

Prévention et contrôle de la transmission des entérobactéries productrices de carbapénémases dans les milieux de soins aigus du Québec

INSTITUT NATIONAL
DE SANTÉ PUBLIQUE
DU QUÉBEC

Québec 

Avis et recommandations

Prévention et contrôle de la transmission des entérobactéries productrices de carbapénémases dans les milieux de soins aigus du Québec

Comité sur les infections nosocomiales du Québec
Direction des risques biologiques
et de la santé au travail

Octobre 2010

AUTEUR

Comité sur les infections nosocomiales du Québec (CINQ)

RÉDACTEURS

Lucie Beaudreau, conseillère scientifique en prévention des infections nosocomiales
Institut national de santé publique du Québec

Lise-Andrée Galarneau, médecin microbiologiste-infectiologue
Centre hospitalier régional de Trois-Rivières, Pavillon Sainte-Marie

Marie Gourdeau, médecin microbiologiste-infectiologue
Centre hospitalier affilié universitaire de Québec – Pavillon Enfant-Jésus

MISE EN PAGES

Marjorie Charest, agente administrative
Institut national de santé publique du Québec

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 – 4^e TRIMESTRE 2010
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES NATIONALES DU QUÉBEC
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES CANADA
ISBN : 978-2-550-60425-9 (VERSION IMPRIMÉE)
ISBN : 978-2-550-60426-6 (PDF)

©Gouvernement du Québec (2010)

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
1 RÉSISTANCE DES BACTÉRIES À GRAM NÉGATIF AUX B-LACTAMINES	3
2 SITUATION ÉPIDÉMIOLOGIQUE, IMPORTANCE CLINIQUE ET CLIENTÈLE À RISQUE	5
2.1 Émergence de résistance aux carbapénèmes chez les entérobactéries	5
3 RECOMMANDATIONS	7
3.1 Tests de laboratoire	7
3.1.1 Surveillance des entérobactéries productrices de carbapénémases (LSPQ 2010).....	7
3.1.2 Identification d'entérobactéries productrices de carbapénémases dans les spécimens de dépistage.....	8
3.2 Mesures de prévention et contrôle	8
3.2.1 Utilisation optimale des antibiotiques.....	8
3.2.2 Identification des cas potentiels et confirmés	8
3.2.3 Mesures à appliquer avec les cas potentiels et confirmés	10
4 SURVEILLANCE	13
CONCLUSION	15
RÉFÉRENCES	17
ANNEXE 1 LETTRES DU LABORATOIRE DE SANTÉ PUBLIQUE DU QUÉBEC SUR LA SURVEILLANCE DES ENTÉROBACTÉRIES PRÉSENTANT UNE SENSIBILITÉ RÉDUITE OU UNE RÉSISTANCE AUX CARBAPÉNÈMES	19
ANNEXE 2 TABLEAU DES RECOMMANDATIONS POUR LA PRÉVENTION ET LE CONTRÔLE DE LA TRANSMISSION DES ENTÉROBACTÉRIES PRODUCTRICES DE CARBAPÉNÉMASSES	25

Les mesures recommandées ont été formulées à la lumière des connaissances disponibles à la date d'approbation de ce document par le CINQ.

INTRODUCTION

La résistance croissante des entérobactéries aux antibiotiques devient une préoccupation de plus en plus grande dans le monde médical. Ces bactéries sont fréquemment impliquées dans les infections tant communautaires, qu'acquises dans les milieux de soins. L'identification d'un nombre croissant d'entérobactéries résistantes aux céphalosporines de troisième génération et l'émergence d'entérobactéries également productrices de carbapénémases représentent une menace importante puisque l'arsenal thérapeutique pour traiter les infections liées à ces agents pathogènes devient très restreint, pouvant se limiter à la tigecycline ou au colistin.

Les deux catégories de carbapénémases en émergence chez les entérobactéries sont les enzymes KPC (*Klebsiella pneumoniae* productrice de carbapénémases) et NDM-1 (*New-Delhi Metallo-beta-lactamase-1*) récemment responsables de plusieurs cas d'infections, notamment au Royaume-Uni. Le fait que les gènes de résistance de ces bactéries aient été identifiés sur des plasmides est également une source d'inquiétude puisque cette caractéristique facilite la transmission de cette résistance à d'autres espèces bactériennes.

Le présent document vise à informer les médecins et membres du personnel des milieux de soins aigus, sur les mesures de prévention et contrôle à appliquer pour prévenir l'introduction et la propagation des entérobactéries productrices de carbapénémases dans les milieux de soins aigus du Québec. Ces recommandations ont été élaborées notamment à partir des mesures recommandées par les CDC pour la prévention de la transmission des entérobactéries productrices de KPC (CDC, 2009) et de recommandations diffusées par la Health Protection Agency au Royaume-Uni (2009).

