



HAL
open science

Implémentation et développement d'outils pour améliorer le diagnostic des bactériémies

Rafaël Mahieu

► **To cite this version:**

Rafaël Mahieu. Implémentation et développement d'outils pour améliorer le diagnostic des bactériémies. Médecine humaine et pathologie. Université d'Angers, 2024. Français. NNT: 2024ANGE0013 . tel-04845566

HAL Id: tel-04845566

<https://theses.hal.science/tel-04845566v1>

Submitted on 18 Dec 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE DE DOCTORAT

DE
L'UNIVERSITÉ D'ANGERS

SOUS LE SCEAU DE
LA COMUE ANGERS – LE MANS

ECOLE DOCTORALE N° 605

Biologie-Santé

Spécialité : « *Microbiologie, Virologie, Parasitologie* »

Par

Dr Rafael MAHIEU

Titre : Implémentation et développement d'outils pour améliorer le diagnostic des bactériémies.

Thèse présentée et soutenue à Angers, le 06 juin 2024
Unité de recherche : INCIT-Atomyca | UMR 1302/ERL 6001

Rapporteurs avant soutenance :

Brigitte Lamy Maitre de Conférence des Universités. Hôpitaux universitaires de Paris Seine Saint-Denis, Paris, France
François Barbier Professeur des Universités en médecine intensive réanimation, CHU Orléans, France.

Composition du Jury :

Président :	Prénom Nom	Fonction et établissement d'exercice (8)(à préciser après la soutenance)
Examineurs :	Agnès Lefort	Professeure des Universités en médecine interne, Hôpital Beaujon. UFR de médecine Université Paris Cité. Service de médecine interne. Paris, France
	David Lebeaux	Professeur des Universités en maladies infectieuses, maladies tropicales. Université Paris Cité, Paris, France
Dir. de thèse :	Vincent Dubée	Professeur des Universités en maladies infectieuses, maladies tropicales. Université d'Angers, France.
Co-dir. de thèse :	Matthieu Eveillard	Professeur des Universités, département de biologie des agents infectieux, CHU Angers, France

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier tout particulièrement les professeurs Vincent Dubée et Matthieu Eveillard pour leur encadrement, leurs enseignements et leurs disponibilités. Ils ont su guider et corriger les différentes étapes de ces différents travaux. Un grand merci à vous.

Un grand merci aux professeurs Brigitte Lamy et François Barbier d'avoir accepté d'être membres de mon jury de thèse et d'en être les rapporteurs.

Un remerciement tout particulier également aux professeurs Agnès Lefort et David Lebeaux pour leur encadrement au sein de mon comité de suivi individuel tout au long de cette thèse. Je vous remercie pour la bienveillance de vos conseils pendant cette thèse.

Je remercie bien sûr l'ensemble de mes collègues et souvent amis pour leur soutien au sein du service ou du CHU d'Angers.

Une pensée particulière pour Achille Kouatchet.

Merci également à mes amis, ma famille.

A Emilie, Achille, Timothée.

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné MAHIEU Rafael
déclare être pleinement conscient que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé le 01/02/2024

TABLE DES MATIERES

Introduction générale	9
Prise en charge d'un patient ayant une bactériémie suspectée ou confirmée : rappels	10
Chapitre 1 : Épidémiologie et prédiction des bactériémies	12
A. Épidémiologie des bactériémies	12
a. Limites des indicateurs	12
b. Incidences estimées	17
c. Épidémiologie microbiologique	20
B. Conséquence clinique des bactériémies	24
C. La prédiction des bactériémies : les patients à très faible risque	30
a. Article 1	39
b. La prédiction des bactériémies : les patients à très haut risque	52
c. Perspectives dans la prédiction de bactériémie	55
Chapitre 2 : Le prélèvement d'hémoculture	56
A. Le prélèvement d'hémoculture optimisé	56
B. Pour une hémoculture optimisée : l'apport des sciences de l'implémentation	58
C. Article 2	62
D. Lettre à l'éditeur	85
E. Lettre d'intention pour le PHRC interrégionales 2021	88
F. Perspectives pour des prélèvements d'hémocultures optimisés	112
Chapitre 3 : L'apport de la biologie moléculaire dans le diagnostic des bactériémies	113
A. Biologie moléculaire au cours des bactériémies	113

B. Article 3	115
C. Perspectives autour des outils de biologie moléculaire dans le diagnostic des bactériémies	124
Conclusion	125
Bibliographie	126
Table des illustrations	141
Table des tableaux	142

Introduction générale

Les bactériémies correspondent au passage sanguin de bactéries. Elles peuvent être secondaires à l'infection d'un organe (bactériémie secondaire) ou primitives (absence de site infectieux identifié comme lors des translocations digestives). Les bactériémies auraient été responsables de 2,91 millions de morts dans le monde en 2019[1]. Dans certains pays développés, elles seraient la première cause de mortalité d'origine infectieuse et la 6ème cause de mortalité toute cause confondue[2,3]. En Europe, entre 1,2 et 1,4 millions de bactériémies surviendraient chaque année[2] avec une mortalité attribuable estimée entre 13% et 30%[4,5]. L'incidence des bactériémies est par exemple comparable à celle des accidents vasculaires cérébraux ou des épisodes thromboemboliques veineux[6,7]. Entre 19 et 59% de ces bactériémies sont d'origine nosocomiale[8–11] et sont associées à une augmentation des durées de séjour de 10 et 25 jours[12–14]. Les bactériémies communautaires justifient-elles une hospitalisation chez 3 patients sur 4[15] avec une durée moyenne d'hospitalisation de 9 jours[15]. L'incidence des bactériémies est d'environ 10–20/1000 séjours[4,16]. Leur diagnostic est cependant confronté à la difficulté d'identifier les patients à risque de bactériémie, la complexité d'implémenter un prélèvement optimisé d'hémoculture et la multiplicité des outils permettant d'accélérer le résultat définitif d'une hémoculture positive.

Cette thèse s'articule autour de ces 3 étapes clés :

- Une approche épidémiologique : développer un outil simple de prédiction des patients à faible risque de bactériémie.
- Sciences de l'implémentation : implémenter dans les soins courants les données publiées pour un prélèvement optimisé d'hémoculture. Implémenter une stratégie basée sur l'hémoculture unique en réanimation.
- Une approche microbiologique : dans les multiples étapes "du flacon à la prescription adaptée d'antibiotique", quel outil implémenter ? Quel est l'impact de l'implémentation d'une PCR multiplex sur hémocultures positives sur la précocité du traitement des bactériémies ?

Prise en charge d'un patient ayant une bactériémie suspectée ou confirmée : rappels

La première étape diagnostique pour identifier une bactériémie est d'identifier les patients qui pourraient présenter cet évènement. Aucun élément clinique (fièvre, frissons, porte d'entrée suspectée) ou biologique (marqueurs inflammatoires, défaillances d'organes) ne permet d'identifier simplement ces patients et la décision de prélever ou non des hémocultures relève le plus souvent d'une évaluation personnalisée du clinicien. L'hémoculture est une analyse dont la réalisation et l'interprétation peuvent être particulièrement délicate. L'hémoculture correspond à l'ensemencement du sang du patient dans plusieurs flacons (généralement une paire de flacons aéro/anaérobie). De nombreux paramètres influent sur la qualité de ce prélèvement et modifient ses paramètres de sensibilité et de spécificité. Une antibiothérapie préalable ou un sous-remplissage des flacons diminuent rapidement la performance des hémocultures. Le volume de sang total à ensemer (40–60 mL) ne pouvant être inclus dans une paire de flacons aéro/anaérobie (chacun contenant généralement 10 mL de sang), des flacons additionnels doivent être prélevés avec le risque que ces prélèvements supplémentaires ne soient pas réalisés (hémoculture solitaire lorsqu'une seule paire de flacon est prélevée). Chaque prélèvement peut par ailleurs être contaminé par les bactéries de la flore cutané du patient ou du système de prélèvement utilisé faisant craindre à tort une authentique bactériémie (contaminants). De nombreuses stratégies permettent de diminuer ce risque de faux positifs en améliorant le respect des règles d'asepsie appliquées par le préleveur ou en utilisant des systèmes de purge ou diversion (permettant d'éliminer dans un tube dédié les premières bactéries souillant le prélèvement). De nombreuses étapes clés vont ensuite déterminer le délai s'écoulant entre ce prélèvement et les décisions thérapeutiques issues de ces résultats. Ce délai est déterminant pour diminuer la morbi-mortalité des bactériémies. L'acheminement au

laboratoire, le délai avant ensemencement, le délai avant gestion d'un flacon positif, les techniques d'identification et d'antibiogramme mise en œuvre, l'utilisation ou non de techniques dites rapides pour l'identification de genre et/ou d'espèce et de données de résistances, le délai avant communication de ces résultats au prescripteur et le délai pour la prise en compte de ces résultats par le prescripteur sont autant d'étapes qui vont déterminer le temps passé entre le prélèvement d'hémoculture et son impact pour le patient. Chacune de ces étapes peut être optimisée pour améliorer la prise en charge des patients ayant une bactériémie suspectée ou confirmée au prix de modifications parfois majeures dans l'organisation du laboratoire et des soins.

Chapitre 1 : Épidémiologie et prédiction des bactériémies

A. Épidémiologie des bactériémies

a. Limites des indicateurs

Chaque année, entre 23 et 30 millions d'hémocultures (une paire de flacon aéro-anaérobie) seraient prélevées aux États-Unis[17,18], 3 millions au Royaume-Uni[19]. L'estimation de l'incidence des bactériémies et l'analyse des tendances évolutives se limite cependant à de nombreux facteurs pouvant biaiser les chiffres d'incidence publiés. Nous commençons en présentant les limites majeures à prendre en compte dans l'interprétation des chiffres présentés. Compte tenu des performances parfois limitées des hémocultures pour le diagnostic des bactériémies, on interprétera avec précautions les données publiées et ce plus encore pour les données les plus anciennes. La prise en compte de l'ensemble de ces facteurs est difficile même si deux axes se dégagent en priorité : les indications variables d'hémocultures et la qualité de prélèvement conditionnée par l'exposition à une antibiothérapie, le volume prélevé et le respect des règles d'hygiène de la procédure.

Toute infection ne justifiant pas la recherche d'une bactériémie (quand la bactériémie est un évènement rare ou quand son identification ne modifie pas la prise en charge du patient), l'incidence réelle des bactériémies basée sur les résultats d'hémocultures au cours d'un épisode infectieux est donc généralement sous-estimée. Ainsi, au cours des pyélonéphrites aiguës non graves, les recommandations Françaises jugent inutile le prélèvement d'hémoculture[20]. Environ 10 à 20% de ces pyélonéphrites communautaires présenteraient cependant une bactériémie mais dont l'identification ne semble modifier ni la prise en charge ni le pronostic des patients[21–24]. Pour ces infections non graves, qu'il s'agisse également de pneumonie communautaire[25] ou de dermohypodermite[26] la recherche d'une bactériémie n'est généralement pas réalisée venant sous-estimer l'incidence réelle de l'évènement. Selon les pays et leurs recommandations spécifiques, l'incidence estimée des bactériémies d'origine urinaire sera donc variable. La situation des pays à bas niveau de ressource et ne disposant pas de plateau technique adapté complexifie encore ces estimations.

Les études montrent également que les hémocultures perdent rapidement de leur sensibilité après le début de l'antibiothérapie[27–29]. Deux études illustrent cette perte rapide de performance après antibiothérapie. L'étude de cohorte prospective de Scheer et al., menée en Allemagne sur des patients en sepsis en réanimation, a montré que la sensibilité des hémocultures était de 50,6% chez ceux n'ayant pas reçu d'antibiotiques et de 27,7% chez ceux exposés à une antibiothérapie préalable (OR=0.4; 95% CI 0.3–0.6)[27]. L'étude FABLED (eFfect of Antimicrobial administration on Blood culture positivity in patients with severe manifestations of sepsis in the Emergency Department) a consisté à réaliser un suivi des hémocultures avant et après antibiothérapie chez des patients en sepsis dans des services d'urgence adultes en Amérique du Nord[28]. Elle a également montré une réduction d'environ 50% de la sensibilité des hémocultures dans l'heure suivant l'initiation de l'antibiothérapie. Ces données sont rapportées dans la **figure 1**.

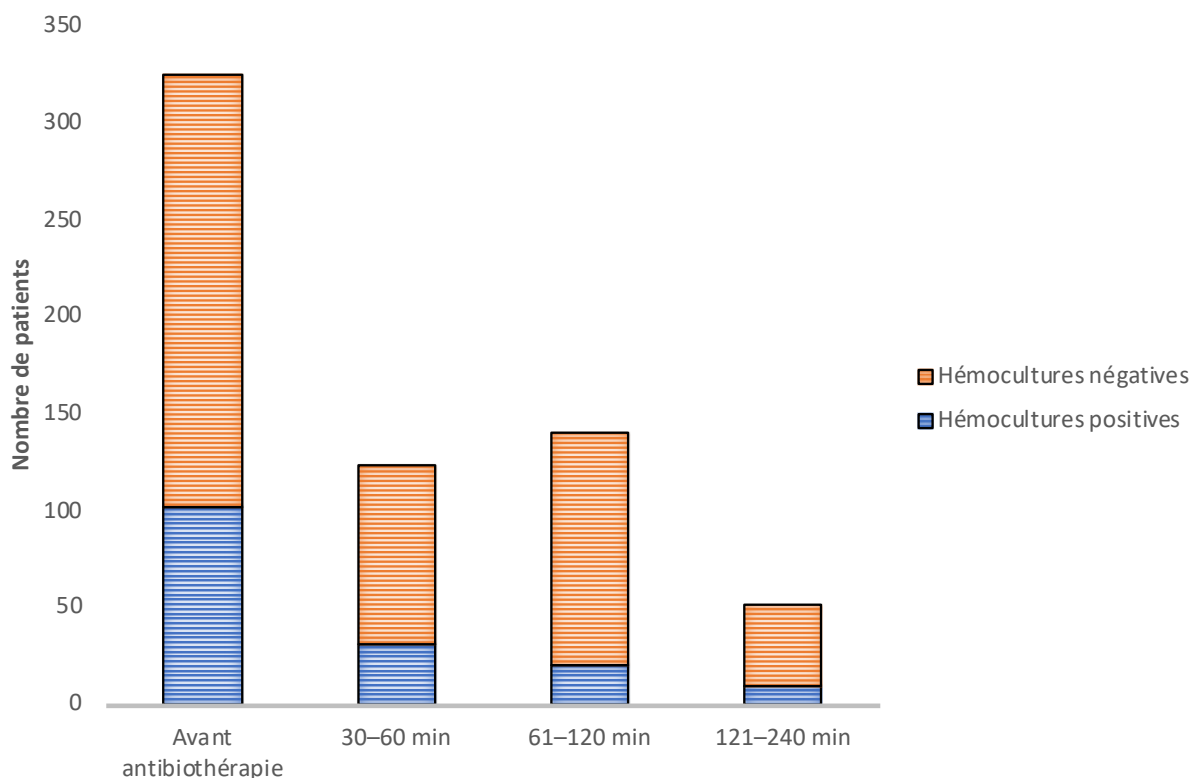


Figure 1 : Résultats des hémocultures selon le moment de prélèvement par rapport au début de l'antibiothérapie chez des patients en sepsis aux urgences. Adapté de Cheng M et al Ann Intern Med. 2019;171:547-554

Enfin, le déterminant le plus important de la sensibilité des hémocultures est le volume de sangensemencé, avec un volume idéal estimé autour de 60 mL[30–33]. Cette recommandation a largement évolué au cours du temps passant de 10–20 mL dans les années 80–90 (à une époque où la recommandation était de remplir les flacons avec 5 mL de sang[34–36]) à 20–30 mL à la fin des années 90[37] pour atteindre les 40mL au milieu des années 2000[38]. On relèvera pour l'anecdote historique ce qu'écrivait Weinstein dans sa mise au point sur les hémocultures publiée en 1996 dans *"Clinical Infectious Diseases"* : *"Blood volumes of > 30 mL do not enhance the diagnostic yield and contribute to nosocomial anemia; as a practical matter, blood at these volumes may clot in the syringe, thereby making it impossible to inoculate the blood culture bottles"*. Globalement, on estime qu'un prélèvement d'hémoculture fait uniquement de deux flacons (généralement un flacon aérobie et un flacon anaérobie, chacun pouvant être rempli avec 10 mL de sang) permet l'identification de 70 à 90% des bactériémies, les 10 à 30% restant nécessitant des flacons additionnels[37–44]. Une approche basée directement sur le volume globalensemencé estime que pour chaque millilitre de sang supplémentaireensemencé dans un flacon d'hémoculture la probabilité de détecter une bactériémie augmente de 8 à 13% (augmentation relative)[31,33], **figure 2** [45].

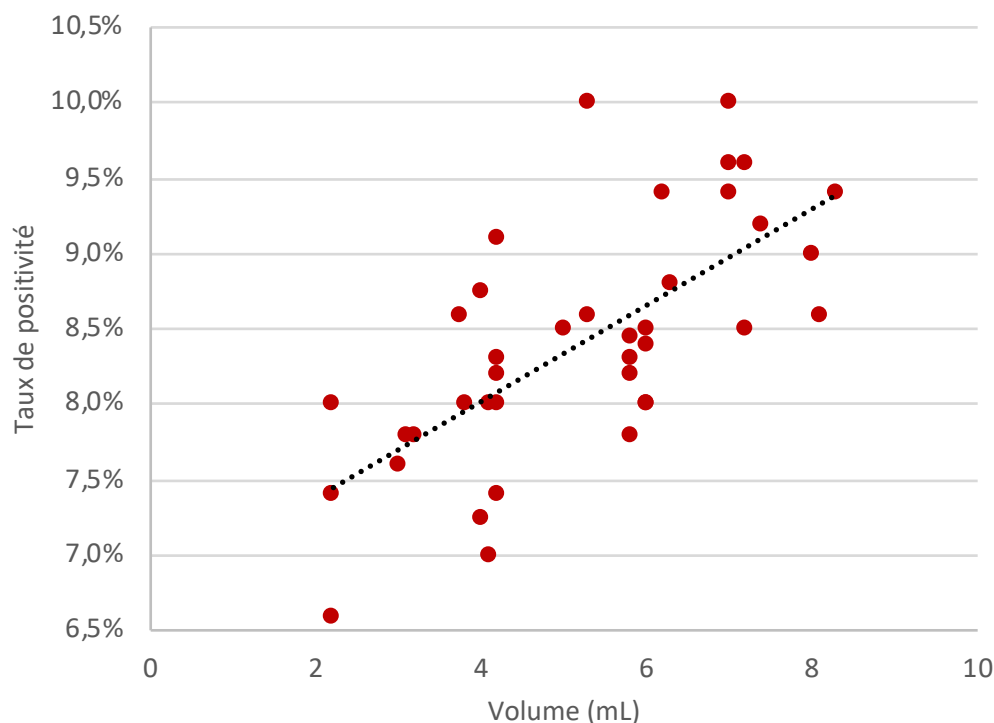


Figure 2 : Taux de positivité des hémocultures en fonction du volume de sang mis en culture. Adapté de Khare et al. Clin Infect Dis. 2020 Jan 2;70(2):262-268

On remarque donc que les flacons identifiant une bactériémie ont un taux de remplissage plus élevé (moyenne globale de 7,3 mL) de 70% en moyenne par rapport à des flacons stériles (moyenne globale de 4,2 mL) (données personnelles issues de l'étude HUNIREA[31] et présentés en **figure 3**).

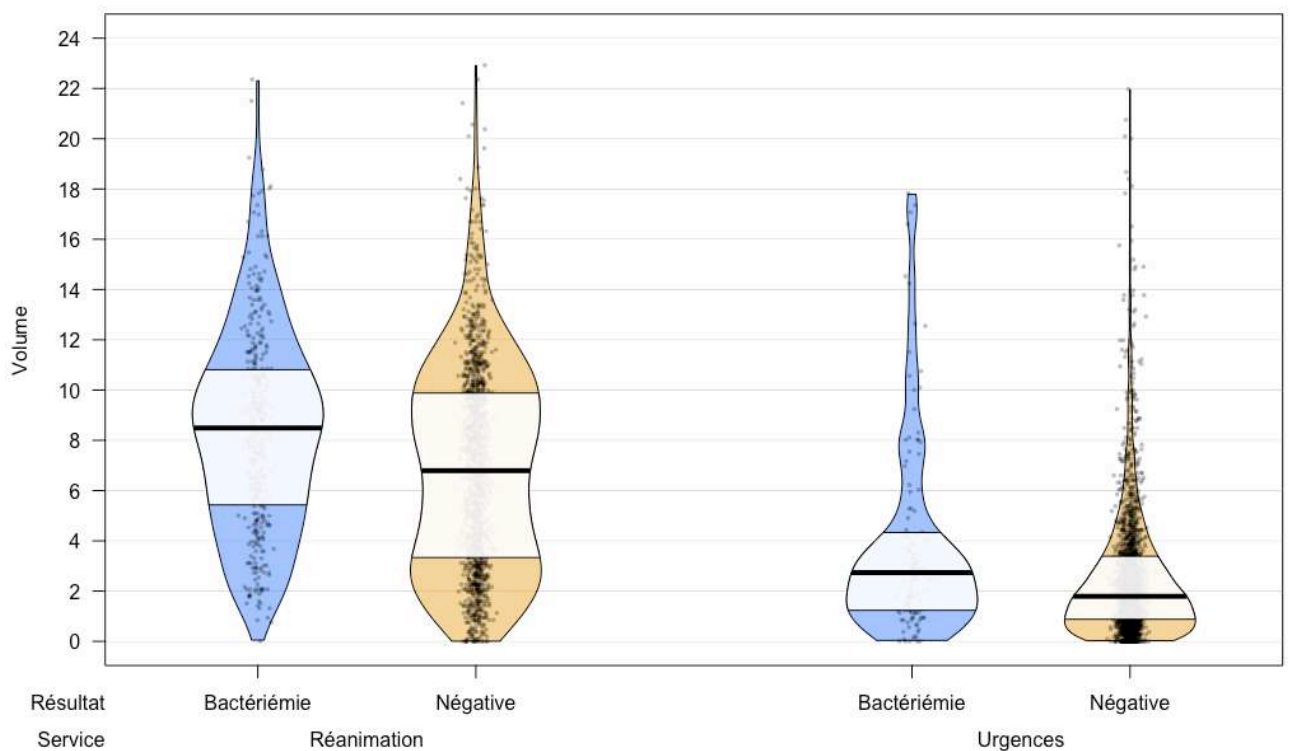


Figure 3 : Volumes des flacons d'hémocultures positifs (bactériémie) et négatifs. Comparaison des résultats entre un service avec des volumes conformes (Réanimation) et un service avec un sous-remplissage des flacons (Urgences). Données personnelles non publiées issues de la base de donnée de l'étude HUNIREA[31]

On peut malheureusement penser que de nombreuses études épidémiologiques ont été réalisées avec des conditions de prélèvement non optimisées ce qui aboutit à une sous-estimation systématique des incidences de bactériémies. Par exemple, une vaste étude menée dans 10 hôpitaux en Amérique du Nord montrait qu'en 2015 le volume moyen de sang mis en culture était de 2,3 mL par flacon[45]. Ces chiffres semblent cependant s'améliorer, une étude européenne portant sur 70 laboratoires estimait le volume moyen des flacons d'hémoculture à 8.1 ± 2.2 mL en 2019 [46].

b. Incidences estimées

L'incidence globale des bactériémies (nosocomiales et communautaires) est estimée entre 113 et 204 pour 100.000 personnes/an dans les pays à haut niveau de ressources[2]. Elle varie très largement selon l'âge, les comorbidités, les antécédents du patients, ses conditions de vie, la source de l'infection de la gravité du malade[6,47,48]. Les résultats de l'étude de Laupland et al. sur des bactériémies communautaires au Canada rapporte les différences d'incidence selon l'âge des patients[48] et sont présentés en **figure 4**.

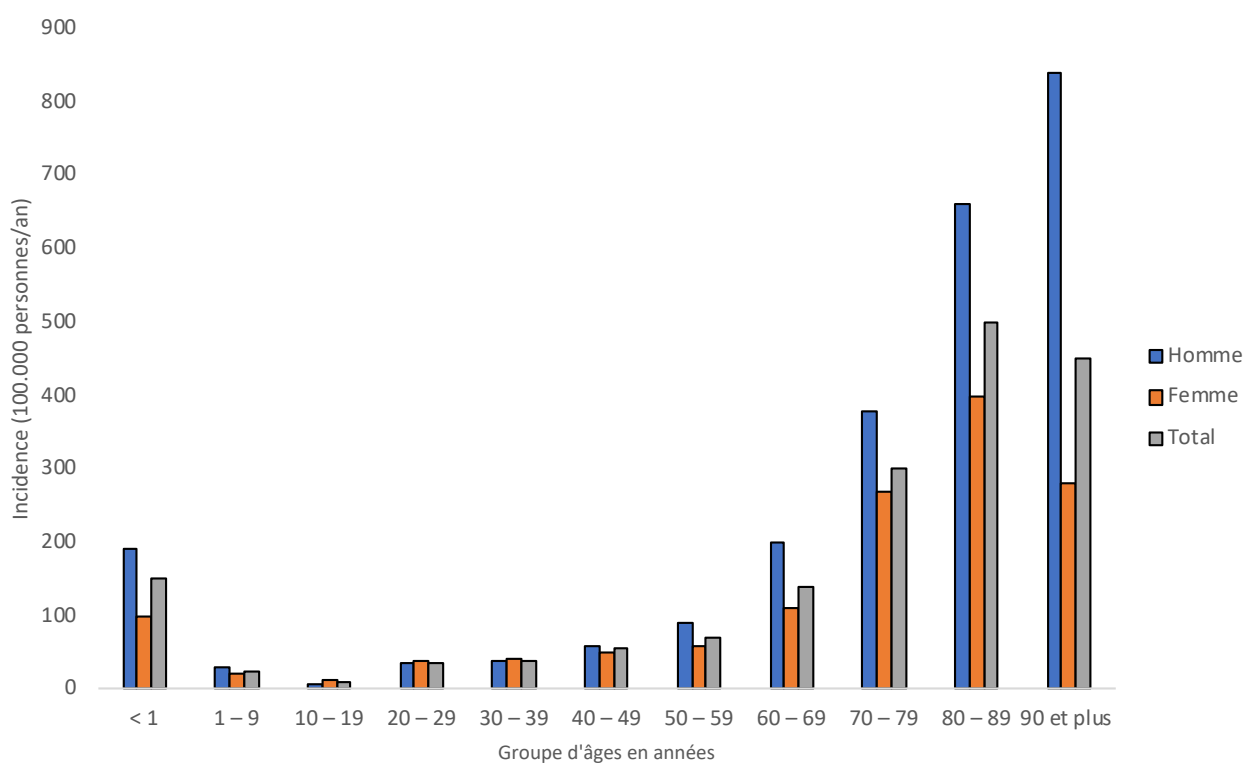


Figure 4 : Incidence comparative des bactériémies communautaires en fonction de l'âge des patients au Canada. Adapté de Laupland et al. *Epidemiol. Infect.* (2013), 141, 174–180[48]

Aux États-Unis, il a été estimé qu'en 2010, 582.000 épisodes de bactériémies étaient survenus, correspondant à une incidence de 189/100.000 personnes/an[2,8]. Entre 19 et 28% de ces bactériémies seraient nosocomiales[8,9]. En Europe, les données de surveillance du réseau EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System, renommé EARS-Net en 2010) rapporte une augmentation de 47% de l'incidence des bactériémies (de 0,58 à 0,90 pour 1000 patients/jours) entre 2002 et 2008[49] ; ces résultats sont présentés en figure 5.

