MDR | <i>Multidrug-resistant</i> (Multirésistance) |
| NDM | New Delhi métallo β -lactamase |

| | |
|------------------|--|
| OMS | Organisation mondiale de la Santé |
| Pompe MexXY-OprM | Type de pompe à efflux |
| OprD | Porine OprD (Type de porine de la membrane cellulaire externe) |
| OXA | Enzyme oxacillinase |
| parC | Sous-unité de la topoisomérase IV |
| PCI | Prévention et contrôle des infections |
| PON | Procédure opérationnelle normalisée |
| SME | <i>Serratia marcescens</i> enzyme |
| TAAN | Test ou technique d'amplification des acides nucléiques |
| TIC | Technique d'inactivation des carbapénèmes |
| TMP-SMX | Triméthoprim sulfaméthoxazole |
| VIM | Verona Integron métallo β -lactamase |
| XDR | Ultrarésistance |

INTRODUCTION

Les bacilles à Gram négatif (BGN), comprenant entre autres les entérobactéries, le *Pseudomonas aeruginosa* et l'*Acinetobacter baumannii*, sont des bactéries fréquemment rencontrées en clinique, tant au niveau des flores normales qu'en tant qu'agents pathogènes dans une variété d'infections. Avec l'utilisation des antibiotiques, différents mécanismes de résistance sont apparus et certaines de ces bactéries sont maintenant résistantes à plusieurs groupes d'antimicrobiens¹.

L'émergence des entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) a été citée à la fois par les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) et l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) comme étant une menace sérieuse à la santé publique, considérant leur profil de résistance et leur dissémination rapide au sein des populations affectées, notamment en milieu hospitalier (CDC, 2009; OMS, 2017).

Ce document présente les mécanismes de résistance, certaines définitions, ainsi que les méthodes de détection en laboratoire pour les bacilles à Gram négatif multirésistants (BGNMR) en général et pour les EPC en particulier. Il fait partie d'un [ensemble de documents](#) portant sur les mesures de prévention et de contrôle des BGNMR et des EPC dans les milieux de soins.

Les informations contenues dans ce document sont basées sur les données les plus récentes retrouvées dans la littérature scientifique ainsi que des recommandations de groupes d'experts de plusieurs pays. Elles pourront être révisées au besoin selon l'évolution des connaissances.

MÉTHODOLOGIE

La synthèse des connaissances publiées dans ce document repose sur une revue ciblée de la littérature scientifique actuellement disponible sur les BGNMR et les EPC. Une attention particulière a été accordée à la qualité des articles et des études consultés.

Les revues scientifiques produites par certaines organisations de santé publique nationales et internationales ainsi que par divers comités d'experts ont aussi été consultées.

Le contenu final du document découle d'un consensus des experts du CINQ, qui a permis de retenir les informations jugées pertinentes pour mieux outiller les équipes de PCI à l'œuvre dans les milieux de soins du Québec. La présence d'une révision par les pairs avant publication constitue l'un des principaux piliers développés par l'INSPQ pour assurer la qualité de ses productions.

¹ Le terme « groupes d'antimicrobiens » a été retenu dans ce document pour être en concordance avec les publications du Laboratoire de santé publique du Québec (LSPQ). Il est synonyme de « classes d'antibiotiques » qui est souvent utilisé en clinique.

MÉCANISMES DE RÉSISTANCE

La résistance aux antibiotiques des BGN est causée principalement par quatre mécanismes (Breijyeh *et al.*, 2020) :

- La production d'enzyme inactivatrice de l'antibiotique (ou destruction enzymatique);
- La modification de la cible de l'antibiotique;
- La diminution de la perméabilité de la paroi cellulaire;
- La production de systèmes (ou pompes) d'efflux qui conduisent à l'élimination extracellulaire de l'antibiotique.

Les sections qui suivent décrivent brièvement ces mécanismes et mentionnent quelques exemples plus caractéristiques de chacun.

Destruction enzymatique

Les BGN sont capables de produire plusieurs enzymes qui modifient ou détruisent les antibiotiques avant que ceux-ci n'aient eu le temps d'agir. La catégorie la plus connue de ces enzymes est celle des β -lactamases. Ces enzymes sont capables d'hydrolyser (c'est-à-dire de briser) le noyau β -lactame des antibiotiques du groupe des β -lactamines de façon irréversible, ce qui les rend inactifs.

