

2m11. 2774.3

**Université de Montréal**

**Étude coût-bénéfice évaluant l'efficacité  
d'un dépistage de l'Entérocoque Résistant à la Vancomycine**

**Par**

**Richard Bensoussan, BSc.**

**Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal, QC, Canada.**

**Département de Microbiologie et Immunologie**

**Faculté de Médecine**

**Mémoire présenté à la faculté des études supérieures**

**en vue de l'obtention du grade de**

**Maître ès sciences ( M.Sc.)**

**en Microbiologie et Immunologie.**

**Novembre, 1999.**

**© Richard Bensoussan**



3-444-11mb

W  
4  
U58  
2000  
V.020

Université de Montréal

Étude coût-bénéfice évaluant l'efficacité

d'un dépistage de l'Entérocoque Résistant à la Vancomycine

Par

Richard Beaupré, BSc

Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal, QC, Canada

Département de Microbiologie et Immunologie

Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures

en vue de l'obtention du grade de

Maîtrise en sciences (M.Sc.)

en Microbiologie et Immunologie

Novembre, 1997

© Richard Beaupré



**Page d'identification du jury**

**Université de Montréal**

**Faculté des études supérieures**

**Ce mémoire intitulé:**

**Étude coût-bénéfice évaluant l'efficacité  
d'un dépistage de l'Entérocoque Résistant à la Vancomycine**

**présenté par:**

**Richard Bensoussan, BSc.**

**a été évalué par un jury composé des personnes suivantes:**

Dr. Yves Girouard

Dr. Michel Laverdière

Dr. Michel Roger

Dr. Karl Weiss

**Mémoire accepté le:** 00-01-04

## Sommaire

L'émergence de résistance chez les bactéries est une situation de plus en plus alarmante. L'apparition de l'Entérocoque Résistant à la Vancomycine (ERV) représente l'apogée de ce problème grandissant. En effet, en plus de sa résistance à la vancomycine, l'ERV résiste à de nombreux antibiotiques dirigés contre lui. Advenait une infection avec ce microorganisme, peu d'options thérapeutiques seraient alors disponibles. De plus, sa grande capacité à persister dans l'environnement augmente son potentiel de dissémination en milieu hospitalier comme en témoignent les nombreuses études épidémiologiques publiées à cet effet.

Aux États-Unis, le Centers for Disease Control and Prevention (CDC) a dénoté une augmentation dramatique du nombre d'infections nosocomiales à l'ERV passant de 1989 à 1993 de 0.3% à 7.9%. Au Canada, et plus précisément au Québec, malgré les quelques cas isolés dans quelques hôpitaux de la région de Montréal et 2 épidémies dans un hôpital de Valleyfield comptant 64 patients colonisés, la prévalence de l'ERV semblerait très faible. Cependant, aucune étude formelle n'a été réalisée afin de déterminer la prévalence du ERV dans notre province.

De plus, au vu des mesures sévères et très dispendieuses que représentent l'isolement strict pour tous les patients colonisés, ainsi que le grand potentiel de dissémination nosocomiale de cette bactérie, l'instauration d'un programme de dépistage systématique de tous les patients à risque pourrait être bénéfique et mérite notre attention.

Dans cette optique, une étude de prévalence a été mise sur pied s'échelonnant sur une période de 8 mois soit du 12 février 1997 jusqu'au 10 octobre 1997. Elle avait comme but premier de déterminer la prévalence d'ERV dans une population de patients à haut risque retrouvée dans un centre hospitalier tertiaire de la région de Montréal soit l'hôpital Maisonneuve-Rosemont. La technique de dépistage employée pour cette étude fut l'écouvillonnage rectal. Par la suite, à partir des données recueillies, on a voulu évaluer le coût d'un tel programme de dépistage et déterminer si celui-ci était rentable sur une considération coût-bénéfice.

Durant toute la durée de cette étude, aucun cas de ERV n'a été découvert. Six cent quatre-vingt-treize (693) échantillons ont été prélevés chez 477 patients participant à l'étude (693/477). La distribution de l'échantillonnage à travers les différents départements s'est faite comme suit: 164/130 du département de Néphrologie/Greffe rénale, 323/243 de 2 départements de Chirurgie et 183/104 du département d'Hématologie/Greffe de Moelle Osseuse (GMO). Finalement, les 23 patients ayant refusé de participer à l'étude (23/500) ont été inclus dans la sommation des 693 échantillons prélevés (693/477). Au total, 68 faux positifs ont été isolés représentant 9.8% des 693 spécimens prélevés durant l'étude. Le coût total du programme d'échantillonnage s'est élevé à 4926\$ [CDN\$], avec un coût moyen de 7.10\$/échantillon. Le coût de ce même programme, si instauré sur une base annuelle, a été estimé à partir des coûts de l'étude, et il s'élèverait à 29,556\$/année.

Malgré l'importance des coûts du programme, en les comparant aux coûts que peuvent représenter certaines épidémies aux ERV, et en tenant compte du potentiel de

transmission que possède l'entérocoque en milieu hospitalier, nous concluons qu'il serait potentiellement rentable d'instaurer un programme de dépistage qui ciblerait les patients à haut risque même si la prévalence de cette bactérie est faible dans notre milieu.

## Table des Matières

• <b>Introduction</b>	
Introduction	8
I) Microorganisme.	9
II) La Résistance.	9
III) Signification clinique.	13
IV ) Objectifs de l'étude.	18
• <b>Matériel et Méthodes</b>	
I ) L'étude coût-bénéfice.	20
II) Les tests d'identification.	23
• <b>Résultats</b>	25
• <b>Discussion</b>	
I) Les Coûts.	26
II) Le choix d'instaurer le programme de dépistage.	33
• <b>Conclusion</b>	36
• <b>Références</b>	45

## Liste des Tableaux

<b>•<u>Tableau I:</u></b>	Les différents tests requis à l'identification de l'espèce.	39
<b>•<u>Tableau II:</u></b>	Distribution des patients échantillonnés et de leurs unités respectives.	40
<b>•<u>Tableau III:</u></b>	Distribution des 68 faux positifs.	41
<b>•<u>Tableau IV:</u></b>	Différents paramètres affectants la validité d'un test.	42
<b>•<u>Tableau V:</u></b>	Tests de confirmation utilisés durant l'étude et temps technique requis.	43
<b>•<u>Tableau VI:</u></b>	Économie d'argent potentiel.	44

## Liste des figures

<b>•<u>Figure 1:</u></b>	Différences dans le cycle de synthèse de la paroi d'un ERV.	38
--------------------------	---	----

## Liste des graphiques

<b>•<u>Graphique 1:</u></b>	Illustration de l'économie d'argent potentiel.	44
-----------------------------	--	----

## Annexe

- Article publié dans *The Scandinavian Journal of Gastroenterology*.
- Présentation des résultats à la 66<sup>e</sup> Réunion Conjointe sur les Maladies Infectieuses.

## **Introduction:**

L'ancienne croyance selon laquelle l'entérocoque n'était qu'un simple commensal inoffensif a été radicalement modifiée par des études récentes (1) qui le décrivent aujourd'hui comme étant un pathogène nosocomial très important. En fait, il s'est classé comme étant la deuxième plus grande source d'infection nosocomiale, la deuxième cause d'infection urinaire et la troisième cause de bactériémie (2). Mais voilà que cette situation s'est gravement compliquée avec l'apparition de l'entérocoque résistant à la vancomycine.

Durant cette dernière décennie, l'incidence de l'ERV a crû de manière alarmante. On a vu son endémicité augmenter par un facteur de 20 en milieu hospitalier, atteignant un facteur de 34 dans les unités de soins intensifs aux États-Unis (3). Cette forte prévalence chez nos voisins américains associée aux éclosions que l'on commence à dénoter en Ontario nous laisse présager le pire (4). La prévalence actuelle de l'ERV à l'hôpital Maisonneuve-Rosemont est très faible ( moins de 0.5%) (4).

L'ERV est problématique non seulement du fait que la vancomycine est utilisée en dernière ligne de défense dans le traitement de bactéries résistantes aux Béta-lactamines et aux aminoglycosides (1) mais aussi au fait que cette résistance peut être transmise à d'autres bactéries tels que *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus epidermidis* via des échanges de matériel génétique (5).

## **I. Microorganisme:**

Anciennement caractérisé comme un Streptocoque du groupe D selon la classification de Lancefield. Il faudra attendre jusqu'en 1984, grâce aux évidences génétiques que fourniront Schleifer and Kilpper-Balz (6) pour que le nouveau genre *Enterococcus* soit accepté. L'entérocoque est un cocci Gram positif que l'on peut retrouver en paire ou en chaînette. Sa température optimale de croissance est de 35°C mais il peut pousser à 10°C comme à 45°C. Cet anaérobique facultatif pousse bien dans des milieux contenant 6.5% NaCl, et hydrolyse l'esculine en présence de sels biliaires. Il hydrolyse le pyrrolidonyl- $\beta$ -naphthylamide(PYR) et ne compte aucun enzyme du cytochrome. On différencie les espèces de ce genre en 4 groupes selon leur capacité de métaboliser le mannitol, sorbitol, le sorbose et hydrolyse de l'arginine (7).(voir Tableau I). *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium* représentent respectivement 85% à 90% et 5% à 10% de toutes les espèces isolées en clinique de ce genre (1).

## **II. La résistance:**

### **1) Description de la résistance:**

On peut distinguer 2 types de résistances chez une bactérie soit une résistance dite intrinsèque et une résistance dite acquise. La résistance intrinsèque décrit une résistance naturelle inscrite dans le code génétique de la bactérie, et qui confère une résistance envers certains antibiotiques. Cette forme de résistance n'est que rarement impliquée dans la dissémination de résistance que l'on peut observer aujourd'hui au

niveau de l'entérocoque. Par contre, la résistance dite acquise est souvent codée sur un transposon ou plasmide et peut se transmettre facilement d'une bactérie à l'autre.

En dépit de sa faible virulence, l'entérocoque semblerait causer un nombre grandissant de problèmes principalement dû à sa grande habileté à résister aux antibiotiques dirigés contre lui. En plus de sa résistance intrinsèque face à certaines pénicillines et autres  $\beta$ -lactamines incluant les céphalosporines, l'entérocoque a acquis une résistance aux tetracyclines ( via les gènes *TetM* et *TetN* ), aux macrolides ( via  $MLS_B$  ), au chloramphénicol ( via chloramphenicol acetyl transferase), aux aminoglycosides ( via des enzymes modifiant l'aminoglycoside) et tout récemment à la vancomycine (8).

On dénote trois types de résistances à la vancomycine acquise chez l'entérocoque.

Chacun décrit quantitativement une résistance à la vancomycine et à la teicoplanine (glycopeptide surtout utilisé en Europe). Le premier phénotype, soit VanA, regroupe les entérocoques possédant une forte résistance à la vancomycine ([CMI]  $\geq$  256 mg/L) et une résistance croisée à la teicoplanine ([CMI]  $\geq$  16mg/L). Ce type de résistance est principalement retrouvé chez *Enterococcus faecium* (9). Les gènes qui codent le phénotype VanA sont organisés sur des transposons que l'on peut retrouver soit sur des plasmides ou sur des chromosomes et peuvent être transmis à d'autres entérocoques, streptocoques et certaines bactéries du genre *Listeria* (10,11). Ces transposons ont la capacité de se déplacer d'un emplacement génétique à un autre via la transposition répllicative (12). Ceci ressemble étrangement aux transposons *TN3* qui confèrent la résistance aux pénicillines chez les membres de la famille des Enterobacteriaceae (12). Le phénotype VanB, principalement des *Enterococcus faecium* et des *Enterococcus faecalis*, décrit une résistance intermédiaire à la

vancomycine ([CMI]  $\geq 16$  mais  $\leq 1,024$  mg/L), mais demeure sensible à la teicoplanine ([CMI]  $< 8$  mg/L) (12,13). Les gènes codant pour le phénotype VanB ne sont induits que par la vancomycine et sont transférables par conjugaison chez certaines espèces (13,14). Dans ce cas, le transfert de résistance est lié à un grand transfert d'ADN d'une taille pouvant varier de 90 à 250 kb d'un chromosome à un autre (13). Plus récemment, un phénotype soit le phénotype VanD a été créé pour décrire les entérocoques présentant une résistance intermédiaire à la vancomycine et une faible résistance à la teicoplanine (15). Finalement, le phénotype VanC que l'on retrouve chez *Enterococcus gallinarum* et chez *Enterococcus casseliflavus* traduit une faible résistance intrinsèque à la vancomycine ([CMI]  $\geq 4$  mais  $\leq 32$  mg/L) et une sensibilité à la teicoplanine (16-18). Il semblerait que ni ces espèces ni d'autres bactéries intrinsèquement résistantes aux glycopeptides seraient la source des gènes à l'origine de la résistance acquise chez l'entérocoque (19).

Une hypothèse associerait l'apparition de la résistance à la vancomycine à l'utilisation, en Europe, de l'avoparcine. Ce glycopeptide, utilisé principalement comme agent de croissance dans la nourriture animale, aurait sélectionné l'ERV chez ces animaux. Ce dernier aurait ensuite été probablement transmis via la chaîne alimentaire aux humains (20). En plus de fournir la source d'origine de l'ERV chez l'humain, cette théorie explique la forte prévalence de cette bactérie chez les animaux de ferme tels les bovins, le porc et le dindon (21).

## 2) Mécanisme de résistance:

La paroi cellulaire chez l'entérocoque est construite à partir de précurseurs pentapeptidiques assemblés dans le cytoplasme et exportés à l'extérieur de la cellule.

