



Modalités de prélèvement des hémocultures: Hémoculture unique?

GERICCO 26/03/2015

Dr S Dargère

Service de Maladies Infectieuses

CHU Caen

Epidémiologie des bactériémies

Région	Pop. (millions)	Taux d'incidence/10 0 000 pers/an	Nb annuel d'épisodes	Taux de mortalité (%)	Nb de décès/100 000 pers/an	Nb annuel de décès
USA	308	174-204	535 920-628 320	13,5	23,5-27,5	72 349-84823
Canada	34,9	113,3-140,6	39 542-49 069	18	20,4-25,3	7117-8832
Amérique du N	342,9		575 462-677 389			79 466-93 655
Danemark	5,5	166	9130	20,6	34,2	1881
Finlande	5,2	168	8736	13	22	1144
Angleterre	50,8	189	96012	13-20	24,6-37,8	12 482-19 202
Europe	731	166-189	1,2-1,4 Millions	13-20	21,6-37,8	157 750-276 318
<i>France</i>	66		109 560- 124 740			14 243-24 948
			45 000 (nosocomiales en 2004)			



Suspicion de bactériémie

=

Hémocultures

Vocabulaire...

- Une hémoculture
- Une « paire » d'hémocultures
- Un « set » d'hémocultures



- Un « train » d'hémocultures
- Une « série » d'hémocultures
- ...



Comment prélever?

- ...doit faire l'objet d'un protocole validé par le CLIN
 - Porte de chambre fermée, masque chirurgical/charlotte
 - SHA
 - Gants non stériles/stériles
 - Préparation des flacons
 - Désinfection de l'opercule du flacon (Bétadine® alcoolique 5%)
 - Préparation cutanée: 4 temps
 - Compresses stériles, savon antiseptique (Hibiscrub® ou Bétadine® scrub), eau stérile, antiseptique (Hibitane® champs ou Bétadine® dermique ou Bétadine® alcoolique 5%)
 - Ponction veineuse directe
 - Commencer par un flacon aérobic
 - Volume de sang: 10 ml par flacon
 - Acheminement au laboratoire le plus rapidement possible
 - Durée d'incubation: 5-7... 21 jours

Comment prélever?



■ Référentiel en Microbiologie Médicale (Rémic 2010)

- « chez l'adulte, le volume optimal est de 40 à 60 ml de sang soit un total de 4 à 6 flacons... »
- « ...il y a un consensus pour limiter le nombre d'hémocultures à 3 par épisode clinique et par tranche de 24 heures au total (grade A)... »
- « ...une alternative consiste à prélever 4 à 6 flacons en 1 seul prélèvement (grade C)... »

Les problèmes identifiés

- Un excès de prescription des hémocultures
 - Des indications de réalisation peu développées ou absentes des recommandations
 - Surestimation des cliniciens sur la probabilité que le patient ait une bactériémie
- Un excès de réalisation d'hémocultures
 - 10% des hémocultures réalisées sont positives
- Un excès de contamination des hémocultures
 - 30 à 50% des hémocultures positives sont contaminées
 - Prescription inutile d'antibiotiques
 - Augmentation des coûts de 50%
 - Augmentation de la durée d'hospitalisation (+4,5 jours)
- Des flacons souvent insuffisamment remplis (manque de Se)

Les solutions...



- Mieux prescrire
- Mieux identifier les patients à risque
- Mieux prélever

Les indications...

- Hyperthermie...température $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$
- Hypothermie...température $< 36^{\circ}\text{C}$
- Frissons
- Sueurs
- Tachycardie
- Hypotension
- Etat de choc
- De façon systématique dans certaines populations
- Affirmer la clairance d'un microorganisme