Le groupe des β -lactamines est généralement divisé en quatre familles d'antibiotiques, soient les pénicillines (ex. : ampicilline, pipéracilline), les céphalosporines (ex. : ceftriaxone, ceftazidime, cefepime), le monobactam (aztréoname) et les carbapénèmes (ex. : ertapénème, imipénème, méropénème). Ces molécules sont parmi les antibiotiques les plus prescrits en médecine humaine. Il existe des centaines de β -lactamases différentes (ex. : BLSE, AmpC, OXA, NDM, KPC, etc.). Chaque enzyme possède son propre profil d'hydrolyse, ce qui signifie que chaque type de β -lactamase peut détruire une combinaison d'antibiotiques différente. Les carbapénémases sont des β -lactamases actives contre les carbapénèmes. Toutefois, leur capacité d'hydrolyser les carbapénèmes fait aussi en sorte de diminuer l'efficacité des céphalosporines et des pénicillines. Les entérobactéries productrices de ces β -lactamases sont appelées entérobactéries productrices de carbapénémases ou EPC.

Les β -lactamases ne sont pas les seules enzymes capables de rendre les BGN résistants aux antibiotiques. C'est le cas du groupe d'enzymes appelé enzymes modifiant les aminosides (EMA ou AME en anglais). Comme leur nom l'indique, ces enzymes sont capables de modifier les aminosides comme la gentamicine, la tobramycine et l'amikacine et les empêchent de se lier à leur cible. Cela les rend inefficaces. Il existe quelques dizaines de ces enzymes et elles ne sont pas toutes capables de modifier les mêmes antibiotiques à l'intérieur du groupe des aminosides. L'exemple fréquemment rencontré est une souche de BGN résistante à la gentamicine et à la tobramycine, mais qui demeure sensible à l'amikacine.

Modification de la cible

Le deuxième mécanisme de résistance présent chez les BGN est la modification de la cible, soit le site d'action de l'antibiotique.

Ces modifications sont généralement causées par des mutations dans le gène codant pour la cible. L'exemple le plus significatif chez les BGN demeure les mutations dans le gène de la gyrase (*gyrA*) et de la topoisomérase (*parC*) qui sont les cibles des fluoroquinolones comme la ciprofloxacine, la lévofloxacine et la moxifloxacine. Ces mutations peuvent s'accumuler et ainsi produire un niveau de résistance de plus en plus important.

Diminution de la perméabilité de la paroi

La paroi cellulaire des BGN est assez imperméable à plusieurs molécules, dont certains antibiotiques. Comme les cibles de ces derniers sont souvent à l'intérieur de la cellule, les antibiotiques doivent emprunter des protéines de la paroi, souvent appelées porines, qui sont littéralement des tunnels qui traversent la paroi cellulaire et permettent à certaines substances de pénétrer dans la bactérie.

Dans certaines circonstances, dont en présence d'antibiotiques, certains BGN sont capables de diminuer la quantité de porines produites ou de modifier le type de porines. Cette diminution de la perméabilité de la membrane aux antibiotiques entraîne une plus faible concentration d'antibiotique à l'intérieur de la bactérie et rend l'antibiotique moins efficace ou inefficace. L'exemple le plus connu de ce phénomène chez les BGN est la perte de la porine OprD chez le *Pseudomonas aeruginosa* qui entraîne une résistance de ce dernier à l'imipénème. Ce phénomène peut se produire dans environ 25 % des cas d'infection à *P. aeruginosa* traités par cet antibiotique. Il existe plusieurs types de porines. Certaines modifications des porines peuvent empêcher un seul antibiotique de pénétrer dans la cellule, alors que d'autres peuvent bloquer l'entrée de plusieurs antibiotiques de plusieurs groupes différents.

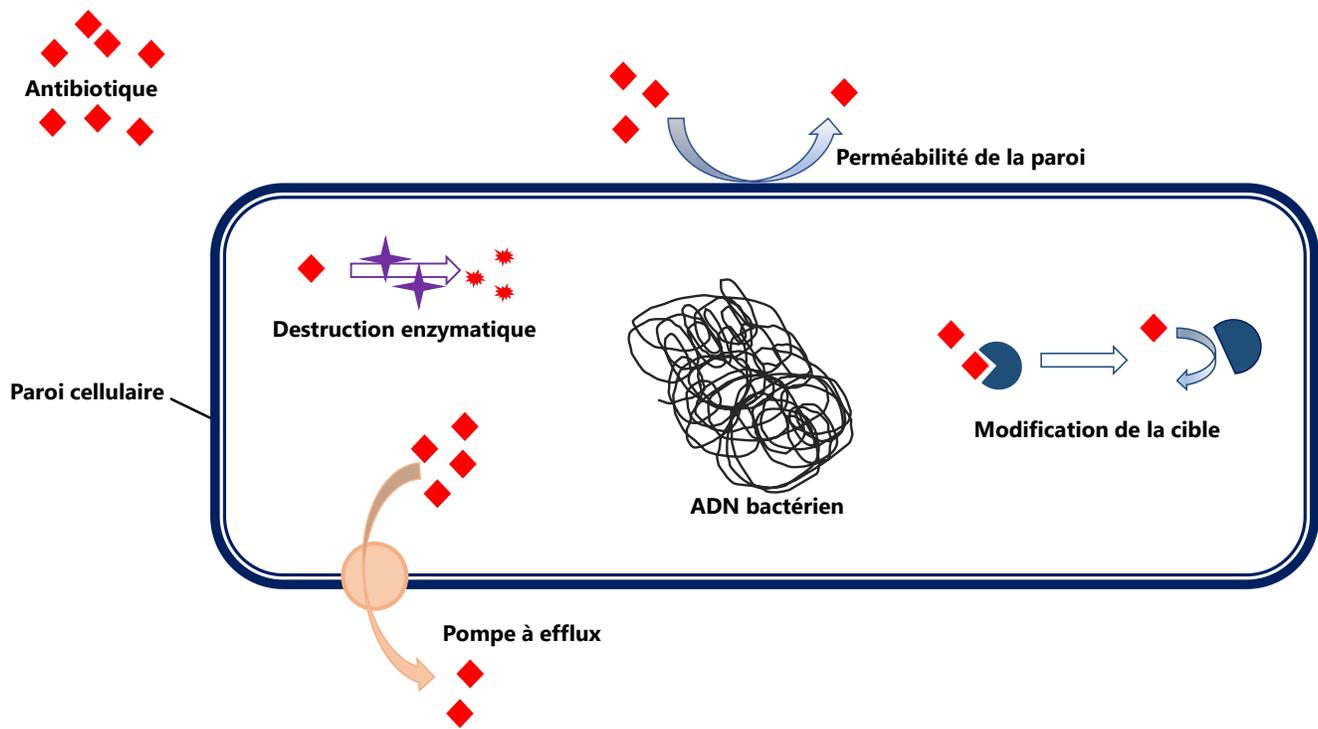
Pompe à efflux

Le dernier mécanisme de résistance des BGN est la pompe à efflux. Ces pompes sont des protéines de la paroi cellulaire qui sont capables de prendre des substances qui sont entrées dans la bactérie et de les repousser à l'extérieur. L'expression de ce système d'efflux entraîne un transport actif de l'antibiotique vers l'extérieur de la bactérie, conduisant à une réduction de sa concentration intracellulaire.

La structure moléculaire de ces pompes est souvent complexe et il existe plusieurs familles de protéines différentes qui agissent comme pompe à efflux. Les pompes à efflux sont généralement produites ou activées dans des circonstances particulières, dont en présence de certains antibiotiques. Ces pompes ont comme particularité d'être actives simultanément contre plusieurs groupes différents d'antibiotiques comparativement aux trois premiers mécanismes de résistance qui sont actifs contre un seul antibiotique ou quelques-uns d'un même groupe.

Elles sont souvent couplées à d'autres mécanismes de résistance, impliquant les porines ou mutations de gènes cibles, participant ainsi à une diminution de perméabilité à plusieurs antimicrobiens. Par exemple, la pompe MexXY-OprM de *P. aeruginosa* (Llanes *et al.*, 2004), diminue la sensibilité de ce dernier au méropénème, aux aminosides, aux fluoroquinolones, ainsi qu'aux pénicillines et aux céphalosporines, contribuant grandement à un phénotype de multirésistance.

Figure 1 Schéma illustrant les différents mécanismes de résistance aux antibiotiques.



Acquisition et transmission de la multirésistance

Les différents mécanismes de résistance peuvent être intrinsèquement présents dans une espèce bactérienne. Par exemple, les *Stenotrophomonas maltophilia* possèdent dans leurs chromosomes une β -lactamase appelée L1 qui est capable d'hydrolyser les carbapénèmes, alors que la résistance aux carbapénèmes présentée par certains *Pseudomonas aeruginosa* est encodée sur des plasmides ou d'autres éléments génétiques mobiles qui sont acquis par les bactéries (Tenover *et al.*, 2022).

Les BGN sont également capables d'acquérir de nouveaux mécanismes de résistance par des mutations ponctuelles, tel que mentionné ci-haut. Une deuxième façon est par l'acquisition d'éléments mobiles contenant de nouveaux gènes et qui sont responsables de la dissémination et de l'expression des gènes de résistance. Parmi ces éléments mobiles, on retrouve des transposons, des intégrons ou des plasmides entiers qui permettent aux bactéries de même espèce, du même genre ou de genres différents, de s'échanger du matériel génétique. Par exemple, le *Pseudomonas aeruginosa* peut

acquérir un plasmide contenant une carbapénémase et ainsi devenir résistant aux antibiotiques de ce groupe.