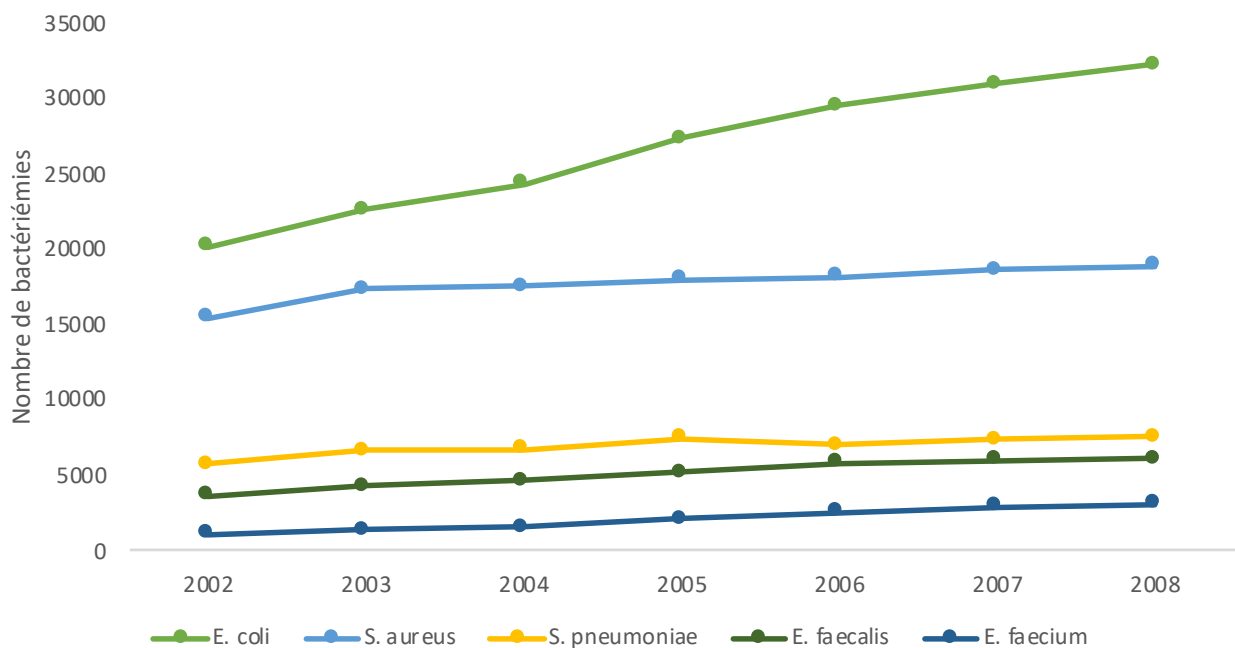


Figure 5 : Évolution du nombre de bactériémies pour les 5 principaux pathogènes identifiés dans les laboratoires du réseau EARSS entre 2002 et 2008 (données issues des laboratoires rapportant des données complètes sur la période). Adapté de Kraker et al. Clin Microbiol Infect 2013; 19: 860–868

Cette augmentation d'incidence est également retrouvée dans plusieurs autres études dans des pays développés. Au Danemark, entre 1992 et 2006, une augmentation de 46% de l'incidence des bactériémies a été relevée (passant de 114 à 166 épisodes pour 100,000 personnes/an)[50]. Une augmentation plus rapide des bactériémies associées aux soins était notée en comparaison des bactériémies communautaires et nosocomiales. On peut questionner la part d'amélioration du diagnostic des bactériémies dans ces augmentations.

L'épidémiologie des bactériémies dans les pays en développement est complètement différente avec une population plus jeune et une sur-représentation de la typhoïde et des autres salmonelloses. Des études en Afrique et en Inde ont pu rapporter des incidences supérieures à 300/100.000 personnes/an pour la typhoïde par exemple. D'autres pays au contraire ont rapporté des chiffres d'incidence parfois très faibles dans des pays à faible ressource (4,5/100.000 personnes/an en Asie pour des bactériémies communautaires) faisant bien sûr discuter les indications de prélèvement et la qualité de l'identification de ces bactériémies[47].

c. Épidémiologie microbiologique

La répartition des bactéries responsables des bactériémies dépend de l'âge du patient, de ses comorbidités, du niveau de développement économique du pays concerné et du caractère communautaire, associé aux soins ou nosocomial de cette bactériémie[51]. Dans les pays à haut niveau de ressource, les trois principaux germes impliqués sont généralement *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* et *Streptococcus spp.* Les données de l'étude de Sogaard et al. portant sur plus de 14.000 bactériémies au Danemark entre 1992 et 2006 permettent d'apprécier la différence de répartition des espèces en fonction du caractère communautaire, nosocomial ou associée aux soins et présenté en figure 6 [50].

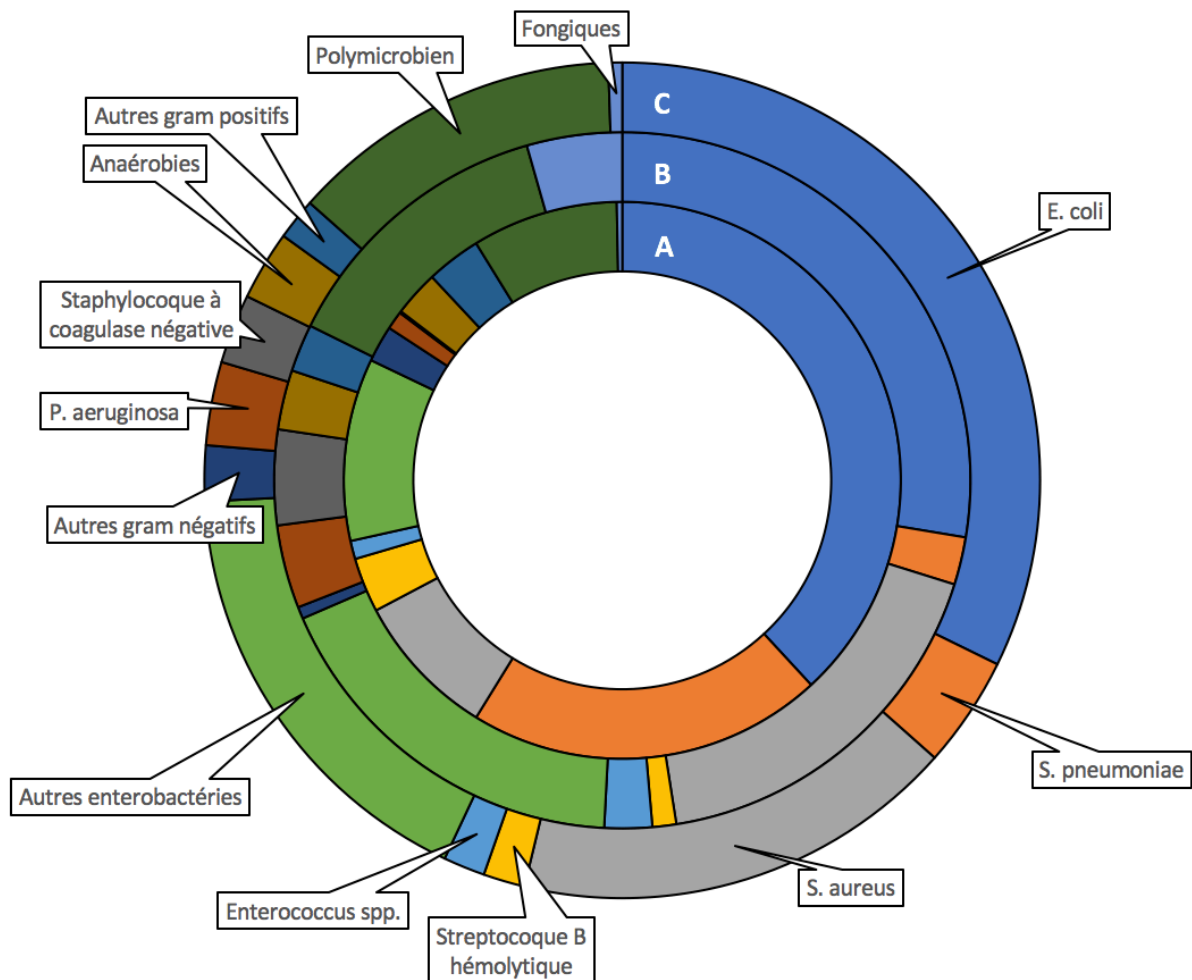


Figure 6 : Répartition des espèces microbiennes isolées d'hémocultures positives en fonction de leur caractère communautaire (A), nosocomial (B) ou associé aux soins (C). Adapté de Sogaard et al CID 2011 Jan 1;52(1):61-9.

A l'échelle internationale, les données de surveillance du réseau SENTRY (en place depuis 1997 et intégrant les données de surveillance de laboratoires Européens, d'Amérique du Nord, d'Amérique latine et d'Asie) permettent d'apprécier les grandes tendances évolutives[52]. Dans ce réseau de surveillance, *S. aureus* était le premier agent responsable de bactériémie avant 2005 mais ce sont les souches d'*E. coli* qui sont maintenant les plus représentées. En France, d'après le rapport 2023 de la mission Spares (surveillance de la consommation des antibiotiques et des résistances bactériennes en établissement de santé) sur les données de 2021, *E. coli* était la première bactérie (33,1%) isolée dans les hémocultures au sein des établissements de santé (sans distinction entre le caractère communautaire ou nosocomial) devant *S. aureus* (20,1%), *K. pneumoniae* (9%) et *E. faecalis* (8,2%) [53]. Si l'on regarde les données de la base Bacthub (environ 30.000 épisodes de bactériémies chez des patients hospitalisés dans un des 14 hôpitaux de l'APHP entre 2016 et 2019) on retrouve des données superposables avec *E. coli*, *S. aureus* et *K. pneumoniae* pour les trois premiers agents de bactériémies, qu'il s'agisse d'épisodes communautaires ou nosocomiaux[11].

Les bactériémies à *E. coli* sont majoritairement d'origine urinaire (> 50%) avec une incidence globale dans les pays développés autour de 48/100.000 personnes/an (IC 95%: 40.2–57.2)[54]. Cette incidence augmente nettement avec l'âge passant de 110 à 319 épisodes /100.000 personnes/an pour des patients de 60–69 ans et de 80 ans et plus respectivement[54]. Elles sont également plus fréquentes chez les femmes avant 60 ans et le sex-ratio s'équilibre après 60 ans. La proportion de souches d'*E. coli* au sein des bactériémies est également plus importante dans les épisodes communautaires et associés au soin en comparaison avec les épisodes nosocomiaux (33%, 31,5% et 18,1% respectivement)[54]. Si l'incidence globale des bactériémies augmente régulièrement, celles à *E. coli* semblent avoir une croissance encore plus marquée comme relevé par les données Européennes de l'EARSS (figure 5) [49] ou du réseau international SENTRY[52]. L'émergence croissante de la résistance des entérobactéries et d'*E. coli* aux céphalosporines de troisième génération est devenu par ailleurs un enjeu majeur de l'antibiorésistance. Si l'incidence des bactériémies à *E. coli* C3GR avoisine actuellement les 10,4/100.000 personnes/an en Europe, on note de très grandes disparités selon les pays allant de 4,5 pour les Pays-Bas à 23,2/100.000 personnes/an pour l'Italie[55]. En France, les données 2021 issues de la mission Spares montrent que 9,4% des bactériémies à *E. coli* en établissement de santé sont résistantes aux C3G (77% par production d'une

BLSE)[53]. L'évolution en France est cependant peut être rassurante, une baisse des souches d'*E. coli* C3GR (isolats urinaires) étant constatée en soins de ville entre 2017 et 2021, passant de 3,4% à 3,2% (différence statistiquement significative)[56].

Si les bactériémies à *S. aureus* semblent avoir légèrement moins augmenté que celles à *E. coli*, leur évolution est estimée à +57% en Europe entre 2005 et 2018 soit une augmentation de +3,5% par an[57]. Sur cette même période, on constate une baisse constante de la proportion des souches de SARM passant de 30 à 15% d'après les données de l'EARS-Net[57] et présentées dans la figure 7. Seule la tranche d'âge des patients de 80 ans et plus a vu son nombre de bactériémie à SARM constant au cours du temps (le nombre de bactériémies à SASM augmentant cependant, la proportion de SARM a tout de même diminué). De grande différence sont cependant notée à l'échelle Européenne, l'incidence estimée des bactériémies à SARM allant de 0,4 (Pays-Bas) à 13,7 (Roumanie)/100.000 personnes/an sur les données les plus récentes[55]. En France dans les établissements de santé en 2021, 11,4% des souches responsables de bactériémies à *S. aureus* étaient résistantes à la méticilline en 2021 (mission SPARES)[53].

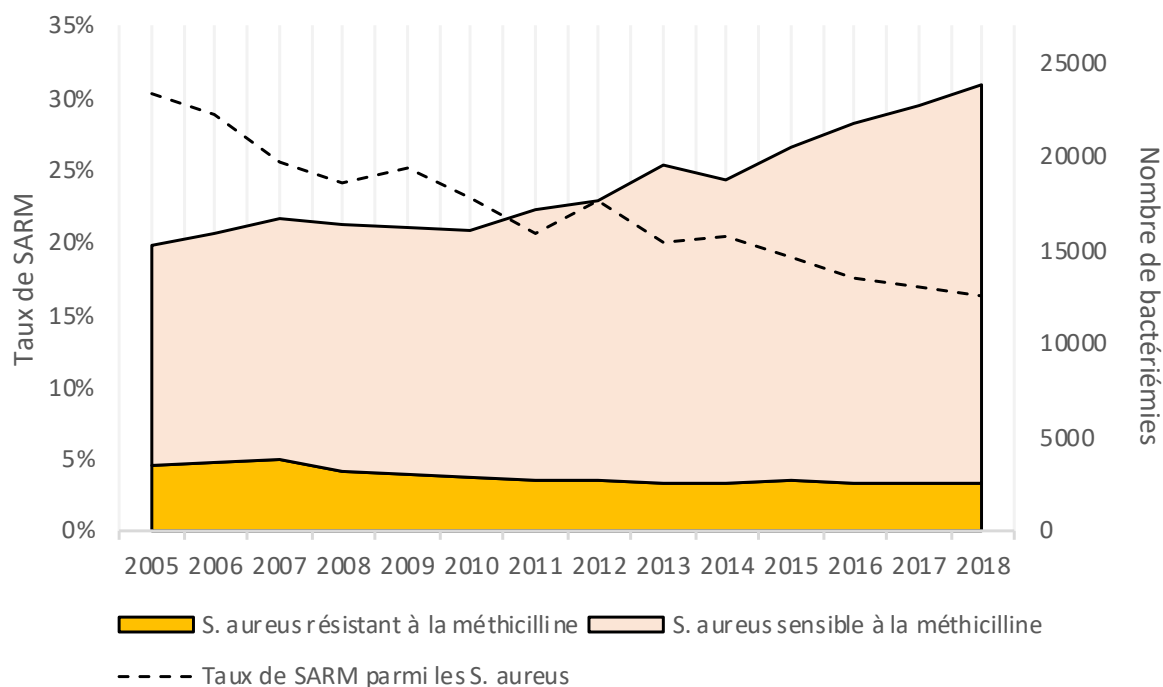


Figure 7 : Évolution des bactériémies à *S. aureus* et de la proportion de SARM en Europe Adapté des données du réseau de surveillance de l'EARS-Net entre 2005 et 2018[57]

On notera donc globalement que la résistance chez les bactéries à Gram positif diminue (résistance à la méthicilline chez *S. aureus*) ou se stabilise (résistance à la vancomycine chez les entérocoques) alors que la proportion des souches multi-résistantes aux antibiotiques parmi les entérobactéries augmente constamment[52]. Cette résistance croissante des bactéries à Gram négatif isolés de bactériémies est l'un des enjeux majeurs des années à venir[52].

En France, si l'on compare l'évolution des densités d'incidence dans les établissements de santé de SARM et des entérobactéries productrices de BLSE (EBLSE) (tout prélèvement confondus) entre 2002 et 2021, on note toujours cette diminution pour le SARM et une stabilisation pour les EBLSE, **figure 8**. L'objectif pour la France pour l'horizon 2025 a été fixé pour la proportion de SARM chez *S. aureus* isolés d'hémocultures en établissements de santé à <10% (stratégie nationale 2022-2025 de prévention des infections et de l'antibiorésistance en Santé humaine).

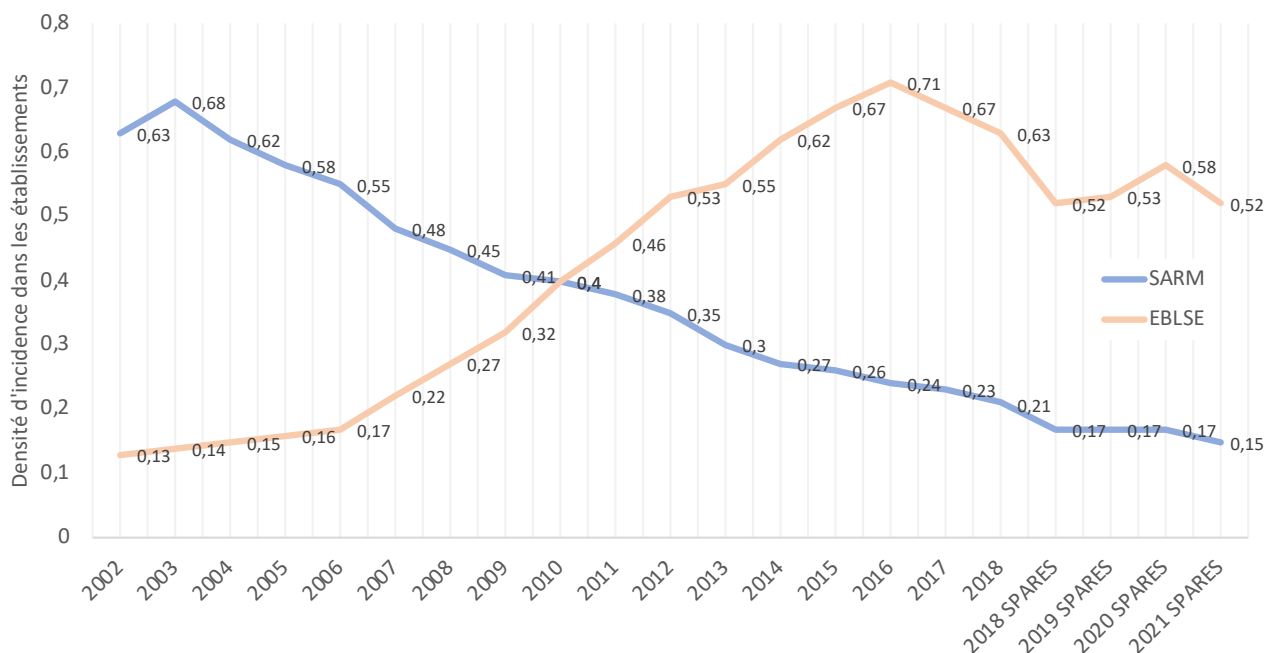


Figure 8 : Évolution des densités d'incidence (nombre de souches pour 1000 jours d'hospitalisations) des SARM et EBLSE, entre 2002 et 2021, dans l'ensemble des établissements de santé (méthodologie BMR-Raisin jusqu'en 2018, puis SPARES). Adapté du rapport SPARES 2023[53]

B. Conséquence clinique des bactériémies

L'identification d'une bactériémie est généralement un élément déterminant dans la prise en charge d'un patient ayant une infection confirmée ou suspectée. Toute hémoculture identifiant une bactérie (hors contaminant) va permettre au clinicien de mieux identifier la source de l'infection (identification de l'espèce bactérienne en cause et ses portes d'entrées habituelles) et d'adapter l'antibiothérapie en l'initiant ou en modifiant son spectre. L'identification de la source de l'infection permettra son éventuelle prise en charge chirurgicale (pyélonéphrite obstructive, abcès profond, infection de matériel etc.) l'identification de l'espèce responsable (épidémiologie de la résistance pour cette espèce bactérienne) ainsi que l'antibiogramme (antibiogramme définitif) permettront le choix d'une antibiothérapie optimale. On retrouve là les deux piliers de la prise en charge d'une infection bactérienne dont la rapidité de traitement conditionne directement le pronostic du patient[58]. Dans le cas des bactériémies, on estime qu'au-delà de 6h, une antibiothérapie inadaptée est associée à un sur-risque de mortalité[58]. Pour certaines infections, le diagnostic microbiologique reposera uniquement sur le résultat des hémocultures comme dans les endocardites (50% n'auront pas de chirurgie[59]), les spondylodiscites (60% auront une bactériémie permettant de sursoir à la biopsie[60]) ou encore dans les bactériémies dites primaires i.e. sans porte d'entrée identifiée (environ 15 à 20% des bactériémies[16,61]. La survenue d'une bactériémie au cours du séjour (nosocomiale) va par ailleurs être responsable d'une augmentation de la mortalité[62] et de la durée de séjour[14] des patients.

Il s'agit cependant d'un évènement peu fréquent puisqu'on estime que seuls 6 à 14% des patients ayant un prélèvement d'hémoculture aux urgences auront une bactériémie identifiée[63–66]. Par ailleurs, le diagnostic de bactériémie est complexifié par l'existence de faux positifs des hémocultures, les contaminants ou souillure (2 à 7%[31,63,65,67] des hémocultures mais 12 à 45%[31,40,64,68,69] des hémocultures positives). Ces contaminants sont responsable de prescriptions inutiles d'antibiotiques, d'hospitalisations prolongées, d'inconfort pour le patient et d'une augmentation de la charge de travail et donc d'une augmentation globale des couts des séjours[17,70–73].

Actuellement, il n'y a pas de recommandation couvrant l'ensemble des situations permettant de classer d'un côté les patients qui bénéficieraient d'hémocultures et ceux pour lesquels il le prélèvement serait inutile.

Si l'on regarde uniquement les patients en sepsis ou choc septique, le taux de bactériémie est globalement très élevé, atteignant 30–55%[74,75], et ce quel que soit le site de l'infection, **figure 9** [76]. L'étude de Komori et al. réalisée à partir de la cohorte Japonaise FORECAST incluant des patients en sepsis sévère ou en choc septique dans 59 centres de réanimations (Focused Outcomes Research in Emergency Care in Acute Respiratory Distress Syndrome, Sepsis and Trauma) montre des données semblables, **figure 10** [75]. Aucune de ces deux études ne relevait le volume de sang véritablement ensemencé (recommandation de 10mL par flacon dans l'étude de Nejtek et al.) et seule l'étude de Nejtek et al. relevait l'exposition à une antibiothérapie préalable ce qui pourrait expliquer les différences observées.