La résistance acquise aux glycopeptides résulte d'une substitution de la deuxième unité D-alanine (un acide  $\alpha$ -amino) chez ce précurseur pentapeptidique par une unité D-lactate (un acide  $\alpha$ -hydroxy) (22). Afin d'illustrer plus clairement le mécanisme impliqué, j'ai choisi l'opéron VanA à titre d'exemple puisque c'est celui-ci qui a été le plus étudié et est le mieux compris.

## 3) L'opéron VanA:

L'opéron VanA (figure 1) compte sept gènes disposés sur un transposon que l'on appelle TN 1546 (15). Les gènes *vanR* et *vanS* codent pour un système de régulation à deux composantes induites uniquement par la vancomycine. Les gènes *vanH* et *vanA* codent pour une protéine qui synthétise le nouveau précurseur pentapeptidique UDP-muramyl-tripeptide lié à D-alanyl-D-lactate. Le gène *vanX* code la synthèse d'une D,D-dipeptidase qui dissocie les D-ala-D-ala normales du cytoplasme, favorisant la synthèse des nouveaux précurseurs se terminant avec D-lactate (23,24). Le gène *vanY* code la synthèse d'une D,D-carboxypeptidase qui agit à partir des pentapeptides normaux en dissociant les résidus terminaux D-ala qui auraient échappé à l'hydrolyse du gène *vanX* (25). Finalement, le gène *vanZ* par un mécanisme encore inconnu, confère une faible résistance à la teicoplanine (26). La nouvelle paroi qui en résulte démontre une nette diminution de la spécificité envers les glycopeptides lui permettant ainsi de survivre en présence d'une plus grande concentration de cet antibiotique(22).

### **III Signification Clinique:**

#### **1) Épidémiologie de l'infection:**

L'entérocoque se retrouve normalement dans la microflore du tube digestif des individus (27). Cependant, malgré sa faible virulence, sa grande capacité à persister dans l'environnement et à survivre à la dessiccation lui confère un grand potentiel de transmission nosocomiale.

Certains patients semblent être plus à risque d'acquisition de l'ERV que d'autres. En règle générale, les patients immunocompromis tels les patients ayant eu des greffes de foie ou d'intestin (28) de même que tous patients ayant subi une chirurgie abdominale(8), les patients sidéens (29), les patients leucémiques ou ayant d'autres types de néoplasies hématologiques (30), les patients hémodialysés, les patients ayant eu un séjour prolongé à l'hôpital (3) et finalement, l'usage antérieur de vancomycine et/ou tout autre antibiothérapie (3) se sont tous démarqués comme étant des facteurs prédisposant à une colonisation à l'ERV.

Il semblerait que ni le sexe ni l'âge du patient ne soient des critères favorisant la colonisation comme en témoignent les nombreux articles décrivant des éclosions qui sont survenues aussi bien dans les départements de pédiatrie que dans les départements de gériatrie.

## 2) Pathologie de l'infection:

Le spectre des infections causées par l'entérocoque est très varié et atteint différents organes. L'infection du système urinaire est la plus commune. 10% de toutes les infections urinaires (31) et 16% de toutes les infections urinaires nosocomiales(32) sont associées à la présence d'entérocoque.

Ce dernier peut aussi causer des infections profondes intra-abdominales ou intra-pelviennes. Dans la grande majorité de ces cas, l'entérocoque n'est qu'une des nombreuses bactéries d'une flore polymicrobienne et son implication dans la pathologie est controversée (33).

L'entérocoque peut aussi causer des bactériémies et se classe d'ailleurs comme étant la troisième source de bactériémie nosocomiale (32,34,35). Ce type d'infection se retrouve surtout chez les personnes âgées qui ont des problèmes graves de santé ou chez des patients immunocompromis qui ont eu un séjour prolongé à l'hôpital (34,36). Cinq à 20% de tous les cas d'endocardite bactérienne sont associés à l'entérocoque (37,38). Malgré ce pourcentage relativement élevé, l'endocardite demeure néanmoins beaucoup moins fréquente que la bactériémie.

Finalement, l'entérocoque peut aussi mais plus rarement coloniser le tractus respiratoire ou le système nerveux central mais ces événements demeurent très rares (39).

### 3) Traitement et Prophylaxie:

Une personne en santé qui se voit colonisée par un ERV et chez qui on ne dénote aucun symptôme, ne requiert aucune antibiothérapie. On peut observer dans la grande majorité des cas, une disparition spontanée de l' ERV (4). Ce même phénomène a aussi été observé chez des patients colonisés qui ont eu des traitements dirigés contre d'autres bactéries d'une flore polymicrobienne. Alors que des combinaisons d'antibiotiques tels clindamycine/aminoglycoside ou métronidazole/aminoglycoside ne démontrent aucune activité contre les entérocoques in-vitro, ils parviennent à inhiber leur croissance in vivo (8).

Dans certains cas, le retrait d'objets étrangers, un débridement chirurgical et un drainage adéquat sont les interventions-clés qui ont permis la résolution des infections à l'ERV (ex. retrait de cathéters)(40).

Malheureusement, certaines infections nécessitant un traitement antibiotique, ne laissant au médecin qu'un nombre bien limité d'options thérapeutiques telles l'usage de chloramphénicol ou de doxycycline (41,42) ou des thérapies combinant de l'ampicilline avec de l'imipenem. Ces antibiotiques se sont avérés parfois efficaces contre certaines souches multi-résistantes de ERV (43). Même l'usage de combinaisons peu orthodoxes telles ciprofloxacine, rifampine et gentamicine ou de novobiocine avec de la ciprofloxacine, ont démontré dans le passé une efficacité dans certains cas (44) et peuvent représenter la thérapie de choix contre certain cas d' ERV (45).

La pénurie de traitements disponibles encourage la recherche de nouvelles molécules actives contre l'ERV. L'une d'entre elle, la quinupristin/dalfopristin (Synercid<sup>TM</sup>), a déjà démontré une excellente activité in vitro contre des *Enterococcus faecium* multi-resistants et pourrait devenir un précieux apport dans la lutte contre les infections à l'ERV (46).

L'utilisation abusive de la vancomycine dans des situations bénignes où d'autres alternatives sont possibles est à proscrire. Certaines études prônent son utilisation dans le but de prévenir des infections ou même des bactériémies à staphylocoque coagulase négatif; l'usage excessif de vancomycine a été identifié comme étant un des facteurs les plus importants qui prédispose à une colonisation à l'ERV (47-50) et son utilisation devrait être gérée avec une grande prudence.

#### 4) Prévention:

Une série de recommandations ont été émises par le HICPAC (Hospital Infection Control Practices Advisory Committee) du CDC (Centers for Disease Control and Prevention) afin de prévenir la propagation et réduire l'endémie de l'ERV (51). En plus d'indiquer les situations où l'usage de vancomycine est adéquate et où elle ne l'est pas, ce comité a proposé des mesures nécessaires à instaurer lors de la découverte d'un ou plusieurs cas de patients colonisés à l'ERV en milieu hospitalier. C'est sur ces mesures que nous allons nous attarder puisque l'évaluation des coûts est directement liée aux mesures mises en place lors d'un épisode d'ERV.

Tout patient séjournant dans un centre hospitalier et infecté ou simplement colonisé par un ERV doit être placé dans une chambre seule ou jumelé à un autre patient infecté ou colonisé lui aussi par un ERV. De plus, le port de gant et d'une blouse est obligatoire pour toutes les personnes pénétrant dans la chambre, que se soit ou non des membres du personnel médical. Il est important aussi de dédier l'usage exclusif de certains équipements tels un stéthoscope ou un thermomètre aux patients infectés ou colonisés par l'ERV. Finalement, lors de la découverte d'un cas d'ERV, il devient impératif d'échantillonner le ou les compagnons de chambre du patient infecté ou colonisé par l'ERV de même que tous les patients du département dans lequel celui-ci séjourne. Il est parfois même nécessaire de jeter du matériel non utilisé ( ex: boîtes de gants ouvertes) de crainte que celui-ci ait été contaminé. Un nettoyage très rigoureux doit être entrepris dans la chambre et tous les autres lieux fréquentés par le ou les patients colonisés ou infectés.

Toutes ces mesures, malgré leurs coûts élevés et tous les inconvénients qu'elles peuvent engendrer, s'avèrent indispensables lors d'une éclosion de cas de ERV surtout si l'objectif premier du centre hospitalier est le contrôle d'abord, puis idéalement l'éradication complète de cette bactérie. Cependant, il est rapporté dans la littérature l'existence de certaines situations où l'ERV a continué à se propager malgré l'application de toutes ces mesures (52). Dans ces cas, on pouvait dénoter une forte endémie de ERV à la base, et donc un changement dans les protocoles d'antibiothérapie a été l'intervention clé qui a permis une diminution du nombre des cas de ERV.

#### **IV. Objectifs de l'étude.**

Des mesures préventives ont déjà été mises sur pied afin de prévenir autant que possible l'arrivée de l'ERV dans notre centre hospitalier: dépistage systématique et isolement (jusqu'au résultat des cultures de surveillance) de tout patient provenant de l'extérieur du Canada, d'autres provinces ou d'hôpitaux où l'ERV est prévalent. Cependant, ces mesures ne tiennent pas compte des autres patients à risque qui pourraient être porteurs de l'ERV. De plus, vu l'endémicité grandissante de cette bactérie au Québec, il devient urgent d'établir un programme qui permettra un contrôle plus strict de tous les patients à risque afin d'éviter des éclosions, voire des épidémies comme celles chez nos voisins Américains.

##### **1) Le programme de dépistage:**

Notre programme de dépistage a débuté le 12 février 1997 pour se terminer le 10 octobre 1997. Durant cette période de 8 mois, il y a eu 4 rotations d'une durée de 2 semaines chacune dans 4 départements distincts soit le département de Néphrologie/Greffe Rénale, le département d'Hématologie/GMO et 2 départements de Chirurgie. Il serait important de noter que ces départements ont été choisis car les patients qui y séjournent sont les plus à risque d'être colonisés ou infectés par l'ERV. Tous les patients présents dans ces départements étaient inclus dans l'étude. Si ceux-ci étaient présents durant les 2 semaines, ils étaient considérés comme des cas indépendants et étaient échantillonnés une deuxième fois. Un écouvillonnage rectal par patient par semaine a été prélevé pour êtreensemencé sur le milieu m-Enterococcus agar enrichi de 6mg/L de vancomycine durant les 2 premières rotations, et sur le milieu Enterococcus agar enrichi de 6mg/L de vancomycine durant les 2 dernières

rotations. Toutes les bactéries observées sur nos milieux d'échantillonnage ont été isolées sur gélose sang et identifiées jusqu'à l'espèce. De plus, la résistance à la vancomycine a été confirmée par une méthode de microdilution en plaque.

## 2) Objectifs:

### .2.1 Objectif majeur:

- \* L'objectif majeur était de déterminer la prévalence de l'ERV chez une population de patients à haut risque dans un centre hospitalier tertiaire de la région de Montréal, soit l'hôpital Maisonneuve-Rosemont.

### .2.2 Objectifs mineurs:

- \* Évaluer les coûts associés au programme de dépistage.
- \* Déterminer le coût d'échantillonnage/ patient.
- \* Estimer le coût d'un programme d'échantillonnage fixé sur une base annuelle et incluant systématiquement tous les patients à haut risque
- \* Déterminer si un tel programme est rentable d'un point de vue économique.

# Matériel et Méthodes

## I. L'étude coût-bénéfice:

Une analyse coût-bénéfice est essentiellement une méthode qui nous permet d'évaluer et comparer les coûts et les résultats d'une intervention destinée à améliorer l'état de santé d'une population ciblée aux coûts et résultats qui se seraient produits sans cette intervention. Les résultats, lorsque possible, peuvent être présentés sous forme de ratio appelé le ratio C/E (53) qui varie en fonction des différents types de patients et des différentes interventions possibles.

### Ratio C/E:

$$\text{Ratio C/E} = \frac{\sum \text{Coûts reliés aux ressources utilisées}}{\text{Nette amélioration de la santé}}$$

Dans ce cas-ci, on retrouve au dénominateur du ratio, tous les changements associés à l'état de santé attribuable à l'intervention alors qu'au numérateur on retrouve la différence des coûts reliés à l'intervention. Plus le ratio coût-bénéfice est petit, plus l'intervention en question est justifiable et donc, on s'attendra à maximiser nos bénéfices en intervenant. Mathématiquement, un petit ratio implique des coûts proportionnellement inférieurs par rapport au net gain obtenu au niveau de la santé des patients.

L'évaluation du dénominateur est problématique puisque celle-ci nécessite une conversion de certains critères tels la qualité de vie ou même des années de vie en une valeur monétaire ou numérique. Malgré l'existence de plusieurs systèmes de

classification qui permettent d'attribuer une valeur numérique à l'état de santé des patients tels 'Health Utilities Index' (54,55), 'Quality of Well-Being Scale' (56) et 'EuroQol' (57), il n'en demeure pas moins que l'importance qu'un individu peut attribuer à une maladie quelconque diffère grandement selon l'individu. De plus, les conséquences qu'une maladie peut avoir sur le moral ou la qualité de vie d'un patient peuvent être perçues bien différemment et dépendent de la perspective prise lors de l'évaluation. Par exemple, une étude gouvernementale peut n'attribuer aucune importance à la rapidité avec laquelle un patient retournera travailler suite à sa guérison alors que l'individu en question de même que son employeur peuvent considérer ce point comme étant un critère très important.