Prélèvement des hémocultures

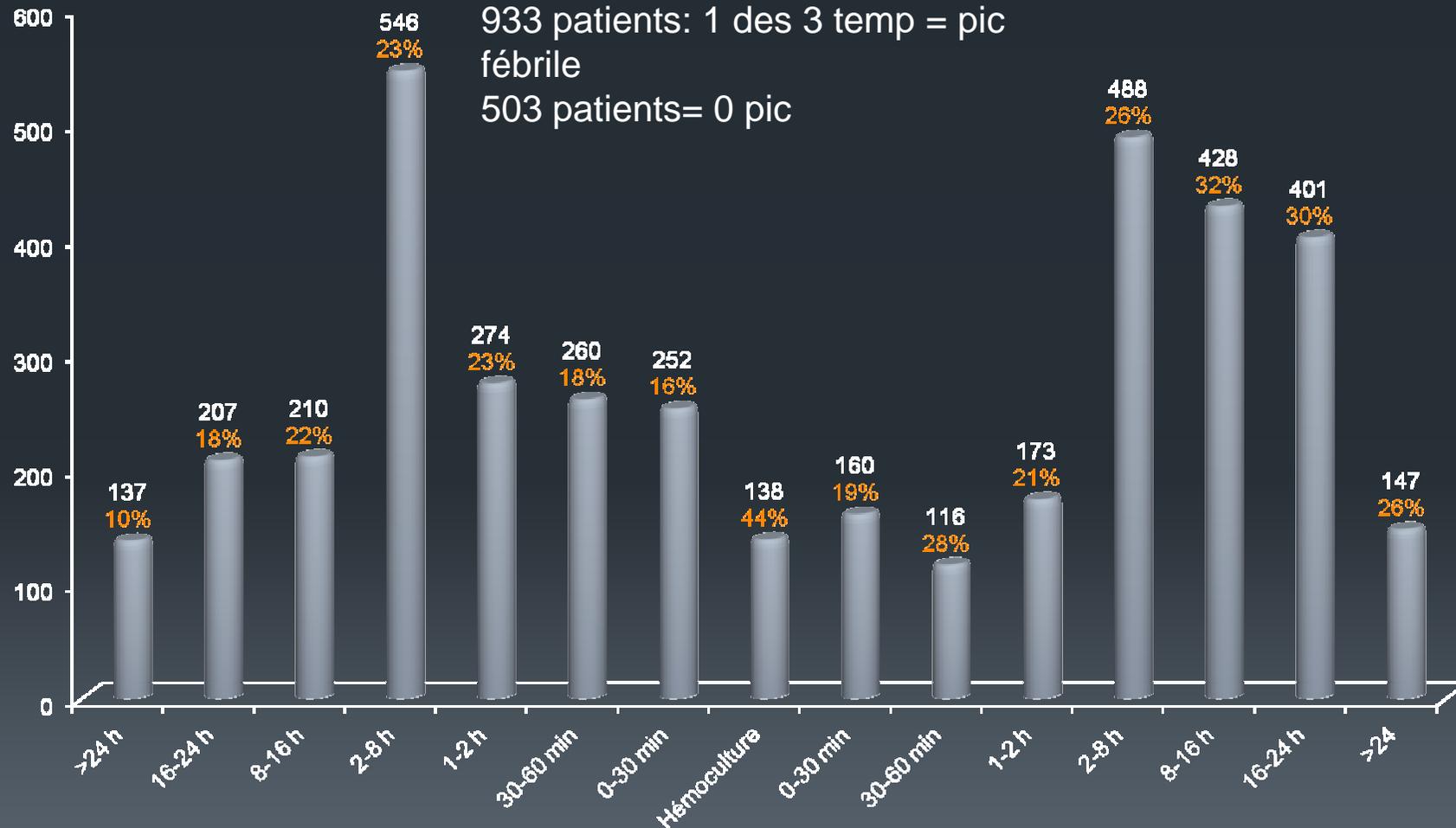


Fièvre!

A quel moment prélever?

Viser un « pic fébrile »?

Hémocultures et pic fébrile?



3 Températures enregistrées chez 1436 patients
Pourcentage de Tmax

Facteurs associés à un risque de bactériémie

- Etude observationnelle prospective
- 3901 patients aux urgences
- (305) 8% de bactériémies

Valider un modèle d'aide à la décision pour la réalisation des hémocultures

Variable	OR	IC95%	P
Température > 39,4°C	4,8	3,1-7,6	0,0001
Suspicion d'endocardite	6,5	3,3-12,6	0,0001
Cathéter intravasculaire	3,4	2,2-5,4	0,0001
Frissons	2,3	1,6-3,2	0,0001
Créatinine > 176 µmol/l	2,2	1,5-3,3	0,0001
Neutrophiles > 80%	2	1,4-2,8	0,0001
Température > 38,3°C	1,9	1,3-2,7	0,0003
TAS < 90 mmHg	1,8	1,1-2,9	0,02
Vomissements	1,7	1,2-2,4	0,005
GB > 18 G/L	1,7	1,2-2,4	0,005
Myélémie > 5%	1,7	1,2-2,3	0,002
Plaquettes < 150 G/L	1,6	1,1-2,2	0,01
Âge > 65 ans	1,5	1,1-2,1	0,015

Facteurs associés à un risque de bactériémie

- 3901 patients,
- 8% de bactériémies

Arbre décisionnel

Critère majeur	Critère mineur (1 point)
Endocardite suspectée (3 points)	Température entre 38,3 et 39,3°C
Température > 39,4°C (3 points)	Âge > 65 ans
Cathéter intravasculaire (2 points)	Frissons
	Vomissements
	TAS < 90 mmHg
	GB > 18 G/L
	Myélémie > 5%
	Plaquettes < 150 G/l
	Créatinine > 176 µ mol/l

1 critère majeur ou 2 critères mineurs indique la réalisation d'hémocultures

	% de patients bactériémiques
Faible risque (0-1)	0,6%
Risque moyen (2-5)	6,8%
Risque élevé (≥6)	25,6%

	« déviation »	« validation »
Se % [IC95%]	98% [96-100]	97% [93,7-100]
Sp % [IC95%]	29% [27,1-30,8]	28,8% [26,2-31,4]
VPP % [IC95%]	11,1 [10-13]	10,6 [9-13]
VPN % [IC95%]	99,4 [99-100]	99,1 [98-100]

Nombre d'hémocultures réduit de 27%

Facteurs prédictifs de bactériémie

- Revue de 35 études

Risque	Situation clinique	Probabilité de bactériémie
Faible	Cellulite Patient ambulatoire Pneumonie communautaire Fièvre justifiant une hospitalisation	< 14%
Intermédiaire	Pyélonéphrite	19-25%
Haut	Sepsis sévère Méningite bactérienne Choc septique	38-69%

- Intensité des frissons
- Critères de Shapiro
- SRIS*
 - Temp <36°C ou >38°C
 - FC >90/min
 - FR >22/min
 - pCO2 <32 mmHg
 - GB < 4 G/L ou > 12 G// ou >10% de formes immatures

