



# Délai de positivité des hémocultures : un facteur prédictif indépendant d'endocardite infectieuse et de mortalité dans les bactériémies à *Staphylococcus aureus*

S. Siméon, V. Le Moing, S. Tubiana, X. Duval, D. Fournier, JP. Lavigne, T. Lelekov-Boissard, F. Vandenesch, P. Tattevin

# Liens d'intérêt

- Liens d'intérêt : aucun.

# INTRODUCTION

- Bactériémies à *S. aureus* (SAB)=problème de Santé publique
- Dans les pays industrialisés SAB
  - Incidence : 15 à 40 pour 10<sup>5</sup> PA
  - Mortalité toute cause : 15 à 25 %
- Facteurs associés à la mortalité dans les SAB :
  - Âge élevé, sepsis, comorbidités, SARM, antibiothérapie probabiliste inadéquate

Braquet P, Alla F, Cornu C, *et al.* Factors associated with 12 week case-fatality in *Staphylococcus aureus* bacteraemia, a prospective cohort study. Clin Microbiol Infect 2016; 22: 948.e1–948.e7.

Mylotte JM, Tayara A. *Staphylococcus aureus* bacteremia: predictors of 30-day mortality in a large cohort. Clin Infect Dis 2000; 31: 1170–74

# Délai de positivité des hémocultures

- Délai entre le début de l'incubation et le début du signal fourni par l'automate.
- Et mortalité dans les SAB :
  - Association peu étudiée dans la littérature
  - Résultats discordants
- Et endocardite infectieuse : une étude de corrélation.

Kim J, Gregson DB, Ross T, *et al.* Time to blood culture positivity in *Staphylococcus aureus* bacteremia: association with 30-day mortality. *J Infect* 2010; 61: 19–04.

Khatib R, Riederer K, Saeed S, *et al.* Time to positivity in *Staphylococcus aureus* bacteremia: possible correlation with the source and outcome of infection. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 594–98.

# Objectifs

- Hypothèse : le délai de positivité (TTP) apporte une information utile en clinique (inoculum, virulence ?)
- Objectifs :
  - Étudier l'association entre délai de positivité et endocardite infectieuse
  - Étudier l'association entre délai de positivité et décès à J30
  - Dans une large cohorte prospective multicentrique française.

# POPULATION ET METHODES



- Population :
  - Issue de la cohorte prospective multicentrique VIRSTA (*Staphylococcus aureus* virulence) : 8 CHU
  - Adultes présentant une SAB d'avril 2009 à octobre 2011
  - Délai de positivité disponible dans 4 CHU : Besançon (n=106), Lyon (n=301), Nîmes (n=60) et Paris-Bichat (n=140) → N=587
- EI (critères modifiés de Duke) : comité scientifique local de cardiologues, microbiologistes et infectiologues.
- Éthique : approuvée par le CPP Sud-Méditerranée IV.

Le Moing V, Alla F, Doco-Lecompte, *et al.* Staphylococcus aureus bloodstream infection and Endocarditis – A prospective cohort study. PLoS One 2015.

Li JS, Sexton DJ, Mick N, *et al.* Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. Clin Infect Dis 2000; 30: 633–38.

# Méthodes microbiologiques

- Au moins une hémoculture positive en périphérie
- 10 ml de sang recommandés par flacon d'hémoculture
- Flacons placés dans les automates 7/7 j et 24/24 h
- Automates : BACTEC (Becton Dickinson), BacT/Alert (bioMérieux)
- Susceptibilité de la souche aux ATB : CASFM-EUCAST
- Étude du temps de doublement et de la croissance des souches.

Lamy B, Dargère S, Arendrup MC, *et al.* How to optimize the use of blood cultures for the diagnosis of bloodstream infections? A state-of-the Art. *Front Microbiol* 2016; 7: 697.