L'autre alternative, soit la conversion des années de vie ou même la qualité de vie en valeur monétaire, comporte elle aussi le même problème de subjectivité tel que mentionné ci-haut, en plus d'introduire un grand problème d'éthique. Une alternative à l'évaluation numérique ou monétaire repose sur l'utilisation d'une unité appelée 'QALY' ou 'Quality-Adjusted Life Years'. Dans cette approche, le QALY tient compte non seulement de la durée mais aussi de la qualité de vie durant cette période. Mais encore une fois, la détermination de l'échelle hiérarchique de ce que constitue la qualité de vie est déterminée par les individus impliqués et demeure donc très subjective.

Finalement, il est bien important de considérer les bénéfices futurs qu'engendreront certaines interventions, surtout lorsque l'on parle d'un programme de dépistage. Nos connaissances peuvent être limitées en ce qui a trait à l'efficacité de même que

l'impact final qu'aura l'intervention, laissant place aux spéculations. De plus, les taux de mortalité et de morbidité associés à une maladie ne sont pas toujours connus et il est parfois très risqué et bien difficile d'évaluer les avantages associés à l'instauration d'un programme de dépistage ou plus encore, de prédire leur efficacité dans le futur.

C'est pourquoi, il est bien important lorsqu'on rédige une étude coût-bénéfice, de garder une impartialité face aux résultats et structurer l'étude de manière à pouvoir inclure, si nécessaire, de nouvelles informations.

L'étude coût-bénéfice ne se voit pas comme étant le seul outil nécessaire lors d'une prise de décision mais plutôt comme un outil additionnel qui peut, dans certains cas, faciliter la prise d'une décision en contrastant le coût par rapport à des économies futures. Elle peut même parfois mettre en évidence certaines lacunes dans des domaines particuliers et orienter la recherche(58).

Dans notre étude, nous avons présenté nos résultats sous la forme d'une discussion où les coûts totaux du programme ont été comparés aux coûts rattachés à différentes épidémies à ERV. L'utilisation du ratio C/E dans notre étude n'était pas appropriée car il manque plusieurs paramètres.

En premier lieu, il nous était difficile d'estimer l'apport, en terme de santé, que pouvait avoir un tel programme puisque la morbidité et la mortalité associées à la présence de ERV chez les patients infectés demeurent mal comprises, celles-ci étant masquées par des maladies sous-jacentes plus graves retrouvées chez les patients infectés.

Cependant, il est clair que chez ces patients, la présence d'ERV engendre certains malaises et dans certains cas, des complications.

De nombreuses retombées peuvent émaner d'un tel programme de dépistage. Tout d'abord, en terme de prévention des infections nosocomiales, on évite les nombreuses complications associées à la présence de l'ERV chez certains patients et à plus long terme, on risque même de ralentir et peut-être d'aller jusqu'à empêcher la dissémination de la résistance aux glycopeptides à d'autres bactéries.

En excluant ces avantages de notre analyse, nous tenions à montrer que ce type d'intervention était bénéfique uniquement en terme de coûts. En traitant les données de la sorte, nous évitons toutes les nombreuses estimations qui pourraient influencer notre conclusion et nous ajoutons de la robustesse à notre analyse dans l'éventualité où on conclurait qu'il est effectivement coût-bénéfique d'instaurer un programme de dépistage à l'ERV ("Worst Case Scenario").

## **II. Les tests d'identification:**

Les tests d'identification utilisés en microbiologie clinique ont une validité déterminée. En règle générale, plus un test est sensible moins il est spécifique et vice versa. C'est pour cela que lorsqu'on obtient un résultat positif, il est important de le confirmer à l'aide d'un second test plus spécifique. Cette procédure de vérification permet d'éviter des interventions inutiles et très coûteuses.

Dans notre étude, on devait confirmer l'espèce et la résistance de tous les microorganismes qui poussaient sur nos milieux de dépistage. C'est donc dire que plus on obtenait de faux positifs, plus les coûts du programme augmentaient. La séquence des différentes étapes entreprises lors de l'identification se décrit comme suit: On repiquait sur gélose sang chaque croissance observée sur le milieu m-Enterococcus agar ou le milieu Enterococcus agar puis on faisait une coloration de Gram à partir des colonies isolées. A l'aide de simples observations au microscope et d'une coloration de Gram, on parvenait à exclure toutes les levures et bactéries en bâtonnets de même que certaines bactéries cocci gram-négatif qui avaient réussi à pousser. Par contre, toutes les bactéries cocci gram-positif nécessitaient des tests supplémentaires tels le test de croissance dans un milieu 6.5% NaCl et un second, dans le milieu Bile esculine ou BEM. De plus, la vérification de la mobilité des bactéries nous permettait d'exclure tous les entérocoques mobiles tels *Enterococcus gallinarum* et *Enterococcus casseliflavus* possédant le phénotype VanC et ne se classant pas comme des véritables ERV. La confirmation du genre s'achevait par le test de PYR ou L-pyrrolidonyl-B-naphthylamide. Celui-ci permettait de différencier les pédiocoques et les leuconostokes qui sont PYR négatif des entérocoques qui sont PYR positif. Une fois le genre connu, on repiquait les colonies dans des milieux contenant différents sucres, ce qui nous permettait de déterminer l'espèce en question (Tableau I). Finalement, une fois l'identité de la bactérie connue, on confirmait la résistance à la vancomycine de tous les entérocoques par une méthode de microdilution en milieu liquide (59).

## Résultats

Durant toute la durée de cette étude, aucun cas de ERV n'a été découvert. Six cent quatre-vingt-treize (693) échantillons ont été prélevés chez 477 patients participant à l'étude (693/477). La distribution de l'échantillonnage à travers les différents départements durant toute la période de l'étude s'est faite comme suit: 164/130 du département de Néphrologie/Greffe rénale, 323/243 de 2 départements de Chirurgie et 183/104 du département d'Hématologie/Greffe de Moelle Osseuse (GMO) (Tableau II).

Les 23 patients ayant refusé de participer à l'étude (23/500) ont été inclus dans la sommation des 693 échantillons prélevés (693/477). Au total, 68 faux positifs (Tableau III) ont été isolés représentant 9.8% des 693 spécimens prélevés durant l'étude. Le coût total du programme d'échantillonnage s'est élevé à 4926\$ [CDN\$], avec un coût moyen de 7.10\$/ échantillon. Les détails entourant le calcul du coût total sont élaborés dans la discussion. Le coût de ce même programme, si instauré sur une base annuelle, a été estimé à partir des coûts de l'étude, et il s'élèverait à 29,556\$/ année.

# Discussion

Les ressources disponibles dans le domaine de la santé se font de plus en plus rares et leur allocation est devenue un sujet d'intérêt grandissant et très problématique. Toute décision d'attribuer ou non des fonds dans un programme nécessite que les bénéfices attendus soient plus importants que les coûts engendrés par celui-ci. De plus, la décision finale repose partiellement sur un outil couramment utilisé dans le monde médical mais comportant plusieurs paramètres bien subjectifs, soit l'étude coût-bénéfice telle que présentée dans la section Material et Méthodes.

Dans la section qui suit, nous aborderons successivement la sommation détaillée des coûts associés au programme de dépistage en plus de clarifier les différents paramètres qui sont entrés en ligne de compte dans cette étude. Finalement, nous discuterons de l'approche utilisée pour évaluer le coût d'un tel programme fixé sur une base annuelle, et impliquant systématiquement tous les patients à haut risque dans notre centre hospitalier.

## **I. Les coûts:**

Notre programme de dépistage, d'une durée de 8 mois et incluant 693 prélèvements, a coûté 4926\$. Le coût total a été obtenu en additionnant le coût des faux positifs à celui des vrais négatifs. Telle que décrit dans la section Matériel et Méthodes, une série de manipulations supplémentaires sont requises lors de l'identification des faux positifs et augmentent les coûts totaux. Dans la section qui suit, nous définirons les différents paramètres qui entrent en ligne de compte lors d'une épreuve de dépistage et présenterons ensuite les différentes étapes du calcul des coûts du programme.

### 1) Les milieux d'échantillonnage:

Il serait intéressant dans un premier temps de définir les différents paramètres d'une épreuve de dépistage. La validité d'une telle épreuve est définie comme étant son habileté à distinguer les individus qui ont le microorganisme de ceux qui ne l'ont pas. La validité de l'épreuve compte deux composantes soit la sensibilité et la spécificité. La sensibilité d'une épreuve est définie comme étant la capacité que possède cette épreuve à identifier correctement ceux qui ont le microorganisme par opposition à la spécificité du test qui permet de distinguer correctement ceux qui n'ont pas le microorganisme (Table II). Un faux positif, comme son nom l'indique, se définit comme étant un résultat positif à un test alors que celui-ci aurait dû donner le résultat contraire (60).

Dans notre étude, la spécificité du milieu de dépistage utilisé a déterminé le nombre de faux positifs obtenus. Deux milieux différents de dépistage ont été utilisés: soit le milieu m-Enterococcus agar enrichi de 6 mg/ L de vancomycine durant les deux premières rotations, et le milieu Enterococcosel agar lui aussi enrichi de 6 mg/L de vancomycine durant les deux dernières rotations. (Nous avons décidé de changer notre milieu de dépistage car nous nous sommes aperçus que le premier milieu utilisé était trop sélectif. Nous avons donc décidé de remplacer m-Enterococcus agar pour un milieu beaucoup plus sensible mais moins spécifique soit l'Enterococcosel agar.) En comparant d'ailleurs le nombre de faux positifs obtenus durant les 4 rotations, on remarque que durant les 2 premières, 23 faux positifs ont été rapportés sur un total de 337 échantillons prélevés représentant 6.59% alors que durant les 2 dernières rotations,

45 faux positifs sur un total de 328 échantillons sont rapportés soit 13.72%. Toutes proportions gardées, Enterococcosel agar semble avoir laissé passer deux fois plus de microorganismes (faux positifs) que m-Enterococcus agar. Cependant, il nous est impossible de confirmer ces résultats puisqu'il nous manque une donnée très importante soit le nombre total réel de microorganismes présents dans la population de patients échantillonnés durant les 4 rotations.

Un fait notable qu'il serait intéressant de discuter, c'est la découverte durant notre étude de trois *Enterococcus faecalis* et de trois *Enterococcus faecium* sur nos milieux sélectifs. On retrouve couramment des microorganismes qui poussent sur des milieux inhibiteurs tels que des levures qui poussent sur Enterococcosel agar ou même dans m-Enterococcus. Cependant, la découverte de six entérocoques sur nos milieux de dépistage enrichi de 6 mg/L de vancomycine nous laisse présager qu'il s'agirait effectivement de souches résistantes. Mais lors des épreuves de confirmation de la résistance, nous nous sommes aperçus qu'aucune des souches n'était résistante. Plusieurs hypothèses ont été émises afin d'expliquer ce phénomène. La toute première voudrait que les milieux à partir desquels les 6 souches furent repérés ne contenaient pas de vancomycine. Cette première hypothèse est peu probable car rappelons que les six espèces ont été retrouvées durant six périodes de dépistage différentes et que durant chacune de ces périodes, aucune autre espèce d'entérocoque n'a poussé sur nos milieux. Par ailleurs, le contrôle de qualité était adéquat. Une seconde hypothèse serait que nos six milieux de dépistage contenaient de la vancomycine mais sous la forme inactive. Encore là, si la vancomycine était inactive sur ces six milieux, nous nous attendrions à obtenir plusieurs autres faux positifs du même genre durant la même

période. Finalement, une troisième hypothèse, celle-ci plus plausible, inclurait un concept récent que l'on nomme résistance transitoire. Ce type de résistance n'est perçu qu'en présence de l'antibiotique en question et résulte d'un arrangement particulier au niveau de la paroi cellulaire. On l'a décrite initialement chez les bactéries gram-négatif mais il se pourrait fort bien qu'on la retrouve aussi chez les bactéries gram-positif. Il est important de mentionner que cette forme de résistance est perdue lorsque la bactérie n'est plus en présence de l'antibiotique et donc un simple repiquage sur gélose sans antibiotique suffit pour faire perdre ce type de résistance (61,62).

## 2) Le coût des faux positifs:

Afin de calculer les coûts moyens des faux positifs, nous avons dû, en premier lieu, déterminer le nombre de tests qui nous ont été nécessaire à la confirmation de l'espèce ainsi que le temps technique requis pour faire ces confirmations. Ceux-ci sont présentés dans le Tableau V.

Il nous a fallu aussi établir le prix des tests utilisés lors des différentes étapes d'identification des microorganismes, de même que le prix des écouvillonnages rectaux et des milieux de dépistage utilisés. Pour cela, nous nous sommes basés sur les prix payés par le laboratoire auprès des différents fournisseurs. Nous avons également tenu compte dans nos calculs du temps technique requis lors des prélèvements, de l'ensemencement et de la lecture des milieux de dépistage que nous avons évalué à 1\$/minute. Ceci est une estimation approximative qui inclut les coûts fixes de laboratoire tels l'électricité, les frais directs et indirects de maintenance, et les salaires du personnel de soutien de laboratoire (ex: techniciennes, secrétaires et autres). A

noter que notre valeur de 1\$/minute exclut le coût des matériels tels les milieux de dépistage utilisés, les écouvillonnages rectaux et autres.

A partir de ces données, nous avons estimé le temps moyen requis à 8 minutes soit 8 \$ de frais associé au temps technique pour chaque. Le coût total associé aux faux positifs s'est élevé à 651.22\$ moyennant un coût de 9.58\$/faux positif.

### 3) Le coût des vrais négatifs:

En nous inspirant de la même logique présentée lors des calculs ci-dessus, nous avons déterminé le coût des vrais négatifs. Nous avons inclus dans la sommation des coûts, le coût des milieux de dépistage et des écouvillonnages rectaux utilisés, de même que le temps technique requis pour le prélèvement, l'ensemencement et la lecture des milieux. Une fois de plus, nous avons estimé le temps technique total requis pour toutes ces manipulations à 5 minutes soit l'équivalent de 5\$ par vrai négatif. Le coût total associé aux vrais négatifs s'est élevé à 4275\$ moyennant un coût de 6.84\$/ vrai négatif. Le coût total du programme de dépistage obtenu en additionnant les coûts des faux positifs aux coûts des vrais négatifs s'élève à 4926.22\$ soit un coût de 7.10\$/ échantillon.

Il serait important de noter que les 23 patients ayant refusé de participer à l'étude ont été considérés comme des vrais négatifs. Nous justifions cette décision du fait qu'il n'y a eu aucun cas d' ERV rapporté durant toute la durée de notre étude. Si parmi les 23 refus, certains étaient colonisés par des ERV, on aurait fort probablement observé des cas secondaires parmi les autres patients hospitalisés. Ceci ne s'étant pas produit, on

peut conclure qu'il s'agissait effectivement de patients dépourvus de ERV et que dans l'éventualité où nos 23 refus auraient participé à l'étude, on aurait observé aucune croissance de ERV sur les milieux de dépistage.

Finalement, il serait nécessaire de clarifier, à ce stade, l'absence évidente d'un groupe important de patients à haut risque selon le HICPAC que sont les patients de l'Unité des Soins Intensifs (USI). Ceux-ci n'ont pas été inclus dans l'étude de dépistage pour des raisons de logistique. Effectivement, selon la charte des droits Canadiens, il est impossible de faire participer un individu à une étude scientifique sans son consentement écrit ou celui d'une personne désignée (ex. membre de famille proche).

Vues les difficultés à obtenir un consentement écrit de ce groupe de patients pour notre étude, nous avons estimé que sa participation allait être faible et nous l'avons donc exclu. Cependant, l'absence historique de cas de ERV dans notre USI a été confirmée en début d'étude par une fausse alerte qui nous a permis de dépister en une journée tous les patients dans notre USI.

De plus, des mesures de précautions additionnelles à l'ERV existaient déjà dans notre hôpital. Celles-ci comprennent:

- le dépistage systématique à l'ERV de tous les patients venants d'hôpitaux Américains ou d'autres régions du monde reconnues pour avoir eu dans le passé des problèmes avec cette bactérie.
- le dépistage systématique à l'ERV de tous patients *Clostridium difficile* positifs ou suspectés de l'être.

De plus, nous savions que si l'état de santé du patient s'améliorait, celui-ci serait, pendant une période plus ou moins longue, hospitalisé dans un de nos départements dépistés. On aurait alors la possibilité de l'inclure dans l'étude.

Il n'en demeure pas moins que l'idéal aurait été d'inclure ce groupe de patients. Vu les limites qui nous sont imposées actuellement et les mesures de précautions déjà existantes, l'étude proposée ci-dessus nous paraît avoir été la solution la plus exhaustive. Cependant, il ne faudrait pas, dans un avenir plus ou moins proche, exclure d'envisager une étude qui inclurait ce groupe de patients.

#### 4) L'évaluation du programme sur une base annuelle:

Rappelons que le programme mis en place pour cette étude de prévalence représentait 4 rotations d'une durée de 2 semaines chacune dans 4 départements différents pour une période de 8 mois. Il nous a donc fallu, à partir des données recueillies durant l'étude, extrapoler les coûts du programme durant cette période afin de permettre l'évaluation de ce même programme mais sur une base annuelle.

En premier lieu, nous avons estimé à partir du coût du programme de dépistage soit 4926,22\$, le coût de ce même programme mais incluant systématiquement tous les patients présents dans les 4 départements durant 8 mois. Nous avons obtenu 19,704\$. Cependant, il nous fallait évaluer les coûts sur une base annuelle et non pour 8 mois. Donc, en utilisant la simple règle de trois et en assumant que toute proportion gardée,

l'hôpital fonctionnerait à pleine capacité, nous avons établi à 29 556\$/année pour l'ensemble de nos quatre départements le coût d'un tel programme.

## **II. Le choix d'instaurer un programme de dépistage:**

La décision d'instaurer un programme de dépistage systématique doit tenir compte de plusieurs facteurs tels les coûts du programme, les ressources disponibles, la prévalence de la bactérie chez les patients à haut risque, les avantages et les désavantages que peuvent engendrer une intervention de la sorte sur la morbidité et la mortalité des patients impliqués.

Plusieurs études coût-bénéfice vont tenter de conclure qu'une intervention est coût-bénéfrique. Cependant, rappelons que ce concept est très relatif et qu'il est préférable de décrire une intervention comme étant plus avantageuse par rapport à une autre. Mais comment justifier une telle intervention lorsque on observe de plus en plus de coupures budgétaires à tous les échelons des soins de santé au Québec. De plus, le faible nombre de cas de ERV rapporté dans les hôpitaux de notre province et observé dans notre étude, démontre au contraire qu'il serait peut être plus sage de ne pas intervenir dans l'immédiat.

C'est pour cela qu'il est important, malgré le coût élevé associé à notre programme de dépistage, de tenir compte des nombreux avantages qui émaneront de cette intervention sans toutefois leur attribuer une valeur numérique ou monétaire. Certains des avantages qui en dériveront sont un meilleur contrôle de la dissémination de l'ERV

en milieu hospitalier, une réduction des coûts liés au contrôle des épidémies et une réduction de la mortalité et de la morbidité liées à la présence de l'ERV.

Un second facteur important qui demande notre attention est l'endémicité grandissante de l'ERV que l'on a pu observer durant les 2 dernières décennies aux États-Unis ainsi que les prédictions d'une croissance du nombre de cas prévus dans les années à venir. Afin d'illustrer plus clairement la situation, voici quelques données provenant du CDC américains relatant l'endémicité et les coûts attribuables à la présence de l'ERV.

L'importance de l'ERV devient évidente lorsqu'on réalise que l'incidence de cette bactérie est passée de 0.3% en 1989 à 14.2% en 1996 (22). De plus, on a rapporté dans 35 hôpitaux de la Baie de San Francisco une augmentation du nombre de cas de ERV allant de 19% en 1995 à 91% en 1996. Au Connecticut, l'incidence du ERV de 1994 à 1996 a été de 24.7 par million de population (4).

Si ces chiffres ne sont pas alarmants, alors peut-être que les coûts médicaux directs associés à la présence de l'ERV en milieu hospitalier le seront. Le CDC a estimé un coût de 18,000 \$ [U.S.] par patient hospitalisé et infecté par un ERV (4). Certaines estimations vont même jusqu'à prédire des économies associées aux mesures de dépistage pouvant s'élever jusqu'à 151,000-180,000\$[U.S.]/année suite à l'instauration de mesures de contrôle à l'ERV (4).

Notre situation au Canada et plus précisément au Québec reflète avec plusieurs années de retard celle des États-Unis. L'incidence grandissante de l'ERV dans les hôpitaux

canadiens nous laisse prévoir le pire. Une étude ontarienne a déjà estimé les coûts des soins requis à 7444\$ [CDN]/ patients infectés par l'ERV(63). C'est donc dire qu'une simple éclosion impliquant 4 patients infectés ou colonisés par l'ERV coûterait plus cher que les coûts totaux proposés pour l'instauration de notre programme systématique de dépistage pour une durée d'un an.

Le graphique 1 illustre le nombre minimum de cas de ERV requis pour que ce programme de dépistage soit économiquement avantageux. De plus, il est clair qu'avec une prévalence à l'ERV grandissante, le programme de dépistage deviendra potentiellement une source importante d'économie.

## **Conclusion:**

La forte prévalence de l'ERV chez nos voisins Américains et l'apparition de plus en plus fréquente de cette bactérie dans certains hôpitaux canadiens confirment la nécessité grandissante d'établir des programmes de dépistage systématique. Ces derniers auraient comme but premier de prévenir la dissémination insoupçonnée et d'empêcher l'entrée de l'ERV en milieu hospitalier et conséquemment, de diminuer le nombre d'infections nosocomiales liées à cette bactérie.

Il est cependant impératif d'appliquer des mesures afin de réduire les ERV en milieu hospitalier. Le HICPAC énumère celles-ci. Cependant, très peu d'études ont permis de vérifier l'efficacité de ces mesures. De plus, il serait important de déterminer la morbidité de l'ERV chez les patients hospitalisés afin d'identifier les groupes de patients chez qui l'ERV est le plus problématique, afin de mieux cibler les programmes de dépistage.

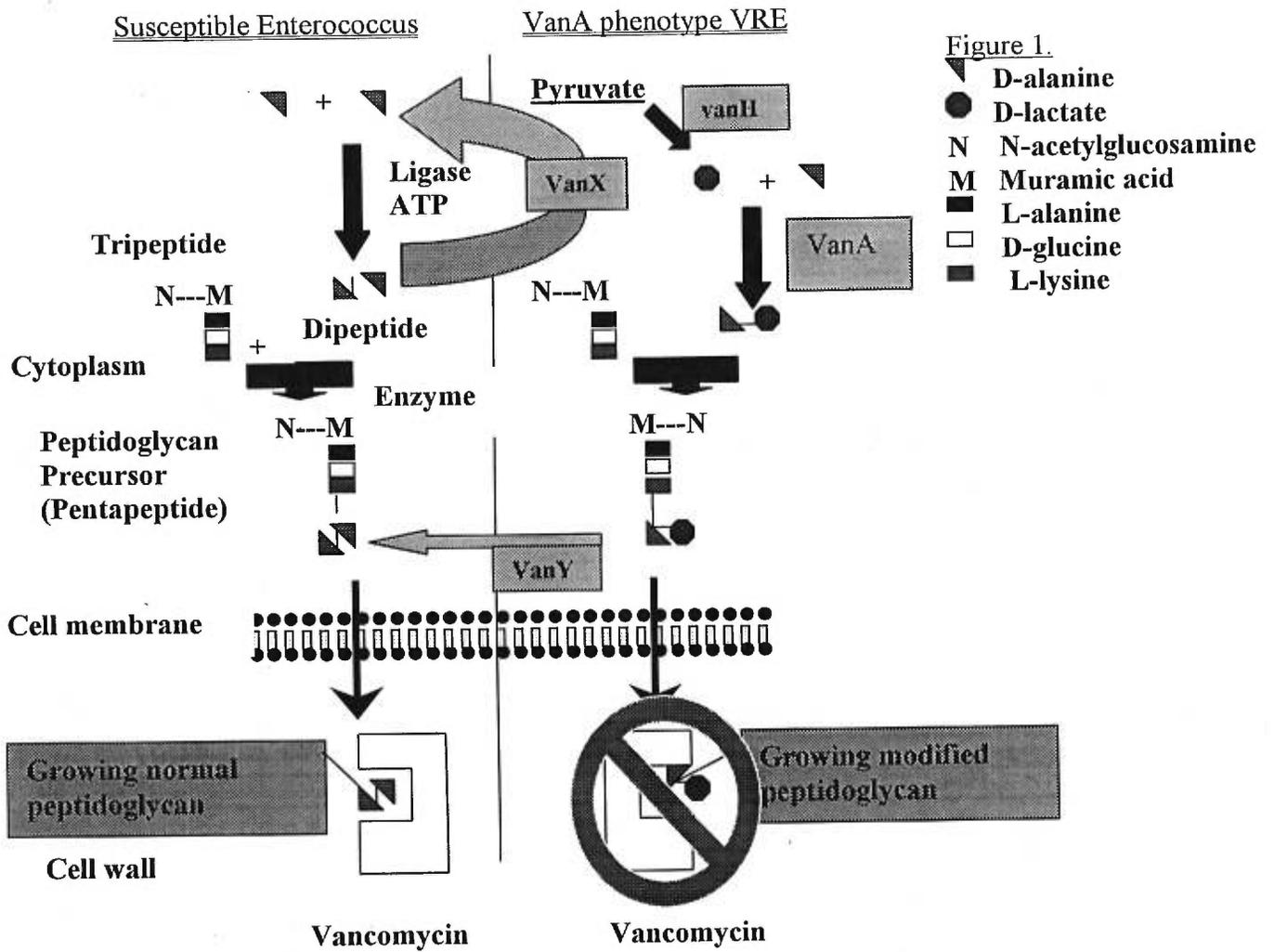
Le but principal de cette étude était de déterminer la prévalence de l'ERV à l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont. L'étude, d'une durée de huit mois, a cumulé 693 échantillons prélevés chez 477 patients à haut risque de contracter l'ERV. Les résultats obtenus démontrent une faible prévalence de la bactérie dans cet hôpital tel qu'illustrée par l'absence de cas de ERV durant toute la durée de l'étude.

Dans un deuxième temps, nous avons tenté de déterminer à quel moment l'instauration d'un programme de dépistage à l'ERV dans notre centre hospitalier se justifierait

simplement en terme de coût. Pour ce faire, nous avons calculé le coût d'échantillonnage/ patient à 7.10\$ / échantillon. Ce dernier nous a permis d'estimer le coût de ce programme sur une base annuelle à 29,556 \$ (CAN). Par la suite, nous l'avons comparé aux coûts requis lors de l'isolement et le traitement de patients infectés tels que rapportés lors d'une épidémie de ERV(63).

En conclusion, nous estimons qu'un programme de dépistage systématique pourrait être bénéfique si la prévalence de l'ERV augmentait et si on observait plus de 4 cas de transmission nosocomiale de l'ERV durant une même période. Il est important de rappeler qu'aucune considération concernant les bienfaits potentiels en terme de santé associés à un tel programme ont été considérés lors de cette étude. Si ceux-ci devaient être inclus, ils auraient comme effet de réduire le nombre de cas nécessaire de 4 à possiblement 3 ou même 2.

**Figure 1:** Différences dans le cycle de synthèse de la paroi d'un ERV.



**Tableau I:** Les différents tests requis à l'identification de l'espèce.

Espèces	Mannitol	Sorbitol	Sorbose	Arginine	Arabinose
<b>Groupe I</b>					
<i>E. avium</i>	+	+	+	-	+
<i>E. malodoratus</i>	+	+	+	-	-
<b>Groupe II</b>					
<i>E. faecalis</i>	+	+	-	+	-
<i>E. faecium</i>	+	-	-	+	+
<i>E. casseliflavus</i>	+	-	-	+	+
<i>E. gallinarum</i>	+	-	-	+	+
<b>Groupe III</b>					
<i>E. durans</i>	-	-	-	+	-
<i>E. faecalis</i> (var)	-	-	-	+	-
<b>Groupe IV</b>					
<i>E. sulfureus</i>	-	-	-	-	-

Tableau adapté de Manual of Clinical Microbiology, Murray (59 )

**Tableau II:** Distribution des patients échantillonnés et de leurs unités respectives.

<b>DÉPARTEMENTS</b>	<b>Nbr. de spécimens</b>	<b>Nbr. de patients</b>
<b>Néphrologie/Greffe Rénale</b>	164	130
<b>Chirurgie</b>	323	243
<b>Hématologie/ Greffe de Moelle Osseuse</b>	183	104
<b>Refus de participer</b>	23	
<b>TOTAL</b>	693	477

**Tableau III:** Distribution des 68 faux positifs.

<b>IDENTIFICATION</b>	<b>Nbr de spécimens</b>	<b>Pourcentage(%)</b>
<b>Levures</b>	13	19.1
<b>Enterococcus du groupe VanC</b>	11	16.2
<i>Enterococcus faecalis</i>	3	4.4
<i>Enterococcus faecium</i>	3	4.4
<b>Autres</b>	38	55.9
<b>(Pediococcus, Leuconostoc, etc)</b>		
<b>TOTAL</b>	68	100

**Tableau IV:** Différents paramètres affectants la validité d'un test.

<u>Résultat du test</u>	<u>Population</u>	
	<b>Avec l'infection</b>	<b>Sans l'infection</b>
Positive	Vrai Positif (VP)	Faux Positif (FP)
Négative	Faux Négatif (FN)	Vrai Négatif (VN)

Les 2 paramètres de la validité d'un test:

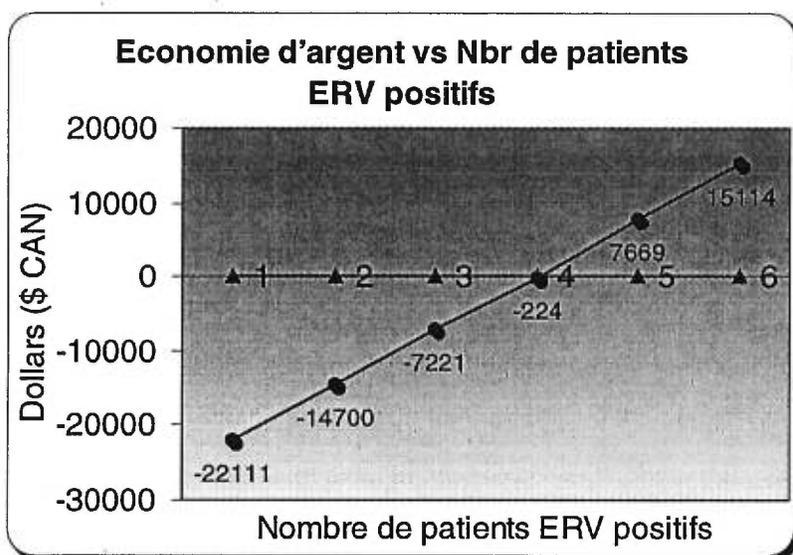
1) **Sensibilité** =  $VP / (VP + FN)$

2) **Spécificité** =  $VN / (VN + FP)$

**Tableau V:** Tests de confirmation utilisés durant l'étude et temps technique requis.

Tests	Nombre de tests	Temps (en min) / test
Gram	68	1
B.E.M.	43	0.3
NaCl	43	0.3
Mobilité	43	0.1
PYR	24	1
Acidification des Sucres	6	0.3

**Graphique 1:** Illustration de l'économie d'argent potentiel.



**Tableau VI:** Économie d'argent potentiel.

Nombre de patients ERV positifs	Économie d'argent (\$ CAN)
1	-22,111
2	-14,666
3	-7,221
3.97	0
4*	224
5	7,669
6	14,114

## Références:

- 1- Moellering R.C. Emergence of Enterococcus as a significant pathogen. Clin Infect Dis 1992;14: 1173-8.
- 2- Patterson J.E. Evolving aspects of antimicrobial resistance in the Enterococcus. Infect Dis Newsletter 1992;11(2): 12-15.
- 3- Centers for Disease Control and Prevention. Nosocomial enterococci resistant to vancomycin- United States, 1989-1993. MMWR 1993;42: 597-9.
- 4- Vancomycin-Resistant Enterococci: Control of an emerging pathogen. Public Health Training Network. CDC; 1997,Sept. 25.
- 5- Leclercq R., Derlot E., Weber M., Duval J., Courvalin P. Transferable vancomycin and teicoplanin resistance in Enterococcus faecium. Antimicrob Agents Chemother 1989;33:10-5.
- 6- Schleifer K.H., Kilpper-Balz R. Transfer of *Streptococcus faecalis* and *Streptococcus faecium* to the genus Enterococcus nom. rev. as *Enterococcus faecalis* comb. nov. and *Enterococcus faecium* comb. nov. Int J Syst Bacteriol. 1984;34: 31-34.
- 7- Facklam R.R., Sarm D.F. Enterococcus. Bacteriology 1994;24: 308-314.

- 8- Edmond M.D., Ober J.F., Weinbaum D.I., Dawson J.D., Wenzel R.P. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia: Risk factors for infection. Clin Infect Dis 1994;20: 1126-33.
- 9- Endtz H., Van Belkum A., van der Braak N., Thomassen R., Verbrugh H. Prevalence of vancomycin-resistant enterococci (VRE) in hospital and community-based patients in the Netherlands. American Society for Microbiology. Abstracts of the 36<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1996. Abstract C-17.
- 10- Shay D.k., Maloney S.A., Montecalvo M., Banarjee S., Wormser G.P., Admino M.J., Bland L.A., Jarvis W.R. Epidemiology and mortality risk of vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infections. J Infect Dis 1995;172:993-1000.
- 11- Bingen E.H., Denamur E., Lambert-Zechovsky N.Y., Elion J. Evidence for the genetic unrelatedness of nosocomial vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* strains in a pediatric hospital. J Clin Microbiol 1991;29: 1888-92.
- 12- Willey B., McGeer A.J., Ostrowski M.A., Kreiswirth B.N., Low D.E. The use of molecular typing techniques in the epidemiologic investigation of resistant enterococci. Infect Control Hosp Epidemiol 1994;15: 548-556.
- 13- Mortensen J.E., Larocco M. Enterococci: An old bug has learned new tricks. Clin Microb Newsletter 1992;14(8): 57-64.

- 14- Moller J.C., Nachtrodt G., Richter A., Tegtmeyer F.K. Prophylactic vancomycin to prevent Staphylococcal septicaemia in very-low birth-weight infants. *Lancet* 1992; 340-424.
- 15- Rubin L.G., Tucci V., Cercenado E., Eliopoulos G., Isenberg H.D. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in hospitalized children. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992;13: 700-5.
- 16- Handwerger S., Raucher B., Altarac D., Monka J., Marchione S., Singh K.V., Murray B.E., Wolf J., Walters B. Nosocomial outbreak due to *Enterococcus faecium* highly resistant to vancomycin, penicillin and gentamicin. *Clin Infec Dis* 1993;16: 750-755.
- 17- Morris J.G. Jr, Shay D.K., Hebden J.N., McCarter R.J.Jr, Perdue B.E., Jarvis W., Johnson J.A., Dowling T.C., Polish L.B., Schwalbe R.S. Enterococci resistant to multiple antimicrobial agents, including vancomycin: Establishment of endemicity in a university medical center. *Ann Inter Med* 1995;123: 250-259.
- 18- Boyle J.F., Soumakis S.A., Rendo A., Herrington J.A., Gianarkis D.G., Thurberg B.E., Painter B.G. Epidemiologic analysis and genotypic characterization of nosocomial outbreak of vancomycin resistant enterococci. *J Clin Microbiol* 1993;31: 1280-1285.

- 19- Gold H. S., Moellering R.C. Jr. Antimicrobial-drug resistance. *N E J M* 1996;335(19): 1445-51.
- 20- Bates J. Epidemiology of vancomycin-resistant enterococci in the community and the relevance of farm animals to human infection. *J Hosp Infect* 1997;32(2):89-101.
- 21- Klein G, Pack A, Reuter G. Antibiotic resistance patterns of enterococci and occurrence of vancomycin-resistant enterococci in raw minced beef and pork in Germany. *Appl Environ Microbiol* 1998 May;64(5):1825-1830.
- 22- Rowe P. Preparing for battle against vancomycin resistance. *Lancet* 1996;347: 252.
- 23- Bensoussan R., Weiss K., Laverdiere M. Vancomycin-Resistant Enterococcus. *Scand. J. Gastroenterol.* 1998 :33 :1233-1238.
- 24- Courvalin P. Resistance of enterococci to glycopeptides. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34: 2291-2296.
- 25- Murray B.E. New aspects of antimicrobial resistance and resulting therapeutic dilemmas. *J Infect Dis* 1991;163: 1185-1194.
- 26- Arthur M., Molinas C., Depardieu F., Courvalin P. Characterization of Tn 1546, a Tn 3-related transposon conferring glycopeptide resistance by synthesis of

- dipeptide peptidoglycan precursors in *Enterococcus faecium* BM 4147. J Bacteriol 1993;175: 117-127.
- 27- Shay D.K., Goldmann D.A., Jarvis R.W. Reducing the spread of antimicrobial-resistant microorganisms. Pediatric Clinics of North America 1995;42(3): 703-716.
- 28- Green M., Barbadora K., Wagener W. et al. Outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* among pediatric liver transplant recipients [Abstract 1853]. In Programs and Abstracts of the 33<sup>rd</sup> Interscience Conference on antimicrobial Agents and Chemotherapy. American society for Microbiology, New Orleans 1993, p 276.
- 29- Hebden J., Shay D., Schwalbe R. et al. Outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infection/colonization among pediatric patients [Abstract J 251]. In Programs and Abstracts of the 34<sup>th</sup> Interscience conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. American Society for Microbiology, Orlando 1994, p 242.
- 30- Montecalvo M.A., Horowitz H., Gedris C., Carbonaro C., Tenover F.C., Issah A., Cook P., Wormser G.P. Outbreak of vancomycin-, ampicillin- and aminoglycoside-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia in an adult oncology unit. Antimicrob Agents Chemother 1994;38: 1363-1367.

- 31- Felmingham D., Wilson A.P.R., Quintana A.I., Gruneberg R.N. Enterococcus species in urinary tract infection. *Clin Infect Dis* 1992;15: 295-301.
- 32- Schaberg D.R., Culver D.H., Gaynes R.P. Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. *Am J Med* 1991;91: 79S-82S.
- 33- Nichols R.L., Musik A.C. Enterococcal infections in surgical patients: the mystery continues. *Clin Infect Dis* 1992;15: 72-76.
- 34- Graninger W., Ragette R. Nosocomial bacteremia due to *Enterococcus faecalis* without endocarditis. *Clin Infect Dis* 1992;15: 49-57.
- 35- Gullberg R.M., Homann S.R., Phair J.P. Enterococcal bacteremia: analysis of 75 episodes. *Rev Infect Dis* 1989;11: 74-85.
- 36- Awada A., van der Auwera P., Meunier F., Daneau D., Klustersky J. Streptococcal and enterococcal bacteremia in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 1992;15: 33-48.
- 37- Megran D.W. Enterococcal endocarditis. *Clin Infect Dis* 1992;15:63-71.
- 38- Watanakunakorn C., Burkert T. Infective endocarditis at a large community teaching hospital, 1980-1990. *Medicine* 1993;72: 90-102.

- 39- Murray B.E. The life and times of the Enterococcus. Clin Microbiol Rev 1990;3: 46-65.
- 40- Quintiliani R. Jr, Evers S., Courvalin P. The *VanB* gene confers various levels of self-transferable resistance to vancomycin in Enterococci. J Infect Dis 1993;167: 1220-3.
- 41- Quintiliani R. Jr, Courvalin P. Conjugal transfer of the vancomycin resistance determinant Van B between enterococci involves the movement of large genetic elements from chromosome to chromosome. F E M S Microbiol Letter 1994;119: 359-64
- 42- Arthur M., Courvalin P. Genetics and mechanisms of glycopeptide resistance in Enterococci. Antimicrob Agents Chemother 1993;37: 1563-1571.
- 43- Baptista M., Depardieu F., Courvalin P., Arthur M. Specificity of induction of glycopeptide resistance genes in *Enterococcus faecalis*. Antimicrob Agents Chemother 1996;40(10): 2291-2295.
- 44- Norris A.H., Reilly J.P., Edelstein P.H., Brennan P.J., Schuster M.G. Chloramphenicol for the treatment of vancomycin-resistant Enterococcal infections. Clin Infect Dis 1995;20:1137-44.

- 45- Arthur M., Courvalin P. Genetics and Mechanisms of glycopeptide resistance in enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37: 1563-1571.
- 46- Reynolds P.E., Depardieu F., Dutka-Malen S., Arthur M., Courvalin P. Glycopeptide resistance mediated by enterococcal transposon Tn 1546 requires production of *VanX* for hydrolysis of D-alanyl-D-alanine. *Mol. Microbiol.* 1994;13: 1065-1070.
- 47- Kwan Kew Lai. Treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infections. *Arch. Intern. Med.* 1996;156:Dec 9/23.
- 48- Frieden T.R., Munsiff S.S., Low D.E., Willey B.M., Williams G., Faur Y., Eisner W., Warren S., Kreiswirth B. Emergence of vancomycin resistant enterococci in New York city. *Lancet* 1993; 342:76-9.
- 49- Moreno F., Jorgensen J.H., Weiner M.H. An old antibiotic for new multiple resistant *Enterococcus faecium*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1994; 20: 41-3.
- 50- Papanicolaou G.A., Meyers B.R., Meyers J., Mendelson M.H., Lou W., Emre S., Sheiner P., Miller C. Nosocomial infections with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in liver transplant recipients: Risk factors for acquisition and mortality. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 760-6.

- 51- Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. *Am J Infect. Control* 1995; 23: 87-94.
- 52- Quale J., Landman D., Saurina G., Atwood E., Ditore V., Patel K. Manipulation of a hospital antimicrobial formulary to control an outbreak of vancomycin-resistant Enterococci. *Clin Infect Dis* 1996;23:1020-5.
- 53- Weinstein M.C., Siegel J.E., Gold M.R., Kamlet M.S., Russell L.B. Recommendations of the panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. *JAMA*. 1996;276(15):1253-1258.
- 54- Patrick D.L., Erickson P. Health Status and Health Policy: Allocating Resources to health Care. New York, NY:Oxford University Press; 1993.
- 55- Torrance G.W., Boyle M.H., Horwood S.P. Application of multiattribute utility theory to measure social preferences for health states. *Operations Res.* 1982;30:1043-1069.
- 56- Kaplan R.M., Anderson J.P. A general health policy model: update and applications. *Health Serv Res.* 1988;23:203-235.
- 57- EuroQol Group. EuroQol: a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. 1990;16:199.

- 58- Russel L.B., Gold M.R., Siegel J.E., Daniels N., Weinstein M.c. The role of Cost-effectiveness Analysis in health and Medicine. JAMA. 1996;276(14): 1172-1177.
- 59- Murray P.R., Baron E.J., Pfaller M. A., Manual of Clinical Microbiology. 7<sup>th</sup> edition, 1999.
- 60- Gordis L. Epidemiology, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1996.
- 61- Hasegawa M., Kobayashi I., Saika T., Nishida M. Drug-Resistance patterns of clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* with reference to their lipopolysaccharide compositions. Chemotherapy. 43(5) :323-31, 1997 Sept-Oct.
- 62- Papoport N., Smirnov A.L., Timoshin A., Pratt A.M., Pitt W.G. Factors affecting the permeability of *Pseudomonas aeruginosa* cell walls toward lipophilic compound : effects of ultrasound and cell age. Archives of Biochemistry and Biophysics. 344(1) :114-24, 1997 Aug 1.
- 63- Gillis G., Eng-Chong M., Hanseleit S. Financial impact of an outbreak of vancomycin resistant *Enterococcus* (VRE) colonization and infection in a inpatient/ambulatory dialysis program. Abstract in 37<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), 1997. Abstract J-86.

**Remerciements:**

Je tiendrais à remercier mes deux directeurs de recherches, soit le Dr. Karl Weiss et le Dr. Michel Laverdière pour tous leurs conseils et leur contribution durant toute la période de l'étude. De plus, je voudrais aussi profiter de l'occasion pour remercier tous les employés du laboratoire clinique de l'hôpital Maisonneuve-Rosemont incluant les deux infirmières épidémiologistes, qui m'ont été si serviables.

# Annexe

REVIEW

## Vancomycin-Resistant Enterococcus

*Enterococcus* species are part of the normal flora of the urethra, vagina, and lower gastrointestinal tract. Earlier studies suggested that enterococci were harmless commensals that disappeared spontaneously after treatments directed towards the other microorganisms involved in mixed intra-abdominal and pelvic infections (1). However, recent data suggest that they have become a significant pathogen (1). In addition, outbreaks of vancomycin-resistant enterococci (VRE) have now confirmed the nosocomial importance of these microorganisms.

### Epidemiology

Recent figures show that enterococci are the second most common nosocomial isolates overall, the second most common urinary tract pathogen, and the third leading cause of nosocomial bacteremia (2). The old belief that most enterococcal infections were commonly endogenous, resulting in urinary tract infection, wound infection, intra-abdominal abscess, sepsis, and endocarditis, was altered by recent epidemiologic studies (3, 4). These have shown the potential of both interhospital and intrahospital spread of enterococci by carriage on the hand of colonized personnel (5, 6) or by contaminated instruments such as electronic thermometers (7). The latter was responsible for propagating a VRE strain throughout wards and colonizing numerous patients (7). Endoscopes have not been implicated so far in VRE outbreaks, but theoretically this could be possible.

The activities of antibiotics such as  $\beta$ -lactams, macrolides, tetracyclines, aminoglycosides, and quinolones are not as effective against enterococci as they are against other members of the Streptococcaceae. Vancomycin was often considered the ultimate therapeutic option in severe cases in which resistance to all other antibiotics was present. The arrival of VRE has completely changed this concept.

Since its first discovery, in a routine fecal culture from a leukemic patient in 1986 (8), the incidence of VRE infections has increased at an alarming rate worldwide. In fact, from 1989 to 1993 the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) reported a 20-fold increase nationwide (9), increasing from 0.3% to 7.9% of vancomycin-resistant enterococci implicated in nosocomial infections (10). Also reported was the dramatic 34-fold increase of colonizing VRE isolated from patients in intensive care units (ICU) (9).

The origin of vancomycin resistance remains unclear. Avoparcin, a glycopeptide mainly used in Europe as a growth promoter in animal feeds, might be responsible for selecting VRE in farm animals. The latter would have been transmitted to humans via the food chain (11). This theory not only attempts to provide a logical origin to the appearance of VRE but also accounts for the wide spread of VRE in several

mammalian species such as in the cow, pork and turkey (12).

VRE give cause for alarm not only because vancomycin was used as the last defense against high-level penicillins- and aminoglycosides-resistant organisms (13) but also because vancomycin resistance has the potential to spread by the transfer of a plasmid-borne Van A gene (14) to other bacteria such as *Staphylococcus aureus*, coagulase-negative staphylococci, or even penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (15). In fact, because enterococci can occasionally be found on the skin, they may come in close contact with other gram-positive organisms and, by conjugation, transfer to these skin-colonizing bacteria the genes coding for resistance. Murray (16) has already observed such sharing of genetic material and reported a gene conferring high-level ampicillin resistance transferred from staphylococci to enterococci (16). Even gram-negative bacteria such as *Escherichia coli* and *Campylobacter coli* are capable to exchange genetic material with *Enterococcus* species in vitro (14).

Enterococci are an integral part of the normal flora of the gastrointestinal tract (17). However, in spite of its weak virulence, the enterococci's ability to avoid desiccation and to persist in the environment confers a great potential for nosocomial transmission. In a study by Bonilla et al. (18) it was shown that VRE can survive for up to 2 months on a countertop (18). VRE are often introduced into hospitals by colonized patients and propagates itself from patient to patient either by inanimate objects or through health-care workers' hands (19). Some recent data from Europe also suggest that VRE could be community-based microorganisms and are not solely found in a nosocomial environment (20).

Although an important part of the epidemiologic information on VRE has been obtained from studies involving small numbers of patients in localized outbreaks (21-24), risk factors that predispose to VRE colonization or infection (8, 25) have been pinpointed. The principal identified risk factors are severe underlying diseases and immunosuppression (26), intra-abdominal surgery (14), hemodialysis (8), prolonged hospitalization (27), and previous antimicrobial therapy mainly with vancomycin (9) or cephalosporins (13).

Prophylactic use of vancomycin for specific clinical situations should be reevaluated. Although a few studies (28) recommended its use to prevent coagulase-negative staphylococcal infections or bacteremia, especially in newborns, the excessive use of vancomycin has been identified as one of the most important predisposing factors for VRE colonization (29-32), and such practices should be strongly discouraged. In addition, increased usage of vancomycin in some health-care facilities paralleled the appearance and the increasing incidence of VRE (33).

Age and sex, on the other hand, have never been linked to



Table I. Characteristics of the different phenotypes of glycopeptide-resistant enterococci

Characteristics	Phenotypes			
	Van A	Van B	Van D	Van C
Vancomycin MIC* (mg/l)	64 to >1000	4 to 1024	16 to 64	2 to 32
Teicoplanin MIC (mg/l)	16 to 512	0.25 to 2	2 to 4	0.12 to 2
Clinical isolates	<i>E. faecium</i> <i>E. faecium</i>	<i>E. faecalis</i> <i>E. faecalis</i>	<i>E. faecalis</i> <i>E. gallinarum</i>	<i>E. faecium</i> <i>E. casseliflavus</i>
Resistance type	Acquired	Acquired	Acquired	Intrinsic
Transferable	Yes	Yes	NT	No

\* NT = not tested. *E.* = *Enterococcus*; MIC = minimum inhibitory concentration.

VRE colonization or infection. VRE presence has also been described in the pediatric population (34).

#### Mechanism of resistance

Two main distinct types of resistance—intrinsic and acquired—can be observed in bacteria. Intrinsic resistance describes a natural resistance directed towards one or many antibiotics. This type is encoded in the normal genome of the bacteria and, although not often implicated in the dissemination of resistance, can still be an important medical problem. On the other hand, acquired resistance is usually encoded on transposons or on plasmids and can be transferred to other species and hence disseminated.

In spite of their relatively low virulence, enterococci appear to cause an increasing number of problems, mainly due to their ability to resist drugs directed against them. In addition to their natural intrinsic resistance to penicillin and other  $\beta$ -lactams including cephalosporins, they have acquired resistance to tetracyclines (via genes such as Tet M and Tet N), the macrolides (via  $MLS_B$ ), chloramphenicol (via chloramphenicol acetyltransferase), aminoglycosides (via aminoglycoside-modifying enzymes), and now vancomycin (14).

Three acquired phenotypes describing vancomycin resistance have been observed in enterococci, mainly on the basis of the antibacterial and resistance-inducing activity of vancomycin and teicoplanin (another glycopeptide) (Table I). Isolates with high levels of resistance to vancomycin (minimum inhibitory concentration (MIC),  $\geq 256 \mu\text{g/ml}$ ) and a cross-resistance to teicoplanin (MIC,  $\geq 16 \mu\text{g/ml}$ ) have been classified as Van A strains consisting primarily of *Enterococcus faecium* (25). The gene for Van A is carried on transposons and could be present on plasmids or on chromosomes and is transmissible to other enterococci, streptococci, and listeriae (35, 36). Similarly to the penicillin-resistance determinant TN3 found in members of the Enterobacteriaceae family (37), these transposons move independently of normally expressed cellular recombinant mechanisms, capable of jumping to new genetic locations through replicative transposition (37). The Van B phenotype, primarily *Ent. faecium* and *Ent. faecalis*, present intermediate levels of resistance to vancomycin (MIC,  $\geq 16$  but  $\leq 1024 \mu\text{g/ml}$ ) but susceptibility to teicoplanin (MIC,  $< 8 \mu\text{g/ml}$ ) (25, 27). The genes encoding for the Van B phenotype are solely

induced by vancomycin and are transferable by conjugation in certain strains (38, 39). The transfer of resistance is linked to the transfer of large genetic elements ranging from 90 kb to 250 kb from chromosome to chromosome (38). More recently, resistance to moderate levels of vancomycin and low-level resistance to teicoplanin have been characterized as the Van D phenotype (26). Lastly, the Van C phenotype found in *Ent. gallinarum* and *Ent. casseliflavus* describes a low-level intrinsic resistance to vancomycin (MIC,  $\geq 4$  but  $\leq 32 \mu\text{g/ml}$ ) and a susceptibility to teicoplanin (40–42). It appears that neither these bacteria nor other gram-positive bacteria intrinsically resistant to glycopeptides are the source of the genes responsible for the acquired resistance in enterococci (43).

The acquired resistance to glycopeptides in enterococci is due to the incorporation of D-lactate (an  $\alpha$ -hydroxy acid) instead of the second D-alanine (an  $\alpha$ -amino acid) in the precursor of the cell wall. This pentapeptide precursor is assembled in the cytoplasm of the bacteria and exported outside the cell, where it is incorporated in the growing cell wall (10, 44). The most thoroughly studied acquired resistance determinant to glycopeptides in enterococci is the Van A operon (Fig. 1). It consists of seven different genes neatly packaged in the TN 1546 transposon (26). Van R and Van S encode a two-component regulatory system induced by the presence of glycopeptide. Van H and Van A encode the proteins responsible for the synthesis of a pentapeptide precursor: uridine 5'-diphosphate-muramyl-tripeptide linked to D-alanyl-D-lactate rather than D-alanyl-D-alanine. The Van X gene encodes a D,D-dipeptidase that depletes the environment of normal D-ala-D-ala, thereby preventing the synthesis of precursors ending in D-alanine (45, 46). The Van Y gene, although not essential to glycopeptide resistance, encodes a D,D-carboxypeptidase that cleaves terminal D-ala from normal pentapeptide that escaped hydrolysis by Van X (47). Finally, Van Z confers low-level resistance to teicoplanin by an unknown mechanism (48). The final result of this newly modified cell wall is a great decrease of the specificity for vancomycin, which enables the bacteria to survive greater concentrations of vancomycin (10).

#### Treatment

The decision to treat a VRE depends on whether the

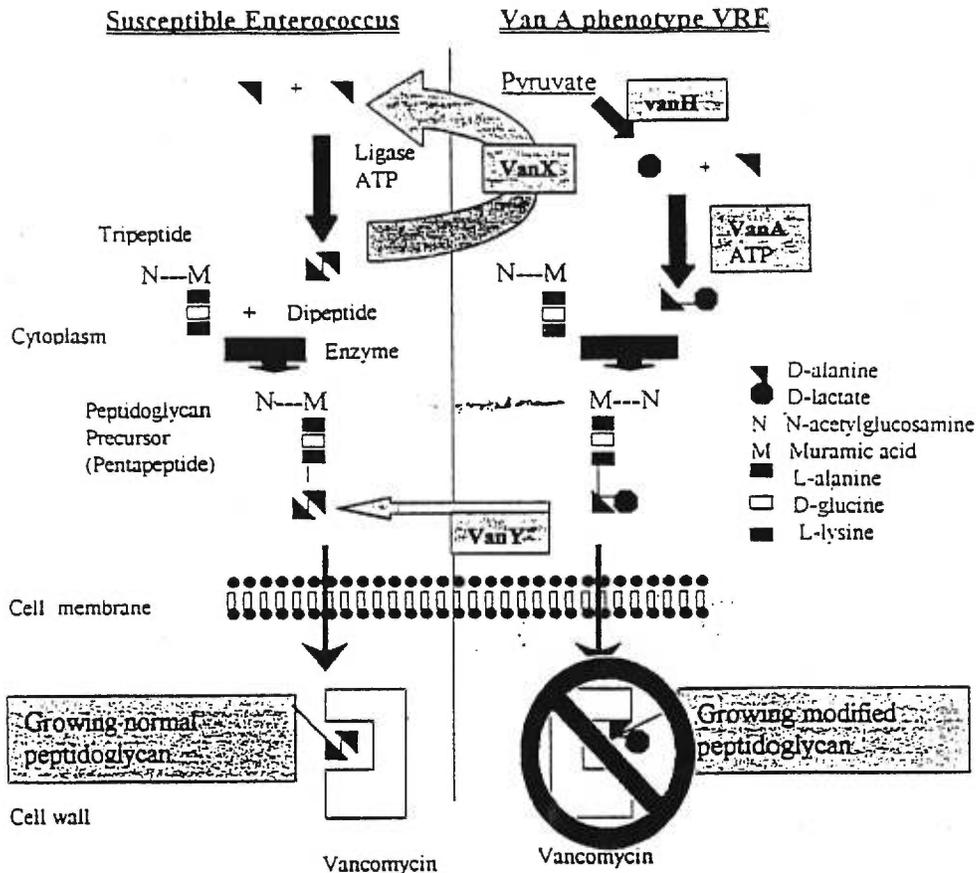


Fig. 1. Vancomycin-resistant enterococcus (VRE): mechanism of resistance.

bacterium is considered a definitive pathogen or simply a colonizing agent. Asymptomatic patients who are colonized by VRE usually require no specific antibiotics, and spontaneous decolonization may occur. This phenomenon has also been observed in colonized patients treated for mixed intra-abdominal infections. Treatments with clindamycin/aminoglycoside or metronidazole/aminoglycoside, which have no in vitro activity against enterococci, have been shown to inhibit their growth in vivo (14). In some patients removal of foreign devices such as intravenous catheters, surgical debridement, and drainage appeared to be critical to cure VRE infections (49). In fact, Kwan (49) showed that in the case of VRE bacteremia, line removal alone was successful in curing the infection. One of the major problems with Van A and Van B strains is that they also tend to be resistant to the synthetic penicillins and to have a high-level resistance to aminoglycosides, thus reducing the therapeutic alternatives (50). Some infections require specific antibiotic treatment; chloramphenicol, doxycycline (51–53), or combination therapy with ampicillin and imipenem have been shown to have some activity in multidrug-resistant VRE infections (54). Although it is only bacteriostatic against VRE, and rare but major toxic hematologic reactions can occur, chloramphenicol remains

one of the few available active agents effective against VRE. Chloramphenicol should be used in circumstances in which no other options are available. A study by Norris et al. (44) showed some clinical response in 57% of patients treated with chloramphenicol for VRE infections, whereas in vitro susceptibility of VRE to chloramphenicol remained greater than 70% in a study by Davis et al. (55). When chosen as a therapeutic agent, chloramphenicol should be administered at 50 mg/kg per day in four divided doses (every 6 h). In severe hepatic insufficiency, dosage reductions are indicated.

Some in vitro studies have shown effective synergistic killing of VRE by combining either ampicillin or gentamicin with another member of the glycopeptide class, daptomycin (56). Combinations of ciprofloxacin, rifampin, and gentamicin or the combinations of novobiocin and ciprofloxacin have been successfully used in some patients (57, 58).

Research for new antimicrobial agents active against VRE infections are being carried out. Quinopristin/dalfopristin, also known as Synercid<sup>®</sup> (Rhone-Poulenc-Rorer) is one of the promising drugs. This semisynthetic injectable streptogramin antibiotic has been shown to have excellent in vitro activity against multi-drug-resistant *Ent. faecium* and may prove very valuable in the treatment of VRE infections (59).

Table II. Prudent vancomycin use

Indicated applications
1. Serious infections due to $\beta$ -lactam-resistant gram-positive microorganisms
2. Infections due to gram-positive microorganisms in patients with serious allergy to $\beta$ -lactam antimicrobials
3. Antibiotic-associated colitis (AAC) not responsive to metronidazole therapy, or if AAC is life-threatening
4. Prophylaxis for endocarditis as recommended by the American Heart Association
5. Prophylaxis for major surgical procedures when prosthetic materials or devices are implanted in institutions with high rate of infection due to methicillin-resistant staphylococci
Conditions in which the use of vancomycin should be discouraged
1. Routine surgical prophylaxis with the exception of patients with life-threatening allergies to $\beta$ -lactam
2. Empiric antimicrobial therapy for a febrile neutropenic patient unless there is a high probability of a gram-positive infection in a facility with high rate of methicillin-resistant staphylococci
3. Treatment in response to a single blood culture positive to coagulase-negative staphylococcus while all other blood cultures drawn at the same time are negative
4. Prolonged empiric use for presumed infections whose cultures are negative for $\beta$ -lactam-resistant gram-positive pathogens
5. Systematic or local prophylaxis for patients undergoing intravascular catheter insertion
6. Selective decontamination of the digestive tract
7. Eradication of methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> colonization
8. Primary treatment of antibiotic-associated colitis
9. Routine prophylaxis for very low-birth-weight infants or dialysis patients (hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis)
10. Therapy chosen for dosing convenience in patients with renal failure
11. Topical application or irrigation with vancomycin solution

Adapted from the HICPAC (11)

### Prevention

Recommendations for preventing the spread and the occurrence of VRE colonization and infection issued by the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) in 1995 include appropriate use of vancomycin. It has been known that the abusive use of antimicrobial drugs for prophylactic or therapeutic purposes provides a selective pressure, enabling the growth of resistant organisms (60).

The HICPAC guidelines narrow down the situations in which the use of vancomycin is appropriate and when it is not (Table II) (13). Of major importance is the use of oral vancomycin for treatment of *Clostridium difficile* enterocolitis. Oral administration of vancomycin achieves concentrations of 1000 to 5000  $\mu\text{g/g}$  feces, in contrast to intravenous administration of vancomycin, which results in negligible luminal concentrations (61). Since the gastrointestinal tract is host of a wide array of microorganisms, including enterococci, species that serve as the source for glycopeptide resistance operons (for example, VRE) can easily transfer them to other species, leading to multiple independent transfer events resulting in a widespread glycopeptide resistance (61). Instead, metronidazole must continue to be the first-choice treatment for *C. difficile* colitis, whereas vancomycin should be used only in refractory cases.

In most outbreaks the gastrointestinal tracts of patients or hospital staff constituted the major reservoir of VRE (25, 29). Thus, the implementation of control measures and strict compliance by hospital personnel are necessary to limit nosocomial spread of VRE. These include optimizing handwashing and strict isolation precautions (13). Furthermore, additional measures should be considered, such as setting-up a hospital infection control program specifically

aimed at VRE. Such measures include systematic screening of all patients admitted from health-care institutions with VRE and the implementation of a screening program for high-risk units such as hemodialysis and surgery wards. Known VRE carriers entering the hospital should be labeled as such, and proper precautions should be initiated at their arrival. The importance of these measures can easily be justified by the ability of VRE to rapidly spread in clinical settings, making the time of intervention a critical factor for the prevention of multi-ward outbreaks.

On the other hand, outbreaks associated with VRE have not been successfully contained by traditional infection control measures (62). Changes in the hospital antibiotic formulary and in the prescribing habits of physicians appear to be necessary to control and reduce the number of patients infected or colonized with VRE. Finally, the HICPAC recommendations as issued in 1995 should be reevaluated on a yearly basis to ensure an up-to-date estimate of the current situation. Doing so will enable a better assessment of the efficiency of actual measures being recommended.

The three key components of a successful program to control VRE in health-care facilities are a systematic laboratory screening for vancomycin resistance of all enterococci, a strict adherence to infection control practices when VRE are found, and restricting the use of antibiotics, notably vancomycin, for the recommended medical conditions (63).

### Conclusion

As we begin a new millennium, the emergence of new resistant bacteria is raging on. Although the actual magnitude of the threat of VRE is unknown, it is one that should not be underestimated. More research is required to better define the

iology and clearly determine the implication of VRE in the outcome of infected patients. Meanwhile, a strict compliance with infection control measures recommended by the HIC-AC must be observed, and all therapy involving vancomycin should be reevaluated.

A new dreadful threat: *Staph. aureus* with a decreased susceptibility to vancomycin (VISA) has already been reported and could be the consequences of genetic sharing between VRE and other bacterial species.

RICHARD BENSOUSSAN

KARL WEISS (CORRESPONDENCE)

MICHEL LAVERDIERE

Dept. of Infectious Diseases and Microbiology

Hôpital Maisonneuve-Rosemont

University of Montreal

5415 L'Assomption, Montreal, QC

Canada, H1T 2M4

(Fax: +1 514-252 3898)

## REFERENCES

- Moellering RC. Emergence of enterococcus as a significant pathogen. *Clin Infect Dis* 1992;14:1173-8.
- Patterson JE. Evolving aspects of antimicrobial resistance in the enterococcus. *Infect Dis Newsletter* 1992;11:12-15.
- Murray BE. The life and times of the enterococcus. *Clin Microbiol Rev* 1990;3:46-65.
- Lewis CM, Zervos MJ. Clinical manifestations of enterococcal infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990;9:111-7.
- Rhinehart E, Smith NE, Wennersten C, Gorss E, Freeman J, Eliopoulos GM, et al. Rapid dissemination of beta lactamase-producing aminoglycoside-resistant *Enterococcus faecalis* among patients and staff of an infant-toddler surgical ward. *N Engl J Med* 1990;323:1814-8.
- Boyce JM, Opal SM, Chow JW, Zervos MJ, Potter-Bynoe G, Sherman CB, et al. Outbreak of multidrug-resistant *Enterococcus faecium* with transferable Van B class vancomycin resistance. *J Clin Microbiol* 1994;32:1148-53.
- Livornese LL Jr, Dias S, Samei C, Romanovski B, Taylor S, May P, et al. Hospital-acquired infection with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* transmitted by electronic thermometers. *Ann Intern Med* 1992;117:112-6.
- Tornieporth NG, Roberts R, John J, Hofner A, Riley LW. Risk factors associated with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infection or colonization in 145 matched case patients and control patients. *Clin Infect Dis* 1996;23:767-72.
- Centers for Disease Control and Prevention. Nosocomial enterococci resistant to vancomycin—United States, 1989-1993. *MMWR* 1993;42:597-9.
- Rowe P. Preparing for battle against vancomycin resistance. *Lancet* 1996;347:252.
- Bates J. Epidemiology of vancomycin-resistant enterococci in the community and the relevance of farm animals to human infection. *J Hosp Infect* 1997;32:89-101.
- Klein G, Pack A, Reuter G. Antibiotic resistance patterns of enterococci and occurrence of vancomycin-resistant enterococci in raw minced beef and pork in Germany. *Appl Environ Microbiol* 1998;64:1825-30.
- Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. *Am J Infect Control* 1995;23:87-94.
- Edmond MD, Ober JF, Weinbaum DL, Pfaller MA, Hwang T, Sanford MD, et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia: risk factors for infection. *Clin Infect Dis* 1994;20:1126-33.
- Leclercq R, Derlot E, Weber M, Duval J, Courvalin P. Transferable vancomycin and teicoplanin resistance in *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:10-5.
- Murray BE.  $\beta$ -lactamase producing enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:2355-9.
- Shay DK, Goldmann DA, Jarvis WR. Reducing the spread of antimicrobial-resistant microorganisms. *Ped Clin North Am* 1995;43:703-16.
- Bonilla HF, Zervos MJ, Kauffman CA. Long-term survival of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* on contaminated surface. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17:770-2.
- Noskin GA, Stosor V, Cooper I, Peterson LR. Recovery of vancomycin-resistant enterococci on fingertips and environmental surfaces. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995;16:577-81.
- Endiz H, van Belkum A, van der Braak N, Van Duin J, Kluijtmans J, Koeleman J, et al. Prevalence of vancomycin-resistant enterococci (VRE) in hospital and community-based patients in the Netherlands. American Society for Microbiology. Abstracts of the 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 1996 (abstract C-17) 1996.
- Rubin LG, Tucci V, Cercenado E, Eliopoulos G, Isenberg MD. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in hospitalized children. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992;13:700-5.
- Quale J, Landman D, Atwood E, Kreiswirth B, Willey BM, Ditore V, et al. Experience with a hospital-wide outbreak of vancomycin-resistant enterococci. *AJIC* 1996;24:372-7.
- Shay DK, Maloney SA, Montecalvo M, Bonejee S, Worsner GP, Arduino MJ, et al. Epidemiology and mortality risk of vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infections. *J Infect Dis* 1995;172:993-1000.
- Bingen EM, Denamur E, Lambert-Zechovsky NY, Ellion J. Evidence for the genetic unrelatedness of nosocomial vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* strains in a pediatric hospital. *J Clin Microbiol* 1991;29:1888-92.
- Willey B, McGeer AJ, Ostrowski MA, Kreiswirth BM, Low DE. The use of molecular typing techniques in the epidemiologic investigation of resistant enterococci. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994;15:548-56.
- Leclercq R, Courvalin P. Resistance to glycopeptides in enterococci. *Clin Infect Dis* 1997;24:545-56.
- Mortensen JE, Larocco M. Enterococci: an old bug has learned new tricks. *Clin Microbiol Newslett* 1992;14:57-64.
- Moller JC, Nachtrodt G, Richter A, Tegmeyer FK. Prophylactic vancomycin to prevent Staphylococcal septicemia in very-low birth-weight infants. *Lancet* 1992;340:728.
- Handweiger S, Raucher B, Altarac D, Monka J, Marchione S, Singh KV, et al. Nosocomial outbreak due to *Enterococcus faecium* highly resistant to vancomycin, penicillin and gentamicin. *Clin Infect Dis* 1993;16:750-5.
- Morris JG Jr, Shay DK, Hebden JN, McCarter RJ Jr, Perdue BE, Jarvis W, et al. Enterococci resistant to multiple antimicrobial agents, including vancomycin: Establishment of endemicity in a university medical center. *Ann Intern Med* 1995;123:250-9.
- Boyle JF, Soumakis SA, Rendo A, Herrington JA, Gianarkis DG, Thursberg BE, et al. Epidemiologic analysis and genotypic characterization of nosocomial outbreak of vancomycin resistant enterococci. *J Clin Microbiol* 1993;31:1280-5.
- Gold HS, Moellering RC Jr. Antimicrobial-drug resistance. *N Engl J Med* 1996;335:1445-51.
- Ena J, Dick RW, Jones RN, Wenzel RP. The epidemiology of intravenous vancomycin usage in a university hospital. *JAMA* 1993;269:598-602.
- Rubin LG, Tucci V, Cercenado E, Eliopoulos G, Isenberg MD. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in hospitalized children. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992;13:700-5.
- Courvalin P. Resistance of enterococci to glycopeptides. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:2291-6.
- Murray BE. New aspects of antimicrobial resistance and resulting therapeutic dilemmas. *J Infect Dis* 1991;163:1185-94.
- Arthur M, Molinas C, Depardieu F, Courvalin P. Characteriza-

- tion of Tn 1546, a Tn 3-related transposon conferring glycopeptide resistance by synthesis of depsipeptide peptidoglycan precursors in *Enterococcus faecium* BM 4147. *J Bacteriol* 1993;175:117-27.
38. Quintiliani R Jr, Evers S, Courvalin P. The Van B gene confers various levels of self-transferable resistance to vancomycin in enterococci. *J Infect Dis* 1993;167:1220-3.
  39. Quintiliani R Jr, Courvalin P. Conjugal transfer of the vancomycin resistance determinant Van B between enterococci involves the movement of large genetic elements from chromosome to chromosome. *FEMS Microbiol Lett* 1994;119:359-64.
  40. Arthur M, Courvalin P. Genetics and mechanisms of glycopeptide resistance in enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1563-71.
  41. Gold HS, Unal S, Cercenado E, Thauvin-Eliopoulos C, Eliopoulos GM, Wennerstein CB, et al. A gene confirming resistance to vancomycin but not teicoplanin in isolates of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* demonstrates homology with VanB, VanA and VanC genes of enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1604-9.
  42. Baptista M, Depardieu F, Courvalin P, Arthur M. Specificity of induction of glycopeptide resistance genes in *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:2291-5.
  43. Evers S, Casadewall B, Charles M, Dutka-Malen S, Galinaud M, Courvalin P. Evolution of structure and substrate specificity in D-alanine-D-alanine ligases and related enzymes. *J Molec Evolution* 1996;42:706-12.
  44. Norris AH, Reilly JP, Edelstein PH, Brennan PJ, Schuster MG. Chloramphenicol for the treatment of vancomycin-resistant enterococcal infections. *Clin Infect Dis* 1995;20:1137-44.
  45. Arthur M, Courvalin P. Genetics and mechanisms of glycopeptide resistance in enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1563-71.
  46. Reynolds PE, Depardieu F, Dutka-Malen S, Arthur M, Courvalin P. Glycopeptide resistance mediated by enterococcal transposon Tn 1546 requires production of Van X for hydrolysis of D-alanyl-D-alanine. *Mol Microbiol* 1994;13:1065-70.
  47. Arthur M, Depardieu F. Contribution of Van Y D,D-carboxypeptidase to glycopeptide resistance in *Enterococcus faecalis* by hydrolysis of peptidoglycan precursors. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:1899-903.
  48. Arthur M, Depardieu F, Snaith HA, Molinas C, Reynolds P, Courvalin P. The VanZ gene of Tn 1546 from *Enterococcus faecium* BM 4147 confers resistance to teicoplanin. *Gene* 1995;154:87-92.
  49. Kwan KL. Treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infections. *Arch Intern Med* 1996;156:Dec 9/23.
  50. Frieden TR, Munsiff SS, Low DE, Willey BM, Williams G, Faur Y, et al. Emergence of vancomycin resistant enterococci in New York city. *Lancet* 1993;342:76-9.
  51. Moreno F, Jorgensen JH, Weiner MH. An old antibiotic for new multiple resistant *Enterococcus faecium*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1994;20:41-3.
  52. Papanicolaou GA, Meyers BR, Meyers J, Mendelson MM, Lou W, Emre S, et al. Nosocomial infections with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in liver transplant recipients: risk factors for acquisition and mortality. *Clin Infect Dis* 1996;23:760-6.
  53. Brandt CM, Rouse MS, Laue NW, Stratton CW, Wilson WR, Steckelberg JM. Effective treatment of multidrug-resistant enterococcal experimental endocarditis with combinations of cell wall-active agents. *J Infect Dis* 1996;173:909-13.
  54. Bock SN, Lee RE, Fisher B, Rubin JT, Schwartzen Truber DJ, Wei JP, et al. A prospective randomized trial evaluating prophylactic antibiotics to prevent triple-lumen catheter related sepsis in patients receiving immunotherapy. *J Clin Oncol* 1990;8:161-9.
  55. Davis JM, Huycke MM, Wells CL, Bohmen JM, Gadaletta D, Fichtl RE, et al. Surgical infection society position on vancomycin-resistant enterococcus. *Arch Surg* 1996;131:1061-8.
  56. Leclercq R, Bingen E, Su QH, Lambert-Zechovski N, Courvalin P, et al. Effects of combinations of beta-lactams, daptomycin, gentamycin and glycopeptides against glycopeptide-resistant enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:92-8.
  57. Spera RV Jr, Farber BF. Multidrug resistant *Enterococcus faecium*: an untreatable nosocomial pathogen. *Drugs* 1994;48:678-88.
  58. Hagman HM, Strausbaugh LJ. Vancomycin-resistant enterococci: the 'superbug' scourge that's coming your way. *Postgrad Med* 1996;99:60-71.
  59. Bonilla HF, Perri MB, Kauffman CA, Zervos MJ. Comparative in vitro activity of Quinupristin/Dalfopristin against multidrug resistant *Enterococcus faecium*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1996;25:127-31.
  60. Moellering RC Jr. Interaction between antimicrobial consumption and selection of resistant bacterial strains. *J Infect Dis* 1990;70:S18-24.
  61. Bigen E, Lambert-Zechovsky N, Leclercq R, Doit C, Mariani-Kurkdjian P. Bactericidal activity of vancomycin, daptomycin, ampicillin and aminoglycosides against vancomycin resistant *Enterococci faecium*. *J Antimicrob Chemother* 1990;26:619-26.
  62. Quale J, Landman D, Saurina G, Atwood E, Ditore V, Patel K. Manipulation of a hospital antimicrobial formulary to control an outbreak of vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis* 1996;23:1020-5.
  63. Low DE, Willey BM, McGeer AJ. Multidrug resistant enterococci: a threat to the surgical patient. *Am J Surg* 1995;169(5A):8s-12s.

Received 16 June 1998

Accepted 30 September 1998

102

# 66th CONJOINT MEETING ON INFECTIOUS DISEASES 66e RÉUNION CONJOINTE SUR LES MALADIES INFECTIEUSES ABSTRACT FORM/FORMULAIRE DE RÉSUMÉ

Deadline for submission of an abstract: JUNE 22nd, 1998

Date limite de soumission des résumés: 22 JUIN 1998

The size of lettering of your abstract should not be smaller than the letter size of this sentence. Dot matrix printers are not acceptable.

Cost Effectiveness of a Screening Program for Vancomycin Resistant Enterococcus (VRE) in a Low Prevalence Setting. R. BENSOUSSAN\*, K. WEISS, and M. LAVERDIERE. Department of Microbiology-ID, University of Montreal, Maisonneuve-Rosemont Hospital, Montreal, Quebec, Canada.

**Objective:** The incidence of VRE has markedly increased over the past decade in Canada. Early detection of VRE may help limit its nosocomial spread and hinder the costs engendered by outbreaks. To address this question, we screened a group of patients with known risk factors for VRE over an 8 months period in a low prevalence setting.

**Methods:** Screening routines consisted of 4 rotations of 2 weeks each of 4 targeted wards. One rectal swab / patient was taken and inoculated on m-Enterococcus agar enriched with 6µg/ml of vancomycin for the first two rotations and on Enterococcosel agar enriched with 6µg/ml of vancomycin for the remaining two.

**Results:** 693 screening specimens were obtained from 477 patients enrolled in the 8 months study (693/477). Distribution of the sampling was as follows: 163/130 from the Nephrology/Kidney transplant unit, 314/243 from the two surgical wards and 188/104 from the Hematology-BMT unit. No case of VRE was found throughout the duration of this study. We had 68 false positive cultures (9.8%) for which further identification and susceptibility testing had to be performed. The total cost of the screening program was 4926\$. The average laboratory cost per specimen amounted to 7.10\$ (material 1.02\$; labour 6.08\$). We estimated the cost of an annual, multi-wards, continuous screening program to be 29 556\$.

**Conclusion :** As a previous canadian report estimated the cost for caring for 1 VRE patient at 7444\$, and knowing that once a case of VRE is detected , others are probably already present; a systematic screening program of high-risk patients for VRE in a low prevalence setting may be cost-effective.

Les caractères du texte de résumé ne doivent pas être plus petits que ceux de cette phrase. Les imprimantes à points ne sont pas acceptables.

**DO NOT TRACE A VISIBLE LINE AROUND ABSTRACT**

**NE PAS TRACER DE LIGNE AUTOUR DE RÉSUMÉ**

**THIS LINE IS PRINTED IN NON-REPRODUCIBLE BLUE**

**CETTE LIGNE EST IMPRIMÉE EN BLEU NON-REPRODUCIBLE**

**PRESENTING AUTHOR/AUTEUR PRÉSENTANT LA COMMUNICATION**

This abstract, if accepted, may be scheduled as an oral presentation or as a poster  
Ce résumé si accepté, peut être présenté comme présentation orale ou poster

Name / Nom RICHARD BENSOUSSAN  
Address / Adresse Hôpital Maisonneuve-Rosemont  
(Dépt, microbiologie) 5415 boul. l'Assomption  
Montréal, Québec Postal Code H1T 2M4  
Tel: ( 514 ) 252-3817 Fax: ( 514 ) 252-3898

**ACKNOWLEDGEMENT  
ACCUSÉ DE RÉCEPTION**

Abstract received / Résumé reçu 1998

Abstract not accepted   
Résumé non-accepté

Abstract accepted for presentation on / Résumé accepté pour présentation le

Mon	Mon	Tue	Tue	Wed	Wed
a.m.	p.m.	a.m.	p.m.	a.m.	p.m.

Do you want your abstract/poster presentation considered for a student/trainee award?  
Yes  No

Oral:  Poster:

Send Original and 4 copies with 2 self-addressed stamped envelopes and a floppy disk to:  
Faire parvenir L'ORIGINAL et 4 copies avec 2 enveloppes pré-adressées et pré-affranchies et une disquette à:  
Dr. David Graves, Department of Microbiology, St. Joseph's Hospital, 50 Charlton Ave. East, Hamilton, Ontario Canada L8N 4A6