Coburn et al. JAMA 2012

Shapiro et al. J Emerg Med 2008

*Jones et al. QJM 1996

Facteurs prédictifs de bactériémie

60 000 patients		Paramètres inclus dans le modèle			
Etude	Population	Symptômes	Source	ATCD/comorbidités	Paramètres biologiques
Bates 1990 (prospectif)	Hospitalisés	Hyperthermie, frissons	Abdomen « aigu »	Comorbidités, UDIV, maladie rapidement fatale	
Leibovici 1991 (prospectif)	Admis fébriles	Frissons	Urinaire	Faible autonomie (PS)	IRA, albumine
Mozes 1993 (prospectif)	Hospitalisés	Hyperthermie		Immunosuppresseurs,USIC	PAL
Bates 1997 (prospectif)	Hospitalisés, USI, urgences	Encéphalopathie, signes abdominaux	Infection focalisée	KTC, absence d'ATB, hépatopathie	
Meterski 2004	Pneumopathie	PAS, hyper ou hypothermie, tachycardie		Hépatopathie, ATB	IRA, Na, GB
Lizzaralde 2004 (prospectif)					S, plaq, Glu, Urée, ne
Paul 2006 (prospectif)					
Shapiro 2008 (prospectif)					rélémie, plaq, IRA
Falguera 2009					
Lipsky 2010 (prospectif)	IPTM	Fréquence respiratoire, fréquence cardiaque, hypo ou hyperthermie	Infection de matériel prothétique	Infection associée aux soins, hommes, coronaropathie, âge	GB, myélémie, albumine
Muller 2010 (prospectif)	Pneumopathie				PCT
Tudela 2010 (prospectif)	Urgences			Charlson ≥ 2	PCT
Kim 2011	Pyélonéphrite	Vomissements, tachycardie		Age ≥ 65 ans	PNN, Leucocyturie
Jin 2013 (prospectif)	Hospitalisés	Hyper ou hypo thermie, tachycardie, tachypnée, hypoTA	KTC	Sexe, âge, corticothérapie, ATB	GB, CRP, plaq, TP, Créatinine, albumine, PAL
Lee 2014 (prospectif)	Pneumopathie	HypoTA, tachycardie, hypo ou hyperthermie			GB, plaq, albumine, CRP

Utilisation de ces modèles en routine: 7/15 ont répondu: NON!

Les solutions...



- Mieux prescrire
- Mieux prélever

Les solutions...

- Augmenter la performance de l'hémoculture
 - Plus de pathogènes
 - Moins de contaminants

Prélèvement des hémocultures



Amélioration de la détection des
pathogènes

=

Augmentation du volume de sang
prélevé

Effet du volume sur la sensibilité de l'hémoculture

- 1658 hémocultures (7-10 ml vs <3,5 ml)
- 68 bactériémies (65 monomicrobiennes ou candidémies, 3 polymicrobiennes)

Microorganismes					
	Gram positif n (%)	Gram négatif n (%)	Anaérobies n (%)	Champignons n (%)	Total n (%)
Total	46	15	2	8	71
Episodes détectés par un vol standard Moy= 8,7 ml	43 (93)	13 (89)	2 (100)	7 (89)	65 (95)*
Episodes détectés par un petit volume Moy= 2,7 ml	34 (74)	9 (60)	0	5 (63)	48 (69)

*P< 0,001

Augmentation de la sensibilité de l'hémoculture
de 3% par ml de sang mis en culture

Bactériémie intermittente ou permanente?

- Probabilité de détecter une bactériémie en fonction de la concentration bactérienne et du volume prélevé.

- Faible concentration bactérienne

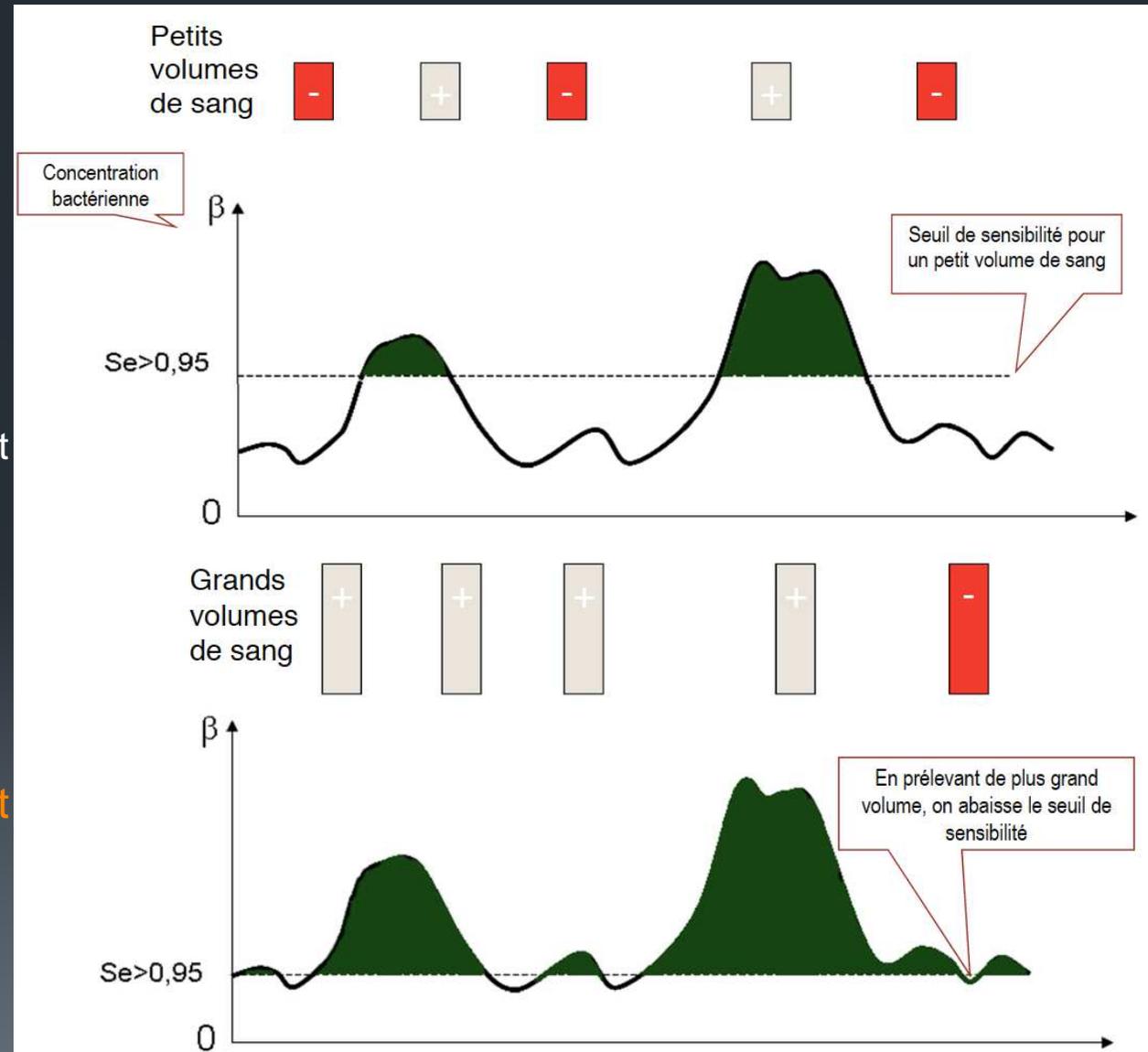
29% des bactériémies à *E. coli* et 18% des bactériémies à *S. aureus*: 0,036 UFC/ml