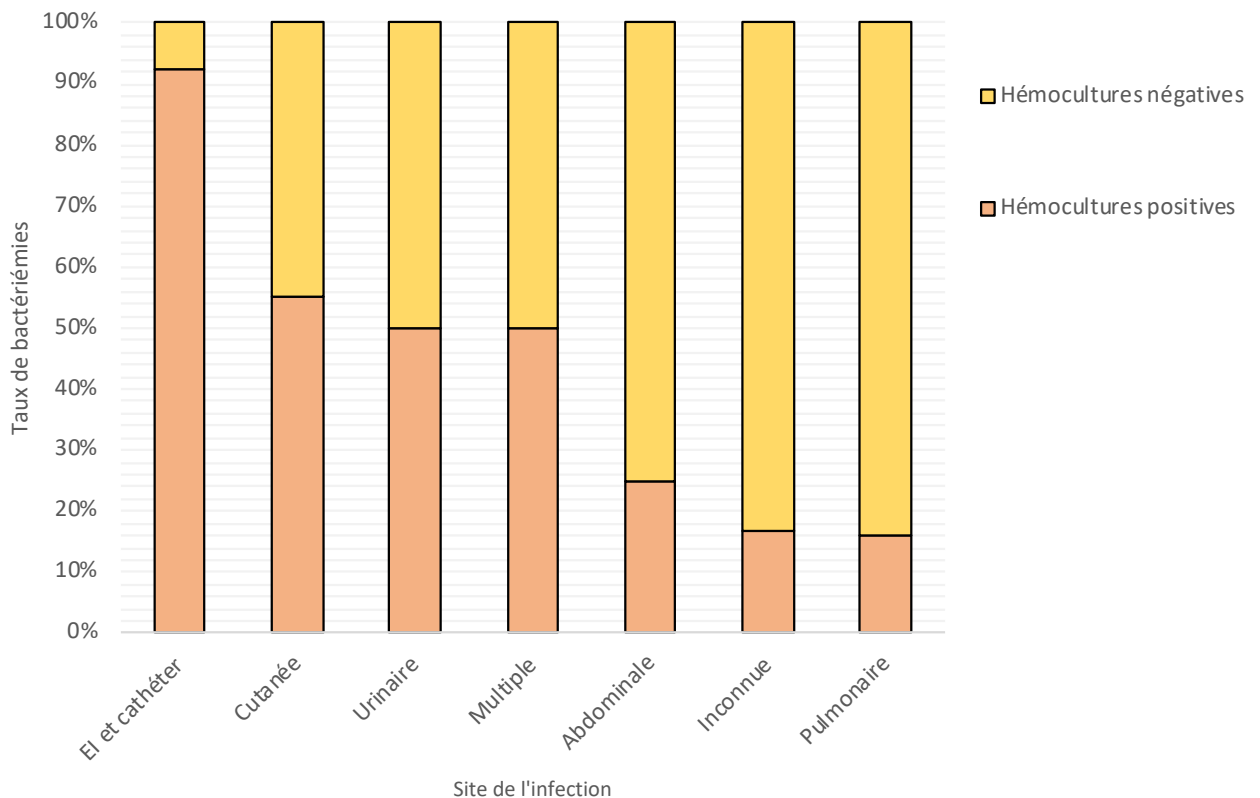


Figure 9 : Proportion de bactériémies selon le site de l'infection chez des patients en sepsis ou choc septique (63%). Adapté de Nejtek et al. *Microorganisms* 2023, 11, 2357

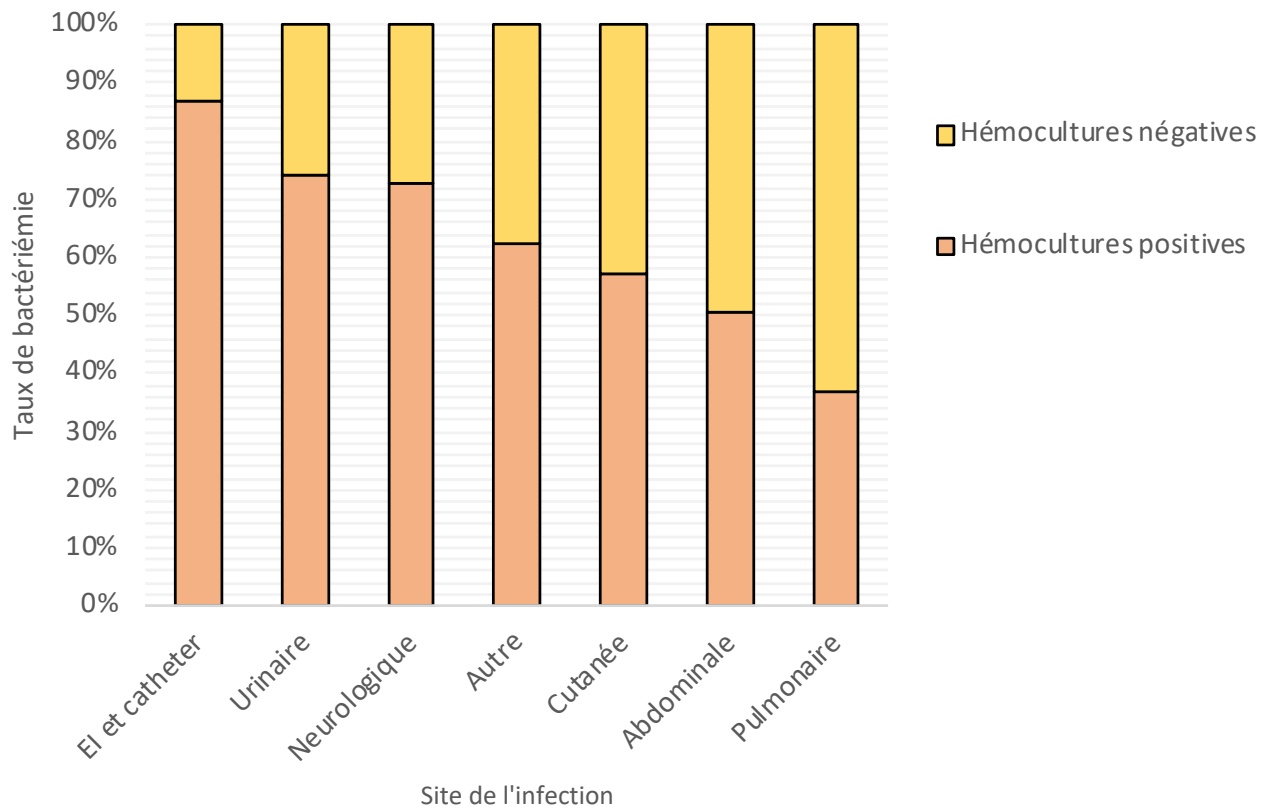


Figure 10 : Proportion de bactériémies selon le site de l'infection chez des patients en sepsis sévère ou choc septique (37%). Adapté des données de la cohorte FORECAST, Komori et al. Sci Rep. 2020 Feb 19;10(1):2983

Le sepsis et le choc septique (et les infections pour lesquelles seules les hémocultures permettent le diagnostic microbiologique) semblent être des indications consensuelles mais les nombreuses autres situations d'infection suspectée ou avérée manquent de recommandations. Aux urgences, alors que 5 à 15% des patients présentent une fièvre[77–79], seuls la moitié auront un diagnostic final d'infection[79]. Parmi ces infections, le taux de bactériémie est très variable et pourrait faire catégoriser les patients en cinq groupes vis à vis du risque de bactériémie (très faible, faible, modéré, élevé, très élevé)[80]. Les principales données de la littérature sont regroupées dans le **tableau 1** [80,81]. Cette catégorisation ne

reflète cependant pas le risque à l'échelle individuelle. Le taux de bactériémie pour des pyélonéphrites non compliquées peut par exemple varier de 5,7 à 56,4% selon la présentation clinique du patient et ses paramètres biologiques[82].

Tableau 1 : Proportion de bactériémies selon différentes situations cliniques et sources d'infection.						
Situation clinique	Inférieur à 5%	Inférieur à 10%	Entre 10 et 20%	Entre 20 et 50%	Supérieur à 50%	Référence
Fièvre isolée au cours d'une hospitalisation (2%)	[]					[83]
Hémocultures en ambulatoire (2,4%) ou aux urgences mais soins ambulatoires (1,8–3%)	[—]					[84–86]
Dermohypodermite communautaire (2%) ou hospitalisée (9,4%)	[—————]					[87,88]
Pneumonie communautaire (4,5–7%) ou avec sepsis (14%)	[—————]					[34,89–91]
Neutropénie fébrile aux urgences (7–12%)	[—————]					[92–94]
Hospitalisation pour fièvre d'origine communautaire en service de médecine (13%)	[]					[95]
Suspicion de sepsis ¹ (18%)	[]					[96]
Fièvre en cours d'hospitalisation pour chimiothérapie intensive en hématologie (18–23%)	[—]					[97,98]
Pyélonéphrite non compliquée (19–25,2%), aux urgences ou hospitalisées (23–31%)	[—————]					[99–104]
Sepsis et choc septique (30–55%)	[—————]					[75,76,105,106]
Angiocholite (34%–57%) et abcès hépatique (25,2%–52,1%)	[—————]					[107–111]
Arthrite septique (36–54%)	[—]					[92,112–114]
Méningite bactérienne communautaire (53%) ou en réanimation (80%)	[—]					[115,116]
Spondylodiscite (68–78%)	[—]					[117,118]
Endocardite (73–85%)	[—]					[119]
¹ Un sepsis était suspecté sur l'association de ≥2 marqueurs de SRIS et d'une dysfonction d'organe dans les 24 premières heures d'hospitalisation. [—] : bornes maximales des proportions de bactériémies						

On voit bien là la difficulté d'émettre des recommandations quand il existe de telles variations à l'échelle individuelle. La rationalisation des hémocultures est cependant indispensable pour limiter le risque de contaminants, l'inconfort des prélèvements itératifs pour le patient, la charge de travail supplémentaire pour les préleveurs et les coûts associés. De nombreux score ont donc essayé d'estimer la probabilité individuelle de bactériémie. Certains ont été élaborés pour une infection définie comme une pyélonéphrite d'autres pour une situation générale comme l'évaluation d'un patient fébrile aux urgences. Des algorithmes basés sur l'état clinique du patient (sepsis/choc septique versus non grave) et la source suspectée de l'infection ont été proposés **figure 11** [80]. Leur implémentation en vie réelle est malheureusement limitée par la nécessité de connaître la probabilité pré-test de bactériémie selon les sites infectieux et ne prend pas en compte des éléments cliniques ou biologiques prédictifs individuels de bactériémie (frissons, vomissements etc.).

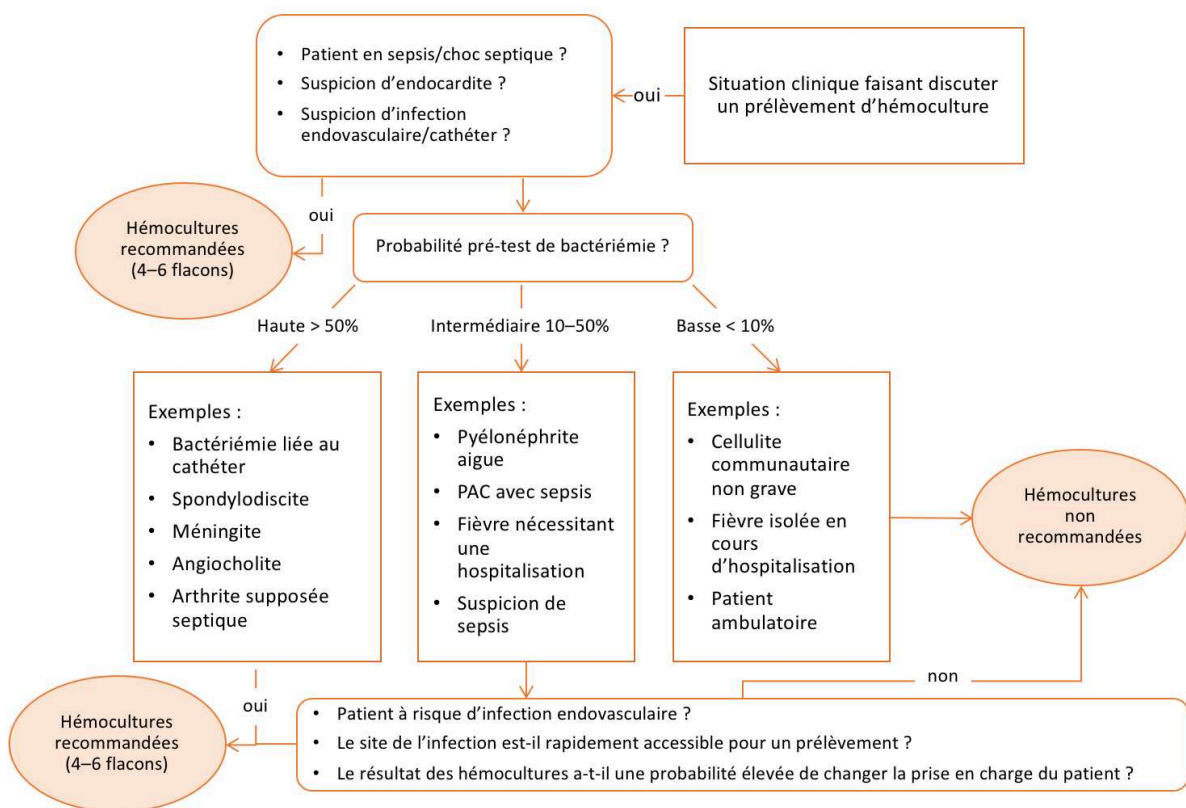


Figure 11 : Proposition d'algorithme pour le prélèvement d'hémoculture basé sur l'état clinique du patient et la probabilité de bactériémie selon la situation clinique. Adapté de Fabre V. et al. Clin Infect Dis. 2020 Aug 22;71(5):1339-1347

C. La prédiction des bactériémies : les patients à très faible risque

Les modèles de prédiction d'évènements cliniques connaissent un essor exponentiel en médecine. Depuis la mise au point des premiers modèles de prédiction de bactériémies remontent dans les années 1980[120,121], plusieurs dizaines de modèles ont été publiés. L'enjeu de ces modèles a généralement été d'identifier les patients à très faible risque. L'intérêt d'identifier les patients à très faible risque de bactériémie est évident: réduction des coûts directs des hémocultures, un prélèvement veineux en moins pour le patient, absence de risque de faux positif (contaminants) avec toutes les conséquences qui en découlent. On notera cependant que le risque "acceptable" de bactériémie manquée (i.e patients à très faible risque) n'est pas clairement défini et des chiffres entre 2,5 et 5%[66,122,123] ont été proposés. Ces chiffres sont bien sûr discutables compte tenu des conséquences potentielles de bactériémies qui n'auraient pas été identifiées[124]. Quand on étudie individuellement les patients estimés à faible ou très faible risque de bactériémie par les modèles de prédiction[66,125] ou par le jugement des cliniciens (bactériémies occultes correspondant à des bactériémies identifiées après la sortie des urgences des patients sortis)[124], on observe qu'il s'agit parfois de bactériémies tout à fait significatives incluant des *S. aureus*, des *E. coli* ou d'autres pathogènes classiques pour lesquels, parfois, seule l'hémoculture était positive. La perte de chance potentielle qu'aurait impliqué le non-prélèvement d'hémoculture est cependant difficile à apprécier dans ces études et justifierait une étude contrôlée randomisée. Ces bactériémies non suspectées concernent notamment des patients immunodéprimés (34% dans l'étude de Andry et al.[124]) ou avec un cancer (36% dans l'étude de Casado et al.[126]) ce qui devrait faire exclure ce type de patients d'une stratégie de rationalisation des hémocultures.

Certains modèles ont été développés pour des situations très spécifiques comme les pneumonies communautaires[34,89] ou les dermohypodermes[88], la plupart des autres modèles ont été développés chez des patients fébriles aux urgences ou hospitalisés sans restriction sur l'origine de l'infection[125,127–129]. Les différents modèles de prédiction ainsi que leurs performances sont présentés dans le **tableau 2**.

Tableau 2 : Performances diagnostiques des différents modèles de prédiction de bactériémie (hors site infectieux spécifique) et seuils de catégorisation des patients à faible et haut risque.

Etude	Patients	bactériémie/ patient (%)	AUC (cohorte de validation)	Seuil déterminé de la catégorie "faible risque"	Seuil de la catégorie "haut risque" et nombre de patients (%)
Bates et al.[130]	Sepsis (def. de 1993), 8 centres médecine ou réanimation	283/881 (32%)	0,69	Faible risque = 14,5% Nombre de patient classés à faible risque = 194/881 (22% de la cohorte)	Haut risque = 60,6% Nombre de patients classés à haut risque =90/881 soit 10% de la cohorte
Leibovici et al.[35]	Hospitalisation et fièvre < 2 sem. Médecine	52/244 (21.3%)		Faible risque = 5% Patients classés faible risque = 146/244 60% de la cohorte	Haut risque = 83% Patients classés haut risque = 6/244 2% de la cohorte
Mozes et al.[131]	Tout patient hospitalisé hors immunodéprimé	58/540 (10.7%)		Faible risque = 5% Patients classés faible risque = 240/540 51% de la cohorte	Haut risque = 38% Patients classés haut risque = 62/540 11% de la cohorte
Shapiro et al.[127]	Urgences	204/2466 (8.3%)	0,8	Faible risque = 0,6% Patients classés faible risque = 659/2466 27% de la cohorte	Haut risque = 26% Patients classés haut risque = 414/2466 17% de la cohorte
Takehima et al.[132]	Urgences	241/1515 (15.9%)	0,8	Faible risque = 1,8% Patients classés faible risque = 222/1332 17% de la cohorte	Haut risque = 51,3% Patients classés haut risques = 129/1332 10% de la cohorte
Julián-Jiménez et al.[133]	Urgences	627/3129 (20%)	0,92	Faible risque = 1,8% Patients classés faible risque = 1476/2770 53% de la cohorte	Haut risque = 19,1% Patients classés haut risque = 1102/2770 40% de la cohorte
Pehlivan et al. [66]	Urgences	266/2580 (10,3%)	0,76	Faible risque = 2,5% Patients classés faible risque = 58/648 9% de la cohorte	Haut risque non défini
Choi et al.[122]	Urgences	1670/15362 (10,9%)	0,74	Faible risque = 5%	Haut risque non défini
Tudela et al.[134]	Urgences	53/412 (12,8%)	0,74	Faible risque = 5% Patients classés faible risque = 188/275 68% de la cohorte	Haut risque = 27% Patients classés haut risque = 87/275 32% de la cohorte
Jin et al.[135]	Médecine	1328/19303 (6,9%)	0,70	Faible risque = 6,4% Patients classés à faible risque = 67,5% de la cohorte	Haut risque = 9,7% Patients classés haut risque = 13,2% de la cohorte
Jaimés et al [136]	Médecine	89/500 (17,8%)	0,72	Non défini	Non défini

Les performances de ces modèles sont globalement correctes et permettent d'identifier des patients à faible ou très faible risque de bactériémie d'une part et ceux à haut risque de bactériémie (> 30 ou 50%) d'autre part. Les seuils qualifiant un patient à haut risque restent probablement à définir selon l'éventuelle modification de prise en charge qui en découlerait. La robustesse de ces modèles est par ailleurs plutôt modérée, leurs performances étant variables selon la cohorte utilisée. En 2023, Rodic et al.[137] a comparé les performances de 10 de ces modèles sur une cohorte de patients ayant des hémocultures aux urgences ou dans les 48 premières heures de leur hospitalisation. Sept de ces modèles n'étaient applicables qu'à <15% de leurs patients à cause des critères d'inclusion des études princeps et des données disponibles dans leur cohorte. La probabilité estimée de bactériémie différait de 68% (IC95%: 29–114%) entre la cohorte étudiée et le risque estimé par le modèle. Ces différences de performances entre les cohortes d'application et de dérivation des modèles s'expliquent probablement par une mauvaise classification d'un certain nombre de patients. Certains patients ont été classés à tort comme n'ayant pas de bactériémie (patient avec une antibiothérapie préalable non exclus, patient avec prélèvement non optimal d'hémoculture inclus), d'autres ont été classés comme ayant une bactériémie alors qu'il s'agit d'un contaminant (classification des contaminants sur le seul critère microbiologique dans plusieurs études). Si l'on sait maintenant que le principal déterminant de la performance des hémocultures est le volume total de sang mis en culture (et ce en l'absence d'antibiothérapie préalable), on note de grandes disparités dans la qualité du prélèvement dans ces études. Le **tableau 3** reprend les critères de qualité de classification des bactériémies des modèles comparés par Rodic ainsi que les études de prédictions de bactériémies publiées depuis.

Tableau 3 : Critères de qualité de classification des patients dans les études de prédiction de bactériémie. Antibiothérapie préalable, volume de sang ensemençé, nombre de flacons prélevés, critère de classification des contaminants.

Étude	Année de recrutement	Volume de sang/Nombre de flacons	Hc solitaires ¹	Antibiothérapie préalable	Classification des contaminants	Origine des patients	Critères d'inclusion
Bates et al.[130]	1993–1994	Non publié	Non recueilli	26% des patients	Non recueilli	8 centres, secteur médical ou réanimation. Etats-Unis	Prospective. Sepsis (définition de 1993)
Falguera et al.[90]	1996–2005	Recommandation de 5 mL par flacon (2 flacons puis 2 autres 30 min plus tard), pas de mesure réelle	Non recueilli	25% des patients	Définition microbiologique	2 centres, secteur médical ou réanimation. Espagne	Rétrospective. Pneumonie communautaire hospitalisée
Kim et al.[99]	2006–2009	Recommandation de 5 mL par flacon (2 flacons puis 2 autres 30 min plus tard), pas de mesure réelle	Non recueilli	15% des patients	Définition microbiologique	Urgences. Séoul.	Prospective. Pyélonéphrite aigue non compliquée de la femme
Lee et al.[89]	2008–2013	Recommandation de 5 mL par flacon (2 flacons puis 2 autres flacons), pas de mesure réelle	Non recueilli	Non disponible	Définition microbiologique	Urgences. Séoul.	Prospective. Pneumonie communautaire hospitalisée
Leibovici et al.[35]	1986	Recommandation de 5 mL par flacon. Médiane de 3 paires par épisodes	Non recueilli	Non disponible	Non connu	Service de médecine	Hospitalisé avec Hc. Fièvre < 2 semaines
Metersky et al.[34]	1998–1999	Recommandation d'une paire (et non analyse des paires supplémentaires)	Non recueilli	40% des patients	Définition microbiologique	Codages de pneumonies ou sepsis et pneumonie	Rétrospective. Pneumonie communautaire hospitalisée
Mozes et al.[131]	1990–1991	Hc/patient 1,1 ± 0,5	Non recueilli	Recueilli mais non rapporté	Définition microbiologique?	Tout adulte hospitalisé hors immunodéprimé. Israël.	Rétrospective. Hémoculture reçues par le laboratoire
Shapiro et al.[127]	2000–2001	Non recueilli	Non recueilli	Recueilli mais non rapporté	Analyse des dossiers	Urgences adultes. Etats-Unis	Prospective. Hc aux urgences ou dans les 3h de l'hospitalisation
Takehima et al.[132]	2011–2012	Chiffres nationaux de l'époque : 67% des patients ont plusieurs paires d'Hc	Non recueilli	Non recueilli	Analyse des dossiers	Urgences, 4 centres, Japon	Rétrospective. Hc aux urgences
Tudela et al.[134]	2009	Non recueilli	Non recueilli	Non recueilli	Définition microbiologique	Urgences, 1 centre, Espagne	Prospective, Hc aux urgences

Julián-Jiménez et al.[133]	2019–2020	2 Hc/patient pour inclusion. Pas de données présentées. Volume non recueilli	Théoriquement nul.	15%	Définition microbiologique ?	Urgences, 71 centres Espagnols	Prospective. 2 paires d'Hc aux urgences
Pehlivan et al.[66]	2017–2019	Nombre d'Hc/patient : 1.32±0.52 Volume non recueilli	Non publié ² : 70%	15,6% des patients	Analyse des dossiers	2 centres Européens	Rétrospective. Hc aux urgences
Choi et al.[122]	2016–2017	2 Hc/patient pour inclusion. Pas de données présentées. Volume non recueilli mais recommandation de 10 mL par Hc (5 mL par flacon ?)	Théoriquement nul.	Non recueilli	Définition microbiologique	Urgences, 1 centre à Séoul	Rétrospective. 2 paires Hc aux urgences
Jin et al.[135]	2008–2011	Non recueilli	Non recueilli	36% des patients	Définition microbiologique	1 centre Corée	Rétrospective sur base de donnée hospitalière.
Jaimes et al.[136]	2001–2002	2 Hc/patient pour inclusion. Pas de données présentées. Volume non recueilli	Non recueilli	51% des patients ?	Revue des dossiers	1 centre Colombie	Prospective, Hopital à Medellin, Colombie
¹ : Une hémoculture solitaire est définie par un prélèvement se limitant à deux flacons pour un épisode de suspicion de bactériémie ² : Données personnelles							

Un autre écueil est celui de la pondération des coefficients de régression (risque relatif associé à chaque variable prédictive de bactériémie) utilisés pour créer une règle de décision clinique. Shapiro a par exemple attribué 3 points pour une température > 39,4°C ou pour une suspicion d'endocardite alors que leurs coefficients respectifs sont de 1,58 et 1,86 soit des OR respectifs de 4,8 et 6,5. La perte de précision du modèle est malheureusement importante quand on somme ces imprécisions. Si l'on regarde une même variable (frissons par exemple), le coefficient peut également varier entre deux études (Beta à 0,82 pour Shapiro soit un OR à 2,3 contre 0,58 pour Pehlivan soit un OR à 1,79 ou 0,46 soit un OR 1,58 pour Julian-Jiménez). Cette imprécision est notamment due à la qualité du recueil de variables parfois subjectives dont le recueil rétrospectif est peu fiable (vomissements, frissons).

Un modèle robuste devra donc reposer sur les données issues d'une étude prospective, incluant des patients sans antibiothérapie préalable et chez lesquels un prélèvement optimal de sang aura été réalisé (40 mL minimum, 60 mL de manière optimale). Aucune étude ayant ces critères de qualité n'existe à ce jour. L'étude de Julian-Jiménez est probablement la plus robuste à ce jour puisque les patients devaient avoir eu 2 paires d'hémocultures pour être inclus. Malheureusement, 15% des patients avaient reçu des antibiotiques dans les 72h et aucune information sur le volume recueilli n'est disponible, celui-ci pouvant être particulièrement bas dans certains services. La méthodologie de classification des contaminants dans cette étude n'est par ailleurs pas expliquée et probablement réalisée en partie sur la seule espèce bactérienne comme en témoigne la classification des staphylocoques à coagulase négative qui ont tous été classés comme contaminants (n=125).

Ces modèles de prédiction sont par ailleurs peu utilisés. En 2015, Eliakim-Raz constate après avoir interrogé 15 auteurs ayant publié des scores de prédiction de bactériémies que aucun des répondants (n=7) ne déclarait avoir implémenté ces scores en pratique quotidienne[138]. La lourdeur du modèle, son utilisation restreinte à certaines populations, l'utilisation de variables biologiques non disponibles au moment de la décision de prélèvement expliquent en partie la difficulté d'implémentation de ces outils[138]. Les variables utilisées dans ces modèles sont rapportées dans le **tableau 4**. Il s'agit généralement de données sur les caractéristiques du patient (âge, comorbidités), ses premiers paramètres cliniques (hémodynamiques, plus rarement respiratoire et neurologique), certains éléments cliniques spécifiques (frissons, vomissements), la probabilité clinique du clinicien (niveau de suspicion

de bactériémie) et quasi systématiquement de paramètres biologiques (défaillance rénale, CRP, PCT).

Tableau 4 : Variables identifiées dans les modèles de prédiction de bactériémie (hors site infectieux spécifique)											
Variable	Shapiro[127]	Bates[130]	Leibovici[35]	Mozes[131]	Takehima[132]	Tudela[134]	Jin[135]#	Jaimes[136]#	Choi[122]	Julian-Jiménez[133]	Pehlivan[66]
Age > 65 ans	x				x		x ¹	≥ 30 ans	x ²		x
Sexe											x
Maladie respiratoire											x
Hépatopathie		x									x
Cardiopathie											x
Diabète											x
Charlson						≥ 2				≥ 3	
Score de Karnofsky			x								
Immunodépression				x			x ³				
CVC	x	x					x	x			
Suspicion endocardite	x										x
Infection urinaire			x								
Porte d'entrée prouvée ou suspectée		x									x
Arrivé en ambulance									x		
Niveau de triage SAU									x		
Absence d'antibiotique		x									
Frissons	x		x		x				x	x	x
Vomissements	x				x				x		
Douleurs abdominales					x				x		
Température	38,3°C / 39,4°C			> 38,1 et > 39°C	> 38°C		<36; 38–39; ≥39°C	≥ 37,8°C	x ²	> 38,3°C	≤36°C et > 38,5°C
Fréquence cardiaque							<80; >100	≥ 90	x ²		
Fréquence respiratoire							≥ 30			≥ 22	
Confusion		x			x				x		
Pression artérielle (mmHg)	PAS < 90				PAS < 90		PAS ≤ 70; 70–90		PAS et PAD ²		≤ 110
Leucocytes (G/L)	> 18				> 15		<4 ; 12–24 ; ≥ 24	≥ 12		> 12	
Neutrophiles	> 80%										≥ 12 G/L

Neutrophiles segmentés	> 5%										
Fonction rénale	> 2mg/dL (176 μmol/L)		> 2mg/dL (176 μmol/L)		(Urée > 20 mg/dL)		1,1–2,2; 2,2–3,3≥ 3,3				> 2mg/dL (176 μmol/L)
Plaquettes < 150 G/L	x				x		<50; 50– 100; 100– 150			x	x
Temps de prothrombine							<15; 15– 30; > 30				
Albumine			x				x				
Phosphatases alcalines (UI/L)				101–170 ; >170			≥ 369				
CRP					> 100 mg/L		50–100 ; 100–200 : ≥ 200				
PCT						> 0,4 μg/L				> 0,5 μg/L	
¹ : Trois catégories d'âge avec des coefficients différents ont été identifiés < 40ans; entre 40–60 ans et ≥ 60 ans ² : ces variables ont été prises en continue (par point d'âge, par point de pression artérielle); CVC: Cathéter veineux central ³ : immunosuppression défini par la prise de corticoïdes # : L'étude de Jin et de Jaimes ont également recueilli la durée préalable d'hospitalisation											

La validité de ces modèles doit encore largement être discutée compte tenu des limites méthodologiques précédemment décrites. Aucun modèle n'est par ailleurs disponible à grande échelle, par exemple sur le site <https://www.mdcalc.com/>.