Les recommandations contenues dans ce document devraient être examinées au sein de l'équipe et du comité de prévention des infections de l'institution afin d'en définir les limites et modalités d'application et d'émettre les recommandations appropriées à la direction de l'établissement. En particulier, même si ce document concerne les entérobactéries productrices de carbapénémases, il faut également évaluer la nécessité de mettre en place des mesures de prévention et contrôle des infections dans toute situation impliquant un patient hospitalisé chez qui est isolé un bâtonnet Gram négatif résistant à la majorité des classes d'antibiotiques dont les carbapénèmes, quels que soient le(s) mécanisme(s) de résistance impliqué(s).

1 RÉSISTANCE DES BACTÉRIES À GRAM NÉGATIF AUX β-LACTAMINES

- Les β-lactamases sont la cause la plus fréquente de résistance chez les bactéries à Gram négatif. Plusieurs centaines de β-lactamases ont été décrites et il existe plus d'un système de classification.
- Les gènes de résistance subissent des mutations et évoluent graduellement. Ils peuvent être situés sur des éléments génétiques mobiles (plasmides et transposons) et dans le chromosome.
- Une bactérie peut contenir plusieurs β-lactamases.
- Le spectre d'activité confère une résistance variable aux pénicillines, céphalosporines, céphamycines et aux inhibiteurs des β-lactamases (acide clavulanique, tazobactame).
- Certaines β-lactamases sont inductibles, c'est-à-dire qu'elles ne s'expriment que si elles sont exposées aux antibiotiques et peuvent donc ne pas être détectées en laboratoire.
- Les entérobactéries ont développé des résistances aux céphalosporines de 3^e génération par différents mécanismes parmi lesquels on retrouve les β-lactamases à spectre étendu (BLSE).
- Les premières entérobactéries produisant des BLSE sont apparues en Europe; leur apparition est associée à l'utilisation accrue de céphalosporines à large spectre.
- Les premières éclosions d'entérobactéries productrices de BLSE au Canada ont été décrites dans des établissements de soins prolongés en Ontario en 2000. L'alerte a été donnée par un hôpital de soins actifs également touché.
- L'émergence de carbapénémases est un degré de résistance supplémentaire dans l'évolution de la résistance aux β-lactamines.
- Les bâtonnets Gram négatif peuvent être résistants aux carbapénèmes par d'autres mécanismes que la production de carbapénémases (ex : perméabilité réduite au niveau des porines).

Les carbapénémases

- L'usage des antibiotiques de la famille des carbapénèmes s'est répandu au cours des dernières années, notamment pour le traitement d'infections causées par des entérobactéries résistantes aux céphalosporines de 3^e génération.
- Tout comme d'autres bactéries, les entérobactéries ont graduellement développé une résistance aux antibiotiques utilisés pour le traitement des infections qu'elles causent. Dans le cas présent, elles ont développé une résistance aux carbapénèmes conférée par la production d'une carbapénémase.
- On connaît trois types de carbapénémases : les sérines carbapénémases (dont fait partie l'enzyme KPC), les métallo-β-lactamases (MBL, dont fait partie la NDM-1), retrouvées principalement chez les entérobactéries, et les oxacillinases (OXA), retrouvées principalement chez les bactéries à Gram négatif non fermentaires telles que le *Pseudomonas aeruginosa* et l'*Acinetobacter* spp (Pitout, 2010).

2 SITUATION ÉPIDÉMIOLOGIQUE, IMPORTANCE CLINIQUE ET CLIENTÈLE À RISQUE

2.1 ÉMERGENCE DE RÉSISTANCE AUX CARBAPÉNÈMES CHEZ LES ENTÉROBACTÉRIES

La *Klebsiella pneumoniae* carbapénémase (KPC)

- La carbapénémase la plus fréquemment retrouvée chez les entérobactéries est l'enzyme du *Klebsiella pneumoniae* productrice de carbapénémases (KPC), ainsi nommée en raison de l'espèce chez qui elle a été identifiée initialement. Son implication de plus en plus fréquente dans des éclosions en milieux de soins et son incidence en progression à travers le monde sont une grande source de préoccupation (Nordmann 2009, Munoz-Price 2009).
- Les gènes codant pour l'enzyme KPC se sont transmis à d'autres espèces d'entérobactéries dont l'*Escherichia coli*, par le biais d'éléments mobiles. Il est également très fréquent que ces derniers transmettent des gènes encodant pour d'autres β -lactamases et d'autres résistances aux antibiotiques tels les quinolones et les aminoglycosides.
- Les infections causées par des entérobactéries productrices de KPC sont responsables de maladies sévères pour lesquelles le choix thérapeutique est très restreint. Elles entraînent une prolongation des durées de séjour et sont reliées à une mortalité accrue.
- Le premier cas décrit en Amérique du Nord provient de Caroline du Nord en 1999. Depuis, le KPC s'est étendu dans 24 états américains. Il est maintenant considéré endémique dans certains hôpitaux des états de New-York et du New-Jersey. En 2004, le pourcentage de résistance parmi les isolats de *Klebsiella* rapportés par les hôpitaux de New-York s'élevait à 21 %; lorsque ces hôpitaux étaient exclus des analyses, le pourcentage atteignait 5 % (CDC, 2009; Hidron *et al.*, 2008).
- Les premiers cas de KPC au Canada ont été rapportés à Ottawa chez trois patients d'un même hôpital. Deux d'entre eux étaient reliés épidémiologiquement (Goldfarb *et al.*, 2009).
- Au Québec, depuis décembre 2009, quatorze souches productrices de KPC (7 *Escherichia coli*, 3 *Serratia marcescens*, 2 *Klebsiella oxytoca*, 1 *Klebsiella pneumoniae* et 1 *Citrobacter freundii*) ont été identifiées à partir de onze patients isolés dans trois centres hospitalier différents. Un lien épidémiologique a été établi pour cinq d'entre eux porteurs d'*E. coli*, et pour trois porteurs de *S. marcescens* (communication personnelle LSPQ et centres hospitaliers impliqués).

La New-Dehli métallo-bêta-lactamase-1 (NDM-1)

- L'émergence d'une nouvelle carbapénémase produite par des entérobactéries, la NDM-1, constitue une menace supplémentaire.
- En 2005, au Royaume-Uni, l'Health Protection Agency lançait une première alerte pour sensibiliser les laboratoires à l'émergence de la production de carbapénémases par les entérobactéries par différents mécanismes : métallo- β -lactamases (MBL), enzymes KPC et OXA-48. Depuis, le nombre d'isolats d'entérobactéries productrices de

carbapénémases est en progression (8 avant 2008; 21 en 2008; > 40 en date du 3 juillet 2009). Les isolats producteurs de la métallo- β -lactamase en émergence, la NDM-1, sont devenus les plus répandus parmi les souches résistantes aux carbapénèmes (4 en 2008; 18 en date du 3 juillet 2009). Les bactéries impliquées sont principalement des *Klebsiella pneumoniae* et des *Escherichia coli*.

- De nombreux cas colonisés ou infectés par un isolat producteur de NDM-1 ont été associés à des soins reçus en Inde, au Bangladesh ou au Pakistan où on retrouve des cas d'infections acquises dans la communauté (Kumarasamy, 2010).
- Aucune éclosion n'a été rapportée au Royaume-Uni en lien avec la présence de ces cas dans les milieux de soins. Un seul lien épidémiologique est possible entre deux d'entre eux.
- Aux États-Unis, un rapport faisant état de la détection de trois souches productrices de NDM-1 chez des patients ayant reçu des soins médicaux en Inde ou au Pakistan a été émis, ainsi que des recommandations (CDC 2009, 2010).
- Des souches d'entérobactéries productrices de NDM-1 ont également été identifiées en Australie, aux Pays-Bas et au Canada provenant de patients qui ont reçu des soins médicaux en Inde (Pitout, 2010).
- Au Québec, aucune souche n'a été documentée à ce jour.

3 RECOMMANDATIONS

Considérant :

- l'augmentation rapide de l'incidence des entérobactéries productrices de carbapénémases dans le monde et leur introduction en Amérique du Nord;
- la capacité de ces souches à transmettre leurs gènes de résistance à d'autres espèces et à provoquer des éclosions en milieux de soins;
- le choix thérapeutique limité pour traiter les patients infectés par ces bactéries;
- qu'aucune souche d'entérobactérie productrice de NDM-1 n'a encore été identifiée au Québec et que quatorze souches de KPC ont été identifiées;
- que des mesures de prévention et contrôles appliquées auprès de patients colonisés ou infectés par ces agents pathogènes en réduisent le risque de transmission.

Le CINQ recommande que des mesures de prévention et contrôle soient mises en application dans les milieux de soins aigus pour prévenir l'introduction et la transmission des entérobactéries productrices de carbapénémases dans ces milieux de soins au Québec. Les mesures de prévention et contrôle sont décrites dans les sections qui suivent.