- Probablement continue

Détection d'une bactériémie avec probabilité de 95%, nécessite 3 UFC/prélèvement

Volume minimal: 30 ml

Jonsson et al, APMIS 1993



Prélèvement des hémocultures

- 7783 hémocultures/1477 patients
- 11% d'hémocultures positives
- 8% de pathogènes
- 3% de contaminants (81% SCN)

Episodes bactériémiques testés	Volume initial (ml)	Nb d'épisodes détectés	Volume suppl. de sang (ml)	Nb additionnel d'épisodes détectés	Intervalle entre les ponctions	Gain en détection (%)	<i>P</i>	IC95 (%)
184	20	148	20	35	Simultanées	19	<0,0001	13-25
30	20	24	20	5	10 min à 2 h	17	0,0313	2-31
72	20	55	20	12	2 à 24 h	17	<0,0003	7-26
210	20	161	20	42	Sur 24 h	20	<0,0001	14-26
51	20	36	40	12	Sur 24 h	24	<0,0003	10-37
51	40	43	20	5	Sur 24 h	10	0,0313	1-18

Prélèvement des hémocultures



37 568 hémocultures
373 endocardites

2 prélèvements obtenus sur
30 min
10 066 collections de 40 ml

30 min



Nb de pathogènes isolés en fonction du volume prélevé				
	10 ml	20 ml	30 ml	40 ml
Bactériémies	235	305	346	371
Endocardites	13	14	14	14

Gain de positivité des hémocultures (%) en fonction du volume						
Volume (ml)	20 vs 10	30 vs 10	30 vs 20	40 vs 10	40 vs 20	40 vs 30
Bactériémies	29,8	47,2	13,4	57,9	21,6	7,2
Endocardites	7,7	7,7	0	7,7	0	0

Prélèvement des hémocultures

- 26 855 hémocultures chez 23 313 patients (60 ml de sang)
- (30 ml x 2) vs (20 ml x 2 ou 3)

Gain de sensibilité (%) en fonction du volume prélevé					
Volume (ml)	20 ml	30 ml	40 ml	50 ml	60 ml
10	25,3	35,4	47,7	57,6	63,9
20		8,1	17,9	25,8	30,7
30			9,1	16,4	21
40				6,7	10,9
50					4

Diagnostic de bactériémie (%)			
	1 ^{er} set	2 ^{ème} set	3 ^{ème} set
30 ml	75,4	88	
20 ml	70,5	82,1	91,9

Prélèvement des hémocultures



Comment augmenter le volume de
sang?

=

Augmentation du nombre de
ponctions

Prélèvement des hémocultures

	1 hémoculture	2 hémocultures	3 hémocultures	4 hémocultures
Washington 1975 80 épisodes	80%	88%	99%	
Weinstein 1983 282 épisodes	91%	>99%		
Cockerill 2004 163 épisodes	65%	80,4%	95,7%	100%

2 paires d'hémocultures par épisode fébrile sur une période de 24 heures suffisent pour la grande majorité des patients

La 3^{ème} sert à prouver le caractère continu des bactériémies associées aux infections intravasculaires

La 4^{ème} permet d'atteindre une sensibilité de 100%

Washington et al. Mayo Clinic 1975
Weinstein et al. Rev Infect Dis 1983
Weinstein et al. Clin Infect Dis 1996
Cockerill et al. Clin Infect Dis 2004

Prélèvement des hémocultures

2004-2005

Épisodes de bactériémies (629 monomicrobiens, 58 polymicrobiens)