Un modèle de prédiction de bactériémie doit donc être simple d'utilisation (ne pas nécessiter de consulter une publication), être applicable dans la majorité des suspicions de bactériémie et ne pas nécessiter de résultats biologiques complexes (à défaut fournir une probabilité de bactériémie sans résultat biologique et une probabilité avec résultats biologiques).

a. Article 1

Nous avons donc cherché à élaborer un score basé uniquement sur des données cliniques, chez tout patient évalué aux urgences pour une suspicion de bactériémie et qui se calcule sur une page web dynamique (présence ou absence d'élément clinique). Un score a été créé sur une cohorte de dérivation et de validation au sein d'une population de patients évalués aux urgences. Les données étaient collectées rétrospectivement au sein de deux centres universitaires. Une estimation de la probabilité de bactériémie est alors visuellement fournie au clinicien avec une proposition de conduite à tenir selon une règle d'exclusion de bactériémie :

- si le risque de bactériémie est estimé $\leq 2.5\%$: plutôt ne pas prélever d'hémoculture
- si le risque de bactériémie est estimé $> 2,5\%$: plutôt prélever des hémocultures.

Nous avons élaboré la règle BAROC (Bacteremia rule-out criteria) que nous avons mis à disposition de la communauté médicale et scientifique à l'adresse suivante <https://ceral-chu-angers-49.shinyapps.io/BAROC/>

Une capture d'écran est présentée en figure 12.

BAROC (Bacteremia rule out criteria)

Please enter your patients' characteristics:

Age (Years) <input checked="" type="radio"/> <65 <input type="radio"/> >=65	Immune Deficiency <input checked="" type="radio"/> No <input type="radio"/> Yes	Vomiting <input checked="" type="radio"/> No <input type="radio"/> Yes
Gender <input checked="" type="radio"/> Male <input type="radio"/> Female	Chills <input checked="" type="radio"/> No <input type="radio"/> Yes	Biology <input checked="" type="radio"/> Unavailable <input type="radio"/> Available
Chronic heart failure <input checked="" type="radio"/> No <input type="radio"/> Yes	Bacterial infection is the most likely diagnosis <input checked="" type="radio"/> No <input type="radio"/> Yes	Neutrophils (G/L) <input checked="" type="radio"/> <12 <input type="radio"/> >=12
Chronic obstructive pulmonary disease <input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Yes	Suspected endocarditis <input checked="" type="radio"/> No <input type="radio"/> Yes	Platelets (G/L) <input checked="" type="radio"/> <=150 <input type="radio"/> >150
Liver Cirrhosis <input checked="" type="radio"/> No <input type="radio"/> Yes	Systolic blood pressure (mmHg) <input type="radio"/> <=110 <input checked="" type="radio"/> >110	Creatinine (>= 2 mg/dL (177 mmol/L)) <input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Yes
Diabetes <input checked="" type="radio"/> No <input type="radio"/> Yes	Temperature (°C) <input checked="" type="radio"/> <=36 <input type="radio"/>]36,38.5] <input type="radio"/> >38.5	<input type="button" value="Submit"/>

The risk of bloodstream infection is

The predicted values of bloodstream infections are calculated according to the coefficients of the logistic regression model (for details, see associated manuscript)

Clinical Decision

Low risk of BloodStream Infection, blood culture could be avoided

Figure 12 : Capture d'écran d'utilisation du score de prédiction de bactériémie. Disponible sur <https://ceral-chu-angers-49.shinyapps.io/BAROC/> Exemple pour un patient de moins de 65 ans évalué aux urgences (motif non connu), ayant pour comorbidité une BPCO et présentant une hypothermie < 36°C. Les résultats biologiques ne sont pas connus. Sa probabilité estimée de bactériémie est de 1.4%, il est proposé de ne pas prélever d'hémoculture.

A clinical decision rule to rule out bloodstream infection in the emergency department: retrospective multicentric observational cohort study

Jonathan Pehlivan,¹ Delphine Douillet ,^{2,3} Riou Jérémie,^{4,5} Clément Perraud,² Alexandre Niset,⁶ Matthieu Eveillard,⁷ Rachel Chenouard,⁷ Rafael Mahieu ,^{8,9}

Handling editor Kirsty Challen

► Additional supplemental material is published online only. To view, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/emered-2022-212987>).

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to

Dr Rafael Mahieu, Service de maladies infectieuses et tropicales, Centre hospitalier universitaire d'Angers, 4 rue Larrey, 49100 Angers, France, CHU Angers Maladies infectieuses et tropicales, Angers 49100, France; rafael.mahieu@gmail.com

Received 19 November 2022
Accepted 27 October 2023
Published Online First
8 November 2023



© Author(s) (or their employer(s)) 2024. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

To cite: Pehlivan J, Douillet D, Jérémie R, et al. *Emerg Med J* 2024;**41**:20–26.

ABSTRACT

Background We aimed to identify patients at low risk of bloodstream infection (BSI) in the ED.

Methods We derived and validated a prediction model to rule out BSI in the ED without the need for laboratory testing by determining variables associated with a positive blood culture (BC) and assigned points according to regression coefficients. This retrospective study included adult patients suspected of having BSI (defined by at least one BC collection) from two European ED between 1 January 2017 and 31 December 2019. The primary end point was the BSI rate in the validation cohort for patients with a negative Bacteremia Rule Out Criteria (BAROC) score. The effect of adding laboratory variables to the model was evaluated as a second step in a two-step diagnostic strategy.

Results We analysed 2580 patients with a mean age of 64 years±21, of whom 46.1% were women. The derived BAROC score comprises 12 categorical clinical variables. In the validation cohort, it safely ruled out BSI without BCs in 9% (58/648) of patients with a sensitivity of 100% (95% CI 95% to 100%), a specificity of 10% (95% CI 8% to 13%) and a negative predictive value of 100% (95% CI 94% to 100%). Adding laboratory variables (creatinine $\geq 177 \mu\text{mol/L}$ (2.0 mg/dL), platelet count $\leq 150\,000/\text{mm}^3$ and neutrophil count $\geq 12\,000/\text{mm}^3$) to the model, ruled out BSI in 10.2% (58/570) of remaining patients who had been positive on the BAROC score. The BAROC score with laboratory results had a sensitivity of 100% (95% CI 94% to 100%), specificity of 11% (95% CI 9% to 14%) and negative predictive value of 100% (95% CI 94 to 100%). In the validation cohort, there was no evidence of a difference in discrimination between the area under the receiver operating characteristic for BAROC score with versus without laboratory testing ($p=0.6$).

Conclusion The BAROC score safely identified patients at low risk of BSI and may reduce BC collection in the ED without the need for laboratory testing.

INTRODUCTION

Fever is one of the most frequent reasons for consultation in the ED, accounting for 5%–15% of visits.^{1,2} Differentiating bacterial and other causes of fever may be challenging for the clinician, who faces numerous potential pitfalls.¹ Inflammatory markers like procalcitonin have failed in many situations to distinguish between infected patients who need antibiotic treatment in the ED and those that do not.²

WHAT IS ALREADY KNOWN ON THIS TOPIC

- ⇒ Less than 15% of patients with blood culture (BC) collection have a bloodstream infection (BSI) and there are a high rate of false positive (1%–3% of BC and 30%–50% of positive BC).
- ⇒ No clinical rule readily identifies ED patients with a low risk of BSI for whom BC can be avoided.

WHAT THIS STUDY ADDS

- ⇒ Using data from two different EDs, we developed and validated a score that safely identifies ED patients at low risk of BSI without the need for laboratory testing.
- ⇒ The score might reduce the number of BCs drawn by clinicians.
- ⇒ We developed an internet app that eases the calculation of our score.

HOW THIS STUDY MIGHT AFFECT RESEARCH, PRACTICE OR POLICY

- ⇒ The use of this score could reduce unnecessary BC (approximately 10%) and their potential consequences.
- ⇒ Future research should incorporate an implementation study.

Clinicians suspecting a bacterial infection may order blood cultures (BCs) to help identify the source of infection and to guide antibiotic therapy. BCs are thus collected in approximately 10% of patients admitted to the ED.³ Except for those with suspected sepsis, the incidence of bloodstream infection (BSI) is low in this population, with positive BCs identifying a true pathogen in only 8.2%–11.0%.^{4–7} Furthermore, a large proportion of positive BCs are not due to BSI but false positives due to the development of skin microorganisms in the BC (contaminants). These BC contaminants are responsible for unnecessary antibiotic prescriptions, more work for nurses, more discomfort for patients, longer hospital stays and, overall, additional costs.^{8–11}

In 2006, using a prospective cohort of ED patients, Shapiro *et al* developed and validated a score to classify patients with a low, intermediate or high risk of BSI.³ This score included clinical variables (suspected endocarditis, temperature $>39.4^\circ\text{C}$, indwelling vascular catheter, age >65 years, chills, vomiting and systolic BP <90 mm Hg) as well as laboratory results (white blood cell count $>18\,000/\text{mm}^3$, bands $>5\%$, platelets

<150000mm³ and creatinine >2mg/dL). Using the rule by Shapiro *et al*, only 0.9% of low-risk patients had a BSI and the use of BCs could have been reduced by 27%.³ However, the rule by Shapiro *et al* and other rules developed over the last 20 years require access to laboratory results to assess the risk of BSI. When venipuncture is performed for both BCs and other laboratory analyses, rules based on a two-step strategy (waiting for laboratory testing before ordering a BC) are hardly applicable and it seems that none of these models have been implemented in clinical practice.¹² Moreover, band counts (included in the rule by Shapiro *et al*) are not routinely performed in laboratories. Only one prediction model without laboratory testing has been proposed; however, the 2005 publication was only a derivation study, did not validate the model and included just 40 BSIs.¹³ To date, none of these rules have been prospectively validated.

We aimed to derive and validate a score in a large retrospective cohort of patients admitted to the ED to identify patients at low risk of BSI for whom BCs could be avoided. The added value of laboratory results was also assessed in a second step.

METHOD

Study design and patients

This study was a two-centre two-country retrospective cohort of all adult patients presenting to the ED with a suspicion of BSI (defined by at least one BC collection) between 1 January 2017 and 31 December 2019. The decision to collect BCs was at the discretion of the clinician in charge of the patient. The sample size of the study is pragmatic and mainly determined by the feasibility of data collection. In order to account for seasonal variation, we used data collected over 3 years; however, for feasibility we restricted the sample to patients admitted during the first week of each month over this period. Angers University Hospital, France, is a 1374-bed academic hospital with 102 000 visits annually. The Cliniques Universitaires Saint-Luc, Belgium, is a 973-bed with 78 000 visits annually.

The Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis and Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Studies checklists were followed.

Outcome measure

The outcome was the rate of false negative tests in the validation cohort. False negatives were defined as patients who had a BSI even though the prediction model was negative. A BSI meant a positive BC with a pathogen. Skin microorganisms, namely coagulase-negative staphylococci, viridans group streptococci,

Corynebacterium spp, *Cutibacterium* spp (eg, *Propionibacterium* spp), *Bacillus* spp or *Micrococcus* spp, were considered BSIs if antimicrobial therapy was started and maintained after bacterial identification.¹⁴ Without treatment, they were considered BC contaminants and as negative BCs in the model. The BC contamination rate was reported.

To validate the safety of ruling out a BSI in the ED, we considered that the proportion of missed BSIs should be <2.5% (arbitrarily defined as <3% in previous studies).^{12 15 16} We arrived at this proportion using the observed rate of false positive BCs in the ED (ie, BC contaminants), assuming that for these patients the net clinical benefit of BC was questionable with an equivalent risk of inappropriate antibiotic prescription because of BC contaminants.^{4 12} Our prediction score is a continuous score and provides an estimated risk of BSI for each patient. This cut-off was established to evaluate the performance of the score in a clinical decision rule of not collecting BCs. The accuracy of the final model was assessed using the cut-off by analysing the area under the receiver operating characteristic (AUROC) curve. We defined patients with an estimated risk of BSI below this cut-off as having a negative Bacteremia Rule Out Criteria (BAROC) score. The reduction in BCs if the BAROC score had been followed was evaluated in a two-step strategy. First, patients with a negative BAROC score (without laboratory testing) were identified. For the remaining patients (eg, those with a positive BAROC score), the BAROC score with laboratory results was applied.

Chart review process

Three clinicians (JP, CR, AN) collected data from the patients' records and one clinician reviewed the data collected (RM). A formal coding manual was defined before the collection of data started and 10 randomly selected records were used as a training test. For ambiguously recorded data, an adjudication committee with at least two of the mentioned clinicians was meeting. Missing data were left as missing. The outcome measure was blind for the data collector. The statistician in charge of the study did not participate in the data collection.

Study measurements

We assessed all variables known to be potentially associated with BSI. For the *suspicion of endocarditis*, we considered the variable as present when it was mentioned in the ED observation or when echocardiography was performed or ordered for suspicion of

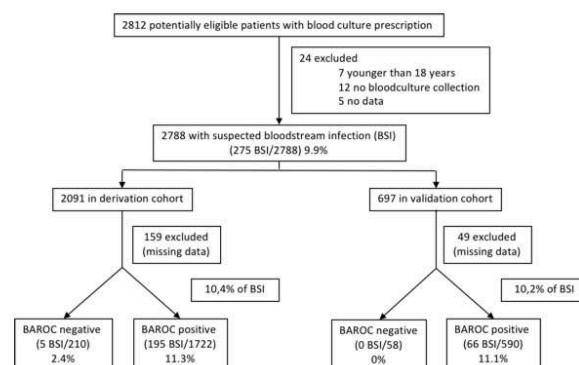


Figure 1 Enrolment and assignment of patients to derivation and validation cohorts. BAROC, Bacteremia Rule Out Criteria.

Table 1 Characteristics of the patients in both derivation and validation cohorts

Characteristics	Overall (n=2788)	Prediction cohort (n=2091)		Validation cohort (n=697)	
		Data available (n=1932)	Data missing (n=159)	Data available (n=648)	Data missing (n=49)
Age (year)—mean±SD	64±21	64±21.1	61.3±20.7	63.5±21.7	61.6±22.9
Female sex—no. (%)	1284 (46.1)	862 (44.6)	77 (48.4)	323 (49.8)	22 (49.9)
Pre-existing conditions—no. (%)					
Chronic heart failure	982 (35.2)	693 (35.9)	60 (37.7)	208 (32.1)	21 (42.9)
Chronic obstructive pulmonary disease	485 (17.4)	349 (18.1)	39 (24.5)	90 (13.9)	7 (14.3)
Chronic kidney disease	369 (13.2)	265 (13.7)	18 (11.3)	77 (11.9)	9 (18.4)
Liver cirrhosis	199 (7.1)	133 (6.9)	16 (10.1)	47 (7.3)	3 (6.1)
Cancer	457 (16.4)	328 (17)	20 (12.6)	104 (16)	5 (10.2)
Immune deficiency	336 (12.1)	225 (11.6)	10 (6.3)	96 (14.8)	5 (10.2)
Diabetes	547 (19.6)	391 (20.2)	35 (22)	109 (16.8)	12 (24.5)
Central venous catheter	200 (7.2)	145 (7.5)	5 (3.1)	48 (7.4)	2 (4.1)
Signs and symptoms—no. (%) or mean±SD					
Temperature (°C)	38±5.6	37.9±6.5	36.9±1	37.8±1.3	37.5±1
Systolic BP (mm Hg)	130±25	130±20	132.8±26	130±26	129±26
RR	25±8	25±8	27±12	26±9	22±8
GCS	15±1	15±1	15±1	15±1	14±3
Oxygen therapy (%)	436 (19)	297 (15.4)	31 (19.5)	101 (15.6)	7 (14.3)
Chills (%)	441 (15.8)	321 (16.6)	16 (10.1)	94 (14.5)	10 (20.4)
Mottling (%)	89 (3.2)	56 (2.9)	5 (3.1)	26 (4)	2 (4.1)
Vomiting (%)	336 (12.1)	232 (12)	12 (7.5)	89 (13.7)	3 (6.1)
Suspected endocarditis (%)	25 (0.9)	16 (0.8)	1 (0.6)	8 (1.2)	0
Biological covariates—mean±SD					
White blood count (G/L)	12±7.2	11.9±7	11.9±9	12.2±7.6	12.3±5.5
Neutrophils (G/L)	9.7±7.8	9.7±8.1	9.5±9.1	9.8±6.8	9.4±4.9
Platelets (G/L)	241±109	241±111	261±118	239±103	242±104
Creatinine (µmol/L)	101±99	102±104	113±110	95±70	140±144
Blood cultures (BC)					
Antibiotic therapy before BC (%)	436 (15.6%)	300 (15.5)	24 (16.4)	101 (15.6)	9 (18.4)
Bloodstream infection (%)	276 (9.9%)	200 (10.4)	7 (4.4)	66 (10.2)	3 (6.1)

G/L, giga/litter.

endocarditis. For the item *suspicion of bacterial infection* in ED, we have considered any mention of suspicion of bacterial infection in the ED or any AB started in the ED. Immunodeficiency was defined as any immunosuppressive therapy, HIV, congenital immunodeficiency and/or asplenia. We categorised continuous variables based on cut-off values according to their clinical relevance or if they were previously described for their association with BSI.^{5 17–19} There were two categories for age (<65 years and ≥65 years), RR (<22/min or ≥22/min), GCS (<15 and 15), neutrophil count (<12 000/mm³ and ≥12 000/mm³), platelets (≤150 000/mm³ and >150 000/mm³) and creatinine (<2.0 mg/dL or 177 µmol/L, and ≥2.0 mg/dL). There were three categories for white blood cell count (<12 000/mm³, ≥12 000/mm³ and ≥18 000/mm³) as well as four categories for systolic BP (≤90 mm Hg, ≤100 mm Hg, ≤110 mm Hg and >110 mm Hg) and temperature (≤36°C, ≥38.3°C, ≥38.5°C and ≥39.4°C).

Statistical analysis

Statistical analysis was performed with R software (V3.5.1, www.R-project.org, Vienna, Austria). Subjects' characteristics were reported as number and percentage for categorical variables and as mean±SD or median (IQR), as appropriate, for continuous variables. For univariate analysis, data were compared using Fisher's exact test for categorical variables and Mann-Whitney U test or Kruskal-Wallis test for continuous variables.

To derive and validate the model, the database was randomly divided into two datasets with 75% for model derivation and 25% for model validation. First, univariate analysis of the

derivation dataset was used to select predictor variables associated with BSI and then used Akaike Information Criterion (AIC) to decide which to include in the final model. In order to choose the most parsimonious model, a selection of variables allowing the optimisation of the AIC was carried out in a manual backward selection process. All significant variables, as well as the non-significant variables that interact with the other items and provide the best AIC were retained.²⁰ The absence of collinearity between the predictor variables was also checked using the variance inflation factor. The shrink-package in R was used to shrink the model coefficients and reduce overfitting.²¹ We assigned points for the score according to the regression coefficients (the point is the regression coefficient in its entirety and without simplification). Patients with missing data (at least one variable of the BAROC score) were excluded from the derivation and validation model. All remaining patients had all data points needed for both the BAROC score and the laboratory variables assessed.

The accuracy of the final model with and without laboratory items was assessed by analysing the AUROC curve and its CI using the pROC package in R.²² The Brier score was reported to evaluate the accuracy of the probabilistic predictions. The lower the value, the better the prediction (between 0 and 1, where a perfectly calibrated model would give a score of 0).²³

For patients with missing data, sensitivity analyses of best-case and worst-case scenarios were performed. The worst-case scenario considers a complete misclassification of the participants with missing data. The best-case scenario is the converse,

Table 2 Characteristics of the patients with and without bloodstream infection

Characteristics	Overall (n=1932)	Bloodstream infection (n=276)	No bloodstream infection (n=2512)	P value
Age—year	64±21	72±16	63±22	<0.001
Male sex—no. (%)	1069 (55%)	106 (54)	963 (56)	0.7
Pre-existing conditions—no. (%)				
Chronic heart failure	693 (36%)	94 (48)	599 (35)	<0.001
Chronic obstructive pulmonary disease	349 (18%)	29 (15)	320 (18)	0.2
Chronic kidney disease	265 (14%)	32 (16)	233 (13)	0.3
Liver cirrhosis	133 (6.9%)	31 (16)	102 (5.9)	<0.001
Cancer	328 (17%)	37 (19)	291 (17)	0.5
Immune deficiency	224 (12%)	28 (14)	196 (11)	0.2
Diabetes	391 (20%)	61 (31)	330 (19)	<0.001
Central venous catheter	145 (7.5%)	17 (8.6)	128 (7.4)	0.5
Signs and symptoms—no. (%) or mean±SD				
Temperature (°C)	37.9±6.5	38.3±1.4	37.8±6.8	0.03
Systolic BP (mm Hg)	130±25	123±27	131±25	<0.001
RR	25±8	25±7	± 8	0.6
GCS	15±1	15±1.3	15±1.1	0.02
Oxygen therapy (%)	296 (15%)	33 (17%)	263 (15%)	0.8
Chills (%)	321 (17%)	48 (24%)	273 (16%)	0.002
Mottling (%)	56 (2.9%)	14 (7.1%)	42 (2.4%)	<0.001
Vomiting (%)	232 (12%)	35 (18%)	197 (11%)	0.009
Suspected endocarditis (%)	16 (0.8%)	7 (3.6%)	9 (0.5%)	<0.001
Biological covariates—mean±SD				
White blood count (g/L)	11.9±7	13±7.4	11.7±7	0.03
Neutrophils (g/L)	9.7±8.1	11.5±6.8	9.5±8.2	<0.001
Platelets (g/L)	240±111	201±111	244±110	<0.001
Creatinine (µmol/L)	102±104	128±98	99±104	<0.001
Source of infection (n=1562)				
Abdomen	164 (8.5%)	37 (19%)	127 (7.3%)	
Cutaneous	116 (6%)	10 (5.1%)	106 (6.1%)	
Endocarditis	16 (0.8%)	14 (7.1%)	2 (0.1%)	
Lung	362 (19%)	22 (11%)	340 (20%)	
Meningitis	7 (0.4%)	3 (1.5%)	4 (0.2%)	
Oral and upper airway	40 (2.1%)	1 (0.5%)	39 (2.2%)	
Urinary tract	270 (14%)	70 (36%)	200 (12%)	
Septic arthritis	10 (0.5%)	2 (1%)	8 (0.5%)	
Other	91 (3.2%)	26 (9.4%)	65 (2.6%)	
Antibiotic therapy before BC (%)	300 (16%)	16 (8.1%)	284 (16%)	0.002
Suspicion of bacterial infection in ED (%)	1062 (55%)	160 (81%)	902 (52%)	<0.001
Definitive diagnosis of bacterial infection (%)	1120 (58%)	197 (100%)	923 (53%)	<0.001

BC, blood culture.

that is, all BSIs were BAROC positive and all non-BSIs were BAROC negative.

Patient and public involvement

Patients and/or the public were not involved in the design, or conduct, or reporting, or dissemination plans of this research.

RESULTS

Overall, of 2788 patients 208 with missing data were excluded and 1932 patients were analysed in the derivation cohort and 648 in the validation cohort. The rate of BSI was 10.3% (266/2580) and the rate of BC contaminants was 2.6% (67/2580). The mean number of BCs collected was 1.32±0.52. The prevalence of BSI in the two cohorts is presented in figure 1. It was 10.4% (200/1932) in the derivation cohort and 10.2% (66/648) in the validation cohort (p=0.9). Characteristics of the study populations are presented in table 1. In the prediction cohort, there were more male patients (55.1 vs 50.5), more patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (18.6 vs 13.9),

patients with less immune deficiency (11.2 vs 14.5) and patients with a lower RR (2.5±8 vs 26±9).

BAROC score

Derivation

The characteristics of the patients with and without BSI are presented in table 2. All patients taken together, the mean age was 64±21 years and 46.1% were women. Patients presenting with a BSI were significantly older (72±16 vs 63±22, p<0.001) and more likely to have chronic heart failure (48% vs 35%, p<0.001), liver cirrhosis (16% vs 5.9%, p<0.001) and diabetes (31% vs 19%, p<0.001). Although not significant, sex and immune deficiency were included in the multivariate logistic regression model because they were included in other prediction rules. The OR of each variable and 95% CI are provided in table 3. A suspicion of endocarditis was strongly associated with a BSI whereas the sex of the patient was of little predictive value, the ORs being 6.55 (2.41 to 17.24) and 1.15 (0.86 to 1.52), respectively. The final model included age 65 years

Table 3 Final model of the BAROC rule (no laboratory parameters)

Characteristics	OR	95% CI	Beta-coefficient	P value
Age ≥65 years	2.18	1.60 to 3.00	0.78	<0.001
Female sex	1.15	0.86 to 1.52	0.14	0.337
Chronic obstructive pulmonary disease	0.67	0.45 to 0.98	-0.40	0.049
Liver cirrhosis	2.69	1.74 to 4.09	0.99	<0.001
Immune deficiency	1.13	0.74 to 1.67	0.12	0.553
Diabetes	1.58	1.14 to 2.16	0.45	0.005
Chills	1.79	1.27 to 2.48	0.58	<0.001
Systolic BP ≤110 mm Hg	2.20	1.62 to 2.96	0.79	<0.001
Temperature ≤36°C	0.68	0.39 to 1.11	-0.39	0.140
Temperature >38.5°C	1.79	1.34 to 2.40	0.58	<0.001
Vomiting	1.46	0.99 to 2.12	0.38	0.049
Suspected endocarditis	6.55	2.41 to 17.24	1.88	<0.001

BAROC, Bacteremia Rule Out Criteria.

or older, female sex, COPD, liver cirrhosis, immunodeficiency, diabetes, chills, systolic BP ≤110 mm Hg, temperature ≤36°C or >38.5°C, vomiting and suspected endocarditis (table 3). Female sex, immune deficiency and COPD were added to the final model despite a p value >0.05 in the multivariate logistic regression model because they improved the AIC. In the derivation cohort, the area under the curve was 0.73 (0.69 to 0.77).

When using the predefined cut-off value of 2.5% as an acceptable rate of missed BSIs, the negative predictive value of the BAROC score was 98% (95% CI 95% to 99%) with a sensitivity of 97% (95% CI 94% to 99%) and a specificity of 12% (95% CI 10% to 13%) (table 4). The risk of BSI for each patient was easily estimated using a smartphone and computer application available at <https://ceral-chu-angers-49.shinyapps.io/BAROC/>.

Table 4 Performance of the BAROC rule in the derivation and validation cohort

Characteristics in the derivation cohort	Bloodstream infection	No bloodstream infection	Total
BAROC positive	195	1527	1722
BAROC negative	5	205	210
Total	200	1732	1932
Sensitivity	0.97 (0.94 to 0.99)		
Specificity	0.12 (0.10 to 0.13)		
Positive predictive value	0.11 (0.10 to 0.13)		
Negative predictive value	0.98 (0.95 to 0.99)		
Positive likelihood ratio	1.11 (1.08 to 1.14)		
Negative likelihood ratio	0.21 (0.09 to 0.51)		
Characteristics in the validation cohort	Bloodstream infection	No bloodstream infection	Total
BAROC positive	66	524	590
BAROC negative	0	58	58
Total	66	582	648
Sensitivity	1.00 (0.95 to 1.00)		
Specificity	0.10 (0.08 to 0.13)		
Positive predictive value	0.11 (0.09 to 0.14)		
Negative predictive value	1.00 (0.94 to 1.00)		
Positive likelihood ratio	1.11 (1.08 to 1.14)		
Negative likelihood ratio	0.00 (0.00 to 0.00)		

BAROC, Bacteremia Rule Out Criteria.

24

Validation

In the validation cohort, the area under the curve was 0.76 (95% CI 0.70 to 0.82) (figure 2). The Brier score was 0.081. When using the predefined cut-off value of 2.5%, the negative predictive value was 100% (95% CI 94% to 100%). Sensitivity was 100% (95% CI 95% to 100%) and specificity was 10% (95% CI 8% to 13%) (table 4).

Sensitivity analyses of best-case and worst-case scenarios for patients with missing data are presented in online supplemental tables S1 and S2. In the worst-case scenario, the negative predictive values of the BAROC score with and without laboratory values were 95% (95% CI 86% to 99%) and 88% (95% CI 78% to 95%), respectively.

Accuracy of the BAROC score after adding laboratory results Derivation

When laboratory results were added to the model, three variables improved its performance: creatinine ≥177 µmol/L (2.0 mg/dL), platelet count ≤150 000/mm³ and neutrophil count ≥12 000/mm³ were predictive of BSI. Because of the influence of covariates, chronic heart failure was added to the model but immunodeficiency and vomiting were deleted. The OR of each variable and 95% CI are provided in table 5. The performance of the BAROC score in the derivation and validation cohorts after adding laboratory results are presented in online supplemental table S3. In the derivation cohort, the area under the curve was 0.83 (95% CI 0.78 to 0.88). The negative predictive value for BSI was 98% (95% CI 95% to 100%).

Validation

In the validation cohort, the area under the curve for the model with laboratory values was 0.81 (95% CI 0.75 to 0.86) (figure 2), the Brier score was 0.078 and the negative predictive value was 100% (95% CI 94% to 100%).

No difference was observed between the AUROC between the BAROC score with and without laboratory results, p=0.6.

Clinical value of the BAROC score

In the derivation and validation cohorts, 10.9% (210/1932) and 9% (58/648) of patients were classified as low risk by the BAROC score.

After laboratory tests were added for the remaining patients in the derivation and validation cohorts, 9.7% (161/1667) and 10.2% (58/570) were classified as low risk, with five BSIs in the derivation cohort and none in the validation cohort. For the 58 patients in the validation cohort with a negative BAROC score and no BSI, only 4 of them had a BC contaminants (6.9%).

DISCUSSION

Using a large two-country cohort, we were able to derive and validate a clinical predictive score that safely avoids BCs in patients at low risk of BSI. The BAROC score ruled out BSI in 9% of patients without laboratory testing, with a negative predictive value of 100% (95% CI 94% to 100%). The addition of laboratory testing did not significantly improve the performance of the BAROC score, its area under the curve being 0.76 and 0.81 before and after addition. However, for those not initially identified as low-risk patients, the addition of laboratory parameters prevented unnecessary BCs in 10.2% of the remaining patients.

The performance of our score is consistent with previous prediction models for BSI in the literature, where AUROC has varied between 0.6 and 0.83.¹² However, none of those scores seem to be routinely used, as illustrated by a survey by

Pehlivan J, et al. *Emerg Med J* 2024;41:20–26. doi:10.1136/emered-2022-212987

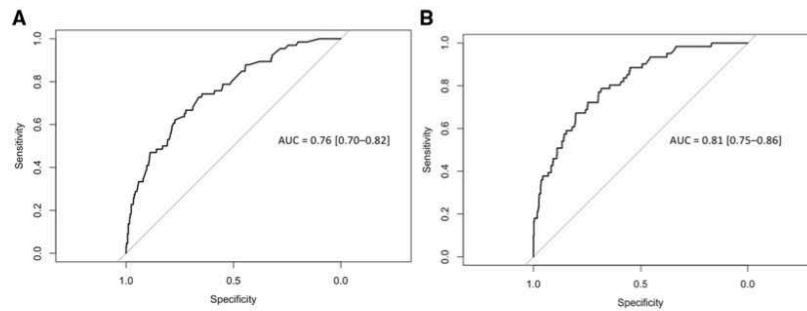


Figure 2 Receiver operating characteristic (ROC) curve for Bacteremia Rule Out Criteria (BAROC) score in the validation cohort. (A) ROC curve for the BAROC score (no laboratory tests available); (B) ROC curve for the BAROC score after adding laboratory tests. The difference between the area under the ROC of the BAROC score with and without laboratory tests is not different ($p=0.6$).

Eliakim-Raz *et al.* Fifteen authors who published articles about BSI prediction scores were contacted, of whom seven replied. When asked whether their score was being used in routine clinical practice, all stated that it was not.¹² The inclusion of laboratory parameters in those scores probably limits their use in EDs or hospital wards because BCs are often collected at the same time as samples for other laboratory tests. The two-step strategy of waiting for laboratory results before ordering BCs does not seem practical in the ED. Tokuda *et al* proposed a simple score with two scenarios: in the first, laboratory tests were not available; in the second, they were.¹³ This model was promising as 68% of patients were classed as low risk, meaning that BCs could be avoided. That said, their study lacked power, with only 40 BSIs included and the score was not validated. We analysed 2580 patients and identified 276 BSIs. The advantage of the BAROC score is that it does not rely on laboratory testing before deciding whether BCs should be drawn.

The BAROC score was able to classify 10% of patients who would otherwise receive BC as low risk. While this may seem a small number, avoiding 10% of unnecessary BCs for a very frequent exam is far from negligible with associated direct and indirect cost savings. However, while the BAROC could reduce

the number of BCs drawn for low-risk patients, it is possible that there would be patients who did not receive BCs in this study who would be classified high risk and would then have BCs drawn when they otherwise would not have. The score has 12 variables, which might seem complex but to facilitate its use in clinical practice, an application for smartphones and computers has been developed (<https://ceral-chu-angers-49.shinyapps.io/BAROC/>).

This study has several limitations. First, collecting data retrospectively can lead to classification bias, due to missing data in medical records at admission or because BC collection was not standardised either for the volume collected nor for the indication of BC. Second, the lack of guidelines on BC sampling in our centres may have led to an overprescription of BCs and underestimation of the incidence of BSI. However, the BSI rate was consistent with previous literature.^{4,5} Another limitation is the absence of data on the treatment changes associated with BSI identification. Some BSIs may not have led to treatment changes, for example, when the bacterium had already been identified from pyelonephritis and urine culture. Additionally, some patients may have been misclassified as having or not having BSI because the recommended four to six bottles of BC (ie, 40–60 mL of blood) may not have been collected.²⁴ It is estimated that up to half of patients in the ED had only one BC set. This is known to reduce sensitivity for BSI detection.^{25–29} A recent study in 10 US hospitals also reported that the filling volume of most BC bottles was insufficient, with a mean volume of 2.3 mL per bottle, and that none of the hospital collected the right volume of blood.³⁰ The distinction between contamination and BSI can sometimes be difficult and may also have contributed to a misclassification bias.⁸ Nevertheless, we minimised this risk by reviewing all medical records.

A prospective study should be conducted to confirm these results and improve the performance of the score. A multifaceted training programme on the indications for BSI testing and use of a validated predictive score is probably the best way to limit inappropriate BC collections.

CONCLUSION

The BAROC score safely identified patients at low risk of BSI and may reduce BC collection in the ED without the need for laboratory testing. The addition of laboratory variables only slightly improved its performance and is not a practical solution to this problem.

Table 5 Multivariate analysis of the BAROC rule when adding laboratory test

Characteristics	OR	95% CI	P value
Age ≥ 65 years	1.61	1.12 to 2.34	0.018
Female sex	1.41	1.03 to 1.95	0.032
Chronic obstructive pulmonary disease	0.58	0.37 to 0.89	0.017
Liver cirrhosis	2.81	1.75 to 4.41	<0.001
Chronic heart failure	1.50	1.08 to 2.10	0.016
Diabetes	1.47	1.04 to 2.06	0.028
Chills	1.77	1.24 to 2.52	0.002
Systolic BP ≤ 110 mm Hg	1.82	1.31 to 2.53	<0.001
Temperature $\leq 36^\circ\text{C}$	0.66	0.35 to 1.17	0.180
Temperature $> 38.5^\circ\text{C}$	1.61	1.17 to 2.22	0.003
Suspected endocarditis	6.52	2.25 to 18.9	<0.001
Bacterial infection suspected in the ED	2.79	1.95 to 4.09	<0.001
Neutrophils ≥ 12 g/L	1.91	1.38 to 2.64	<0.001
Creatinine ≥ 177 $\mu\text{mol/L}$ (2.0 mg/dL)	1.99	1.25 to 3.09	0.003
Platelets ≤ 150 g/L	2.10	1.47 to 2.98	<0.001
BAROC, Bacteremia Rule Out Criteria.			

Author affiliations

¹Service de maladies infectieuses et tropicales, Centre hospitalier universitaire d'Angers, Centre Hospitalier Universitaire d'Angers, Angers, France
²Emergency Department, Angers University Hospital, CHU Angers, Angers, France
³UMR MitoVasc CNRS 6015—INSERM 1083, University of Angers, Angers, France
⁴Micro et Nano médecines translationnelles, MINT, UMR INSERM 1066, UMR CNRS 6021, University of Angers, Angers, France
⁵Methodology and Biostatistics Department, Delegation to Clinical Research and Innovation, Angers University Hospital, CHU Angers, Angers, France
⁶Emergency Department, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain, Hôpital à Bruxelles—Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgium
⁷Laboratoire de Bactériologie, Institut de Biologie en Santé—PBH, CHU Angers, Angers, France
⁸Service de maladies infectieuses et tropicales, Centre hospitalier universitaire d'Angers, CHU Angers Maladies infectieuses et tropicales, Angers, France
⁹Faculty of Medicine, Université de Nantes, Inserm, CRCINA, SFR ICAT, University of Angers, Angers, France

Contributors RM, JP, ME, RC and DD designed and supervised the study. JP, CP and AN supervised the study in their respective centres and included a large number of patients. RJ and RM performed statistical analysis. RM and JP drafted the manuscript and all authors contributed substantially to its revision. RM is responsible for all data and is the guarantor.

Funding The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Competing interests None declared.

Patient and public involvement Patients and/or the public were not involved in the design, or conduct, or reporting, or dissemination plans of this research.

Patient consent for publication Not applicable.

Ethics approval This study was approved by Angers University Hospital (no. 2020/108) and Cliniques Universitaires Saint-Luc. The medical centre's institutional review board approved the study and granted a waiver of informed consent. The study was also approved by the French data protection authority, the Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (no. 202000128).

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Data availability statement Data are available on reasonable request.

Supplemental material This content has been supplied by the author(s). It has not been vetted by BMJ Publishing Group Limited (BMJ) and may not have been peer-reviewed. Any opinions or recommendations discussed are solely those of the author(s) and are not endorsed by BMJ. BMJ disclaims all liability and responsibility arising from any reliance placed on the content. Where the content includes any translated material, BMJ does not warrant the accuracy and reliability of the translations (including but not limited to local regulations, clinical guidelines, terminology, drug names and drug dosages), and is not responsible for any error and/or omissions arising from translation and adaptation or otherwise.

ORCID iDs

Delfine Douillet <http://orcid.org/0000-0001-7986-7552>
 Rafael Mahieu <http://orcid.org/0000-0002-9978-6714>

REFERENCES

- DeWitt S, Chavez SA, Perkins J, et al. Evaluation of fever in the emergency department. *Am J Emerg Med* 2017;35:1755–8.
- van der Does Y, Limper M, Jie KE, et al. Procalcitonin-guided antibiotic therapy in patients with fever in a general emergency department population: a multicentre non-inferiority randomized clinical trial (HiTEMP study). *Clin Microbiol Infect* 2018;24:1282–9.
- Rothe K, Spinner CD, Ott A, et al. Strategies for increasing diagnostic yield of community-onset Bacteraemia within the emergency department: a retrospective study. *PLoS ONE* 2019;14:e0222545.
- Dargère S, Parienti J-J, Roupie E, et al. Unique blood culture for diagnosis of bloodstream infections in emergency departments: a prospective multicentre study. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:920–7.
- Shapiro NI, Wolfe RE, Wright SB, et al. Who needs a blood culture? A prospectively derived and validated prediction rule. *J Emerg Med* 2008;35:255–64.
- Verboom DM, van de Groep K, Boel CHE, et al. The diagnostic yield of routine admission blood cultures in critically ill patients. *Crit Care Med* 2021;49:60–9.
- Niven DJ, Stelfox HT, Shahpori R, et al. Fever in adult ICUs: an interrupted time series analysis. *Crit Care Med* 2013;41:1863–9.
- Dargère S, Cormier H, Verdon R. Contaminants in blood cultures: importance, implications, interpretation and prevention. *Clin Microbiol Infect* 2018;24:964–9.
- Alahmadi YM, Aldeyab MA, McElnay JC, et al. Clinical and economic impact of contaminated blood cultures within the hospital setting. *J Hosp Infect* 2011;77:233–6.
- Alahmadi YM, McElnay JC, Kearney MP, et al. Tackling the problem of blood culture contamination in the intensive care unit using an educational intervention. *Epidemiol Infect* 2015;143:1964–71.
- Garcia RA, Spitzer ED, Beaudry J, et al. Multidisciplinary team review of best practices for collection and handling of blood cultures to determine effective interventions for increasing the yield of true-positive bacteremias, reducing contamination, and eliminating false-positive central line-associated bloodstream infections. *Am J Infect Control* 2015;43:1222–37.
- Eliakim-Raz N, Bates DW, Leibovici L. Predicting bacteraemia in validated models—a systematic review. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:295–301.
- Tokuda Y, Miyasato H, Stein GH. A simple prediction algorithm for bacteraemia in patients with acute febrile illness. *QJM* 2005;98:813–20.
- Rupp ME, Cavalieri RJ, Marloff C, et al. Reduction in blood culture contamination through use of initial specimen diversion device. *Clin Infect Dis* 2017;65:201–5.
- Paul M, Andreassen S, Nielsen AD, et al. Prediction of bacteraemia using TREAT, a computerized decision-support system. *Clin Infect Dis* 2006;42:1274–82.
- Bates DW, Goldman L, Lee TH. Contaminant blood cultures and resource utilization: the true consequences of false-positive results. *JAMA* 1991;265:365–9.
- Chase M, Klasco RS, Joyce NR, et al. Predictors of bacteraemia in emergency department patients with suspected infection. *Am J Emerg Med* 2012;30:1691–7.
- Coburn B, Morris AM, Tomlinson G, et al. Does this adult patient with suspected bacteraemia require blood cultures? *JAMA* 2012;308:502–11.
- Leth RA, Forman BE, Kristensen B. Predicting bloodstream infection via systemic inflammatory response syndrome or biochemistry. *J Emerg Med* 2013;44:550–7.
- Venables WN, Ripley BD. Random and mixed effects. In: Venables WN, Ripley BD, eds. *Modern applied statistics with S*. New York, NY: Springer, 2002: 271–300.
- Dunkler D, Sauerbrei W, Heinze G. Parameterwise and joint shrinkage factor estimation. *J Stat Soft* 2016;69:1–19.
- Robin X, Turck N, Hainard A, et al. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics* 2011;12:77.
- Harrell FE, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med* 1996;15:361–87.
- 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.
- Cockerill FR 3rd, Wilson JW, Vetter EA, et al. Optimal testing parameters for blood cultures. *Clin Infect Dis* 2004;38:1724–30.
- Lee A, Mirrett S, Reller LB, et al. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? *J Clin Microbiol* 2007;45:3546–8.
- Li J, Plorde JJ, Carlson LG. Effects of volume and periodicity on blood cultures. *J Clin Microbiol* 1994;32:2829–31.
- Patel R, Vetter EA, Harmsen WS, et al. Optimized pathogen detection with 30- compared to 20-milliliter blood culture draws. *J Clin Microbiol* 2011;49:4047–51.
- Choi J, Ensafi S, Chartier LB, et al. A quality improvement initiative to decrease the rate of solitary blood cultures in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2017;24:1080–7.
- Khare R, Kothari T, Castagnaro J, et al. Active monitoring and feedback to improve blood culture fill volumes and positivity across a large integrated health system. *Clin Infect Dis* 2020;70:262–8.

Table S1: Sensitivity analyses of best- and worst-case scenario of the BAROC rule in the derivation and validation cohort

Characteristics in the derivation cohort	Worst-case scenario			Best-case scenario		
	Bloodstream infection	No bloodstream infection	Total	Bloodstream infection	No bloodstream infection	Total
BAROC positive	195	1679	1874	202	1527	1729
BAROC negative	12	205	217	5	357	362
Total	207	1884	2091	207	1884	2091
Sensitivity	0.94 (0.90 – 0.97)			0.98 (0.94 – 0.99)		
Specificity	0.11 (0.10 – 0.12)			0.19 (0.17 – 0.21)		
Positive predictive value	0.10 (0.09 – 0.12)			0.12 (0.10 – 0.13)		
Negative predictive value	0.94 (0.91 – 0.97)			0.99 (0.97 – 1.00)		
Positive likelihood ratio	1.06 (1.02 – 1.10)			1.20 (1.17 – 1.24)		
Negative likelihood ratio	0.53 (0.30 – 0.94)			0.13 (0.05 – 0.30)		
Characteristics in the validation cohort	Worst-case scenario			Best-case scenario		
	Bloodstream infection	No bloodstream infection	Total	Bloodstream infection	No bloodstream infection	Total
BAROC positive	66	570	636	69	524	593
BAROC negative	3	58	61	0	104	104
Total	69	628	697	69	628	697
Sensitivity	0.96 (0.88 – 0.99)			1.00 (0.95 – 1.00)		
Specificity	0.09 (0.07 – 0.12)			0.17 (0.14 – 0.20)		
Positive predictive value	0.10 (0.08 – 0.13)			0.12 (0.09 – 0.14)		
Negative predictive value	0.95 (0.86 – 0.99)			1.00 (0.97 – 1.00)		
Positive likelihood ratio	1.05 (1.00 – 1.11)			1.20 (1.16 – 1.24)		
Negative likelihood ratio	0.47 (0.15 – 1.46)			0.00 (0.00 – NaN)		

Table S2: Sensitivity analyses of best- and worst-case scenario of the BAROC when adding biological parameters in the derivation and validation cohort

Characteristics in the derivation cohort	Worst-case scenario			Best-case scenario		
	Bloodstream infection	No bloodstream infection	Total	Bloodstream infection	No bloodstream infection	Total
BAROC + laboratory test positive	182	1726	1908	204	1324	1528
BAROC + laboratory test negative	25	158	183	3	560	563
Total	207	1884	2091	207	1884	2091
Sensitivity	0.88 (0.83 – 0.92)			0.99 (0.96 – 1.00)		
Specificity	0.08 (0.07 – 0.10)			0.30 (0.28 – 0.32)		
Positive predictive value	0.10 (0.08 – 0.11)			0.13 (0.12 – 0.15)		
Negative predictive value	0.86 (0.80 – 0.91)			0.99 (0.98 – 1.00)		
Positive likelihood ratio	0.96 (0.91 – 1.01)			1.40 (1.36 – 1.45)		
Negative likelihood ratio	1.44 (0.97 – 2.14)			0.05 (0.02 – 0.15)		
Characteristics in the validation cohort	Worst-case scenario			Best-case scenario		
	Bloodstream infection	No bloodstream infection	Total	Bloodstream infection	No bloodstream infection	Total
BAROC + laboratory test positive	61	570	631	69	451	520
BAROC + laboratory test negative	8	58	66	0	177	177
Total	69	628	697	69	628	697
Sensitivity	0.88 (0.78 – 0.95)			1.00 (0.95, 1.00)		
Specificity	0.09 (0.07 – 0.12)			0.28 (0.25, 0.32)		
Positive predictive value	0.10 (0.07 – 0.12)			0.13 (0.10, 0.16)		
Negative predictive value	0.88 (0.78 – 0.95)			1.00 (0.98, 1.00)		
Positive likelihood ratio	0.97 (0.89 – 1.06)			1.39 (1.33, 1.46)		
Negative likelihood ratio	1.26 (0.63 – 2.52)			0.00 (0.00, NaN)		

Table S3: Performance of the BAROC rule when adding biological test			
Characteristics in the derivation cohort	Bloodstream infection	No bloodstream infection	Total
BAROC + laboratory test positive	182	1324	1506
BAROC + laboratory test negative	3	158	161
Total	185	1482	1667
Sensitivity	0.98 (0.95 – 1.00)		
Specificity	0.11 (0.09 – 0.12)		
Positive predictive value	0.12 (0.10 – 0.14)		
Negative predictive value	0.98 (0.95 – 1.00)		
Positive likelihood ratio	1.10 (1.07 – 1.13)		
Negative likelihood ratio	0.15 (0.05 – 0.47)		
Characteristics in the validation cohort	Bloodstream infection	No bloodstream infection	Total
BAROC + laboratory test positive	61	451	512
BAROC + laboratory test negative	0	58	58
Total	61	509	570
Sensitivity	1.00 (0.94 – 1.00)		
Specificity	0.11 (0.09 – 0.14)		
Positive predictive value	0.12 (0.09 – 0.15)		
Negative predictive value	1.00 (0.94 – 1.00)		
Positive likelihood ratio	1.13 (1.09 – 1.16)		
Negative likelihood ratio	0.00 (0.00 – 0.00)		

Cette étude permet d'envisager l'utilisation d'un outil simple (en ligne) pour la prédiction de bactériémie. La principale limite de cette étude réside dans un risque de biais de classification des malades liée à son caractère rétrospectif (qualité du recueil des données) et à la réalisation de prélèvement non optimisés d'hémocultures (aucune information sur le volume n'était recueilli, inclusion de patients avec une antibiothérapie préalable).

Julian–Jiménez a récemment proposé un outil en ligne dans le cadre de son étude sur la prédiction des bactériémies aux urgences ([https:// mpbscore.urgenciasclinico.com](https://mpbscore.urgenciasclinico.com)). Ce dernier propose une estimation de la probabilité de bactériémie d'après le score MPB-INFURG SEMES avec un seuil décisionnel à $\leq 1,8\%$. Ce score est probablement le plus avancé à ce jour puisqu'il repose sur une large base prospective de patients évalués aux urgences ayant eu 2 paires d'hémocultures. Malheureusement, aucun recueil du volume des hémocultures n'a été réalisé et 15% des patients inclus étaient sous antibiotiques laissant craindre une sous-estimation des bactériémies chez un certain nombre de patients. Par ailleurs, la classification des contaminants a été faite principalement sur données microbiologiques ou sur un avis isolé (sans comité d'adjudication) faisant par exemple classer l'intégralité des 125 épisodes de staphylocoques à coagulase négative comme des contaminants. Les résultats concernant les *Micrococcus spp.* et le *Propionibacterium spp.* ne sont pas clairs puisqu'ils figurent à la fois dans les pathogènes et contaminants (par exemple pour 24 *Micrococcus spp.* au total, 24 sont rapportés être des contaminants et 24 être des pathogènes). Ce modèle nécessite obligatoirement par ailleurs le résultat d'un dosage de la PCT et n'a pas été validé dans une cohorte externe.

b. La prédiction des bactériémies : les patients à très haut risque

L'identification des patients à haut risque n'avait jusqu'à très récemment qu'un intérêt limité s'agissant de patients généralement hospitalisés pour lesquels des hémocultures étaient de toute façon prélevées. Pour les plus graves, une antibiothérapie est par ailleurs instaurée avant d'attendre une documentation microbiologique. Identifier ces patients à haut risque pourrait cependant faire discuter l'emploi d'autres outils de diagnostic des bactériémies permettant d'écourter les délais d'identification ou d'antibiogramme (biologie moléculaire sur sang total ou sur flacon positif) et renforce la nécessité d'une prédiction juste compte tenu notamment de leurs coûts.

Un récapitulatif des outils commercialisés en Europe est proposé dans le tableau 5. Plusieurs tests de biologie moléculaire réalisées directement sur sang (LightCycler SeptiFast Test MGRADE® et IRIDICA BAC[139]) ont été abandonnés et retirés du marché compte tenu de défauts de sensibilité, de spécificité, d'un coût élevé ou d'une manipulation trop lourde[140,141]. La plateforme Iridica n'a par exemple été implémentée que dans trois hôpitaux en Europe au cours de sa commercialisation entre 2014 et 2017[36].

Dans les outils encore commercialisés, le T2Bacteria® Panel est un test de biologie moléculaire couplé à une résonance magnétique de type T2. Réalisé directement sur un tube de sang, il permet sans étape de préparation préalable, l'identification de 6 espèces bactériennes avec un résultat en 3 à 5 heures[142]. Son coût élevé, le nombre encore limité de cibles (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Escherichia coli*) et la rareté des bactériémies ne permettent pas d'envisager son implémentation en routine[143,144]. Le Magicplex™ Sepsis Real-Time test est une PCR en temps réel avec un résultat en 3–5 heures également mais disposant de 90 cibles (bactériennes et fongiques). Malheureusement sa sensibilité semble trop limitée pour envisager sa diffusion à large échelle. Le SepsiTTM est lui basé sur une technique de séquençage 16S/18S ce qui augmente théoriquement considérablement les cibles identifiées. Malheureusement, son temps de rendu est plus long (8 à 12h) et sa sensibilité reste trop faible, de l'ordre de 50%. La plateforme Micro-Dx™ devrait prendre la suite de SepsiTTM mais les études cliniques ne sont pas encore publiées. Deux tests prometteurs et basés sur du next-generation sequencing (NGS) ont obtenus le marquage CE (iDTECT™ Blood, PathoQuest, France) ou la possibilité d'être commercialisé aux États-Unis

(Karius® test, Etats-Unis). S'ils peuvent identifier plus d'un millier de pathogènes (virus compris), ils demandent une manipulation lourde et le délai de rendu des résultats est > 48h.

Tableau 5 : Caractéristiques des différents tests de biologie moléculaire à partir d'un échantillon de sang				
Test	Durée avant résultats	Nombre de cibles	Se et Sp (versus hémoculture)	Commentaire
PCR multiplexes				
LightCycler SeptiFast Test MGRADE®	Commercialisation arrêtée			
IRIDICA BAC	Commercialisation arrêtée[145]			
MagicPlex™ Sepsis	5h	73 Gram + 12 Gram et 6 champignons	29%–65% 66%–95%[146,147]	Non approuvé FDA, quasi aucune étude depuis 2019
T2 Biosystems	5h	6		Marquage CE et FDA. Limite 2–11 CFU/mL
Metagénomiques (PCR 16S/18S ou NGS)				
SepsiTest™	8 – 12h	345	21–85% 58–95%	Quasi aucune étude depuis 2016. Bascule vers Micro-Dx™
Hybcell Pathogen DNA	3h	56 bactéries, 19 champignons	63% 80%	Marquage CE
iDTECT® Dx Blood test	48h	> 1200	VPN 98,4%[148]	Marquage CE
Karius® test (Karius, Etats-Unis)	> 24h	> 1000	92–94% 63%[149]	En développement

On imagine cependant que des outils comparables avec un coût moindre, un temps de rendu écourté et une manipulation courte vont émerger. Ils nécessiteront de sélectionner les patients qui justifieront leur utilisation (patients à haut risque de bactériémie ou ceux chez qui l'identification d'une bactériémie a une probabilité forte de modifier la prise en charge).

c. Perspectives dans la prédiction de bactériémie

Le modèle idéal de prédiction de bactériémie est encore discuté[150] et le sera probablement encore longtemps. Les modèles de prédiction s'appuyant sur l'intelligence artificielle ne font à l'heure actuelle pas mieux que les modèles classiques avec des AUC entre 0,66 et 0,74[122,151]. Au cours des dernières décennies, aucune étude n'a pu inclure des patients ayant un prélèvement optimisé d'hémoculture principalement parce que les recommandations de l'époque se basaient sur un volume insuffisant à ensemercer.

A la lumière des données actuelles, il faudrait conduire une étude respectant les critères d'inclusion suivants :

- patient évalué aux urgences avec une suspicion de bactériémie (étude proche de la vie réelle)
- patient sans antibiothérapie préalable (l'inclusion des patients exposés aux antibiotiques fausse complètement le diagnostic et donc la classification des patients bactériémiques)
- patient ayant un prélèvement optimisé d'hémoculture pour le diagnostic de bactériémie (i.e. reposant sur un volume à définir mais au minimum de 40 mL de sang, idéalement 60 mL)
- création d'un score sans variable biologique et avec variables biologiques

La juste classification des patients à très faible risque permettrait d'envisager une étude interventionnelle où il ne leur serait pas prélevé d'hémoculture. Celle des patients à haut risque pourrait faire discuter l'utilisation de test sur sang total en parallèle des hémocultures.

Chapitre 2 : Le prélèvement d'hémoculture

A. Le prélèvement d'hémoculture optimisé

L'hémoculture, au sens du prélèvement sanguin réparti en x flacons d'hémoculture, a deux objectifs : identifier les patients ayant une bactériémie et ne pas identifier à tort des patients n'ayant pas de bactériémie (i.e. contaminants). Parmi les hémocultures prélevées, seules 13 à 14% sont positives[46], dont 12 à 40% seront des contaminants [31,40,64,68]. Au final seuls 10% des patients (hors réanimation) auront une vraie bactériémie[40,68].

Les principaux facteurs associés aux contaminants sont :

- le respect des règles d'hygiène du prélèvement avec pour éléments clés l'hygiène des mains, le choix et le temps d'application de l'antiseptique[152], la désinfection des opercules de flacon d'hémoculture[153–155], l'absence de repalpation de la veine[156], le port d'un masque, la formation des préleveurs[157,158].
- l'utilisation d'un système de purge ou diversion[159].
- les caractéristiques du patients[160]
- L'objectif actuel concernant les contaminants a été fixé < 3% des hémocultures (ce qui représenterait encore probablement 30% des hémocultures positives)[141,161]. Un seuil plus strict se basant sur les résultats des centres ayant optimisé leur pratique d'hémoculture commence à être proposé et viserait un taux <1 % des hémocultures[141].

Le principal déterminant de la performance d'un prélèvement d'hémoculture est le volume de sang prélevé et ce avant antibiothérapie[141]. Le défi du compartiment sanguin est le faible inoculum associé aux bactériémies. On note ainsi que la moitié des patients ayant une bactériémie ont une concentration de bactérie dans le sang < 1 UFC/mL[32]. Trente-huit pourcents des bactériémies à *S. aureus* et 65% des bactériémies à *E. coli* ont une densité bactérienne < 1 UFC/mL[162–164]. Une représentation des concentrations bactériennes rapportées au cours des études est proposée en **figure 13**. Ainsi, les recommandations n'ont cessé d'augmenter l'objectif de volume de sang à collecter au cours d'une suspicion de bactériémie passant de 10 à 40–60 mL actuellement[82,141,165–168]. En Europe, une vaste enquête conduite en 2016 auprès de 238 laboratoires issus de 25 pays permet de situer la qualité du prélèvement d'hémoculture. Seuls 39,7% des répondants rapportaient recevoir au moins deux paires d'hémocultures pour la majorité ($\geq 75\%$) des patients suspects de

bactériémie. Chose encourageante cependant, parmi les 33% de laboratoire qui mesuraient ou estimaient à l'époque le volume de sang ensemencé par flacon, une moyenne de 8.1 ± 2.2 mL/flacon était noté[46].

La manière de prélever ces hémocultures est depuis plusieurs décennies remis en cause, faisant progressivement disparaître le concept de "décharge bactérienne" et de "bactériémie intermittente" à la faveur d'une bactériémie continue. Tous les travaux montrent que la sensibilité des hémocultures est directement lié au volume de sang recueilli et ce quel que soit le temps écoulé entre plusieurs hémocultures[44,169]. L'idée de prélever en plusieurs sites différents a également été balayée par les études, cette pratique augmentant le taux de contaminant par le nombre de ponction transcutanées réalisées et le risque de recueillir un volume insuffisant chez les patients difficiles à reprélever[170–172]. L'utilisation d'une hémoculture unique (tous les flacons sont prélevés au cours d'un unique prélèvement) a par ailleurs déjà montré sa supériorité en diminuant le taux de contaminant sans bien sûr diminuer l'identification des pathogènes[40]

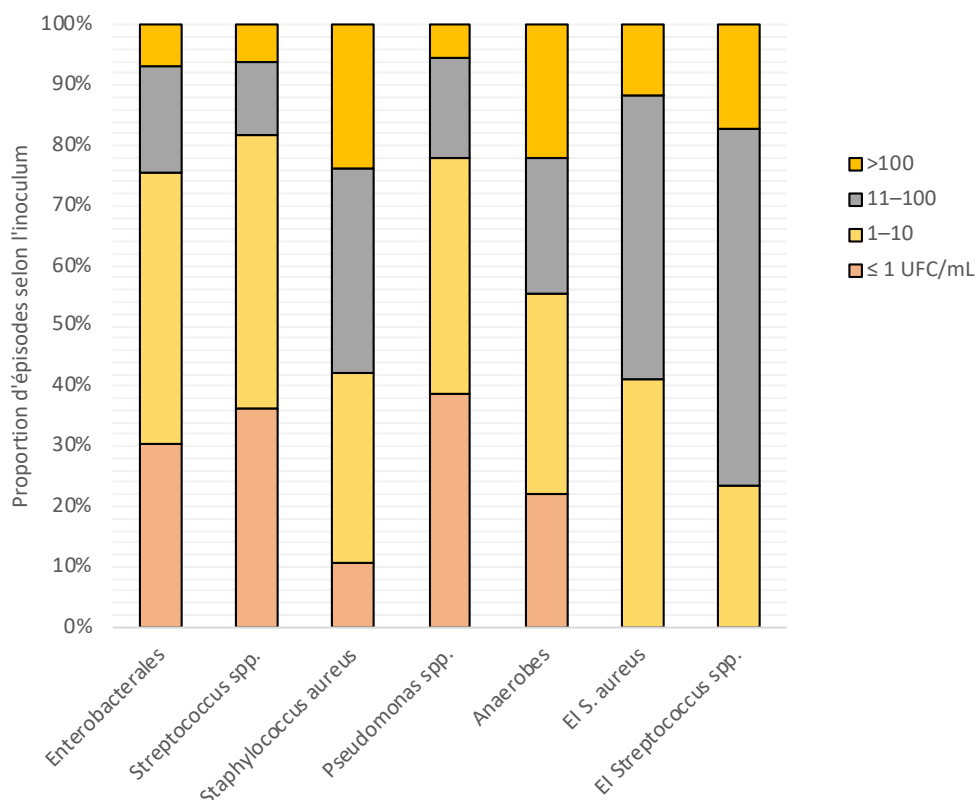


Figure 13 : Concentrations bactériennes au cours des bactériémies. Adapté de Kiehn et al. (volume de sang étudié entre 2–8mL) J Clin Microbiol 1983 Aug;18(2):300-4[163,173] et Werner et al. (volume de sang étudié de 5mL) JAMA. 1967;202(3):199-203

B. Pour une hémoculture optimisée : l'apport des sciences de l'implémentation

Pour améliorer l'identification des bactériémies vraies tout en limitant les contaminants, il convient d'agir sur l'ensemble de ces déterminants. L'implémentation d'un ensemble de mesures (aussi appelé "bundle") est devenue un outil majeur dans l'amélioration des pratiques de prévention et de diagnostic. L'implémentation d'une mesure isolée de correction de pratique erronée a généralement un effet insuffisant[174]. L'exemple des outils déployés dans la prévention des pneumonies acquises sous ventilation mécanique illustre l'effet bénéfique des bundles. Si l'effet de chaque mesure prise indépendamment est parfois faible ou non significatif (position du patient, limitation du nombre d'aspiration trachéale, limitation de l'usage des inhibiteurs de pompe à proton etc.), la combinaison de ces facteurs permet une nette diminution de ces infections[175–178]. Pour mettre en place cet ensemble de mesure, deux approches peuvent être proposées :

- La recherche clinique conventionnelle qui s'appuie sur l'évidence scientifique dont l'objectif mesuré porte généralement sur le succès clinique ou la morbi-mortalité.
- L'utilisation des outils des sciences de l'implémentation[179–181] dont l'objectif intègre le taux d'observance aux mesures ou pratiques.

Les données pour limiter les contaminants et optimiser le diagnostic de bactériémies vraies sont bien connues. A partir des années 70-80, le lien entre volume de sang et performance diagnostique des hémocultures est clairement établi[43,182]. James Li écrivait déjà en 1994 "*the more blood cultured, the better the yield*".

Pourtant, de nombreuses études récentes montrent que ces données validées ne sont pas appliquées dans la pratique courante. Aux Etats-Unis en 2015, le volume moyen des flacons d'hémocultures (4 hôpitaux de New York) était de 2,3 mL[45]. En France d'autres études montrent par exemple que 65% des hémocultures ont un volume par flacon < 8 mL (étude réalisée en 2007 sur le CHU de Grenoble)[183] ou que le volume moyen des hémocultures aux urgences est de 2,3 mL (CHU de Angers, 2013–2018) et 2,8 mL en réanimation[31]. Ce décalage entre l'évidence scientifique et l'application en vie réelle est malheureusement bien connu. On estime généralement qu'il faut 17 ans pour que des données scientifiques validées viennent à changer les pratiques et que seule une données validée sur 5 sera transposée dans la pratique clinique courante[181]. Les sciences de l'implémentation se définissent comme

"l'étude scientifique des méthodes visant à promouvoir l'adoption systématique des résultats de recherche et autres pratiques fondées sur des preuves dans les pratiques de routine et, ainsi, d'améliorer la qualité et l'efficacité des soins"[184]. Plus simplement, les sciences de l'implémentation sont l'ensemble des techniques et outils qui permettent d'effacer cet écart entre ce que nous savons et ce que nous faisons.

Trois études publiées autour de l'amélioration des pratiques des hémocultures illustrent cette différence entre la recherche clinique conventionnelle et les sciences de l'implémentation.

En 2014, P. Pavese et al. publiaient un travail évaluant l'effet de deux méthodes de formations pour améliorer les pratiques des hémocultures au CHU de Grenoble. Un échantillon de services recevait par mail et courrier les dernières recommandations en vigueur, un autre échantillon de service recevait en plus une formation par un infectiologue. Après la formation, aucune amélioration du volume de sang prélevé n'était notée (34 à 46% de volumes appropriés), sans différence entre les deux groupes. Ces résultats décevants font penser que les barrières responsables de la non diffusion des recommandations dans le soins n'ont pas été suffisamment bien identifiées. L'utilisation des sciences de l'implémentation aurait pu conduire à identifier *a priori* que les infirmiers sont une cible prioritaire d'une étude visant à améliorer les pratiques d'hémocultures. Hors dans cette étude, si 80% des médecins recevaient la formation, seuls 20% des infirmiers la recevaient[185].

En 2020, V. Fabre et al. publiait l'effet de la diffusion d'un algorithme décisionnel (indication ou non de prélever) sur le taux d'hémocultures prélevées et le taux de bactériémies identifiées dans un service de réanimation et 5 services de médecine[80,179]. L'étude était conduite dans l'Hôpital Johns Hopkins à Baltimore. L'algorithme décisionnel était imprimé en format poche et sur des posters distribués aux soignants. Une présentation orale était faite aux soignants sur les bonnes pratiques des hémocultures et sur cet algorithme. Un retour d'information (feedback) était réalisé par mail tous les deux mois aux chefs d'unités. Au cours de cette étude, une diminution significative des prélèvements d'hémocultures a été observé dans 5 des 6 services étudiés. Aucune modification du taux d'hémocultures solitaires (une seule paire sur une période de 24h) n'a été observée en réanimation (57% dans les périodes pré et post intervention). Aucune information sur le volume des hémocultures n'était recueillie. Ces résultats montrent une efficacité de l'intervention sur le taux d'hémocultures prélevées, ce qui était prioritairement visé par l'algorithme diffusé. Par contre, aucun effet n'a été observé sur le taux d'hémocultures solitaires alors que celui-ci aurait dû largement diminuer (d'autant

qu'il partait d'un chiffre haut). On peut supposer que l'intervention s'est focalisée sur l'implémentation de cet algorithme et que cela a permis de diminuer les indications de prélèvements mais que les autres mesures mises en place n'ont pas eu l'effet attendu. Dans cette étude, on ne sait pas qui prélève les hémocultures (médecins, infirmiers, infirmiers dédiés) ni qui les prescrit. La formation a été uniquement délivrée aux médecins. L'utilisation des sciences de l'implémentation aurait fait questionner dans une étape pré-interventionnelle les acteurs de chaque étape du prélèvement d'hémoculture afin d'identifier chacun des freins responsable d'un mauvais indicateurs. Ici on imagine que ce sont les médecins qui prescrivent les hémocultures et qu'ils ont significativement respecté l'algorithme proposé. En revanche, si ce sont des infirmiers qui prélèvent les hémocultures, ils ne semblent pas avoir été touché par les bonnes pratiques (diffusées aux médecins) interdisant les hémocultures solitaires et conduisant à augmenter le volume prélevé.

En 2020, R. Khare et al. publiait une étude conduite dans 10 hôpitaux de la région New-yorkaise et visant à augmenter le volume prélevé au cours des hémocultures[45]. L'étude est présentée comme centrée sur l'introduction d'un nouvel automate estimant le volume des flacons d'hémocultures négatifs. Les six auteurs travaillent dans le département de biologie et sont rattachés à la faculté de médecine. Dans le détail, les outils mis en place au cours de cette étude ont été beaucoup plus transversaux et s'appuyait sur les outils des sciences de l'implémentation : l'identification préalable des obstacles à l'implémentation, l'implication des différents acteurs (administration, préleveurs d'hémocultures, cliniciens de première ligne, biologistes). Des outils motivationnels ont également été utilisés tout au long de l'étude (perception de la valeur de la tâche). Les 4 barrières identifiées a priori étaient :

- 1/Le manque de connaissances concernant le lien volume-sensibilité.
- 2/La difficulté pour les préleveurs à estimer le volume de sang prélevé.
- 3/Le manque de données standardisées (et de possibilité de feedback) concernant les hémocultures.
- 4/Le manque de priorité identifié dans le volume collecté (vis à vis d'autres mesures récemment déployées comme le "kit 3-heures sepsis").

Ces 4 barrières ont pu toutes être franchies via, respectivement 1/ l'apport de connaissance sur les hémocultures à l'ensemble des personnes impliquées (étudiants, préleveurs spécialisés, médecins) 2/ l'ajout d'une marque d'objectif de volume sur les flacons d'hémocultures pour atteindre les 10 mL et la mise à disposition de table support pour poser

le flacon d'hémoculture lors du prélèvement 3/ l'automatisation du recueil du volume de sang prélevé via le nouvel automate 4/ l'implication de l'ensemble des acteurs dans le processus. Les résultats sont positifs avec un volume moyen par flacon passant de 2,3 mL à 8 mL avec 7 des 10 hôpitaux qui atteignaient l'objectif de 8 mL par flacon à la fin de l'étude. Le taux de positivité des hémocultures a par ailleurs augmenté de 40% au cours de la période. Une relation linéaire était par ailleurs retrouvée entre volume collecté et rendement diagnostique. Cette dernière étude est une illustration parfaite de ce qu'apportent les sciences de l'implémentation dans les soins courants. En identifiant les freins existants, Khare et al. ont réussi à simplement faire appliquer les connaissances scientifiques de l'époque. Si chaque outils pris individuellement paraît simple (marquage du flacon d'hémoculture, changement d'automate), leur implémentation nécessite un temps humain souvent long. En effet, on imagine bien que si des flacons marqués de leur objectif de volume avaient simplement remplacés les flacons existants, l'augmentation du volume prélevé n'aurait probablement pas été significative. Les préleveurs ne prenant pas connaissance de ce nouveau marquage, l'intérêt d'obtenir ce volume n'étant pas connu, le rôle des préleveurs dans le diagnostic de bactériémie n'étant pas mis en exergue. Si par contre comme dans cette étude le nouveau marquage d'objectif de volume est associé à une implication forte des préleveurs, on obtient les résultats présentés. Ce dialogue et ces travaux correspondent aux sciences de l'implémentation, là où le simple changement d'un automate ou d'une procédure serait une approche très conventionnelle de recherche médicale.

On peut cependant souligner la complexité de l'approche, au sens de la lourdeur de sa mise en place. Khare et al. ne discute pas ce point pourtant essentiel et qui doit permettre la reproduction de leur étude. Les données de méthodologie publiées dans leur article ne permettent pas d'envisager la reproduction de leur étude, aucune information sur les formations dispensées (contenue, durée, rythme) n'étant par exemple fournie. On ne sait d'ailleurs pas si les auteurs ont participé à ces formations, s'il s'agissait d'outils standardisés ou si chacun des 10 hôpitaux était autonome. Il est dommage qu'un travail aussi lourd et dont les résultats sont particulièrement positifs sur le volume et les bactériémies ne soit pas reproductible au vu des données fournies. Cet écueil est l'un de ceux que font les sciences de l'implémentation à la recherche conventionnelle : les données disponibles et validées doivent être reproductibles sinon elles ne sont pas appliquées ou avec 17 ans de retard en moyenne. Il est probable que Khare et al. n'avaient pas à l'époque une sensibilité à cette distinction entre

recherche conventionnelle et sciences de l'implémentation bien qu'ils aient utilisé de nombreux outils de des dernières. Enfin, Khare et al., en se focalisant initialement sur un outils d'estimation du volume des hémocultures, ont complètement mis de côté deux autres éléments majeurs des hémocultures : les contaminants et le nombre de prélèvements. Ils publiaient simplement que le taux de contaminant n'avait pas évolué sur la période d'étude (données non présentées) et aucune information sur le nombre de flacons prélevés n'était mentionné.

C. Article 2


Sur la même période, nous réalisons une étude sur les hémocultures dont l'objectif était d'implémenter la plupart des données scientifiques connues permettant d'optimiser leur prélèvement. Si le taux de bactériémie était bien sûr étudié, une attention particulière était portée sur le taux de contaminants et sur le nombre de flacons prélevés. L'étude HUNIREA (Hémoculture Unique en REAnimation) s'est déroulée entre janvier 2013 et décembre 2015 pour la phase pré-implémentation et avril 2016 – décembre 2018 pour la phase post implémentation. L'étude visait à implémenter une stratégie basée sur l'hémoculture unique dans un service de réanimation médicale au CHU d'Angers et à évaluer son impact sur les bactériémies, les contaminants et le nombre de flacons prélevés.

RESEARCH

Open Access



Impact of a strategy based on unique blood culture sampling on contamination rate and detection of bloodstream infections in critically ill patients

Rafael Mahieu^{1,2*} , Carole Lemarié³, Delphine Douillet^{4,5}, Alain Mercat⁶, Hélène Cormier¹, Matthieu Eveillard^{2,3}, Vincent Dubée^{1,2}, Jérémie Riou^{7,8} and Achille Kouatchet⁶

Abstract

Background Unique blood culture (UBC) has been proposed to limit the number of venipuncture and to decrease the risk of BC contaminations (BCC) without affecting their yield. We hypothesized that a multi-faceted program based on UBC in the ICU may reduce the rate of contaminants with a similar performance for bloodstream infections (BSI) identification.

Methods In a before and after design, we compared the proportion of BSI and BCC. A first 3-year period with multi-sampling (MS) strategy followed by a 4-month washout period, where staff received education and training for using UBC, and a 32-month period, where UBC was routinely used, while education and feedback were maintained. During the UBC period, a large volume of blood (40 mL) was sampled through a unique venipuncture with additional BC collections discouraged for 48 h.

Results Of the 4,491 patients included (35% female patients, mean age 62 years) 17,466 BC were collected. The mean volume of blood per bottle collected increased from 2.8 ± 1.8 mL to 8.2 ± 3.9 mL between the MS and UBC periods, $P < 0.01$. A 59.6% reduction (95% CI 56.7–62.3; $P < 0.001$) of BC bottles collected per week was observed between the MS and UBC periods. The rate of BCC per patient decreased between the two periods from 11.2% to 3.8% (73.4% reduction; $P < 0.001$) for the MS and UBC periods, $P < 0.001$. Meanwhile, the rate of BSI per patient remained stable at 13.2% and 13.2% for the MS and UBC periods, $P = 0.98$.

Conclusions In ICU patients, a strategy based on UBC reduces the contamination rate of cultures without affecting their yield.

Keywords Unique blood culture, Blood culture, Sampling procedure, ICU, Bacteremia

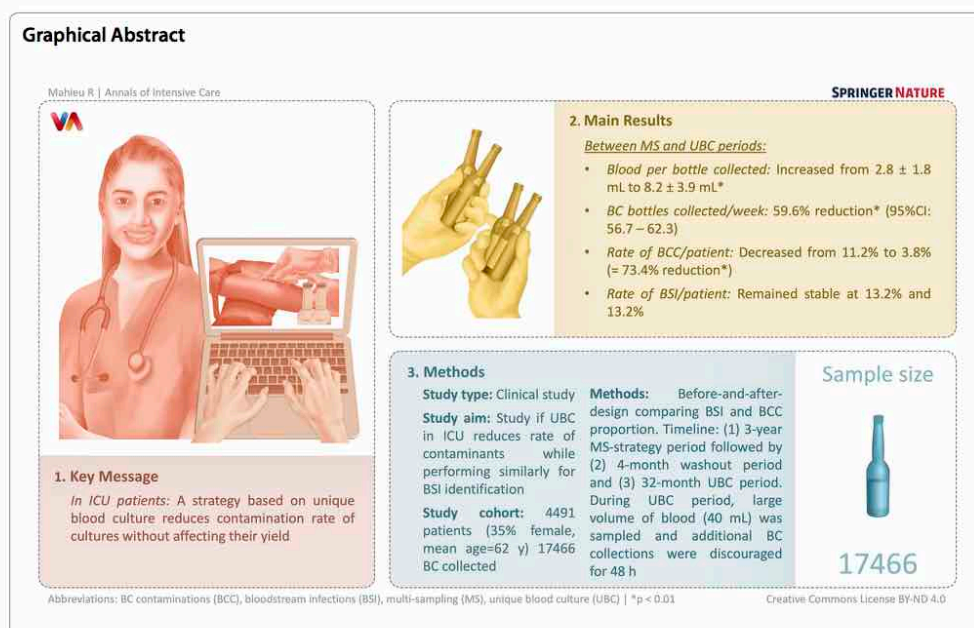
*Correspondence:

Rafael Mahieu
rafael.mahieu@gmail.com

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2023. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.



Introduction

A bloodculture (BC) collection usually includes one aerobic bottle, and one anaerobic bottle; this pair of bottles is conventionally referred to as a BC set. About 1 to 2.4% of these sets of BC are false positives (BC contaminants, (BCC)) which represent 12 to 34% of positive BC [1–3]. To optimize the rate of bloodstream infections (BSI) identification while maintaining a low rate of BCC, several measures have been recommended. First, inappropriate ordering of BC collection is frequent and sampling protocols based on the sole criterion of fever are associated with a high rate of BC. These inappropriate BC samplings are thus associated with unnecessary antibiotic prescriptions, additional workload for phlebotomists, additional discomfort for the patient and, overall, additional costs [4, 5].

For decades, strategies to improve the performance of BC (detection of true bacteremia and limitation of BCC) have focused on hygiene's procedures and laboratory techniques with the development of new BC systems and culture media [6]. However, optimizing the way BC are collected may be an inexpensive and efficient strategy. Given the possibility of intermittent bacteremia, the standard approach is the multi-sampling (MS) strategy, which implies obtaining BC sets from two to three separate venipunctures within a short period [7]. However,

there is limited evidence in the existing literature to support the concept of intermittent bacteremia, whereas the volume of blood collected appears to be the most important parameter to identify a BSI [8–12]. Moreover, real-life use of MS procedures often result in a low number of BC collection. A single BC set (i.e., culture of only 2 bottles also named solitary BC) is obtained in up to 41% to 94% of patients when MS procedure is used [1, 13, 14]. Another concern with the MS procedure is the rapid and significant loss of pathogen detection after initiation of antibiotic therapy [15]. For patients requiring rapid initiation of treatment, subsequent BC are frequently sampled after administration of the first antibiotic dose, which decreases their diagnostic yield.

A unique BC (UBC) strategy, corresponding to a large amount of blood drawn during a unique venipuncture, may combine the benefits of an optimal blood volume collection with a decreased risk of BCC. In the emergency department (ED), a UBC strategy has demonstrated a similar performance for the identification of BSI with a lower rate of BCC when compared to MS strategy [1]. However, a UBC strategy has not been evaluated in the intensive care unit (ICU) with the specific problem of a high incidence of fever during the ICU stay. Predicting a BSI in a febrile and critically ill patient (at admission or during ICU stay) is difficult, with only 10% of patients

sampled having a BSI [1, 2, 16]. Changing a MS procedure for a UBC strategy without focusing on the ordering rule for BC collection would be associated with an important increase in the total number of collected BC bottles.

In this study, we hypothesized that a multi-faceted program based on a UBC strategy in the ICU, at admission and all along ICU stay, may optimize the detection of BSI with a reduction of BCC; we thus compared the rate of BSI and BCC during a 6-year period in an ICU, before and after implementing such program.

Methods

Setting and population studied

The study was conducted in a 24-bed medical ICU from January 1st, 2013 to December 31st, 2015 (MS period) and from April 1st, 2016 to December 31st, 2018 (UBC period). All critically ill adult patients with a least one BC collection and hospitalized in the ICU during the study period were included. Data on patients, blood cultures (number of sets, number of bottles, rate of pathogens and BCC) and volume sampled were prospectively monitored.

Study design

Multisampling period

A set of BC (1 aerobic + 1 anaerobic bottle) was collected by ICU nurses in case of fever above 38.5 °C (101.3°F), and/or chills, and/or on medical order because of patient status worsening. Additional BC are drawn without medical order when fever occurs (above 38.5 °C) with a maximum of 3 BC sets/day. This procedure is also implemented in the emergency department and in most medical wards. No medical order is needed to collect these BC for most patients.

Unique blood culture period

The implementation of the UBC strategy was a multi-faceted educational program including a standardized training program, the UBC protocol and a nurse survey on the knowledge on BC (Protocol Additional file 1: Table S1, Table S2 and Table S3). Medical staff (physicians and residents) and ICU nurses were trained during a 1-h standardized training program provided by the same intensivist (M.R.) during the whole study. The UBC protocol was posted in the admission area and in the ICU subunits with a reminder of the importance of the blood

volume collected (up to 10 mL per bottle) and hygiene procedure.

The UBC consisted of sampling a large volume of blood (40 mL) through a unique venipuncture and equally distributed into 2 aerobic bottles and 2 anaerobic bottles (each bottle filled with 10 mL of blood). BC collection could only be performed on medical prescription. Collecting and/or prescribing additional BC was strongly discouraged for at least 48 h. This point was emphasized during the training of prescribers and nurses and was considered as a major change in the way BC were collected.

The educational program was repeated every 6 months (shift of new residents) and administered to every new paramedic or physician in the ICU (Additional file 1: Figure S1).

BC definitions and indicators

A BC collection was defined as a collection of blood during a unique sample procedure (one venipuncture) whatever the number of BC bottles collected. A solitary BC was defined as a collection of only 2 bottles during a 24-h period [1, 13, 14]. The rate and incidence of BSI and BCC for 1000 patient-days were compared between the two periods.

Definition of BC contaminants

A BCC was defined as a BC with only one bottle growing skin organisms (coagulase-negative staphylococci (CoNS), viridans group streptococci, *Corynebacterium* spp., *Cutibacterium* spp. (ex. *Propionibacterium* spp.), *Bacillus* spp. or *Micrococcus* spp) with no clinical suspicion of a specific portal of entry and for which no definitive antimicrobial therapy was prescribed [4, 17]. For suspicion of central line-associated BSI including a skin organism, medical records were independently reviewed by two physicians (RM and AK). Disagreements were resolved by a third physician reviewer.

BC device and estimation of blood volume collected

The volume of blood sampled during BC collection was assessed during seven pre-specified 1-month periods. During the same periods, the blood volume sampled during BC collection was also evaluated in the ED, to assess trends unrelated to the study at the hospital level. The volume was determined for each filled bottle using the following formula (considering the density of blood was 1055 g/ml) [18].

$$\text{Blood volume (ml)} = \frac{\text{weight of filled bottle (mg)} - \text{average weight of empty bottles (mg)}}{\text{blood density (mg/ml)}}$$

BC bottles were incubated using the automated BACT/ALERT® VIRTUO® system (BactAlert FA/FN plus, bio-Mérieux, Marcy l’Etoile, France).

Statistical analysis

All statistical analyses were performed using R Core Team software (4.0.3).

For descriptive analysis, quantitative variables were reported as mean ± standard deviation (SD) when their distribution can be considered as Gaussian, and with median and inter quartile ranges (IQR) otherwise. Qualitative variables were reported using effective (n) and percentage (%).

Fisher’s exact test were used to study the association of categorical variables and period. T test were used to study the association of gaussian continuous variables and period, otherwise when the distribution cannot be considered as Gaussian, Mann–Whitney test was performed. The proportion of BSI and BCC and their 95% CI were compared between the MS period and the UBC period, CI95 was also provided. All tests were two-sided.

A P value below 0.05 was considered statistically significant.

To explain the evolution of binary variables over time as a function of the period, mixed effects logistic regression models with fixed effect on period (MS vs UBC) with a random effect on time (weeks) were performed.

To explain the evolution of counting variables over time as a function of the period, generalized Poisson regression models with fixed effect on period (MS vs UBC) with a random effect on time (weeks) were performed.

Loess regression is a non-parametric approach using local weighted regression to fit a smooth curve through the points of a scatterplot. Loess curves can reveal trends in the data that might be difficult to fit with a parametric curve. Then, to study the trends in the incidence of bloodculture, bacteremia and contaminants for each study period were summarized using this approach.

No imputation of missing data was performed. Holm procedure was used to control the Family Wise Error Rate in the context of multiple testing."

Ethical considerations

The study obtained approval from Angers University Hospital ethical committee (N°2016/65), and from the French Commission Nationale de l’Informatique et des Libertés (N° 2018-043). The need for an individual informed consent was waived.

Results

Study population

During the study period, 7,273 ICU patients were hospitalized (Fig. 1). At least one BC was collected in 61.7% of patients (n=4,491), corresponding to 17,466 BC collections and 35,460 patient-days. The characteristics of the patients are presented in Table 1. During the UBC period, patients were older (63 ± 16 vs 62 ± 17 years), had a higher SOFA score (7 ± 4.3 vs 6.6 ± 4) and SAPS II score (48 ± 21 vs 44 ± 19), had higher rate of medical reason for admission (98% vs 94%), longer duration of mechanical ventilation (6 ± 11 vs 5 ± 10) and higher rate of central line catheter (57% vs 52%).

BC collection

A 59.6% reduction (95% CI 56.7–62.3, P<0.001) of BC bottles collected per week was observed (Fig. 2). The number of venipunctures for BC per 1,000 patient-days decreased by 78% (Table 2). The details of BC results are presented in Table 2

BSI and BCC

Overall, a BSI was highly suspected in 21.4% of patients (959 episodes of positive BC for 4,491 patients with at least one BC). The rate of BCC and BSI over time are presented in Fig. 3. The rate of BC contaminants decreased from 11.2 to 3.8 per 100 patients (reduction of 73.4%, 95% CI 58.1–88.8, P<0.001) between the MS and UBC

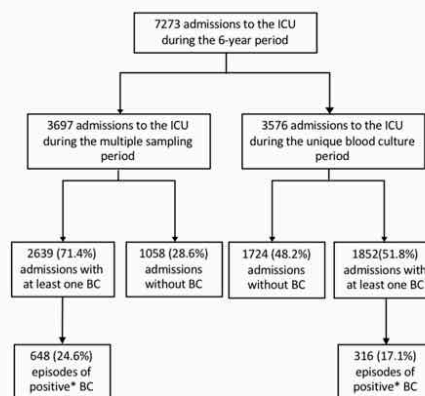


Fig. 1 Enrolment of patients. *A positive BC refers to a bloodstream infection or a BC contaminant

Table 1 Characteristics of the patients

Characteristics	Overall (n = 4491)	MS period (n = 2639)	UBC period (n = 1852)	P value
Age—yr	62 ± 17	62 ± 17	63 ± 16	0.02
Male sex, n (%)	2901 (65)	1678 (64)	1223 (66)	0.1
Simplified Acute Physiology Score II	45 ± 20	44 ± 19	48 ± 21	< 0.001
Sequential Organ Failure Assessment score	6.7 ± 4.1	6.6 ± 4	7 ± 4.3	0.001
McCabe score, n (%)				< .001
1	2029 (45)	1348 (51)	681 (37)	
2	1727 (38)	841 (32)	886 (48)	
3	735 (16)	450 (17)	285 (15)	
Reason for admission, n (%)				< 0.001
Medical	4276 (95)	2469 (94)	1807 (98)	
Scheduled surgery	25 (0.6)	20 (0.8)	5 (0.3)	
Emergency surgery	190 (4.2)	150 (5.7)	40 (2.2)	
Mechanical ventilation, n (%)	2880 (64)	1716 (65)	1164 (63)	0.14
Duration—days	6 ± 10	5 ± 10	6 ± 11	0.007
Central venous catheter, n (%)	2426 (54)	1364 (52)	1062 (57)	< 0.001
Duration—days	8 ± 18	7 ± 17	9 ± 19	< 0.001
Indwelling urinary catheter, n (%)	3799 (85)	2222 (84)	1577 (85)	0.4
Outcomes				0.3
In-ICU death	1056 (24)	616 (23)	440 (24)	0.8

periods. Meanwhile, the rate of BSI remained stable at 13.2% and 13.2% during the MS and UBC periods, $P=0.98$.

The yearly variation of BSI and BCC rate are presented in Additional file 2: Figure S2.

Among positive BC, the proportion of pathogens increased from 54.1% (95% CI 50.2–58) during the MS period to 77.5% (95% CI 72.2–81.7) during the UBC period (absolute difference of +23.4% [95% CI 17.1–29.6], $P<0.001$). This proportion of pathogen and contaminant among positive BC over time are represented in Additional file 2: Figure S3.

Enterobacteriaceae, *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus* spp. were the most frequent bacteria identified with no difference between the two periods, $P=1$ (Additional file 2: Table S4). No significant difference was observed for the ratio of community-acquired and nosocomial infections ($P=0.3$) and for the rate of BSI due to Gram-negative (42.2% and 41.4%, for the UBC and MS periods, $P=0.8$) or Gram positive (48.8% and 50.3%, for the UBC and the MS periods, $P=0.7$) between the two periods.

Among the 1,056 in-ICU deaths, no difference was observed for the rate of BSI (18.4 and 14.9 per 100 patients for the UBC and the MS periods, $P=0.13$).

Meanwhile, the rate of BCC for these patients decreased from 9.4 to 4.3 per 100 patients (reduction of 54.4%, $P=0.003$) between the MS and UBC periods.

Of the deceased, an infection was the reason for ICU admission in 39 and 27%, $P<0.001$ for the MS and UBC periods, respectively.

Blood volume collected and correlation with BSI

Four thousand bottles of BC (9.7% of the 41,251 bottles) were manually weighted. During the MS period, the mean volume of blood collected per bottle was 2.8 ± 1.8 mL in the ICU, and 2.3 ± 2.7 mL in the ED, $P=0.11$. After the implementation of the UBC strategy in the ICU, the mean volume of blood increased to 8.2 ± 3.9 mL ($P<0.01$ for comparison with MS periods), whereas it remained stable in the ED (Additional file 2: Figure S4). No significant difference in the volume of blood collected per bottle was observed between the early (M+2) and late (M+24) period of the UBC strategy in the ICU ($P=0.3$).

A strong positive correlation was observed between the volume of blood collected and the identification of a BSI in the ICU (Additional file 2: Figure S5). For each additional milliliter of blood collected in a bottle of BC, the rate of positivity increased by 8% (95% CI 5–11), $P<0.001$.

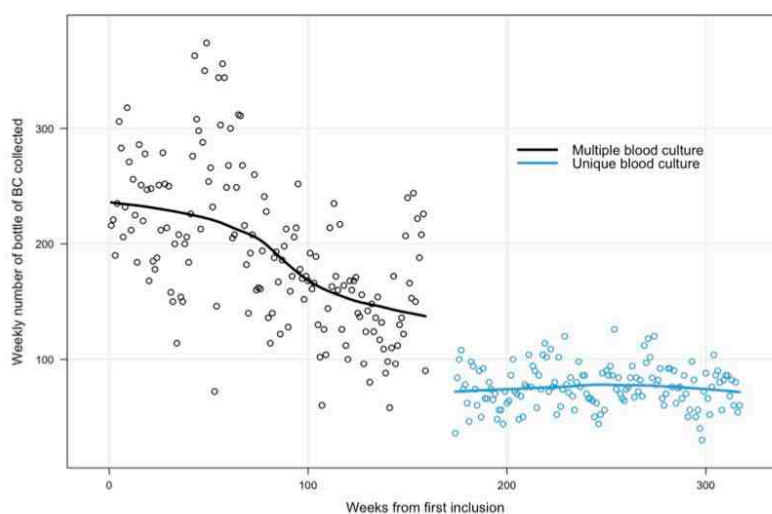


Fig. 2 Weekly variations of BC bottles collected. Mean number of bottles of BC collected per week was significantly lower during the unique blood culture period than during the multi-sampling period (76 (95% CI 73–79) and 196 (95% CI 186–206), $P < .001$)

Table 2 Number, rate and incidence of bloodstream infections and contaminants for each period

Characteristics	Overall	MS period	UBC period	P value
ICU patients	7273	3697	3576	
ICU patients with BC collection	4491	2639	1852	
Cumulative ICU days	35,460	19,292	16,177	
BC sets	17,466	14,735	2731	
Bottles of BC	41,251	30,444	10,807	
BC sets/patients	3.9 ± 7.2	5.6 ± 9	1.5 ± 1.1	<0.001
BC sets per 1000 patient-days	411	764	169	<0.001
Bottles of BC/patients	9 ± 15	12 ± 19	6 ± 5	<0.001
Bottles of BC per 1000 patient-days	971	1578	668	<0.001
Positive BC (pathogens and BCC)	959	643	316	<0.001
BCC				
Number	366	295	71	–
Rate by BC sets, % (95% CI)	2.1 (1.9–2.3)	2.0 (1.8–2.2)	2.6 (2.1–3.2)	0.06
Rate by patient	8.1 (7.4–9)	11.2 (10–12.5)	3.8 (3–4.8)	<0.001
Per 1000 patient-days	10.3 (9.3–11.3)	15.3 (13.6–17.1)	4.4 (3.4–5.5)	<0.001
Rate among positive BC	38.2 (35.2–41.4)	45.9 (42.1–50)	22.5 (18.1–27.6)	<0.001
Rate by bottle of BC	1.1	1.1	0.9	0.1
BSI				
Number	593	348	245	–
Rate by BC sets, % (95% CI)	3.4 (3.1–3.7)	2.4 (2.1–2.6)	9 (7.9–10.1)	<0.001
Rate by ICU stay	13.2 (12.2–14.2)	13.2 (11.9–14.6)	13.2 (11.7–14.9)	>0.99
Per 1000 patient-days	16.7 (15.5–18)	18 (16.1–20.1)	15.1 (13.3–17.1)	0.1
Rate among positive BC	61.8 (58.7–64.9)	54.1 (50.2–58)	77.5 (72.2–81.7)	<0.001
Rate by bottle of BC	4.3	3.6	2.2	<0.001

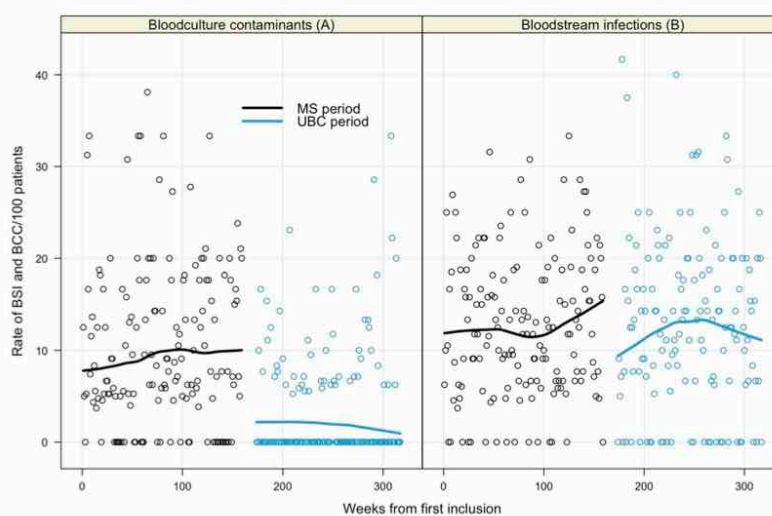


Fig. 3 Rate of BCC and BSI per week between the MS and UBC periods. **3A:** the rate of BCC per week decreased by 62% from (10.4% to 3.9%) between the MS and UBC periods ($P < .001$). **3B:** the rate of BSI per week was similar between the MS and UBC periods ($P = .91$). MS: multi-sampling; UBC: unique blood culture

Nurse survey: knowledge on blood culture

Seventy eight percent of ICU nurses (68/87) were evaluated on the two baseline surveys and 79% of these (54/68) 6 months after the educational program. Overall, the rate of correct answers increased from 68 to 83% between baselines and 6-month surveys, $P < 0.001$ (Additional file 2: Figure S6).

Discussion

In this 6-year before–after study in patients hospitalized in ICU, a multi-faceted program based on a unique sampling of a large volume of blood for diagnosing BSI (UBC) instead of a conventional multiple sampling (MS) procedure was associated with a major decrease in the number of venipunctures per patient, with a similar rate of BSI identified, while the rate of contaminated blood cultures per patient decreased from 11.2 to 3.8%. The increase in the volume of blood collected and a lower number of venipunctures per patient might explain the performance of the UBC strategy.

Sampling strategy and pathogen identifications

Seminal studies in the 1970s reported that serial blood cultures taken within 24–48 h were able to confirm 99% of BSI [19, 20]. Li et al. (1994) observed that, for a similar volume of blood collected, no advantage was observed with any particular interval of collection [11].

The concept that most cases of bacteremia were continuous rather than intermittent emerged, and the first study of a unique venipuncture for detecting BSI was published in 1996, showing a good identification rate of pathogens [21, 22]. More recently, the UBC strategy (40 mL of blood equally distributed into two aerobic bottles and two anaerobic bottles) was compared to a MS strategy in the ED with a 97.4% and 95.5% rate of pathogen detection (each patient being his own control) [1]. No studies on UBC have been conducted to date in intensive care wards. In our study, the incidence of BSI was identical between the two periods at 13.2%, close to the 8.2–11% BSI rate found in the literature in the ED or for ICU admission [1, 23–25].

Notably, the BSI rate did not decrease despite a major reduction of BC sets obtained. A similar result was found by Dargère et al. [1], showing that the UBC strategy had a net clinical benefit illustrated by a higher sum of BSI missed and BCC with the MS strategy).

Volume

Most BSI in adults have a low bacterial inoculum and the volume of blood collected for culture appears to be the most important parameter to identify bacteremia [21, 26]. Overall, about one half of patients with a BSI have a bacterial concentration below one CFU/mL [26]. For example, a bacterial density below one CFU/mL has

been described in 38% and 65% of patients with *S. aureus* and *E. coli* BSI [21]. The sensitivity of BC collection increases with the number of BC collected with 70–90% of BSI identified with the first BC set and an additional yield of 5–20% and 2.4–15.3% for the second and third BC set [1, 8, 10–12, 19, 27]. Because most studies did not monitor the volume of blood collected, the number of BC sets may not represent adequately the volume of blood cultured. In our study, the median volume of blood collected before implementing the UBC strategy was very low, with a median volume of 2.8 mL in the ICU and 2.3 mL in medical wards. Despite the apparent low quality of these BC collections, this result is consistent with a large study conducted in 10 U.S. hospitals, with an average volume of 2.3 mL per bottle and no hospital collecting an optimal volume of blood [28]. The lack of previous educational program and the workload associated with an optimal filling of BC (estimated to 7 min per sampling for an adequate volume collected) probably explain these results [1]. An adequate volume of 40–60 mL (i.e., two to three set of BC when bottles are correctly filled up) has been associated with an optimal sensitivity and may be recommended [1, 9]. During the UBC period, we observed an increase in the blood volume collected in the ICU department (8.2 mL in the ICU vs 2.5 mL during the same period in medical wards) corresponding to a three-fold increase in the volume of blood collected per bottle. This increase in the volume of blood collected per bottle might have compensated the decrease of the number of bottles collected. Indeed, we confirmed the increasing yield of bacteremia with increasing volume sampled for culture (Additional file 2: Figure S5).

BC contaminants

The BCC rate markedly decreased from 11.2% to 3.8% per patient during the MS and UBC periods ($P < 0.001$). The consequence of an increased number of unnecessary BC in the ICU is well-illustrated by the study of Verboom et al. who implemented a routine BC collection in all patients (regardless of infection suspicion) in attempt to improve the rate of early detection of BSI [24]. They estimated that drawing blood from 17 patients was needed to identify one additional patient with BSI. However, a 4.2-fold increase in BCC was observed after their protocol implementation [24], from 2.3% of patients when BC was ordered only for clinically suspected infection to 9.6% during the routine BC collection period. This higher rate reflects the increased risk of contamination with each additional BC collection and venipuncture. Conversely, if additional BC bottles are sampled during the same venipuncture (such as in the UBC procedure), the BCC rate per patient decreases for a similar or higher amount of

blood cultured. In a quite logical way in this study, the rate of BCC by BC set was not different between the two periods. This result probably reflects that the number of venipunctures is the parameter that predict the most the contamination risk.

Effect of the educational program

For a new procedure, a multifaced approach has been associated with a higher rate of successful implementation [29]. Compared to the MS period, the rate of BSI and BCC in the UBC period may have been impacted differently by each of the measure included in this multifaced program. The weight of each intervention has not been evaluated and some of them may have strongly impacted the rate of BCC. However, we think that a comparison of each measure one by one would have been out of touch with reality.

Strengths and limitations of the study

The 6-year period of the study allowed studying a large number of critically ill patients with a large number of suspected BSI. No previous study has been conducted in the ICU to compare different sampling procedures for BC collection. The prolonged period of active surveillance and the number of episodes of suspected BSI analyzed may provide a sufficient body of evidence to support a UBC strategy in the ICU.

The level of adherence in our study was high as shown by the high volume of blood sampled in each bottle (with sustained performance at the M + 24 evaluation) and the low rate of solitary BC collections. The compliance of health care workers to the new procedure usually require a multifaceted intervention program with repeated performance assessments and feedback [29]. Indeed, the implementation of our procedure was time consuming, and labor intensive. Whether this organization and feedback program can be conducted in other ICUs remains to be determined.

The before/after study design may be responsible of some limitations in this study. Some differences in patient's characteristics were noted between the two study periods, such as for age and severity scores. However, these differences were numerically small (Table 1) and tended to favor the MS group. A significant difference was observed for the deceased in the rate of admission for infection reason without a particular explanation. A potential overall improvement in BC sampling procedures over time may also explain a lower rate of BCC. However, we controlled for the volume of blood collected for BC in the medical wards and noted no change during the 3-year period of UBC in the ICU. Similarly, there was no difference in the volume of blood collected in the ICU

between the three baseline assessments conducted before the implementation of the UBC strategy.

Finally, like all study on BC, a bias in the classification of the patient having BSI or not is possible, because the BC is its own gold standard and some true bacteremia may have been missed in both periods.

Conclusion

A strategy based on UBC appears to be a safe and effective strategy for BC sampling in critically ill patients. Provided less venipunctures are performed but a large amount of blood is sampled for each BC set to optimize the yield of BC, it markedly limits the risk of BC contamination and associated unnecessary consequences.

Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s13613-023-01107-y>.

Additional file 1: Table S1. Educational program content. **Table S2.** Comparison between Multi-sampling and Unique blood culture protocols. **Table S3.** Knowledge survey about blood cultures, bloodstream infections and contaminants (multiple choice questions). **Figure S1.** Schema of our multifaceted educational program for a unique blood culture strategy. **Additional file 2: Figure S2.** Evolution of BSI and BC contamination rate during the MS and UBC periods. **Figure S3.** Proportion of pathogen and contaminant among positive BC. **Table S4.** Site of acquisition, source of infection and pathogen identifications of BSI. **Figure S4.** Comparative changes in the mean volume of blood collected per bottle during the MS and UBC periods in the ICU and in the emergency department (ED). **Figure S5.** Proportion of bacteremia identified according to different volume of blood collected. **Figure S6.** Mean rate of correct answer for each question of the survey about bloodculture.

Acknowledgements

Professor Christian Brun-Buisson for useful advice during the preparation of this manuscript.

Author contributions

RM, AK have designed the study. All the authors (except DD, RM and PMR) were part of the group of experts and contributed greatly to the quality of this work through their valuable comments. RM, AK drafted the manuscript, and all authors contributed substantially to its revision. RM and JT performed the statistical analysis. RM and AK take responsibility for the paper as a whole. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

None.

Availability of data and materials

The data sets generated during and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

The study obtained approval from Angers University Hospital ethical committee (N°2016/65), and from the French Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (N° 2018-043). The need for an individual informed consent was waived.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

All authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Author details

¹Department of Infectious Diseases, Angers University Hospital, 4 Rue Larrey, 49933 Cedex Angers, France. ²CRCINA, Inserm, Univ Angers, Université de Nantes, SFR ICAT, 49000 Angers, France. ³Laboratoire de Bactériologie, Centre Hospitalier Universitaire d'Angers, Angers, France. ⁴Emergency Department, Angers University Hospital, Univ Angers, Angers, France. ⁵UMR MitoVasc CNRS 6015 - INSERM 1083, Health Faculty, Univ Angers, FCRIN, INNOVTE, Angers, France. ⁶Department of Medical Intensive Care, University Hospital, Angers, France. ⁷MINT, UMR INSERM 1066, UMR CNRS 6021, UNIV Angers, Micro Et Nano Médecines Translationnelles, Angers, France. ⁸Methodology and Biostatistics Department, Delegation to Clinical Research and Innovation, Angers University Hospital, 49100 Angers, France.

Received: 16 December 2022 Accepted: 5 February 2023

Published online: 03 March 2023

References

- Dargère S, Parienti J-J, Roupie E, Gancel P-E, Wiel E, Smaiti N, et al. Unique blood culture for diagnosis of bloodstream infections in emergency departments: a prospective multicentre study. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20:0920-927.
- Rupp ME, Cavalieri RJ, Marolf C, Lyden E. Reduction in blood culture contamination through use of initial specimen diversion device. *Clin Infect Dis.* 2017;65:201-5.
- Lee C-C, Lee N-Y, Chuang M-C, Chen P-L, Chang C-M, Ko W-C. The impact of overcrowding on the bacterial contamination of blood cultures in the ED. *Am J Emerg Med.* 2012;30:839-45.
- Dargère S, Cormier H, Verdon R. Contaminants in blood cultures: importance, implications, interpretation and prevention. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24:964-9.
- Alahmadi YM, Aldeyab MA, McElnay JC, Scott MG, Darwish Elhajji FW, Magee FA, et al. Clinical and economic impact of contaminated blood cultures within the hospital setting. *J Hosp Infect.* 2011;77:233-6.
- Kirn TJ, Weinstein MP. Update on blood cultures: how to obtain, process, report, and interpret. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19:513-20.
- Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, Carroll KC, Chapin KC, Gilligan PH, et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2018 update by the infectious diseases society of America and the American society for microbiology. *Clin Infect Dis.* 2018;67:e1-94.
- Cockerill FR, Wilson JW, Vetter EA, Goodman KM, Torgerson CA, Harmsen WS, et al. Optimal testing parameters for blood cultures. *Clin Infect Dis.* 2004;38:1724-30.
- Collazos-Blanco A, Pérez-García F, Sánchez-Carrillo C, de Egea V, Muñoz P, Bouza E. Estimation of missed bloodstream infections without the third blood culture set: a retrospective observational single-centre study. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25:469-73.
- Khatib R, Simeunovic G, Sharma M, Fakh MG, Johnson LB, Briski L, et al. Blood culture series benefit may be limited to selected clinical conditions: time to reassess. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21:332-6.
- Li J, Plorde JJ, Carlson LG. Effects of volume and periodicity on blood cultures. *J Clin Microbiol.* 1994;32:2829-31.
- Patel R, Vetter EA, Harmsen WS, Schleck CD, Fadel HJ, Cockerill FR. Optimized pathogen detection with 30- compared to 20-milliliter blood culture draws. *J Clin Microbiol.* 2011;49:4047-51.
- Choi J, Ensafi S, Chartier LB, Van Praet O. A quality improvement initiative to decrease the rate of solitary blood cultures in the emergency department. *Acad Emerg Med.* 2017;24:1080-7.
- Denny KJ, Sweeny A, Crilly J, Maloney S, Keijzers G. Is it time for a culture change? Blood culture collection in the emergency department. *Emerg Med Australas.* 2018;30:575-7.
- Scheer CS, Fuchs C, Gründling M, Vollmer M, Bast J, Bohnert JA, et al. Impact of antibiotic administration on blood culture positivity at the

- beginning of sepsis: a prospective clinical cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25:326–31.
16. Rothe K, Spinner CD, Ott A, Querbach C, Dommasch M, Aldrich C, et al. Strategies for increasing diagnostic yield of community-onset bacteraemia within the emergency department: a retrospective study. *PLoS ONE.* 2019;14: e0222545.
 17. Schiffman RB, Strand CL, Meier FA, Howanitz PJ. Blood culture contamination: a college of American Pathologists Q-Probes study involving 640 institutions and 497134 specimens from adult patients. *Arch Pathol Lab Med.* 1998;122:216–21.
 18. Bouza E, Sousa D, Rodríguez-Créixems M, Lechuz JG, Muñoz P. Is the volume of blood cultured still a significant factor in the diagnosis of bloodstream infections? *J Clin Microbiol.* 2007;45:2765–9.
 19. Washington JA. Blood cultures: principles and techniques. *Mayo Clin Proc.* 1975;50:91–8.
 20. Weinstein MP, Reller LB, Murphy JR, Lichtenstein KA. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. I. Laboratory and epidemiologic observations. *Rev Infect Dis.* 1983;5:35–53.
 21. Jonsson B, Nyberg A, Henning C. Theoretical aspects of detection of bacteraemia as a function of the volume of blood cultured. *APMIS.* 1993;101:595–601.
 22. Arendrup M, Jensen IP, Justesen T. Diagnosing bacteremia at a Danish hospital using one early large blood volume for culture. *Scand J Infect Dis.* 1996;28:609–14.
 23. Shapiro NI, Wolfe RE, Wright SB, Moore R, Bates DW. Who needs a blood culture? A prospectively derived and validated prediction rule. *J Emerg Med.* 2008;35:255–64.
 24. Verboom DM, van de Groep K, Boel CHE, Haas PJA, Derde LPG, Cremer OL, et al. The diagnostic yield of routine admission blood cultures in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2021;49:60–9.
 25. Niven DJ, Stelfox HT, Shahpori R, Laupland KB. Fever in adult ICUs: an interrupted time series analysis*. *Crit Care Med.* 2013;41:1863–9.
 26. Arpi M, Bentzon MW, Jensen J, Frederiksen W. Importance of blood volume cultured in the detection of bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1989;8:838–42.
 27. Weinstein MP. Current blood culture methods and systems: clinical concepts, technology, and interpretation of results. *Clin Infect Dis.* 1996;23:40–6.
 28. Khare R, Kothari T, Castagnaro J, Hemmings B, Tso M, Juretschko S. Active monitoring and feedback to improve blood culture fill volumes and positivity across a large integrated health system. *Clin Infect Dis.* 2020;70:262–8.
 29. Bouadma L, Mourvillier B, Deiler V, Le Corre B, Lolom I, Régnier B, et al. A multifaceted program to prevent ventilator-associated pneumonia: impact on compliance with preventive measures. *Crit Care Med.* 2010;38:789–96.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Submit your manuscript to a SpringerOpen[®] journal and benefit from:

- Convenient online submission
- Rigorous peer review
- Open access: articles freely available online
- High visibility within the field
- Retaining the copyright to your article

Submit your next manuscript at ► [springeropen.com](https://www.springeropen.com)

Protocol Supplemental

Table S1: Educational program content	
General information	
Blood culture	BC is the gold standard to diagnose BSI but false positives (skin contaminants) are frequent
Volume	The volume of blood collected is the most important parameter to identify a BSI. Forty milliliters of blood are necessary to get the best diagnostic sensitivity with a maximum of 10mL per bottle. Most samples have a collection < 3mL.
Periodicity of BC	No significant difference in yield is expected between multiple cultures obtained simultaneously or those obtained at intervals.
Indications for BC	Most patients with septic shock, sepsis or new onset fever should have a BC. Only 10% of BC are positive and a medical prescription is necessary to decide who need BC.
Blood culture sampling rate	For detection of nosocomial infection, no threshold is defined but a minimum of 87 BC sets per 1,000 patients-days has been proposed.
BC contaminants	Skin organisms can be inoculated into BC if skin disinfection or hand hygiene are not adequately performed. A BCC rate < 3% is expected.
Data before the implementation of the UBC protocol	
Periodicity of BC	BC should be collected by nurses without medical order when fever occurs (above 38.5°C). No medical order is necessary.
Blood culture sampling rate	More than 500 BC sets per 1,000 patients-days are collected.
Rate of positivity	Less than 5% of BC are positives
Local data on BSI	Ten to 15% of patients with a BC have a BSI
Local data on BC contaminant	The absolute rate of BCC is around 2% in our ICU
Ratio of BCC/BSI	Half of patients with a positive BC don't have a BSI but a BCC
Blood culture sampling procedure	
Unique blood culture bundle	The unique blood culture bundle (table S2) is the new procedure for BC collection: <ul style="list-style-type: none"> • use a unique venipuncture for BC • monitor the volume of blood collected • additional BC collection are unnecessary in most cases in particular during subsequent 48 hours.
Suspicion of CLABSI	For suspicion of CLABSI, a set of 2 bottles of BC has to be performed simultaneously on the central line and by direct venipuncture to collect a total of 4 bottles.
BC: blood culture; CLABSI: central line-associated BSI	

Protocol Supplemental

Table S2: Comparison between Multi- sampling and Unique blood culture protocols		
Procedure	Multi-sampling	Unique blood culture
Indication	BC should be collected by nurses when fever occurs (above 38.5°C). No medical order is necessary.	A medical prescription is mandatory to collect BC.
Infection prevention	Use alcohol-based hand sanitizer before BC collection. Use non-sterile gloves. Use 0.5% chlorhexidine gluconate alcohol for skin disinfection. Draw blood cultures first after venipuncture.	
Venipuncture	A venipuncture is performed to collect each BC set (1 aerobic + 1 anaerobic bottle).	A single sample of a large volume of blood (40 mL) is collected through a unique venipuncture and equally distributed into 2 aerobic bottles and 2 anaerobic bottles.
Volume of blood collected	No optimal volume of blood to collect has been defined.	When collecting a BC, a direct monitoring of the volume of blood collected is recommended. Use the filling mark indicated on the bottle of BC when available or draw one before starting BC collection. Each bottle should be filled with 8 – 10mL of blood.
Interval of sampling and repeated sampling	Additional BC are drawn without medical order when fever occurs (above 38.5°C) with a maximum of 3 BC sets/day	After a first BC (4 bottles), an additional BC set is strongly discouraged in particular during the next 48 hours. BC must be performed only on medical order for a suspicion of a new BSI.
BC: blood cultures; BSI: bloodstream infection		

Protocol Supplemental

Table S3: Knowledge survey about blood cultures, bloodstream infections and contaminants (multiple choice questions)	
Blood culture contaminants	
What is a false positive result?	<input type="checkbox"/> A positive result with no bacteremia <input type="checkbox"/> A result of Gram-positive bacteria for an enterobacteriaceae <input type="checkbox"/> A skin organism inoculated into the BC <input type="checkbox"/> A discordance between aerobic and anaerobic bottles <input type="checkbox"/> A positive BC without identification of a source of infection
What are the potential consequences of BCC?	<input type="checkbox"/> A doubt about the diagnosis of BSI <input type="checkbox"/> Unnecessary antibiotic prescription <input type="checkbox"/> Unnecessary removal of a CVC <input type="checkbox"/> Additional cost during hospitalization <input type="checkbox"/> Addition length of stay
Generalities on BCC	<input type="checkbox"/> Each venipuncture is associated with an additional risk of BCC <input type="checkbox"/> Antibiotic treatment prevents the risk of BCC <input type="checkbox"/> BCC represents more than 1% of BC <input type="checkbox"/> More than 10% of positive BC are BCC <input type="checkbox"/> BCC are easily distinguished from BSI by direct gram stain
Volume	
The volume collected	<input type="checkbox"/> A few drops of blood in each bottle of BC is recommended <input type="checkbox"/> The yield of BCC increase with the volume collected <input type="checkbox"/> Collecting at least 4 bottles of BC is recommended <input type="checkbox"/> Each bottle can be filled with 10 mL of blood <input type="checkbox"/> Five seconds are usually sufficient to fill a bottle of BC
The volume collected and the optimal diagnostic of BSI	<input type="checkbox"/> The yield of BSI increase with the volume collected <input type="checkbox"/> Ten milliliters in two bottles equals 10mL in one bottle of BC for the diagnosis of BSI <input type="checkbox"/> Forty milliliters of blood collected may diagnose more than 90% of BSI <input type="checkbox"/> If a low volume is drawn, a new sample is recommended <input type="checkbox"/> Patient with septic shock need less blood collected
Trigger for BC	
Trigger for BC	<input type="checkbox"/> Fever is necessary to suspect a BSI <input type="checkbox"/> Sepsis is frequently associated with a BSI <input type="checkbox"/> Chills are frequently associated with a BSI <input type="checkbox"/> A BSI is frequent during community-acquired pneumonia <input type="checkbox"/> A BSI is frequent during endocarditis
Pathophysiology of bloodstream infections	
General	<input type="checkbox"/> BSI have a low bacterial concentration <input type="checkbox"/> During a BSI, bacteremia occurs when chills occur <input type="checkbox"/> Most BSI are intermittent <input type="checkbox"/> Skin organisms can sometimes be responsible for BSI <input type="checkbox"/> Some sources of infections are rarely associated with BSI
Sample procedure	
Hygiene procedure	<input type="checkbox"/> Sterile gloves are mandatory <input type="checkbox"/> Use of chlorhexidine-alcohol is recommended for skin preparation <input type="checkbox"/> Surgical face mask is mandatory during BC collection <input type="checkbox"/> The top of blood culture bottles is sterile <input type="checkbox"/> Direct venipuncture is safer than a collection through the catheter hub
Blood culture collection	<input type="checkbox"/> Aerobic BC bottle should be collected before the anaerobic <input type="checkbox"/> BC should be collected before biochemical samples <input type="checkbox"/> Separate BC sets collections are preferred to diagnose a BSI <input type="checkbox"/> Four to six BC set are necessary to best diagnose a BSI <input type="checkbox"/> BC collection on CVC limit the risk of BCC
BC: blood cultures; BCC : BC contaminants; BSI: bloodstream infection; CVC : Central venous catheter	

Protocol Supplemental

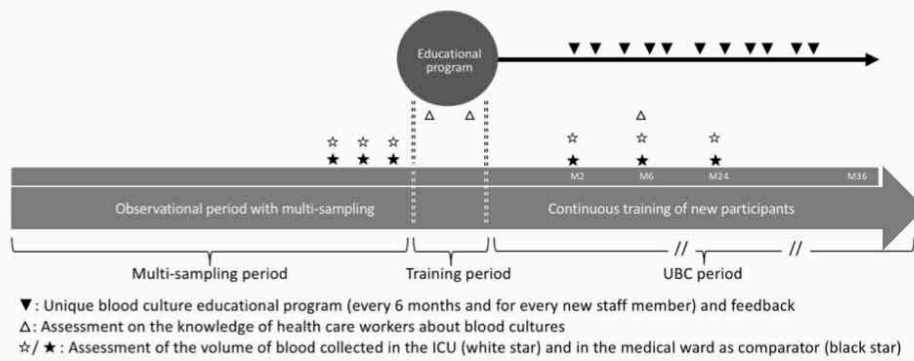


Figure S1: Schema of our multifaceted educational program for a unique blood culture strategy.

Supplemental results

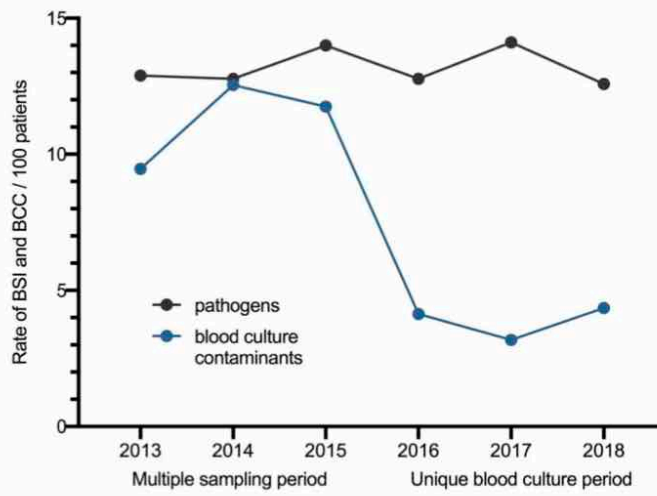


Figure S2: Evolution of BSI and BC contamination rate during the MS and UBC periods.
The rate of BSI and BCC are represented for 100 patients with at least one BC collected.
BSI: Bloodstream infections; BCC: Blood culture contaminant.

Supplemental results

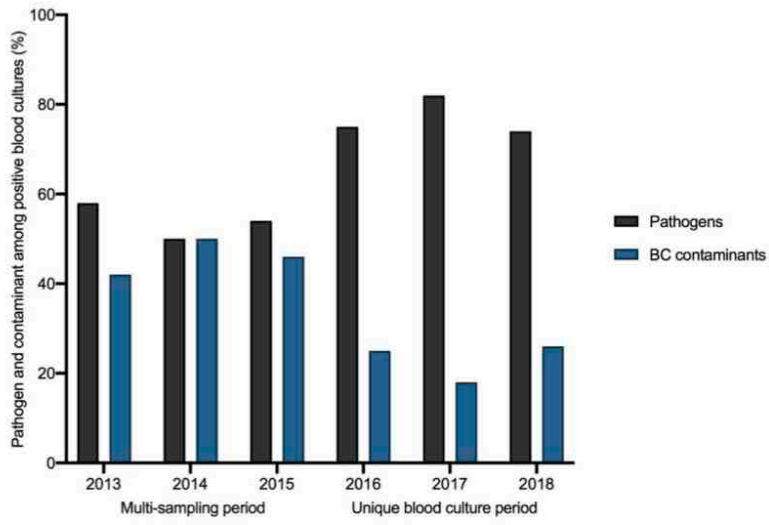


Figure S3: Proportion of pathogen and contaminant among positive BC.

Supplemental results

Table S4: Site of acquisition, source of infection and pathogen identifications of BSI				
Characteristics of BSI	Overall	MS period	UBC period	p-value
Site of acquisition				0.3
Community-acquired	285 (48.1%)	171 (49.1%)	114 (46.7%)	
Hospital-acquired	122 (20.6%)	64 (18.3%)	58 (23.8%)	
ICU acquired	185 (31.3%)	113 (32.5%)	72 (29.5%)	
Source of infection				0.03
Abdomen	120 (20.3%)	66 (19%)	54 (22.1%)	
Lung	100 (16.9%)	62 (17.8%)	38 (15.6%)	
Primary	96 (16.2%)	64 (18.4%)	32 (13.1%)	
Central line-associated BSI	92 (15.5%)	47 (13.5%)	45 (18.4%)	
Urinary tract	84 (14.2%)	57 (16.4%)	27 (11.1%)	
Endocarditis	42 (7.1%)	28 (8%)	14 (5.7%)	
Cutaneous	35 (5.9%)	14 (4%)	21 (8.6%)	
Oral and upper airway	21 (3.5%)	10 (2.9%)	11 (4.5%)	
Other	2 (0.3%)	0	2 (0.8%)	
Pathogens				1
Enterobacteriaceae	177 (29.8%)	104 (29.9%)	73 (29.9%)	
<i>Staphylococcus aureus</i>	114 (19.2%)	66 (19%)	48 (19.7%)	
<i>Streptococcus spp.</i>	75 (12.6%)	43 (12.4%)	32 (13.1%)	
Polymicrobial	50 (8.4%)	27 (7.8%)	23 (9.4%)	
Anaerobes	40 (6.7%)	24 (6.9%)	16 (6.6%)	
<i>Enterococcus spp.</i>	30 (5.1%)	20 (5.7%)	10 (4.1%)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	19 (3.2%)	12 (3.4%)	7 (2.9%)	
Yeast	21 (3.5%)	11 (3.2%)	10 (4.1%)	
Coagulase negative staphylococcus*	30 (5.1%)	16 (4.6%)	13 (5.3%)	
Other†	37 (6.2%)	25 (7.2%)	12 (4.9%)	

*only CoNS considered as pathogens (with definitive antimicrobial therapy)

† Include *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* complex (n=4), *Campylobacter spp.* (n=5), *Haemophilus influenzae* (n=6), *Listeria monocytogenes* (n=3), *Gemella spp* (n=5) (other species with n < 3 are not shown)

Supplemental results

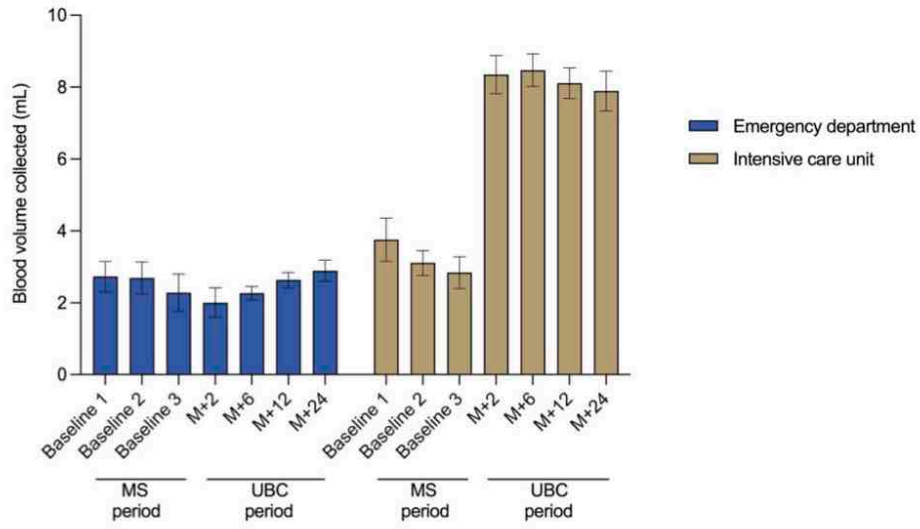


Figure S4: Comparative changes in the mean volume of blood collected per bottle during the MS and UBC periods in the ICU and in the emergency department (ED).

The I bars represent 95% confidence intervals. MS: multi-sampling; UBC: Unique blood culture.

Supplemental results

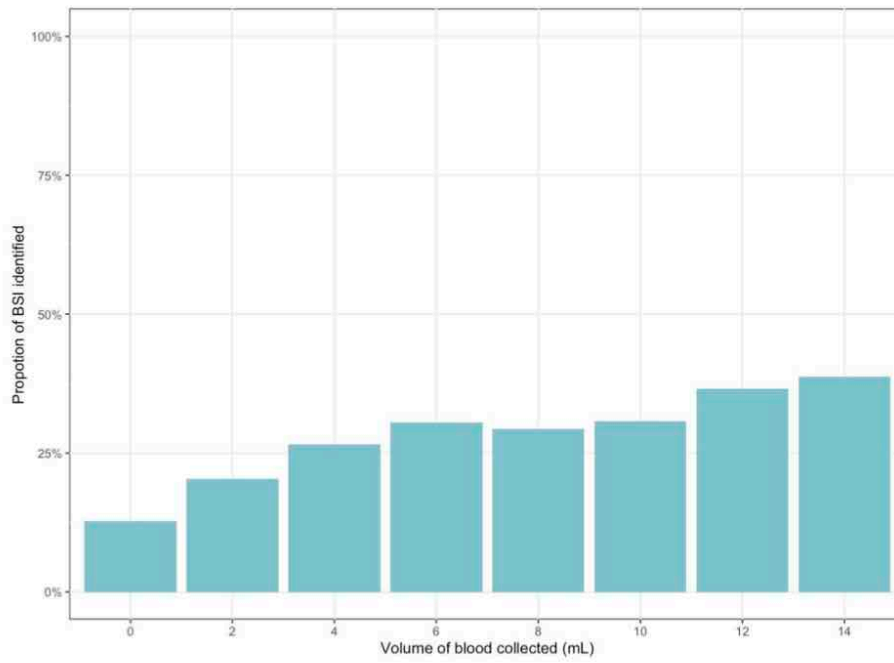


Figure S5: Proportion of bacteremia identified according to different volume of blood collected

Supplemental results

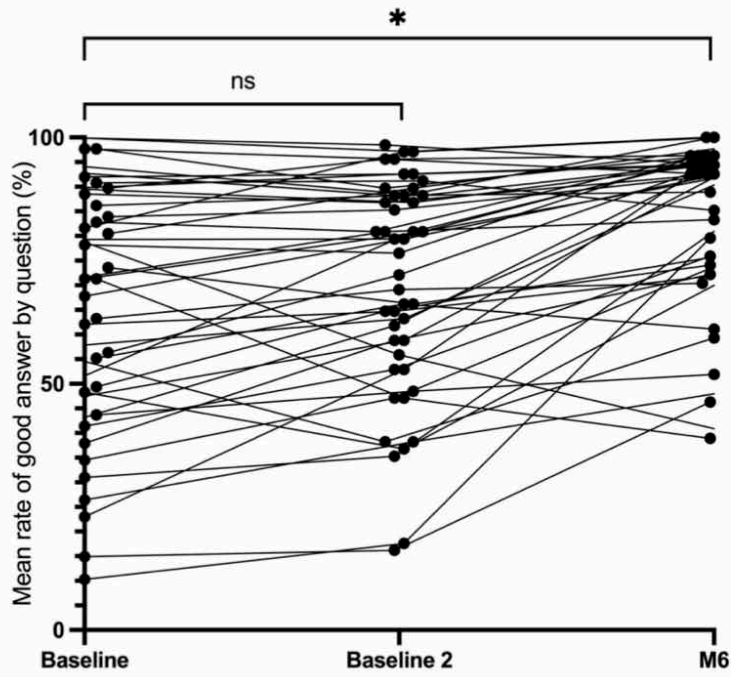


Figure S6: Mean rate of correct answer for each question of the survey about bloodculture
No significant difference was observed in the rate of correct answers between the two baseline evaluations (66% and 70% for baseline 1 and 2, respectively; $p = 0.6$). The mean rate of correct answers increased after the educational program to 83% at the 6-month evaluation ($p < 0.001$).

Cette étude est positive puisque les outils déployés autour d'une procédure d'hémoculture unique ont été associés à une diminution majeure du nombre de prélèvement (-60%) tout en améliorant les performances des hémocultures avec un taux de bactériémie stable et une nette diminution des contaminants (taux par patient divisé par trois). Le volume moyen des flacons d'hémoculture a lui aussi considérablement augmenté passant de 2.8 ± 1.8 mL à 8.2 ± 3.9 mL. De manière attendue, les éléments sur lesquels seul un rappel des connaissances a été réalisé n'ont pas vu d'amélioration dans leurs indicateurs : pour l'hygiène du prélèvement, seul un rappel oral des bonnes pratiques était réalisé ; Le taux de contaminants a certes diminué mais cela est dû à une diminution du dénominateur (diminution du nombre de ponctions veineuses par l'effet ponction unique d'une part et consigne de ne pas réaliser de nouveau prélèvement dans les 48h). En résulte certes une baisse du taux de contaminant par patient mais pas par flacon.

Pa rapport aux autres études précédemment réalisées sur la procédure d'hémoculture unique (comme étudié par S. Dargère et al.[40]) l'étude HUNIREA est originale à deux titres :

- Nous avons appliqué la procédure d'hémoculture unique dans un service de réanimation
- La procédure a été implémentée tout au long du séjour

Cette partie "nosocomiale" du prélèvement unique a probablement été la plus délicate à mettre en œuvre.

En réanimation, le "nombre d'hémocultures à prélever au cours du séjour" est débattu. Un taux de prélèvement entre 100 et 200 hémocultures pour 1000 jours-patients a été recommandé[186,187]. Une large étude Allemande se basant sur les données de 223 services de réanimation a même proposé un seuil de 87 hémocultures pour 1000 jours-patients, seuil au-dessus duquel des prélèvements additionnels ne semblent pas apporter d'information supplémentaire[186]. On notera cependant que ce taux cité par d'autres études[187,188] n'a été déterminé que pour les bactériémies primitives (i.e. sans point d'appel infectieux identifié), ce qui ne représente que 15 à 20% des bactériémies en réanimation[31]. La prédiction des bactériémies en réanimation à l'admission ou au cours du séjour n'est encore que peu étudiée. On notera, à l'extrême, que le prélèvement systématique d'hémoculture chez tout patient entrant en réanimation a été proposé, ce qui a conduit à une multiplication par 4 du nombre de contaminants (en estimant que 17 patients devaient être prélevés pour identifier une bactériémie supplémentaire)[189]. L'identification d'un seuil est, comme toujours avec les hémocultures, confronté aux limites du gold standard diagnostique. Si dans

notre étude nous notons un taux de prélèvement de 411 hémocultures pour 1000 patients-jours (passant de 764 à 169 hémocultures pour 1000 jours-patients) on ne pourrait pas proposer un seuil autour de 169. Dans notre centre l'hémoculture en réanimation se réfère maintenant à 4 flacons et ces 4 flacons ont une moyenne de 8,2 mL. Si l'on proposait ce seuil à un centre n'ayant pas implémenté de stratégie d'optimisation du volume de sang prélevé, il pourrait tout à fait prélever 4 flacons fait chacun de 3 mL de sang, ce qui aboutirait à une sous-estimation importante des bactériémies. Si les sciences de l'implémentation doivent permettre la diffusion dans le soins courants des données scientifiques, elles s'adaptent le plus précisément possible au contexte local en intégrant l'ensemble des paramètres à prendre en compte pour une implémentation réussie.

D. Lettre à l'éditeur

Nous avons dans ce sens commenté l'article de Collazos-Blanco et al.[165,166] qui avait étudié la performance diagnostique d'une troisième paire d'hémoculture. