

INSPQ INSTITUT NATIONAL
DE SANTÉ PUBLIQUE
DU QUÉBEC

Centre d'expertise
et de référence

santé recherche
évaluation centre d'expertise et de référence
promotion de sa
santé environnementale

Au travers de la lorgnette du directeur : nouvelles résistances à l'horizon

Jean Longtin, MD PharmD, FRCPC
Directeur médical, LSPQ
6 décembre 2017

www.inspq.qc.ca

microbiologie pro
urite et prévention des traumatismes
recherche santé au t
Institut national
de santé publique
Québec

Formulaire de divulgation de conflits d'intérêt potentiels

Titre de la conférence : **Au travers de la lorgnette du
directeur : nouvelles résistances à l'horizon**


Nom du conférencier : **Jean Longtin**

J'ai actuellement, ou j'ai eu au cours des deux
dernières années, une affiliation ou des intérêts
financiers ou intérêts de tout ordre avec une société
commerciale ou je reçois une rémunération ou des
redevances ou des octrois de recherche d'une
société commerciale :

Non

Oui

Si oui, précisez :



© 1994 Fawcett Cartoons WAISGLASS/COULTHART

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

2

Résistances émergentes

- Table du capitaine
 - Fosfomycine
 - Anaérobies
 - *Candida*
 - *Aspergillus*
 - Pneumocystis
 - Gonorrhée
 - SARM

Fosfomycine

Fosfomycin



- Indiqué ITU non-complicqué femme
 - *E. coli* ou *Enterococcus faecalis*
 - Sécuritaire grossesse
 - Utile contexte ESBL
- 3g x1 dose (25\$)
 - Sachet dans 3-4 oz (90-120 mL) eau

Institut national
de santé publique
Québec

Food Safety News

Breaking news for everyone's consumption

Home Foodborne Illness Outbreaks Food Recalls Food Politics Events Subscribe About Us

Drug-resistant *E. coli* figured in death of Playboy founder

BY NEWS DESK | OCTOBER 7, 2017

A week before the Sept. 27 death of Hugh M. Hefner from cardiac arrest and respiratory failure, the 91-year old Playboy founder was battling the blood infection septicemia and a drug-resistant strain of *E. coli*. The new information about the publisher's final days comes from his California death certificate, which, unlike many states, also lists contributing causes of a person's demise.

Reports of how drug-resistant *E. coli* contributed to Hefner's end is getting widespread attention in the nation's entertainment media. Some visitors during the last six months of his life said Hefner was not well. His last public appearance was in 2016.



His celebrity is turning the spotlight on the World Health Organization's (WHO) recent announcement that most antibiotic drugs now in development are only short-term solutions because they are only modifications of existing antibiotics. The WHO is worried because the list of superbugs that includes drug-resistant strains of *E. coli*, pneumonia and bacteria that cause urinary tract infections is getting longer.

The *Escherichia coli* bacteria or *E. coli* live in the intestinal tract. Only certain strains are harmful to humans. The pathogen is

frequently spread via foodborne routes.

The drug-resistant strain that made Hefner was not specified, nor was the source.

Hefner's other ailment – a blood infection – occurs when bacteria gets into the blood. It's also known as Sepsis. It's also treated with antibiotics and fluids. And while drug-resistant *E. coli* is rare, Sepsis kills more than 250,000 people a year in America.

Hefner founded Playboy magazine in 1953 and built a publishing and real estate empire around it under the theme of his style of sexual liberation. His death came at Playboy Mansion with his family including his third wife Crystal, age 31, present.

He was buried Sept. 30 at the Westwood Village Memorial Park in Los Angeles next to Marilyn Monroe, Playboy's first centerfold. Hollywood is already working on a biopic.

Institut national
de santé publique
Québec

Fosfomycine - résistance

- Inhibe synthèse paroi bactérienne en inactivant murA (UDP-N-acetylglucosamine-3-enolpyruvyltransferase)
- Diminution perméabilité
 - Plus fréquent
 - Chromosomal
 - Transporteurs GlpT et UhpT
- Plasmidique
 - Inactivation enzymatique
 - fosA, fosB, fosX



J Antimicrob Chemother 2010; **65**: 2459–2463
doi:10.1093/jac/dkq346 Advance Access publication 16 September 2010

**Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy**

Parallel increase in community use of fosfomycin and resistance to fosfomycin in extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli*

Jesús Oteo¹, Verónica Bautista¹, Noelia Lara¹, Oscar Cuevas¹, Margarita Arroyo¹, Sara Fernández¹, Edurne Lázaro², Francisco J. de Abajo³ and José Campos^{1,4*} on behalf of the Spanish ESBL-EARS-Net Study Group