Patients ayant au moins 3 hémocultures sur une période de 24 heures

≥ 3 hémocultures prélevées					≥ 4 hémocultures prélevées				
% cumulé de détection					% cumulé de détection				
Nb d'épisodes	1	2	3	4	Nb d'épisodes	1	2	3	4
Mono Microbiens 629	73,1	89,7	98,2	99,8	351	73,2	93,9	96,9	99,7
Poly Microbiens 58	82	93,1	100						

S. aureus: 90% détectés par la 1^{ère} hémoculture

Les inconvénients de la technique de multiponction



- Problème des hémocultures solitaires (Caen)
 - 50% d'hémocultures solitaires aux urgences
 - 30% dans un service de médecine
- Difficultés d'interprétation lorsqu'il s'agit d'un contaminant (manque de spécificité)
- Manque de sensibilité (petit volume)
 - Volume insuffisant dans 70% des cas (Caen)
 - Flacon aérobie: 3,6 ml
 - Flacon anaérobie: 3,14 ml
- Inconfort pour le patient
- Charge supplémentaire de travail
- Risque accru d'accident exposant au risque viral

Prélèvement des hémocultures



Comment augmenter le volume de sang et diminuer le risque de contamination?

=

Prélèvement unique d'un grand volume de sang

Prélèvement des hémocultures

- 7783 hémocultures/1477 patients
- 11% d'hémocultures positives
- 8% de pathogènes
- 3% de contaminants (81% SCN)

Episodes bactériémiques testés	Volume initial (ml)	Nb d'épisodes détectés	Volume suppl. de sang (ml)	Nb additionnel d'épisodes détectés	Intervalle entre les ponctions	Gain en détection (%)	<i>P</i>	IC95 (%)
184	20	148	20	35	Simultanées	19	<0,0001	13-25
30	20	24	20	5	10 min à 2 h	17	0,0313	2-31
72	20	55	20	12	2 à 24 h	17	<0,0003	7-26
210	20	161	20	42	Sur 24 h	20	<0,0001	14-26
51	20	36	40	12	Sur 24 h	24	<0,0003	10-37
51	40	43	20	5	Sur 24 h	10	0,0313	1-18

Prélèvement unique pour les hémocultures

- 3 hôpitaux danois (1990-1992)
- 40 ml de sang (seringue de 50 ml) répartis dans 4 flacons
- 1351/6994 (19,3%) patients bactériémiques
 - Gram positif: 57,1%
 - Gram négatif: 35,9%
 - Anaérobies: 5,3%
- Amélioration de la performance de l'hémoculture (40 vs 30 ml): 4,2%
 - 53 épisodes de bactériémies manqués avec 30 ml de sang
- Contaminants: 5%
 - STACON: 75,5%
 - 1 ou 2 flacons
 - Nombre de flacons positifs vs Nombre de prélèvements positifs

Prélèvement unique pour les hémocultures

- Approche théorique (Monte Carlo)
- Impact de paramètres sur la performance des hémocultures
 - Concentration bactérienne
 - 0,01-1000 UFC/ml
 - 1 UFC/ml
 - Volume de sang prélevé
 - >10% des flacons contiennent moins de 50% du volume requis
 - Nombre de prélèvements
 - 1 à 4 (rarement >10)
 - Hémocultures solitaires: 26%
 - Risque de contamination
 - Moy: 2 à 3% [1-8%]
- 25 scenarios
- Amélioration de la performance des hémocultures
 - Sensibilité $\geq 95\%$
 - 6 flacons (35-42 ml)
 - Spécificité
 - 1 prélèvement: 98%
 - 2 prélèvements: 94%
 - 3 prélèvements: 91%
 - 4 prélèvements: 87%

1 seul prélèvement de 6 flacons

Prélèvement unique pour les hémocultures

Patients ayant eu un 1^{er} set de 4
flacons (n=2314)
Caen (n=1551), Lille (n= 461),
Rouen (n=302)



Patients ayant eu un 1^{er} set (4
flacons) et 1 à 3 sets (2 flacons)
suivants (n=1195)



Patients ayant le 1^{er} set de 4
flacons bien numérotés suivi de 1
à 3 sets de 2 flacons inclus dans
l'analyse (n=826)



Patients avec HC positives
(n=300)
Pathogènes (n=245) ou
contaminants (n=55)

1^{ère} ponction: 4 x 10 ml

2^{ème} ponction

2 x 10 ml

± 3^{ème} ponction

2 x 10 ml

Technique
Ponction Unique (PU)



1^{er} set de PM

30
min



2^{ème} set de PM

30
min



3^{ème} set de PM

Technique Ponction Multiple (PM)

Prélèvement unique pour les hémocultures



- Tx de contaminants: 55 (2,4%)
- PU vs PM: 7 vs 17 (P=0,062)
- Prélèvement de 4 flacons
 - 1 flacon positif (n=24/38)
 - 1^{er} flacon (n=13)
 - 2^{ème} flacon (n=3)
 - 3^{ème} flacon (n=5)
 - 4^{ème} flacon (n=3)
 - 2 flacons positifs (n=11)
 - 3 flacons positifs (n=1)
 - 4 flacons positifs (n=2)