3.1 TESTS DE LABORATOIRE

- L'identification en laboratoire de bâtonnets à Gram négatif possédant des BLSE et/ou des carbapénémases peut être complexe, particulièrement lorsqu'une bactérie contient de multiples enzymes de résistance et que la résistance doit être induite par la présence d'antibiotiques, ou lorsque le degré de résistance est à la limite de la zone de sensibilité.
- La plupart des stratégies phénotypiques visent à dépister l'influence des inhibiteurs de β -lactamases tel l'acide clavulanique sur la résistance ainsi que des augmentations minimales de la concentration minimale inhibitrice (CMI) vis-à-vis les céphalosporines de 3^e génération, carbapénèmes ou de l'aztréoname. L'Association des médecins microbiologistes-infectiologues (AMMIQ) diffusera sous peu des recommandations sur la technique à suivre pour confirmer la présence de résistance.
- L'identification définitive du (des) mécanisme(s) de résistance nécessite d'autres approches fréquemment inaccessibles aux laboratoires à vocation clinique. En conséquence, le Laboratoire de santé publique du Québec (LSPQ) a mis sur pied un programme de surveillance des entérobactéries présentant une sensibilité réduite ou une résistance aux carbapénèmes qui comprend notamment les tests d'identification de la résistance aux β -lactamines incluant les carbapénèmes (voir lettres du 12 août 2010 et du 3 septembre 2010 en annexe 1).

3.1.1 Surveillance des entérobactéries productrices de carbapénémases (LSPQ 2010)

Toutes les souches d'entérobactéries (une souche par patient) répondant aux nouveaux critères du CLSI (Cockerill, F.R., 2010) doivent être acheminées au LSPQ, à l'exception des souches de *Proteus* spp., *Morganella* spp., *Providencia* spp. présentant une sensibilité réduite ou une résistance à l'imipénème puisque ces souches peuvent présenter des CMI

faussement élevées à l'imipénème par un mécanisme autre que la production d'une carbapénémase.

3.1.2 Identification d'entérobactéries productrices de carbapénémases dans les spécimens de dépistage

Les données sur le dépistage en laboratoire des entérobactéries productrices de carbapénémases sont très limitées. Le choix de la technique relève de l'expertise des responsables des laboratoires de microbiologie. Des recommandations sont à venir de la part de l'AMMIQ à ce sujet.

3.2 MESURES DE PRÉVENTION ET CONTRÔLE

Il a été démontré que l'application rigoureuse de mesures de prévention et contrôle s'est avérée efficace pour prévenir la transmission des entérobactéries productrices de carbapénémases et contrôler les éclosions (Calfee D et Jenkins SG 2008; Kochar S *et al.*, 2009; Munoz-Price LS *et al.*, 2010). Cette section présente donc les mesures de prévention et contrôle à appliquer dans les milieux de soins aigus en considération des évidences scientifiques disponibles sur leur indication et leur efficacité (voir annexe 2).

3.2.1 Utilisation optimale des antibiotiques

L'usage optimal des antibiotiques est un élément incontournable d'un programme de prévention de l'émergence de la résistance bactérienne. Selon Hawkey (2008), il s'agirait là de la première action à réaliser pour réduire la pression sélective générée par l'utilisation des antibiotiques. D'ailleurs, les plans d'action nationaux et internationaux visant à prévenir la résistance bactérienne aux antibiotiques en font une priorité (OMS, 2001; CDC, 1997; Agence de la santé publique du Canada, 1997).

Dans les milieux de soins, la mise en place d'un programme de surveillance de l'usage des antibiotiques accompagné de guides cliniques et d'activités de formation continue sont des éléments qu'il est souhaitable d'implanter.

3.2.2 Identification des cas potentiels et confirmés

3.2.2.1 Détection des cas par les spécimens cliniques

La détection des cas à partir des spécimens cliniques fait partie des mesures mises en place dans les laboratoires. Il est essentiel que le laboratoire procède à une mise à jour de la technique de détection de la résistance aux carbapénèmes des entérobactéries s'il y a lieu pour optimiser le repérage des cas par les spécimens cliniques.

Un mécanisme doit être mis en place pour que la personne responsable de la prévention des infections, ou son représentant, soit avisée de tout nouveau cas repéré par le laboratoire, particulièrement lorsque repéré dans les spécimens cliniques.

3.2.2.2 Détection des cas par les dépistages

Indications de dépistage

Dépistages à l'admission

L'identification de nouveaux patients potentiellement porteurs d'une entérobactérie résistante aux carbapénèmes et leur prise en charge dès l'admission peut être complexe et requérir d'importantes ressources, considérant la diversité des bactéries pouvant présenter ce type de résistance, les divers sites qui pourraient être colonisés, les difficultés inhérentes à leur identification en laboratoire et l'épidémiologie mondiale actuelle de ces agents pathogènes. Par ailleurs, au Québec, peu de milieux ont mis en évidence la présence de porteurs d'entérobactéries résistantes aux carbapénèmes.