- Oteo et al.
 - 2005: 95,6% S
 - 2009: 88,6% S
- CHU de Québec 2017
 - Toutes souches: 98,6% S
 - ESBL: 93,7% S

Institut national
de santé publique
Québec

Anaérobies

www.inspq.qc.ca

Institut national
de santé publique
Québec

LSPQ: 4 patients avec *B. fragilis* résistant au méropénème à ce jour

	ID131962		D144314/ID144315		ID149554		ID155266/ID155267	
	mg/L		mg/L		mg/L		mg/L	
Clindamycine	1	S	>16	R	>16	R	>16	R
Pénicilline	32	R	>64	R	>64	R	>64	R
Céfoxitine	16	S	128	R	>64	R	64	R
Méropénème	16	R	>32	R	>32	R	>32	R
Métronidazole	1	S	1	S	0,5	S	1	S
Pip-Tazo	2/4	S	>256/4	R	256/4	R	256/4	R
Gène	<i>cfiA</i>		<i>cfiA</i>		<i>cfiA</i>		<i>cfiA</i>	

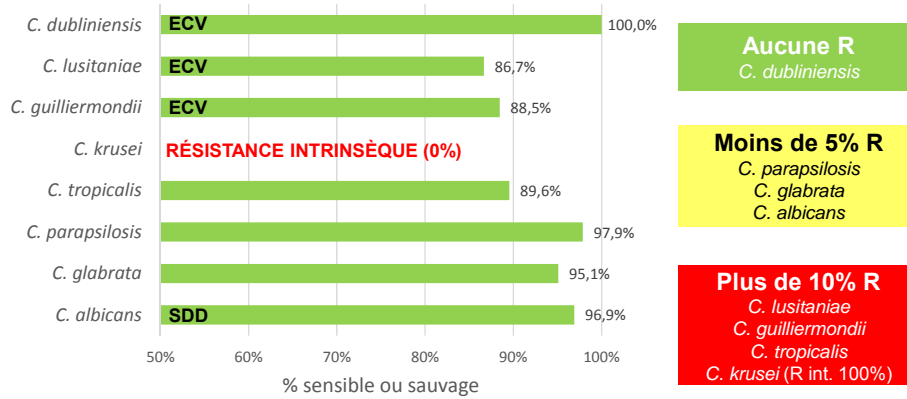
Québec

cfiA

- Métallo-enzyme
- Bacteroides fragilis
- R carbapénèmes et beta-lactames

Candida

Candida : sensibilité au fluconazole



Aucune R
C. dubliniensis

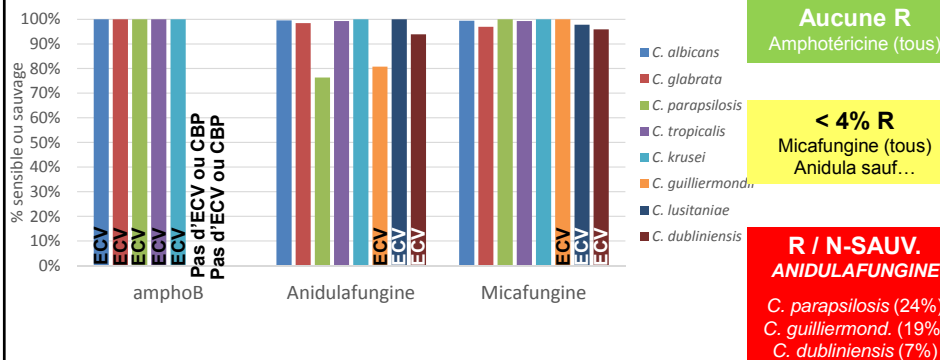
Moins de 5% R
C. parapsilosis
C. glabrata
C. albicans

Plus de 10% R
C. lusitanae
C. guilliermondii
C. tropicalis
C. krusei (R int. 100%)

Institut national
de santé publique
Québec

13 Philippe Dufresne, LSPQ 2012-2017

Candida: sensibilité amphotB / échinocandines



Aucune R
Amphotéricine (tous)

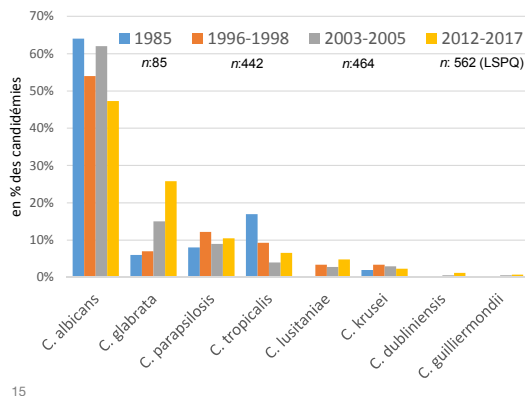
< 4% R
Micafungine (tous)
Anidula sauf...