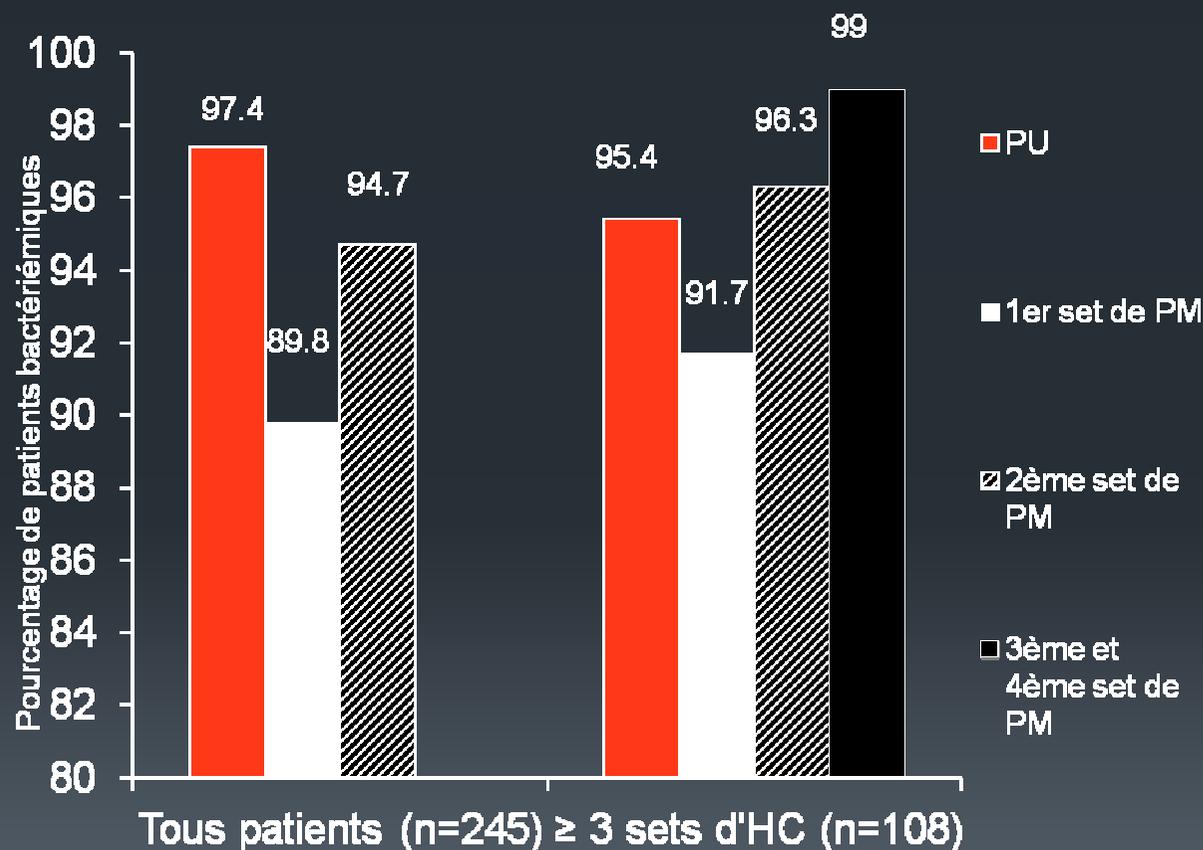
Microorganisme	Nb d'isolats
STACON	47
<i>Streptococcus viridans</i>	5
Corynébactéries	2
<i>Micrococcus sp.</i>	2
<i>Bacillus sp.</i>	1
Total	57