Bien que les CDC ne recommandent pas la recherche et le dépistage systématiques des cas potentiels à l'admission tel que réalisé pour les cas de *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline (SARM) et d'entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) (CDC 2009), le Cinq est d'avis qu'une approche plus agressive pourrait être adoptée localement considérant les impacts cliniques liés à l'introduction des entérobactéries productrices de carbapénémases dans les milieux de soins, et le fait que la plupart des milieux de soins n'ont identifié aucune de ces souches jusqu'à maintenant.

Il est recommandé de dépister tous les patients admis directement en provenance d'un milieu de soins situé à l'extérieur du Canada ou hospitalisés au Canada dans des milieux de soins aux prises avec une éclosion.

De plus, il est recommandé d'envisager de dépister les patients à risque d'être porteurs d'entérobactéries productrices de carbapénémases lors de leur admission. Les patients à risque d'être porteurs sont ceux qui ont été hospitalisés à l'extérieur du Canada au cours de la dernière année, pendant 24 heures ou plus. Les critères sur lesquels les équipes de prévention peuvent se baser pour déterminer si le dépistage de cette clientèle est pertinent dans leur milieu de soins sont les suivants :

- incidence locale ou régionale. Il est souhaitable de maintenir une incidence faible ou nulle localement et régionalement;
- le volume des personnes ayant été hospitalisées hors du Canada traitées dans le milieu de soins est généralement faible;
- les ressources locales peuvent absorber les impacts engendrés par une telle approche.

Dépistages en cours d'hospitalisation

- Tous les patients séjournant sur la même unité qu'un patient colonisé ou infecté par une entérobactérie productrice de carbapénémases, alors que des précautions contre la transmission par contact n'étaient pas appliquées, doivent être dépistés;
- Tous les contacts étroits des nouveaux cas identifiés doivent faire l'objet d'un dépistage, même s'ils sont sur une autre unité. Les contacts étroits sont les patients qui ont séjourné pendant plus de 24 heures dans la même chambre qu'un porteur d'entérobactérie productrice de carbapénémases, alors que des précautions contre la transmission par contact n'étaient pas mises en application;

- Lorsqu'une transmission est documentée, poursuivre le dépistage de l'unité toutes les semaines, jusqu'à deux semaines suivant l'identification du dernier cas;
- Lorsqu'aucune transmission n'est documentée par les dépistages hebdomadaires, évaluer la pertinence de réaliser des dépistages ponctuels sur les unités à risque jusqu'au congé du patient porteur de l'entérobactérie résistante;
- Lorsqu'un nouveau cas est identifié alors qu'il a reçu son congé et que des mesures d'isolement n'étaient pas mises en place lors de son séjour hospitalier, évaluer la pertinence de réaliser un dépistage des unités à risque (point de prévalence).

Technique de dépistage

Le dépistage se fait par écouvillonnage rectal ou culture de selles. Les données actuellement disponibles dans la littérature sont insuffisantes pour justifier que des prélèvements d'autres sites soient réalisés.

3.2.3 Mesures à appliquer avec les cas potentiels et confirmés

Identification du patient porteur d'une entérobactérie productrice de carbapénémases

Tout comme pour le SARM et l'ERV, il est indiqué de mettre en place un mécanisme permettant de reconnaître ces patients lors d'une nouvelle hospitalisation afin de les mesures requises soient mises en place. Les mécanismes d'identification proposés sont :

- Alerte mentionnant le statut de porteur dans le système informatique d'admission;
- Alerte inscrite sur le dessus, à l'intérieur de chacun des tomes du dossier médical;
- Carte format porte-monnaie remise au patient.

L'identification du statut de porteur doit demeurer inscrite dans le dossier médical du patient et dans le système informatique jusqu'à indication contraire du service de prévention des infections, après l'analyse du dossier.

Mesures d'isolement

- Des précautions contre la transmission par contact doivent être appliquées :
 - En attendant les résultats de dépistages d'un patient admis directement en provenance d'un milieu de soins situé à l'extérieur du Canada;
 - Pour tout patient colonisé ou infecté avec une entérobactérie productrice de carbapénémases;
 - Pour les contacts étroits (patient ayant séjourné pendant 24 heures ou plus dans la même chambre qu'un porteur alors que des précautions contre la transmission par contact n'étaient pas appliquées).
- Des précautions contre la transmission par contact doivent être envisagées en attendant les résultats de dépistages des personnes admises qui ont été hospitalisées au cours de la dernière année, pendant 24 heures ou plus :
 - dans un milieu de soins situé à l'extérieur du Canada;
 - dans un milieu de soins qui a connu une éclosion.

- Aucune donnée n'est disponible sur la durée de portage d'une entérobactérie productrice d'une carbapénémase. Il est donc prudent de maintenir les précautions contre la transmission par contact pendant toute la durée de l'hospitalisation. Lors d'un séjour prolongé, l'équipe de prévention des infections pourrait envisager de mettre fin à l'isolement si plusieurs résultats de dépistages, réalisés une semaine ou plus suivant l'arrêt de tout antibiotique topique ou systémique, sont négatifs.

Nettoyage et désinfection de l'environnement

Le nettoyage et la désinfection des chambres et équipements de soins des patients reconnus porteurs doivent être réalisés selon la procédure requise lorsque des précautions contre la transmission par contact sont en place (ex. : patients porteurs de SARM). La sensibilité de ces agents pathogènes aux produits de nettoyage et désinfection est semblable à celle que présente le SARM.

4 SURVEILLANCE

Les milieux de soins aigus doivent mettre en place une surveillance prospective des cas afin de connaître l'incidence locale des porteurs, de repérer les cas et les éclosions, et de s'assurer de l'efficacité des mesures de prévention et contrôle. Une évaluation rétrospective (six à douze mois) des résultats de laboratoires pour repérer des cas qui auraient pu être hospitalisés sans mesures de prévention et contrôle appropriées peut être envisagée dans certains milieux.

Considérant l'importance des impacts cliniques liés à ces agents pathogènes et l'endémicité très variable dans les milieux de soins des divers états des États-Unis, les CDC favorisent une approche agressive en recommandant la recherche rétrospective de résistance des entérobactéries dans les résultats de laboratoire des six à douze derniers mois pour les milieux qui ne sont pas endémiques (CDC 2009). Au Québec, cette approche pourrait être considérée localement selon l'épidémiologie, particulièrement si l'identification d'un nouveau porteur de cette bactérie permet de croire en la présence non détectée de cette bactérie dans le milieu.

Toute éclosion doit être rapportée à la direction régionale de santé publique qui à son tour, en informera la Direction générale de la santé publique du ministère de la Santé et des Services sociaux. L'éclosion se définit par la survenue de deux cas, colonisés ou infectés, reliés épidémiologiquement à l'intérieur d'un même établissement. Par ailleurs, un signalement doit être fait à la direction de santé publique de votre région lorsqu'un cas pour lequel on ne peut conclure en une acquisition hors Québec est identifié.

Considérant que le gène de résistance pourrait se transmettre entre diverses espèces bactériennes de la même famille, les experts du Royaume-Uni recommandent de considérer comme une transmission possible, l'identification d'une entérobactérie productrice d'une même carbapénémase, d'une espèce identique ou différente, chez les contacts d'un porteur connu (Health protection Agency, juillet 2009).

L'envoi des souches résistantes au LSPQ permet une surveillance provinciale de l'évolution de la situation. Les résultats mensuels, notamment quant au nombre de souches productrices de carbapénémases seront disponibles dans le bulletin STATLABO, disponible sur le site Internet du LSPQ (www.inspq.qc.ca). La consultation de cette publication est un bon moyen pour les milieux de suivre l'évolution de l'émergence de ces entérobactéries au Québec.

D'autre part, outre la surveillance provinciale des souches, le Cinq suggère qu'une déclaration d'éclosions soit diffusée aux milieux de soins par le biais du document *Avis sur les éclosions de bactéries multi-résistantes au Québec*.

CONCLUSION

Bien que quelques éclosions d'infections nosocomiales reliées à des entérobactéries productrices de carbapénémases aient été rapportées dans le monde, l'épidémiologie actuelle au Québec permet de croire que l'incidence de ces infections demeure très faible. Dans ces recommandations, le Cinq propose une approche à la fois flexible pour le repérage des cas potentiels, se basant principalement sur l'épidémiologie, et agressive face aux cas connus pour qui les mesures strictes de prévention et contrôle doivent être appliquées.