# Analyses statistiques (1)

- Variables à expliquer : EI certaine et décès à 30 jours
- Variables d'intérêt : délai de positivité de la 1<sup>è</sup> hémoculture positive (délai le plus court entre flacons aéro- et anaérobie)
- Autres variables étudiées : démographiques, cliniques, biologiques, microbiologiques, thérapeutiques, imageries.
- Analyses univariées :
  - Variables quantitatives : test t de Student ou test non paramétrique de Mann-Whitney
  - Variables qualitatives : tests du  $X^2$  ou test exact de Fisher

# Analyses statistiques (2)

- Test de l'interaction entre sexe et délai de positivité
- Analyses multivariées :
  - Ajustement d'emblée sur l'âge, le sexe et le centre
  - Régressions logistique et de Poisson
  - Modélisation des variables quantitatives explicatives par des polynômes fractionnaires
  - Régressions pas à pas descendant (Backward stepwise)
- $P < 0,05$  : seuil de significativité (en bilatéral)
- Logiciel : Stata version 12.0

Royston P, Ambler G, Sauerbrei W. The use of fractional polynomials to model continuous risk variables in epidemiology. Int J Epidemiol 1999; 28: 964–74.

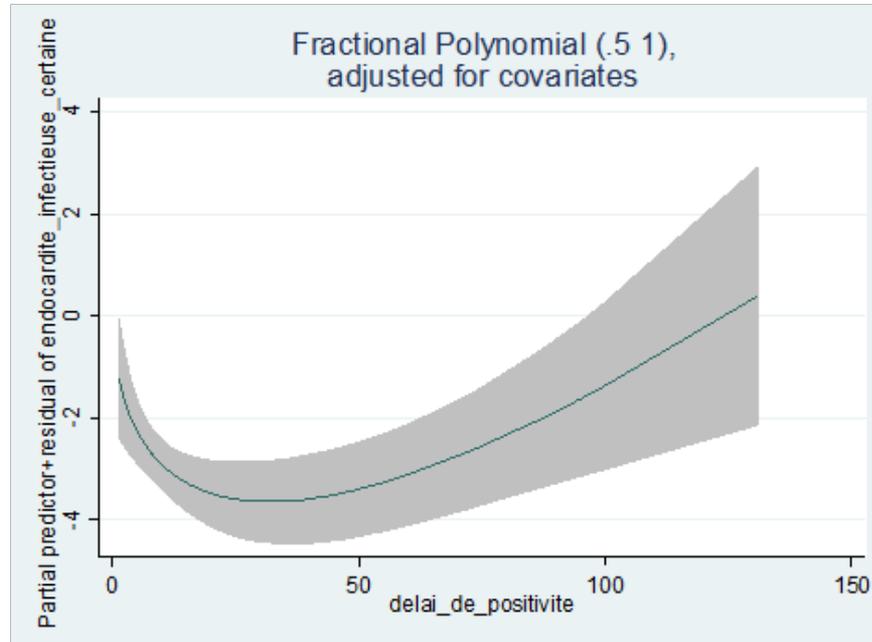
# RESULTATS : analyses descriptives (N=587)

Variables	Effectif ou médiane	% ou Q1-Q3
Sexe masculin	420	71,6
Âge	67	55 – 78
Diabète	184	31,4
Délai de positivité (h)	13,7	9,9 – 18
SARM	112	19,1
Bactériémie nosocomiale	304	51,8
EI certaine	42	7,2
Peau et tissus mous	186	31,7
ETT +/- ETO	393	67,0
Mortalité à J 30	121	20,6

# Facteurs associés au délai de positivité (analyse univariée)

Variables	TTP $\leq$ 13,7 h (n, %)	TTP $>$ 13,7 h (n, %)	<i>P</i>
Insuffisance rénale	89 (30,5)	64 (22,4)	0,02
Immunodépression	78 (26,4)	45 (15,4)	0,001
KT veineux central	70 (28,1)	36 (15,5)	$<$ 0,0001
Fièvre	255 (86,4)	229 (78,4)	0,01
AVC constitué	17 (6,0)	1 (0,4)	$<$ 0,0001
Emboles	13 (4,4)	2 (0,7)	0,007
EI certaine	28 (9,5)	14 (4,8)	0,03
SARM	42 (14,3)	70 (24,0)	0,001
Végétations	18 (6,1)	13 (4,4)	0,37