R / N-SAUV.
ANIDULAFUNGINE
C. parapsilosis (24%)
C. guilliermond. (19%)
C. dubliniensis (7%)

Institut national
de santé publique
Québec

14 Philippe Dufresne, LSPQ 2012-2017

Candidémies: tendances 1985-2017



↓ - 17% *C. albicans*
 ↓ - 10% *C. tropicalis*

↑ + 20% *C. glabrata*

St-Germain G, Laverdière M, Pelletier R, René P, Bourgault AM, Lemieux C, Libman M. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2008 Jan;19(1):55-62

Souches *Candida* sp. reçues au LSPQ de 2012-06-20 à 2017-06-21

15

Institut national
de santé publique
Québec

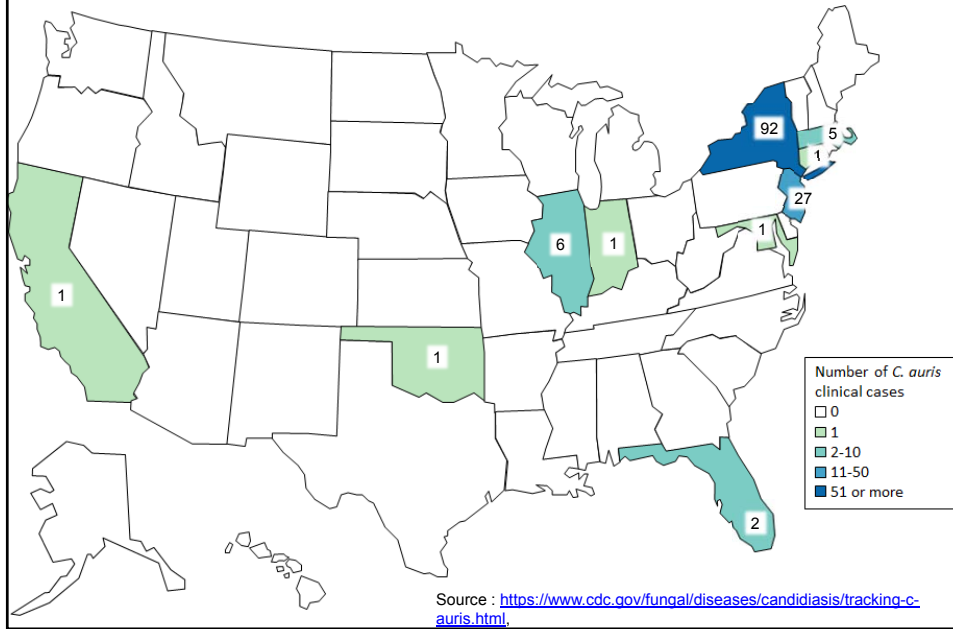
Candida auris

- *Candida* multirésistant en émergence
 - 7% S au fluconazole, 63% S à l'amphotéricine et 93% S aux échinocandines
 - 59% de mortalité
- Découverte en 2009, maintenant rapportée - 12 pays
- LSPQ
 - Mise en garde aux labo juillet 2016
 - CEQ mars 2017
 - PON novembre 2017
- Une seule souche au Québec (2012)
 - 6 au Canada

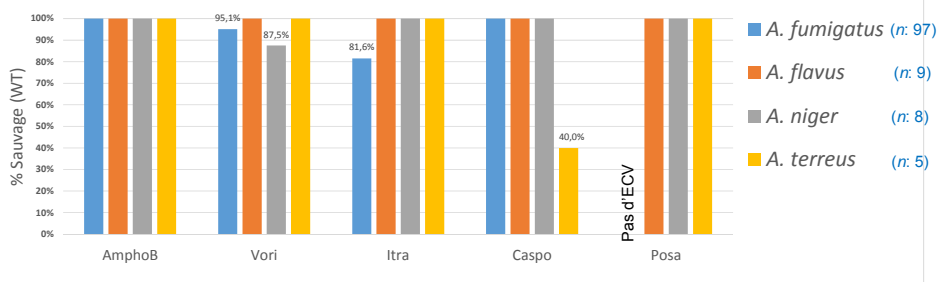
Institut national
de santé publique
Québec

16

Cas cliniques de *C. auris* rapportés aux USA, au 30 septembre 2017



Sensibilité *Aspergillus* (LSPQ 2012-2017)



A. fumigatus
 LSPQ 95% S voriconazole et 80% itraconazole
 HMR : 1 seul isolat sur 985 *A. fumigatus*
 Canward: 99% sensibles itra/posa et 95% vorico

Philippe Dufresne

Institut national
de santé publique
Québec



Institut national
de santé publique
Québec

19

Emergence de la résistance aux azoles pour *Aspergillus fumigatus*

- Résistance aux triazoles dû à des mutations dans le gène *cyp51A* (stérol 14 α -déméthylase)
- Résistance primaire
 - traitement prolongé aux azoles
- Résistance secondaire
 - Fongicides azolés
 - Pays-bas, Grande-Bretagne, Inde, Tanzanie, Australie, USA
 - Clonalité des souches, souches résistantes isolées chez patient non-traités et dans l'environnement (1-20% en Europe).
 - Cas sporadiques rares aux É-U (4 souches).

Institut national
de santé publique
Québec

20

Pneumocystis

www.inspq.qc.ca

Institut national
de santé publique
Québec

21

Pneumocystis jirovecii

- Champignon ascomycète responsable de la pneumocystose – pneumonie à Pneumocystis (PCP) chez immunosupprimés
- Plusieurs espèces – chacune spécifique à un hôte
 - *P. jirovecii*: homme
 - *P. carinii*: rat
 - *P. murina*: souris

Institut national
de santé publique
Québec

22

Noël 2016 dans un CH

- 2 cas simultanés de patients sous PPX atovaquone
 - 1 greffé rénal
 - 1 greffé de cellules souches



Résistance?

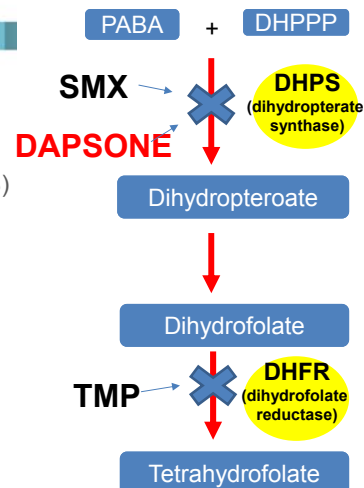
Institut national
de santé publique
Québec

23

Pneumocystis – Résistance?

- **Triméthoprime-sulfaméthoxazole (TMP-SMX / Septra)**
 - Inhibe métabolisme de l'acide folique
 - Trait. de choix, mais mal toléré (abandon 50%)
 - Mutations dans DHPS / DHFR connues
 - Association avec échec PPx et traitement (**controversée**)
 - > 99% WT au Qc/Ont; ailleurs 20-60% mut.
- **Dapsone (Avlosulfon)**
 - Sulfonamide comme SMX – cible DHPS
- **Atovaquone (Mepron)**
 - Inhibe chaîne de transport électron
 - Cible gène CYB (cytochrome B - **MLST**)
 - Rare! Peu décrit. 2 cas rapportés (20 ans)

Synthèse de l'acide folique



24

Walker et al. *J Infect Dis.* 1998;178(6):1767-1775.

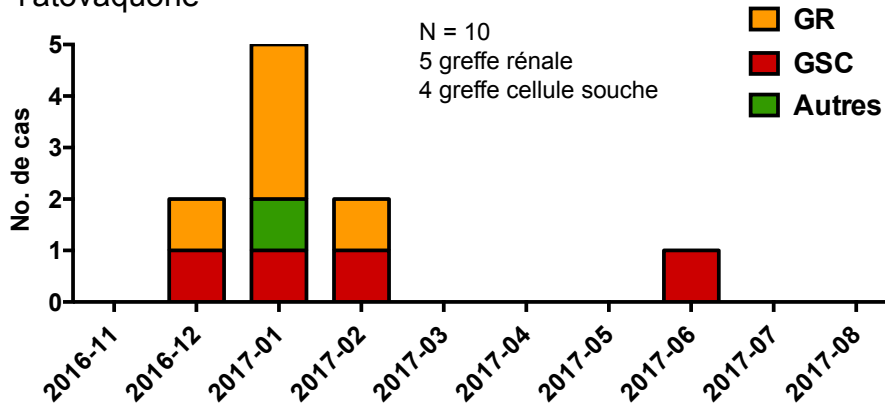
Pneumocystis



- Cas d'échec à la prophylaxie à atovaquone
- Génotypage de CYB
 - Même génotype (génotype: 8-CYB2-SOD1-WT-B)
- Mutation G369T (L150F)

Des cas s'ajoutent...

8 autres patients avec PCP presque tous - prophylaxie à l'atovaquone



Génotype MLST- Souche clonale mutée

Patient	CYB	mt26S	SOD	DHPS	ITS1
P1	CYB2 + mut G369T	8	SOD1	WT	B
P2	CYB2 + mut G369T	8	SOD1	WT	B
P3	CYB2 + mut G369T	8	SOD1	WT	B
P4	CYB2 + mut G369T	8	SOD1	WT	B
P5	CYB2 + mut G369T	8	SOD1	WT	B
P6	CYB2 + mut G369T	8	SOD1	WT	B
P7	CYB2 + mut G369T	8	SOD1	WT	B
P8	CYB2 + mut G369T	8	SOD1	WT	B
P9	CYB2 + mut G369T	8	NA	NA	B
P10	CYB2 + mut G369T	3+8 Hyb	SOD1	WT	B

27

SF Dufresne

Analyses disponibles au LSPQ

- Détection et quantification (à venir..)
 - Trousse Altona en évaluation
 - Sensibilité supérieure au PCR de génotypage
 - Quantification de la charge
- Génotypage MLST 5 cibles
 - Éclosion (IFA requise ou autre Dx robuste)
 - 1 mL de LBA sur glace ou congelé
 - Au guide de service en 2018...

Institut national
de santé publique
Québec

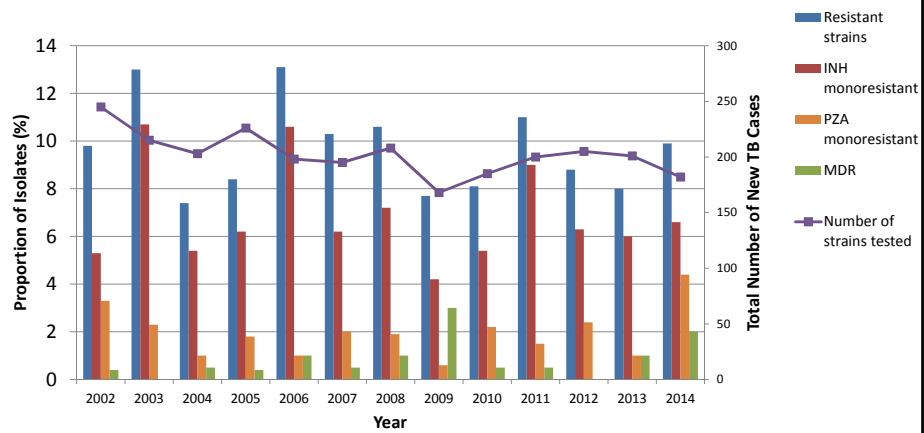
Tuberculose

www.inspq.qc.ca

Institut national de santé publique Québec

29

Profil annuel de la TB resistance au Québec



Institut national de santé publique Québec

Tuberculose – gènes de résistance

Agents	Gènes	Corrélation
Rifampin	<i>rpoB</i>	100%
Isoniazide	<i>katG</i> + promoteur <i>inhA</i>	89,5%
Éthambutol	<i>embB</i>	92,8%
Pyrazinamide	<i>pncA</i>	93,7%

Tuberculose - résistance

- Indications de recherche des gènes de résistance
 - Historique d'une TB mal traitée
 - Origine ou voyage dans une région à forte incidence de tuberculose résistante
 - Contact avec une TB résistante
- Spécimens acceptés
 - Culture
 - Spécimen primaire Zielh positif
- TOUJOURS sur demande auprès Hafid Soualhine

Gonorrhée

www.inspq.qc.ca

Institut national
de santé publique
Québec

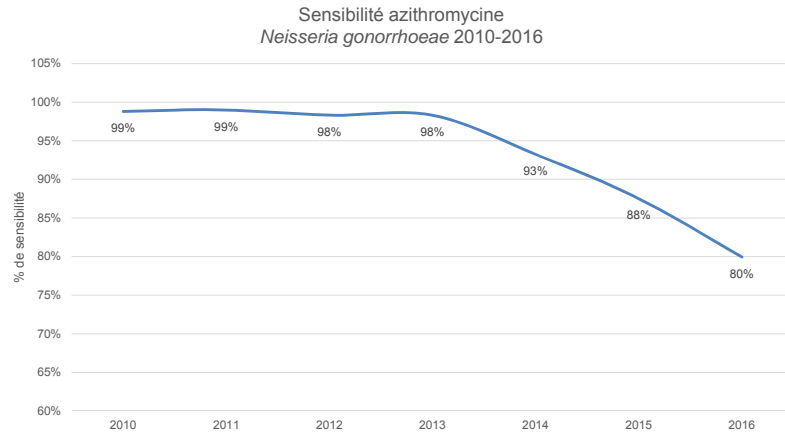
33

Gonorrhée et résistance

- 1936 Sulfonamides
 - Résistance 1945...
- 1942 pénicilline
 - Abandonnée 1970
- Tétracycline
 - 1985 souches résistantes
- Ciprofloxacine 1980
 - 2006 : arrêt d'utilisation (70% S)
- Céphalosporines et azithromycine sont maintenant utilisés.

Institut national
de santé publique
Québec

Évolution de la sensibilité à l'azithromycine chez les souches de *N. gonorrhoeae* isolées au Québec

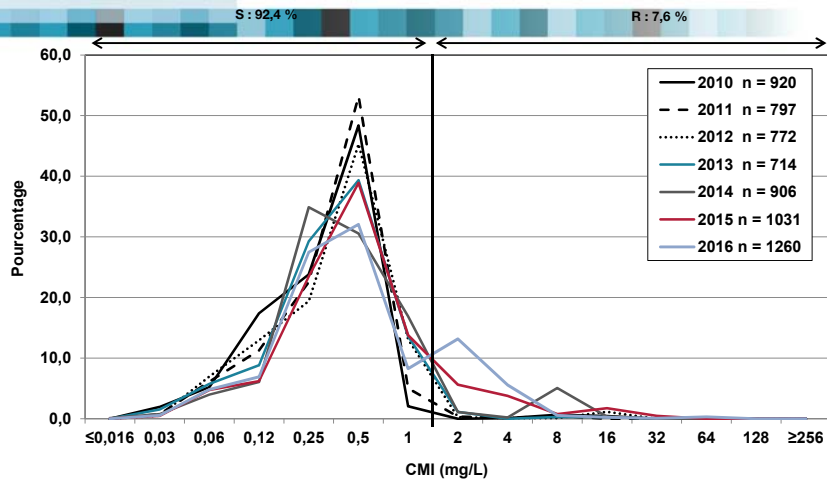


35

Lefebvre B. et al., Surveillance des souches de *Neisseria gonorrhoeae* résistantes aux antibiotiques dans la province de Québec. Rapport 2016 en préparation.

Institut national
de santé publique
Québec

Distribution des CMI pour l'azithromycine obtenues pour les souches analysées de 2010 à 2016



Lefebvre B. et al., Surveillance des souches de *Neisseria gonorrhoeae* résistantes aux antibiotiques dans la province de Québec. Rapport 2016 en préparation.

Institut national
de santé publique
Québec

Résistance *N. gonorrhoeae*



- F23 ans
- 17 janvier 2017
 - Dépistage TAAN GC positif
- 24 janvier 2017
 - Céfixime 800 mg et azithromycine 1 g
 - Culture faite

Résistance *N. gonorrhoeae*



- Profil de la souche
 - Non sensible céfixime (CMI 2 mg/L)
 - Non sensible ceftriaxone (CMI 1 mg/L)
 - Résistante ciprofloxacine (CMI 32 mg/L).
 - Sensible à l'azithromycine (CMI 0,5 mg/L)
- Cette souche est la première au Canada trouvée non sensible aux deux C3G.
- Allèle *PenA-60*

Résistance *N. gonorrhoeae*

- 7 février 2017
 - Azithromycine 2 g
 - TAAN en TOC
 - Négatif...
- Dernier partenaire
 - TAAN neg
 - Tx empirique Azithro 2g
 - Voyage en Asie en novembre 2016...
- Avant-dernier partenaire
 - TAAN négatif

CDC Centers for Disease Control and Prevention
CDC 24/7. Saving Lives. Protecting People™

SEARCH

EMERGING INFECTIOUS DISEASES®

EID Journal
December 2017
Manuscript Submission
About the Journal +
Subscribe
Ahead of Print / In Press -

CDC > EID Journal > Ahead of Print / In Press

f t +

Volume 24, Number 2 – February 2018
Dispatch

Ceftriaxone-Resistant *Neisseria gonorrhoeae*, Canada, 2017

Brigitte Lefebvre, Irene Martin, Walter Demczuk, Lucie Deshaies, Stéphanie Michaud, Annie-Claude Labbé, Marie-Claude Beaudoin, and Jean Longtin

Author affiliations: Institut National de Santé Publique du Québec, Québec, Québec, Canada (B. Lefebvre, J. Longtin); Public Health Agency of Canada, Winnipeg, Manitoba, Canada (I. Martin, W. Demczuk); Centre Intégré Universitaire de Santé et de Services Sociaux de la Capitale-Nationale, Québec (L. Deshaies); Direction de Santé Publique du Centre Intégré Universitaire de Santé et de Services Sociaux de la Capitale-Nationale, Québec (S. Michaud); Université de Montréal, Québec (A.-C. Labbé); Centre de Recherche en Infectiologie, Université Laval, Québec (M.-C. Beaudoin, J. Longtin)

[Suggested citation for this article](#)

Abstract

We identified a ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolate in a patient in Canada. This isolate carried the *penA-60* allele, which differs substantially from its closest relative, mosaic *penA* XXVII (80% nucleotide identity). Epidemiologic and genomic data suggest spread from Asia. Antimicrobial susceptibility surveillance helps prevent spread of highly resistant *N. gonorrhoeae* strains.

Uwe
DEC

Dissémination non-reconnue?

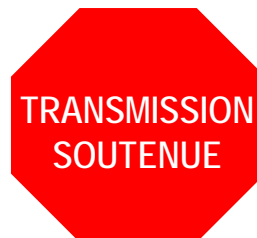
- (Rares) Souches rapportées étaient sporadiques
- MAIS 5 cas avec transmission hétérosexuelle qui semblent reliés au clone FC428
 - Japon 2015 (Japon, ré-infection)
 - Danemark 2017 (Danemark, Chine, Australie)
 - Canada 2017 (Canada... Chine, Thaïlande)
 - Philippines 2017 (TS Philippe et Cambodge, dx Australie)
 - Chine 2017 (Chine, dx Australie)

Institut national
de santé publique
Québec

41

Dissémination non-reconnue?

- Typage des 5 souches
 - MLST 1903
 - NG-STAR 233
 - penA-60
- Antibiogramme?
 - 0.1% des 80 million cas annuels de gono



Institut national
de santé publique
Québec

42

Action gonorrhée

- R cipro
- R azithro
- Transmission internationale CTX-R
- Depuis 2015
 - Réservoir?
- Renforcer
 - Antibiogramme
 - Surveillance
 - Identification des échecs de traitement

Staphylococcus aureus

SARM – résistance linézolide

Première description 2002

Mutations spontanées

- G2576T
- Autres : T2500A, G2505A

Phénotype rare

- copies multiples
- Longs traitements
- Concentrations subthérapeutiques

SARM-RL plasmidique 2008

C2-1835a Outbreak of Linezolid-Resistant *Staphylococcus aureus* in Intensive Care

M. DE LA TORRE, M. SANCHEZ, G. MORALES, E. BAOS, A. ARRIBI, N. GARCÍA, R. ANDRADE, B. PELAEZ, M. P. PACHECO, S. DOMINGO, J. CONESA, M. NIETO, F. J. CANDEL, J. PICAZO; Hosp. Clínico San Carlos, Madrid, Spain.

Gène cfr

- chloramphenicol-florfenicol resistance
- *Staphylococcus sciuri*
- Capable de transfert horizontal entre staph

Méthyltransferase

- methylation de A2503 (23S rRNA)

SARM mecC

Clone CC130

- Homologue mecA : mecALGA251

Zoonose UK et Danemark

SCCmecXI.

PBP2C

- 63% homologie avec PBP2a
- Ne médie PAS de R à PCN
- Garde affinité pour oxacilline
- blaZ (blaZLGA251), présent sur cassette XI

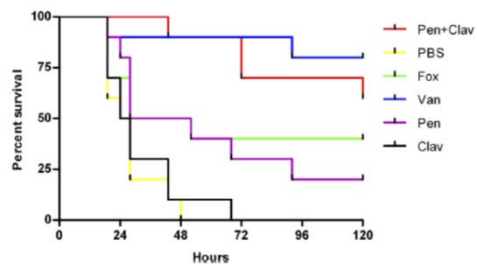
Institut national
de santé publique
Québec

mecC – clinique

Peu de cas humains

Modèle expérimental

- Ajout acide clavulanique restaure la sensibilité de pénicilline, mais pas des céphalosporines
- Ba et al AAC 2015



2002 SARV

MMWRTM

Morbidity and Mortality Weekly Report

Weekly

July 5, 2002 / Vol. 51 / No. 26

***Staphylococcus aureus* Resistant to Vancomycin — United States, 2002**

Institut national
de santé publique
Québec

SARV

- Moins de 20 cas USA
- Acquisition d'un gène vanA plasmidique
 - *E. faecalis* Tn 1546
- Aucun cas n'est encore observé au Québec...

■ 5

Institut national
de santé publique
Québec

Multidrug-Resistant *Staphylococcus aureus*, India, 2013–2015

Mohit Kumar

Author affiliation: Biotechnology and Bioinformatics, NIIT
University, Neemrana, India

DOI: <http://dx.doi.org/10.3201/eid2209.160044>

Institut national
de santé publique
Québec

Emerging Infectious Diseases • www.cdc.gov/eid • Vol. 22, No. 9, September 2016

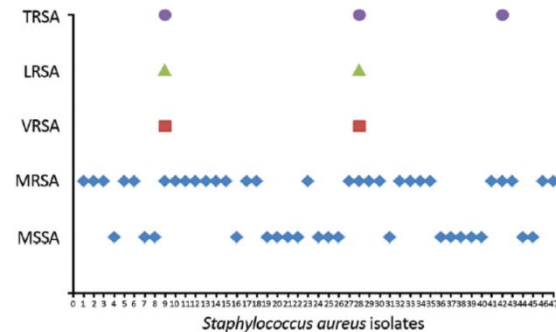
MDR-SARM

2 SARV

- CMI vanco >100
- CMI Line >100
- CMI tige >50

Gènes

- mecA
- cfr
- vanA



Institut national
de santé publique
Québec

Conclusions

www.inspq.qc.ca

Institut national
de santé publique
Québec

53

Conclusions



- Gono...
 - Premier cas R CTX au Canada
 - Azithromycine 80% sensible...
- Augmentation *Candida* non-albicans
 - *C. glabrata* et *C. tropicalis* à surveiller
 - Résistance croisée aux azoles fréquente
- *Candida auris* émergent
- *Aspergillus fumigatus*: 5 % NWT vorico

Institut national
de santé publique
Québec

54

Conclusions



- Première mondiale:
 - éclosion de PCP résistante à l'atovaquone
- *E.coli* et fosfomycine à surveiller
- SARM
 - Linézolide plasmidique
 - Souches PDR Inde

Questions?



Comparaison avec autres CH - Azoles

	% sensible (res.) Fluconazole				% sensible (res.) Voriconazole			
	LSPQ	HMR	CHUQ	Plage R	LSPQ	HMR	CHUQ	Plage R
<i>Candida albicans</i>	96,9(3)	98,3 (1)	90,7 (7)	1-7%	97,2 (1)	98,9 (1)	90,2 (7)	1-7%
<i>Candida glabrata*</i>	95,1 (5)	82,2 (18)	85,2 (15)	5-18%	89,9 (10)	66,7% (33)	74,8 (23)	10-33%
<i>Candida parapsilosis</i>	97,9 (1)	92,1 (5)	87,7% (4)	1-5%	99,6 (0)	92,1 (8)	92,6 (4)	0-8%
<i>Candida tropicalis</i>	89,6 (8)	90,5 (10)	75,5 (13)	8-13%	85,8 (8)	90,5 (10)	69,8 (11)	8-11%
<i>Candida krusei</i>	R intrins.	R intrins.	R intrins.	R intrins.	97,5 (1)	83,3 (17)	71,4 (10)	1-17%

Taux de résistance généralement plus faible pour données LSPQ

Limites : biais de référence, méthodes utilisées et pratiques du CH

57

Philippe Dufresne, Simon Dufresne, René Pelletier

Institut national
de santé publique
Québec

Colistine

www.inspq.qc.ca

58

Institut national
de santé publique
Québec

Colistine

- Gram négatif
 - Entérobactéries
 - Pseudo, Sténo, Acineto
- Toxicités
 - Néphropathie
 - Neurotoxicité
- Utilité clinique pour les BGN multirésistants

Colistine - Mécanisme

Liaison au LPS et phospholipides de la membrane



Interaction électrostatique avec perte de cations et formation de pores



Relargage LPS et perméabilité membranaire accrue



Lyse et mort cellulaire
(Neutralisation LPS - Effet anti-endotoxine)

Résistance colistine

- Modification de la cible (LPS)
 - Modification de la charge
 - Réduction du nombre LPS
 - PhoP-PhoQ
 - autoregulates the *oprH-phoP-phoQ* operon
 - PmrA-PmrB
 - autoregulates the PA4773-5-*pmrAB*-PA4778 operon
 - Mutation PmrB est décrite comme une R colistin
- arnBCADTEF-PA3559* operon
- Ajoute aminoarabinose to lipid A

Mcr-1

Résistance plasmidique

- Encode une enzyme- Zn dépendante
 - phosphoethanolamine transferase
 - Ajoute un groupe phosphoethanolamine to lipid A pour diminuer affinité de colistine

Décrite en 2015

- Rétrospective 1980...
- Origine vétérinaire

E.coli

- Puis plusieurs autres entérobactéries

RAPID COMMUNICATIONS

Identification of a novel plasmid-mediated colistin-resistance gene, *mcr-2*, in *Escherichia coli*, Belgium, June 2016

BB Xavier^{1,2,3}, C Lammens^{1,2,3}, R Ruhai^{1,2,3}, S Kumar-Singh^{1,3,4}, P Butaye^{5,6,7}, H Goossens^{1,2,3}, S Malhotra-Kumar^{1,2,3}

1. Laboratory of Medical Microbiology, Wilrijk, Belgium
2. Vaccine & Infectious Disease Institute, Wilrijk, Belgium
3. University of Antwerp, Wilrijk, Belgium
4. Molecular Pathology group, Cell Biology and Histology, Wilrijk, Belgium
5. Ghent University, Faculty of Veterinary Medicine, Ghent, Belgium
6. CODA-CERVA, Brussels, Belgium
7. Ross University School of Veterinary Medicine, Basseterre, Saint Kitts and Nevis

Correspondence: Surbhi Malhotra-Kumar (surbhi.malhotra@uantwerpen.be)

Institut national
de santé publique
Québec