Prélèvement unique pour les hémocultures

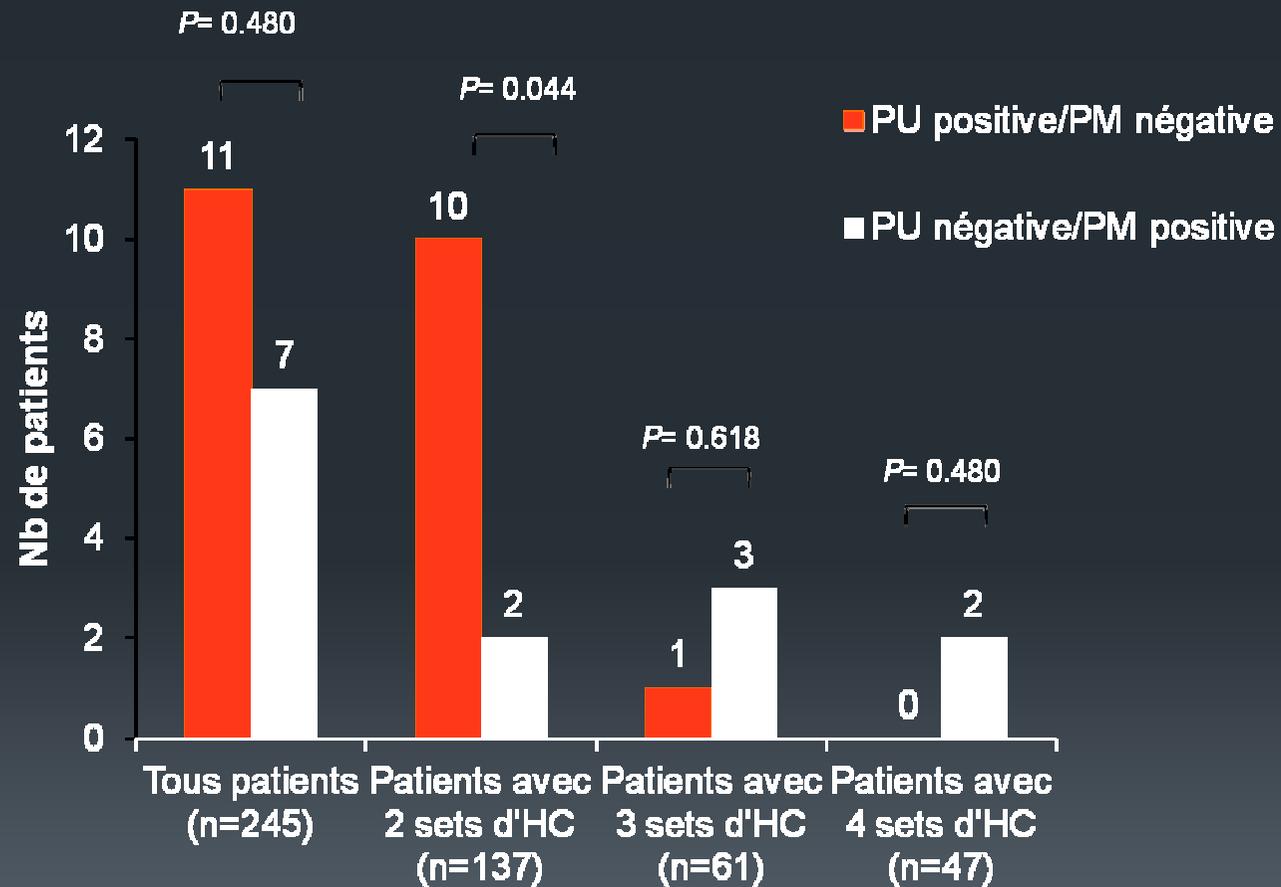
245 (10,8%) patients

- E. coli* : 35%
- S. aureus*: 15,2%
- Enterobacteriaceae*: 8,9%
- Strepto β -hémolytique: 7,8%
- S. pneumoniae*: 7,8%
- Anaérobies: 7,4%
- Enterococcus* spp.: 4,8%
- S. viridans*: 3,6%
- SCN: 3%
- P. aeruginosa*: 2,2%
- S. gallolyticus*: 2,2%

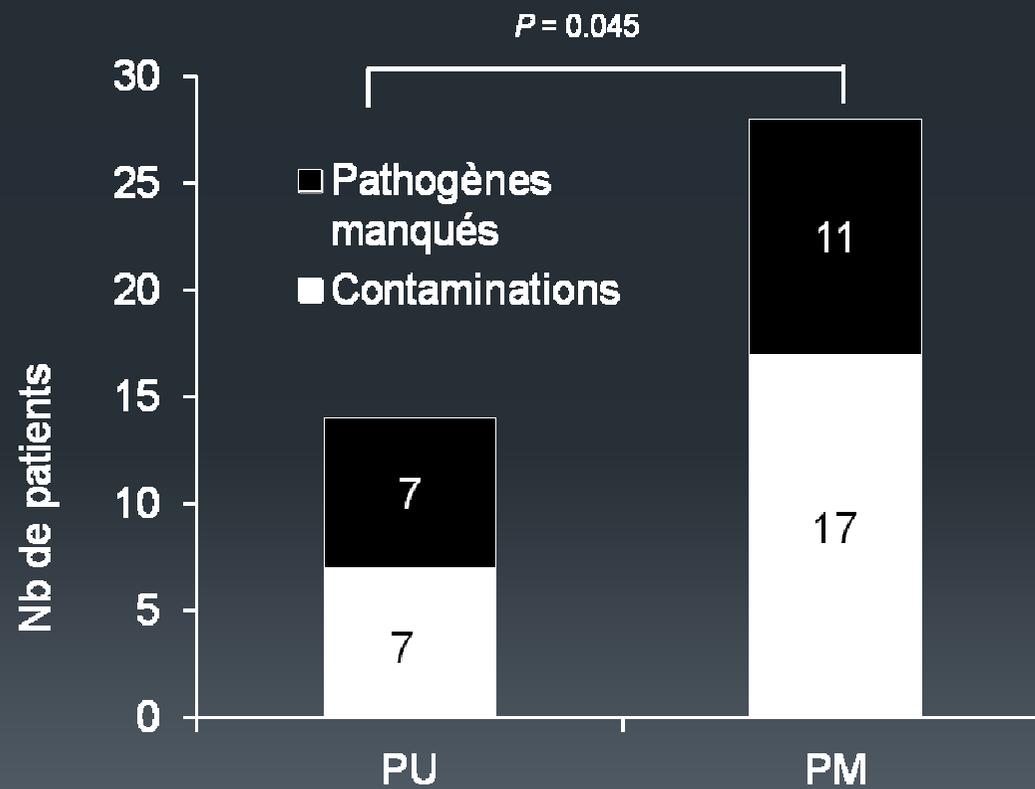
Polymicrobiens (n=21)



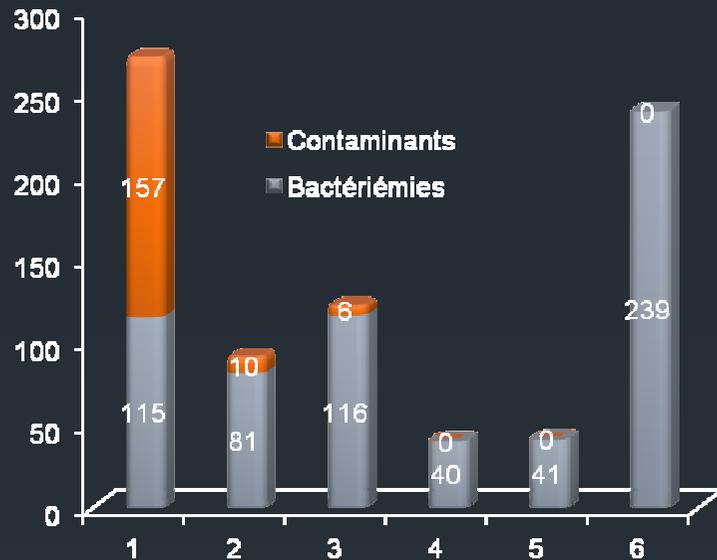
Prélèvement unique pour les hémocultures