RÉFÉRENCES

- Bush K, Jacoby GA. Minireview: Updated functional classification of β -lactamases. *Antimicrobial Agents and chemotherapy* 2010: 969-976.
- Centers for Disease Control and Prevention (2010, Juin 25). Detection of Enterobacteriaceae Isolates Carrying Metallo-Beta-Lactamase Unites States. *MMWR*, 59(24):750. Document consulté le 17 août 2010. Ce document provient de : <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5924a5.htm>.
- Centers for Disease Control and Prevention (2009, Mars 20). Guidance for Control of Infections with Carbapenem-Resistant or Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae in Acute Care Facilities. *MMWR*, 58(10):256-260. Document consulté le 17 août 2010. Ce document provient de : <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5810a4.htm>.
- Centers for Disease Control and Prevention (N.D.). Modified Hodge Test for Carbapenemase Detection in Enterobacteriaceae. *Department of Health and Human Services*. Document consulté le 17 août 2010. Ce document provient de : http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/ar_kp.html.
- Cockerill, F.R. *et al.* Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twentieth informational supplement. Clinical and Laboratory Standards Institute. M100-S20-U, juin 2010; 30(15).
- Goldfarb D, Harvey SB, Jessamine K, Jessamine P, Toye B, Desjardins M. Detection of Plasmid-Mediated KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae* in Ottawa, Canada: *Evidence of Intrahospital Transmission*. *J Clin Microbiol*. 2009 June; 47(6): 1920-1922.
- Health Protection Agency (2009, Juillet 3). Multi-resistant hospital bacteria linked to India and Pakistan. *Health Protection Report*, 3(26):p.3. Document consulté le 17 août 2010. Ce document provient de : <http://www.hpa.org.uk/hpr/archives/2009/hpr2609.pdf>.
- Health Protection Agency. National Resistance (2009-B, Juillet 30). Alert 3_addendum: Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in the UK: NDM (New Delhi Metallo-) β -lactamase: repeated importation from Indian subcontinent. *Resistance alert system - alert notices archive*, 3(26). Document consulté le 17 août 2010. Ce document provient de : <http://www.hpa.org.uk/hpr/archives/2009/hpr2609.pdf>.
- Hidron AI *et al.* (2008). Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated With Healthcare-Associated Infections: Annual Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 29(11):996-1011.
- Jacoby GA. Minireview: β -lactamase nomenclature. *Antimicrobial Agents and chemotherapy* 2006: 1123-1129.
- Kumarasamy, KK *et al.* (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.

Laboratoire de santé publique du Québec. Surveillance de la résistance aux carbapénèmes : annonce. *Institut national de santé publique du Québec*. Document consulté le 12 août 2010. Ce document provient de : http://www.inspq.qc.ca/lspq/fichespdf/annonce_surveillance_resistance_carbapenemes_enterobacteries_13_08_10.pdf.

Nordmann P, Cuzon G, Naas T. 2009. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet infectious disease*:228-236.

Pitout, JDD. (2010, Août). The latest threat in the war on antimicrobial resistance. *Lancet Infect Dis*, 10:578-579.

Poirel L, Naas T, Nordmann P. (2010). Minireview: Diversity, epidemiology and genetics of class D β -lactamases. *Antimicrobial Agents and chemotherapy*: 24-38.

Samra Z, Bahar J, Madar-Shapiro L *et al*. Evaluation of CHROMagar KPC for rapid detection of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol* 2008;46:3110-11.

ANNEXE 1

**LETTRES DU LABORATOIRE DE SANTÉ PUBLIQUE DU QUÉBEC
SUR LA SURVEILLANCE DES ENTÉROBACTÉRIES
PRÉSENTANT UNE SENSIBILITÉ RÉDUITE OU
UNE RÉSISTANCE AUX CARBAPÉNÈMES**



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 carbapénémases 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 carbapénémases 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 a reçu des soins médicaux en Inde.

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

Le LSPQ réalisera des épreuves de sensibilité à l'imipénème, l'ertapénème, le méropénème, effectuera la recherche de carbapénémases 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 carbapénémases (IMP, VIM, NDM, OXA-1).

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

Anne-Marie Bourgault, M.D.
Directrice scientifique

Brigitte Lefebvre, Ph. D.
Microbiologiste

p.j.

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

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 carbapénémases. 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^{ème} génération
- Recherche de carbapénémases
- 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.

... 2

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.

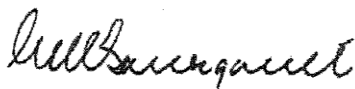
La surveillance porte sur toutes les souches provenant de patients hospitalisés, patients inscrits et patients externes.

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^{ème} génération.

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



Anne-Marie Bourgault, M.D.
Directrice scientifique



Brigitte Lefebvre, Ph. D.
Microbiologiste

ANNEXE 2

TABLEAU DES RECOMMANDATIONS POUR LA PRÉVENTION ET LE CONTRÔLE DE LA TRANSMISSION DES ENTÉROBACTÉRIES PRODUCTRICES DE CARBAPÉNÉMASES

TABLEAU DES RECOMMANDATIONS POUR LA PRÉVENTION ET LE CONTRÔLE DE LA TRANSMISSION DES ENTÉROBACTÉRIES PRODUCTRICES DE CARBAPÉNÉMASES¹

DÉPISTAGES
<p>À L'ADMISSION</p> <ul style="list-style-type: none">• Dépister les patients admis directement en provenance d'un milieu de soins à l'extérieur du Canada ou hospitalisés au Canada dans des milieux de soins aux prises avec une éclosion;• Déterminer localement si la réalisation de dépistages des patients à risque d'être porteurs d'entérobactéries productrices de carbapénémases (patients hospitalisés à l'extérieur du Canada au cours de la dernière année) lors de leur admission est requis en fonction des critères suivants :<ul style="list-style-type: none">▪ incidence locale ou régionale. Il est souhaitable de maintenir une incidence faible ou nulle localement et régionalement;▪ le volume des personnes ayant été hospitalisées hors du Canada traitées dans le milieu de soins est généralement faible;▪ les ressources locales peuvent absorber les impacts engendrés par une telle approche. <p>DÉPISTAGES EN COURS DE SÉJOUR</p> <ul style="list-style-type: none">• Tous les patients séjournant sur la même unité qu'un patient colonisé ou infecté par une entérobactérie productrice d'une carbapénémase (y compris ceux qui ont été transféré sur une autre unité), et pour qui des précautions contre la transmission par contact n'étaient pas appliquées;• Tous les patients qui ont séjourné pendant 24 heures ou plus dans la même chambre qu'un nouveau cas identifié, même s'ils sont sur une autre unité;• Lorsqu'une transmission est documentée : dépistage de l'unité toutes les semaines, jusqu'à deux semaines suivant l'identification du dernier cas;• Aucune transmission documentée par les dépistages hebdomadaires : évaluer la pertinence de réaliser des dépistages ponctuels sur les unités à risque jusqu'au congé du patient porteur de l'entérobactérie résistante;• Lorsqu'un nouveau cas est identifié alors qu'il a reçu son congé et que des mesures d'isolement n'étaient pas mises en place lors de son séjour hospitalier : évaluer la pertinence de réaliser un dépistage des unités à risque (point de prévalence). <p>TECHNIQUE DE DÉPISTAGE</p> <ul style="list-style-type: none">• Écouvillonnage rectal ou spécimen de selles
LABORATOIRE
<ul style="list-style-type: none">• Identification d'entérobactéries productrices de carbapénémases dans les spécimens de dépistage;• Mettre en place un mécanisme pour que la personne responsable de la prévention des infections, ou son représentant, soit avisée de tout nouveau cas repéré.

¹ Ces recommandations ont été émises en fonction des données disponibles sur l'épidémiologie de ces agents pathogènes et des mesures de prévention et contrôles reconnues efficaces en septembre 2010.

MESURES À METTRE EN PLACE POUR LES PORTEURS

- Pratiques de base + précautions contre la transmission par contact
- Durée des précautions additionnelles : toute la durée du séjour ou selon les recommandations de l'équipe de prévention des infections (si séjour prolongé)
- Mettre en place un mécanisme pour reconnaître les porteurs lors d'une admission subséquente.
- Nettoyage et désinfection de l'environnement : réalisés selon la procédure requise lorsque des précautions contre la transmission par contact sont en place. La sensibilité de ces agents pathogènes aux produits de nettoyage et désinfection est semblable à celle que présente le SARM.

MESURES À METTRE EN PLACE POUR LES PORTEURS POTENTIELS EN ATTENDANT LES RÉSULTATS DE DÉPISTAGE

- Des précautions contre la transmission par contact doivent être appliquées :
 - En attendant les résultats de dépistages d'un patient admis en provenance directe d'un milieu de soins situé à l'extérieur du Canada;
 - Pour tout patient colonisé ou infecté avec une entérobactérie productrice de carbapénémases;
 - Pour les contacts étroits (patient ayant séjourné pendant 24 heures ou plus dans la même chambre qu'un porteur alors que des précautions contre la transmission par contact n'étaient pas appliquées).
- Des précautions contre la transmission par contact doivent être envisagées en attendant les résultats de dépistages, si réalisés, des personnes admises qui ont été hospitalisées au cours de la dernière année, pendant 24 heures ou plus :
 - dans un milieu de soins situé à l'extérieur du Canada;
 - dans un milieu de soins qui a connu une éclosion.

SURVEILLANCE

- Mettre en place une surveillance prospective des cas afin de connaître l'incidence locale des porteurs, de repérer les cas et les éclosions, et de s'assurer de l'efficacité des mesures de prévention et contrôle.
- Envisager réviser les résultats de laboratoire des six à douze derniers mois pour repérer les cas qui n'auraient pas été identifiés.
- Rapporter toute éclosion à la direction régionale de santé publique.
- Éclosion : survenue de deux cas, reliés épidémiologiquement, à l'intérieur d'un même établissement.
- Signaler à la direction de santé publique de votre région l'identification d'un cas pour lequel on ne peut conclure en une acquisition hors Québec.