# Délai de positivité et endocardite infectieuse (1)

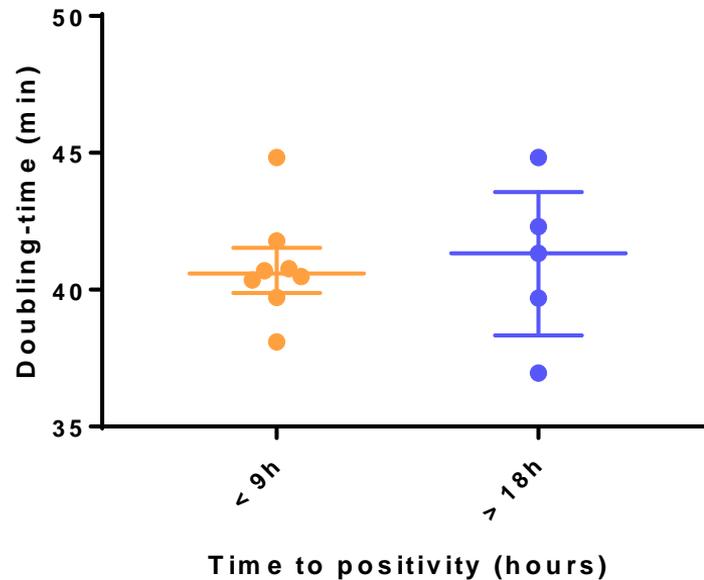


# Délai de positivité et endocardite infectieuse (2)

Variables	EI certaine (n=42)	EI possible ou exclue (n=535)	Analyse multivariée*	
			OR (IC 95 %)	P
TTP (h) **				0,002
1,28 – 9,9	17 (40,5)	131 (24)	2,84 (1,3 – 6,1)	
10 – 13,7	11 (26,2)	136 (25,0)	1,29 (1,1 – 1,6)	
13,8 – 18	6 (14,3)	140 (25,7)	1	
18,1 – 131	8 (19,0)	138 (25,3)	3,07 (0,99 -9,4)	
Centre	-	-	-	0,008
Valvulopathie	25 (59,5)	124 (22,8)	7,25 (3,5 – 14,9)	
AVC	9 (22,0)	9 (1,8)	4,50 (1,1 – 17,8)	0,03
CRP	256 (150 – 302)	180 (102 – 282)	1,003 (1,00 – 1,01)	0,04

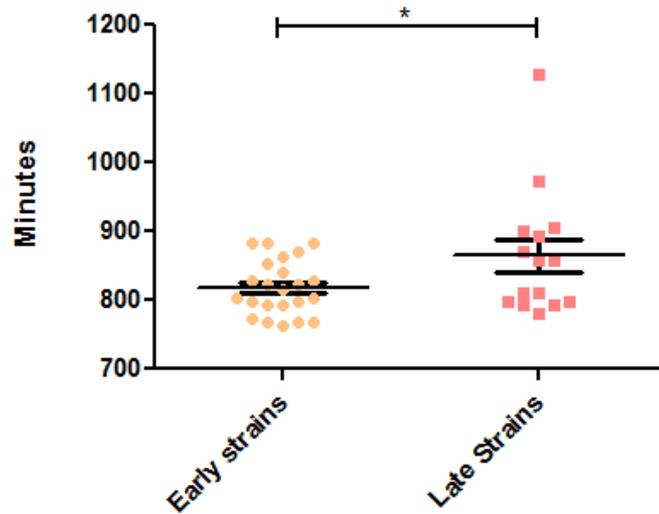
# Fitness des souches isolées de patients avec EI (1)

Culture en BHI, monitoring de croissance : Tecan



# Fitness des souches isolées de patients avec EI (2)

Culture en flacon d'hémoculture (Aéro-Anaérobie) + Sang, monitoring : automate d'hémocultures Virtuo



Time to Blood culture positivity of *S. aureus* isolates inoculated onto blood culture bottles filled with human blood. Mann Whitney test. \*:  $p = 0,1163$ .

# Délai de positivité et mortalité à J 30

Variables	Décès à J30	Vivants	Analyse multivariée*	
			RR (IC 95 %)	P
Âge	70,2 ± 14,8	63,6 ± 13,5	1,02 (1,01 – 1,03)	0,02
Femme	37 (36,3)	111 (29,3)	1,11 (0,7 – 2,7)	0,64
AVC	10 (9,1)	8 (1,8)	2,85 (1,4 – 5,9)	0,005
Pneumonie	26 (23,6)	47 (10,9)	1,69 (1,0 – 2,8)	0,04
SARM	36 (30,0)	76 (16,3)	1,92 (1,2 – 3,1)	0,006
<b>TTP (h)</b>				<b>0,02</b>
> 13,7	47 (38,8)	245 (52,6)	1	
<b>≤ 13,7</b>	<b>74 (61,2)</b>	<b>221 (47,4)</b>	<b>1,69 (1,1 – 2,6)</b>	

\* Ajusté sur le centre, le score de Mac Cabe

# DISCUSSION (1)

- **Au total :**
  - 587 patients inclus ; taux de mortalité à 20,6 %, 7,2 (n=42) EI
  - EI plus fréquente chez les patients avec délai de positivité court (<9,9 h) et long (> 18 h) : OR=3 (p global=0,002)
  - Mortalité à 30 jours plus élevée chez les patients avec un délai de positivité  $\leq 13,7h$  : RR=1,69 ; p=0,02
- **Délai court : fort inoculum ; délai long : faible inoculum**
- **Facteurs associés à la mortalité à J30 similaires à ceux décrits dans la littérature.**

Van Hal SJ, Jensen SO, Vaska VL, *et al.* Predictors of mortality in Staphylococcus aureus Bacteremia. Clin Microbiol Rev 2012; 25 : 362–86.

# DISCUSSION (2)

- **Mortalité à J30 et délai de positivité dans la littérature :**
  - Délai de positivité court associé à la mortalité : Marra et al, Sowden et al, Khatib et al.
  - Résultats différents : Kim et al (délai long > 48 h associé à la mortalité ; mais population pédiatrique incluse), Hsu et al (aucune association ; délai de positivité sur prélèvement d'un cathéter infecté pris en compte).

Marra AR, Edmond MB, Forbes BA, *et al.* Time to blood culture positivity as a predictor of clinical outcome of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 1342–46.

Sowden D, Anstey C, Faddy M. Blood culture time to positivity as a predictor of mortality in community acquired methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Infect* 2008; 56: 295–96.

# CONCLUSION

- **Délai de positivité des hémocultures :**
  - Donnée gratuite, accessible dans tous les hôpitaux français
  - Outil fiable
  - À prendre en compte dans la prise en charge des SAB
  - Délai court : pronostic plus sombre, indication à une surveillance/un traitement renforcés
  - Délai long : ne pas exclure l'hypothèse d'une EI.
- **Perspectives : explorer la physiopathologie des EI à délai long.**

# REMERCIEMENTS

- Pr X. Duval, Pr V. Le Moing, Pr P. Tattevin, Dr S. Tubiana, Pr F. Vandenesch, Pr Lavigne, Dr Fournier, T. Lelekov-Boissard, S. Desage.
- Membres du groupe d'étude VIRSTA.

# VIRSTA study group



Clinical centres: **Besançon:** Catherine Chirouze, Elodie Curlier, Cécile Descottes-Genon, Bruno Hoen, Isabelle Patry, Lucie Vettoretti. **Dijon:** Pascal Chavanet, Jean-Christophe Eicher, Marie-Christine Greusard, Catherine Neuwirth, André Péchinot, Lionel Piroth. **Lyon:** Marie Célard, Catherine Cornu, François Delahaye, Malika Hadid, Pascale Rausch. **Montpellier:** Audrey Coma, Florence Galtier, Philippe Géraud, Hélène Jean-Pierre, Vincent Le Moing, Catherine Sportouch, Jacques Reynes. **Nancy:** Nejla Aissa, Thanh Doco-Lecompte, François Goehringer, Nathalie Keil, Lorraine Letranchant, Hephher Malela, Thierry May, Christine Selton-Suty. **Nîmes:** Nathalie Bedos, Jean-Philippe Lavigne, Catherine Lechiche, Albert Sotto. **Paris:** Xavier Duval, Emila Ilic Habensus, Bernard Jung, Catherine Leport, Pascale Longuet, Raymond Ruimy. **Rennes:** Eric Bellissant, Pierre-Yves Donnio, Fabienne Le Gac, Christian Michelet, Mathieu Revest, Pierre Tattevin, Elise Thebault.

Coordination and statistical analyses: François Alla, Pierre Braquet, Marie-Line Erpelding, Laetitia Minary, Sarah Tubiana, Soline Siméon.

Centre National de Référence des staphylocoques: Michèle Bès, Jérôme Etienne, Anne Tristan, François Vandenesch.

Erasmus University Rotterdam: Alex Van Belkum, Willem Vanwamel.

Sponsor CHU de Montpellier: Sandrine Barbas, Christine Delonca, Virginie Sussmuth, Anne Verchère.

Fundings: French ministry of Health, Inserm.

**MERCI DE VOTRE ATTENTION**