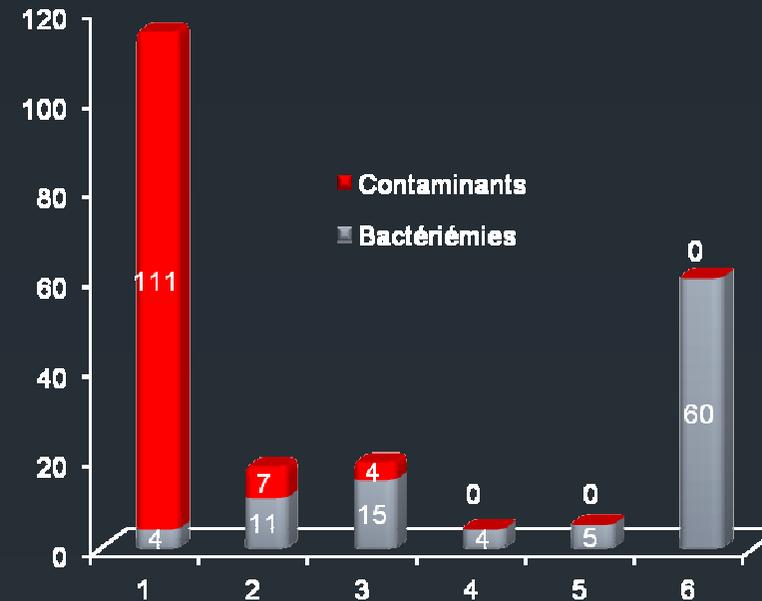
Prélèvement unique pour les hémocultures



Limites du prélèvement unique



Répartition des microorganismes dans les flacons
E. coli, VPP = 88% (1 fl), 100% (≥ 2 fl)
S. aureus, P. aeruginosa, Candida; VPP= 100%



Répartition des SCN dans les flacons
VPP= 3,5% (1 fl), 61,1% (2 fl), 78,9%(3 fl), 100
(≥ 4 fl)

Dans une stratégie de prélèvement unique, l'interprétation des contaminants est basée sur le nombre de flacons positifs et non pas sur le nombre de prélèvements

Les limites du prélèvement unique

- Le diagnostic d'endocardite
 - Critères cliniques, microbiologiques, écho-cardiographiques
 - Critères modifiés de DUKE
 - Ne doivent en aucun cas remplacer le jugement clinique
- Critère majeur « hémoculture positive »
 - *Présence de microorganismes typiquement responsables d'endocardite identifiés dans deux prélèvements séparés (Streptococi viridans, Streptococcus bovis, bactéries du groupe HACEK, Staphylococcus aureus ou entérocoque en l'absence d'autre foyer)*
 - *Présence de microorganismes possiblement responsables d'endocardite, identifiés de façon persistante dans les hémocultures: au moins 2 hémocultures positives à 12 heures d'intervalle, positivité d'au moins 3/3 (ou plus) hémocultures avec au moins 1 heure d'intervalle entre la première et la dernière.*

Prélèvement des hémocultures



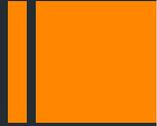
Et au delà de 24H?

Faut-il renouveler les hémocultures au delà de 24 heures?

- 96 patients avec une première hémoculture positive et 199 hémocultures suivantes
 - Même pathogène: 9,1%, nouveau pathogène: 2,5%, contaminant: 5%
 - Négatives: 83,4%
- 104 patients avec première hémoculture négative
 - Négatives: 93,2%, contaminant: 5,8%, pathogène: 1%

Hc suivantes (n)	Même pathogène (%)	Nouveau pathogène (%)	Contaminant (%)	Négative (%)
Jour même (19)	5,2	5,2	5,2	84,2
Jour suivant (50)	18	6	0	76
2-4 jours (89)	7,8	0	6,7	85
≥5jours (41)	2,4	2,4	7,3	87,8

Conclusion



Améliorer la pratique des hémocultures

- Difficile d'identifier le patient à risque de bactériémie
- Prélèvement unique d'un grand volume de sang sur une période de 24 heures
 - Moins de contaminants
 - Plus de confort pour le patient et pour le personnel soignant
 - Impact financier
- A valider dans certaines situations
 - Endocardites
 - Infections polymicrobiennes
 - 60 vs 40 ml?
- Renouvellement au delà de 24 heures nécessite la définition de critères précis

6 mois d'expérience aux urgences du CHU de Caen

- 1513 patients
- 202 épisodes de bactériémies
 - Respect du protocole: 183 (90,6%)
 - 34 contaminants (79,5% SCN)
 - 1 flacon: 29 (n°1=9, n°2=8, n°3=6, n°4=6)
 - 2 flacons: 3
 - 3 flacons: 0
 - 4 flacons: 2 (1 légionellose, S. hominis + S. epidermidis)
- 149 pathogènes
 - 1 flacon: 36
 - 2 flacons: 20
 - 3 flacons: 11
 - 4 flacons: 82
 - Endocardites (n=8)
 - 6 endocardites: 4/4 flacons positifs
 - 1 endocardite: 2/4
 - 1 endocardite: 1/4