À l'exception des pompes à efflux et de quelques porines, la majorité des mécanismes de résistance n'attaquent pas plusieurs groupes différents d'antibiotiques. Ainsi, un seul élément de résistance rend rarement un BGN multirésistant à lui seul. La plupart du temps, il s'agit d'une combinaison de mécanismes. Par exemple, plusieurs *Enterobacter* spp. résistants aux carbapénèmes rencontrés en milieu hospitalier sont considérés multirésistants à cause de la combinaison d'une très haute production de leur β -lactamase de type AmpC et d'une perte de porines. Les éléments mobiles mentionnés ci-haut sont également responsables de beaucoup de multirésistance. En effet, ces derniers permettent d'accumuler plusieurs gènes de résistance différents dans un même plasmide qui peut alors se propager de bactérie en bactérie.

DÉFINITIONS

Bacilles à Gram négatif multirésistants

La multirésistance chez les BGN est le plus souvent décrite dans la littérature comme une résistance à plus de trois classes d'antibiotiques alors que l'ultrarésistance et la panrésistance sont souvent basées sur la résistance à de nombreux groupes d'antimicrobiens qui ne sont pas toujours testés de routine dans les laboratoires des installations de soins (Magiorakos *et al*, 2012). Les membres du CINQ avaient convenu, dans les versions précédentes des documents portant sur les mesures de PCI pour les BGNMR, d'utiliser cinq groupes d'antimicrobiens testés dans les laboratoires cliniques pour les classer. Ainsi, deux regroupements distincts avaient été formés selon les bactéries et le nombre de groupes d'antimicrobiens auxquels elles étaient résistantes.

En 2018, des représentants des différents laboratoires provinciaux du Canada ont publié une recommandation pour la déclaration de la résistance des isolats d'entérobactéries, du *Pseudomonas aeruginosa* et de l'*Acinetobacter* spp. dans laquelle le TMP-SMX s'ajoutait aux antibiotiques dans les définitions utilisées par le CINQ (German *et al*, 2018). Le Laboratoire de Santé Publique du Québec (LSPQ) a publié en 2019 un [Cadre pour l'implantation de ces définitions](#) dans les laboratoires cliniques du Québec (INSPQ, 2019). Ces définitions seront dorénavant utilisées dans la description des mesures de PCI. Elles sont présentées dans le tableau suivant² qui présente les groupes d'antibiotiques testés dans les laboratoires afin de déterminer le profil de résistance de la bactérie. En pratique, les laboratoires devraient tester au moins un antibiotique par groupe d'antimicrobiens. À noter que le *Stenotrophomonas maltophilia* résistant au TMP-SMX ne fait pas partie des définitions canadiennes ni du Cadre du LSPQ (INSPQ, 2019) pour l'implantation des définitions des bactéries multirésistantes et ultrarésistantes. Il n'y a donc pas de mesures de PCI à appliquer pour ce type de bactérie résistante.

² Ce tableau est adapté à partir du document du LSPQ (INSPQ, 2019) qui présente les définitions des bactéries MDR et XDR. Il remplace ceux précédemment utilisés dans le document de 2018 du CINQ sur les BGNMR.

Selon le nombre de groupes d'antimicrobiens auxquels la bactérie est résistante, ceci permettra de déterminer si l'on est en présence d'une bactérie multirésistante (MDR) ou ultra résistante (XDR) selon les définitions proposées par le LSPQ (INSPQ, 2019).

Tableau 1 Antibiotiques testés pour la détermination du profil de résistance

| Multirésistant (MDR) | | Ultrarésistant (XDR) | |
|---|--|---|--|
| Définition | Groupe d'antimicrobiens | Définition | Groupe d'antimicrobiens |
| Entérobactéries | | | |
| Résistance à 3 ou 4 des groupes d'antimicrobiens | Céphalosporines Céfotaxime OU ceftriaxone OU ceftazidime | Résistance à 5 ou 6 des groupes d'antimicrobiens | Céphalosporines Céfotaxime OU ceftriaxone OU ceftazidime |
| | Fluoroquinolones Ciprofloxacine | | Fluoroquinolones Ciprofloxacine |
| | Carbapénèmes Imipénème ^a OU méropénème | | Carbapénèmes Imipénème ^a OU méropénème |
| | Pénicillines Pipéracilline-tazobactam | | Pénicillines Pipéracilline-tazobactam |
| | Aminosides Tobramycine OU gentamicine | | Aminosides Tobramycine OU gentamicine |
| | Sulfamides Triméthoprim- sulfaméthoxazole | | Sulfamides Triméthoprim- sulfaméthoxazole |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> OU <i>Acinetobacter spp.</i> | | | |
| Non applicable | Non applicable | Résistance aux 5 groupes d'antimicrobiens | Céphalosporines Ceftazidime |
| | | | Fluoroquinolones Ciprofloxacine |
| | | | Carbapénèmes Imipénème OU méropénème |
| | | | Pénicillines Pipéracilline-tazobactam |
| | | | Aminosides Tobramycine |

^A Les *Proteus spp.*, *Morganella spp.* et *Providencia spp.* possèdent de façon intrinsèque une sensibilité réduite ou une résistance à l'imipénème. Cet antibiotique ne doit donc pas être utilisé dans la détermination de la résistance ou non au groupe des carbapénèmes pour ces bactéries. Sources : INSPQ, 2019 ; German et al., 2018.

Entérobactéries résistantes aux carbapénèmes

Les carbapénèmes sont un groupe d'antimicrobiens appartenant à la famille des β -lactamines et ayant le spectre d'activité antimicrobienne le plus large. Les molécules de cette famille actuellement commercialisées sont l'imipénème, l'ertapénème³ et le méropénème. Les carbapénèmes sont actifs contre la plupart des bacilles à Gram négatif soit les entérobactéries, le *Pseudomonas aeruginosa* et l'*Acinetobacter baumannii*. Les carbapénèmes ont un usage surtout hospitalier et sont principalement utilisés dans le traitement des infections à bactéries multirésistantes associées aux soins. La résistance aux carbapénèmes chez les entérobactéries s'explique essentiellement par deux mécanismes de résistance : la destruction enzymatique par la production de carbapénémases et la diminution de la perméabilité de la paroi cellulaire.

Au Québec, le terme **entérobactérie résistante aux carbapénèmes (ERC)** regroupe les entérobactéries résistantes aux carbapénèmes, peu importe leur mécanisme de résistance. Le terme **entérobactérie productrice de carbapénémases (EPC)** est utilisé lorsque la résistance est attribuable à une carbapénémase, soit lors de l'identification d'un gène de résistance (ex. : KPC, OXA-48 like, SME, IMI/NMC, NDM, VIM, IMP, etc.).

Carbapénémases

Selon la classification d'Ambler (Hall et Barlow, 2005; Queenan et Bush, 2007), les carbapénémases sont catégorisées en trois principales classes moléculaires :

- **Classe A** : Ces carbapénémases possèdent une sérine sur leur site actif. Elles comptent principalement les enzymes de type KPC (*Klebsiella pneumoniae* productrice de carbapénémase), IMI/NMC (Imipénémase/non métallobetapénémase) et GES (Guiana Extended-Spectrum) qui hydrolysent une grande variété de β -lactames. Les bactéries exprimant ces enzymes se caractérisent par une sensibilité réduite à l'imipénème et présentent une concentration minimale inhibitrice (CMI) allant de légèrement élevée à totalement résistante. Ces carbapénémases sont inhibées en laboratoire par le clavulanate, le tazobactam et les dérivés de l'acide boronique.
- **Classe B** : Ces métalloenzymes requièrent des ions zinc sur leur site actif pour assurer l'hydrolyse efficace des β -lactames. Elles incluent les métallo- β -lactamases de type VIM (Verona Integron métallobetapénémase), IMP (métallo β -lactamase active sur l'imipénème) et NDM (New Delhi métallobetapénémase). Ces enzymes hydrolysent très fortement toutes les β -lactamines telles les pénicillines, les céphalosporines de troisième génération, les céphamycines et les carbapénèmes, à l'exception des monobactames tel l'aztréoname. Parce que ce sont des métallo-enzymes, leur activité in vitro n'est pas affectée par les inhibiteurs de β -lactamases (acide clavulanique et tazobactam). En revanche, elles sont sensibles aux chélateurs de cations métalliques comme l'EDTA.

³ À noter que l'ertapénème ne couvre pas les souches de *Pseudomonas* ni celles d'*Acinetobacter*.

- **Classe D** : Elle correspond essentiellement aux enzymes de type oxacillinases (OXA-48 like qui comprend OXA-48, OXA-163, OXA181). Ces enzymes hydrolysent fortement les carbapénèmes, mais pas ou peu les céphalosporines de troisième génération. L'enzyme OXA-48 est connue pour présenter une activité hydrolytique de faible niveau contre les carbapénèmes et une combinaison à un autre mécanisme de résistance est souvent requise pour exprimer une résistance aux carbapénèmes. De façon générale, les carbapénémases de classe D sont résistantes aux inhibiteurs de β -lactamases et aux chélateurs de métaux, les rendant ainsi multirésistantes.

Ces carbapénémases se retrouvent souvent associées à d'autres mécanismes de résistance aux antibiotiques incluant les BLSE et l'AmpC. Les β -lactamases de classe C, comme l'ACT-28, sont rarement rapportées comme carbapénémase. Leur faible efficacité catalytique entraîne une sensibilité réduite aux carbapénèmes (Bonnin *et al.*, 2021).

DÉTECTION EN LABORATOIRE DE LA MULTIRÉSISTANCE

Détection des BGNMR autres que les EPC

Antibiogramme

La détection des BGNMR autres que les EPC se fait habituellement lors de l'antibiogramme d'une bactérie provenant d'un spécimen clinique. L'antibiogramme est un test de sensibilité de la bactérie avec les divers antibiotiques les plus souvent utilisés en clinique, effectué afin de guider le clinicien dans le choix du traitement de l'infection. Une bactérie présentant un profil de résistance aux différents groupes d'antimicrobiens correspondant à la définition sera alors identifiée comme MDR ou XDR, selon la bactérie et le nombre de groupes auxquels elle est résistante.

Dépistage

Différentes techniques peuvent être utilisées dans le but de rechercher dans un spécimen une bactérie multirésistante spécifique. Dans le cas des BGNMR, l'*Acinetobacter baumannii* et les entérobactéries avec BLSE sont celles dont les techniques de dépistage sont le mieux décrites. La technique de dépistage sur gélose chromogénique est une technique souvent utilisée et qui consiste à utiliser une gélose qui est sélective pour la bactérie recherchée et où elle apparaît avec une coloration typique qui permet de la repérer plus facilement. Une confirmation de l'identification et de la multirésistance est effectuée par la suite.

Détection des EPC

Antibiogramme

La découverte d'une sensibilité réduite ou d'une résistance aux carbapénèmes lors d'un antibiogramme d'une entérobactérie démontre une possibilité d'EPC et nécessite des analyses supplémentaires de confirmation. Des mesures de PCI doivent être mises en place dès qu'il y a suspicion, en attendant les analyses subséquentes.

Dépistage

La méthode de dépistage la plus souvent utilisée est la gélose chromogénique. Cette gélose est sélective, car elle empêche la croissance des entérobactéries sensibles aux carbapénèmes, et différentielle, car les colonies d'EPC présentent une coloration permettant de les repérer rapidement. Cette gélose est utilisée directement sur les spécimens rectaux ou les selles qui sont prélevés dans le but de rechercher une EPC. Une croissance de colonies caractéristiques doit entraîner la mise en place de mesures de PCI en attendant le reste des analyses de confirmation.

Un bouillon sélectif contenant une carbapénème pour empêcher la croissance des entérobactéries sensibles peut également être utilisé, mais son utilisation demeure peu fréquente en raison d'un manque de spécificité et parce qu'il entraîne souvent un délai de confirmation plus important.

Un dépistage par test d'amplification des acides nucléiques (TAAN) directement sur les spécimens cliniques est en cours d'implantation dans certains laboratoires. Ce TAAN permet de détecter directement certains gènes de carbapénémases, réduisant ainsi de façon significative le délai avant une confirmation d'EPC et permet la mise en place plus rapide des mesures de précautions additionnelles appropriées. Les désavantages se situent dans le fait que seuls les gènes dépistés pourront être retrouvés et que la souche d'EPC n'est pas disponible pour effectuer l'antibiogramme.

Confirmation

La présence d'une entérobactérie possiblement porteuse d'un gène de carbapénémase détectée par l'antibiogramme ou sur une gélose chromogénique doit amener à des analyses supplémentaires. Certains tests tels que le Carba-NP ou les immunoessais enzymatiques NG Carba 5 permettent de prédire la présence d'une EPC. De plus, un test d'inactivation des carbapénèmes (TIC) peut facilement être effectué sur la souche suspecte et détecter rapidement la production d'une carbapénémase (INSPQ, 2018). Ces tests devront toutefois être confirmés par la détection du gène de carbapénémase (par TAAN).

Les tests moléculaires, basés sur la technique d'amplification des acides nucléiques des gènes codant pour une carbapénémase (ex. : KPC, OXA-48 like, SME, IMI/NMC, NDM-1, VIM, IMP, etc.), sont utilisés pour confirmer et caractériser, à partir des souches suspectes d'EPC, le gène de carbapénémase porté par l'entérobactérie.

Depuis septembre 2018, le TAAN multiplexe carbapénémases développé au LSPQ, a été délocalisé dans quatre établissements désignés par le MSSS : le Centre hospitalier universitaire de Québec-Université Laval, le Centre hospitalier universitaire de Montréal, le Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke et l'Hôpital général juif de Montréal.

Le LSPQ, quant à lui, poursuit l'analyse des souches discordantes, par exemple lors d'une entérobactérie démontrant la présence d'une activité carbapénémase (TIC positif) mais l'absence de gène de carbapénémase au TAAN. Il poursuit également la surveillance des souches d'EPC émergentes. En cas de discordance (ex. : TIC positif et TAAN négatif), le spécimen est soumis au séquençage du génome entier ou d'autres cibles géniques afin de déterminer le mécanisme de résistance sous-jacent. C'est ainsi que depuis 2018, le LSPQ a pu mettre en évidence trois gènes FRI (Boyd et al., 2020; Mataseje *et al.*, 2023).

RÉFÉRENCES

- Bonnin, R.A., Jousset, A.B., Emeraud, C., Oueslati, S., Dortet, L., *et al.* (2021). Genetic Diversity, Biochemical Properties, and Detection Methods of Minor Carbapenemases in Enterobacterales. *Front Med (Lausanne)*.
<https://doi.org/10.3389/fmed.2020.616490>
- Boyd, D.A., Lefebvre, B., Mataseje, L.F., Gagnon, S., Roger, M. *et al.* (2020). *Enterobacter* sp. N18-03635 harbouring *bla*_{FRI-6} class A carbapenemase, Canada. *J Antimicrob Chemother*, 75(2), 486-488.
<https://doi.org/10.1093/jac/dkz438>
- Breijyeh, Z., Jubeh, B., Karaman, R. (2020). Resistance of Gram-Negative Bacteria to Current Antibacterial Agents and Approaches to Resolve It. *Molecules*, 25(6), 1340.
<https://doi.org/10.3390/molecules25061340>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2009). Guidance for control of infections with carbapenem resistant or carbapenemase producing Enterobacteriaceae in acute care facilities. *Morb Mortal Wkly Rep*, 58(10), 256-260.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19300408/>
- German, G.J., Gilmour, M., Tipple, G., Adam, H.J., Almohri, H., *et al.* (2018). Énoncé canadien définissant la multirésistance et l'ultra-résistance chez les souches d'entérobactéries, d'*Acinetobacter* spp. et de *Pseudomonas aeruginosa* pour les laboratoires médicaux. *Relevé des maladies transmissibles au Canada (RMTC)*. 44(1), 32-37.
<https://doi.org/10.14745/ccdr.v44i01a07>
- Hall, B.G., Barlow, M. (2005). Revised Ambler classification of β -Lactamases. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. Advance Access publication. <https://doi.org/10.1093/jac/dki130>
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). (2018). Détection des carbapénémases chez les entérobactéries par la technique d'inactivation des carbapénèmes (TIC) – Procédure opérationnelle normalisée. *Laboratoire de santé publique du Québec*.
<https://www.inspq.qc.ca/lspq/protocoles-de-laboratoire>
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). (2019). Cadre pour l'implantation des définitions de multirésistance (MDR) et d'ultrarésistance (XDR). *Laboratoire de santé publique du Québec*.
<https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/lspq/cadre-definitions-mdr-xdr.pdf>
- Llanes, C., Hocquet, D., Vogne, C., Benali-Baitich, D., Neuwirth, C., *et al.* (2004). Clinical strains of *Pseudomonas aeruginosa* overproducing MexAB-OprM and MexXY efflux pumps simultaneously. *Antimicrob Agents Chemother*. 48(5), 1797-1802.
<https://doi.org/10.1128%2FAAC.48.5.1797-1802.2004>
- Magiorakos, A.P., Srinivasan, A., Carey, R.B., Carmeli, Y., Falagas, M.E. *et al.*, (2012). Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical Microbiology and Infection*, 18(3).
<https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>
- Mataseje, L.F., Doualla-Bell, F., Boyd, D.A., Fakharuddin, K., Garcia Jeldes, H.F. *et al.* (2023). Genetic and phenotypic characterization of the first Canadian case of Ambler class A carbapenemase FRI-8 *Microbial Drug Resistance*, 29(2), 47-50.
<https://doi.org/10.1089%2Fmdr.2022.0123>
- Organisation mondiale de la santé (OMS, 2017). L'OMS publie une liste de bactéries contre lesquelles il est urgent d'avoir de nouveaux antibiotiques. *Organisation mondiale de la santé*.
<https://www.who.int/fr/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
- Queenan, A.M., Bush, K. (2007). Carbapenemases: The Versatile β -Lactamases. *Clinical Microbiology Review*, 440-458.
<https://doi.org/10.1128%2FCMR.00001-07>
- Tenover, F.C., Nicolau, D.P., Gill, C.M. (2022). Carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa* -an emerging challenge. *Emerg Microbes Infect*, 11(1), 811-814.
<https://doi.org/10.1080/22221751.2022.2048972>

COMITÉ SUR LES INFECTIONS NOSOCOMIALES DU QUÉBEC

MEMBRES ACTIFS

Marie-Claude Roy, présidente
Roseline Thibeault
Pascale Trépanier
Centre hospitalier universitaire de Québec – Université
Laval

Nathalie Bégin
Centre intégré de santé et de services sociaux de la
Montérégie-Centre

Karine Boissonneault
Natasha Desmarteau
Centre intégré universitaire de santé et de services
sociaux de la Capitale-Nationale

Chantal Richard, secrétaire du CINQ
Jasmin Villeneuve
Direction des risques biologiques
Institut national de santé publique du Québec

Stéphane Caron
Direction de la santé environnementale, au travail et de la
toxicologie
Institut national de santé publique du Québec

Kevin Dufour
Centre intégré universitaire de santé et de services
sociaux Saguenay–Lac-Saint-Jean

Judith Fafard
Laboratoire de santé publique du Québec
Institut national de santé publique du Québec

Jean-François Laplante
Centre intégré universitaire de santé et de services
sociaux du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal
Régie régionale de la santé et des services sociaux du
Nunavik

Danielle Moisan
Centre intégré de santé et de services sociaux
du Bas-Saint-Laurent

Bianka Paquet-Bolduc
Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de
Québec

Sara Pominville
Centre intégré universitaire de santé et de services
sociaux de l'Estrie

Patrice Savard
Centre hospitalier de l'Université de Montréal

MEMBRES D'OFFICE

Patricia Hudson
Isabelle Laperrière
Direction des risques biologiques
Institut national de santé publique du Québec

MEMBRES DE LIAISON

Zeke McMurray
Direction de la prévention et du contrôle des infections
pour les milieux de vie, hébergement et réadaptation (DPCI)
Ministère de la Santé et des Services sociaux

Silvana Perna
Direction de la prévention et du contrôle des maladies
infectieuses (DPCMI)
Ministère de la Santé et des Services sociaux

INVITÉS PERMANENTS

Bruno Dubreuil
Centre intégré de santé et services sociaux de Laval

Marielle Bolduc
Maude Bigras
Annick Boulais
Fanny Desjardins
Valérie Labbé
Natasha Parisien
Direction des risques biologiques
Institut national de santé publique du Québec

Bacilles à gram négatif multirésistants : Définitions et analyses de laboratoire

AUTEURS

Comité sur les infections nosocomiales du Québec

Josée Massicotte, docteure en médecine, médecin-conseil

Jasmin Villeneuve, docteur en médecine, médecin-conseil
Direction des risques biologiques

SOUS LA COORDINATION DE

Isabelle Laperrière, cheffe d'unité scientifique
Direction des risques biologiques

COLLABORATION

Patrice Savard, docteur en médecine, microbiologiste-infectiologue
Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Florence Doualla-Bell, spécialiste clinique en biologie médicale
Laboratoire de santé publique du Québec

Danielle Moisan
Centre intégré de santé et de services sociaux
du Bas-Saint-Laurent

Karl Forest-Bérard, conseiller scientifique
Secrétariat général

RÉVISION

Fanny Beaulieu, infirmière clinicienne spécialisée en PCI
Centre hospitalier universitaire de Québec – Université Laval

Marie-Pierre Plante, adjointe à la DGA-PSPGS - Volet PCI
Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de
l'Estrie

Noémie Savard, médecin-conseil
Direction des risques biologiques

Les auteurs, les membres du comité scientifique et les réviseuses ont dûment rempli leurs déclarations d'intérêts et aucune situation à risque de conflits d'intérêts réels, apparents ou potentiels n'a été relevée.

MISE EN PAGE

Marie-Amélie Bras, adjointe administrative
Direction des risques biologiques

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 écrivant un courriel à : droits.dauteur.inspq@inspq.qc.ca.

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

Dépôt légal – 1^{er} trimestre 2025
Bibliothèque et Archives nationales du Québec
ISBN : 978-2-555-00085-8 (PDF)

© Gouvernement du Québec (2025)

N° de publication : 3597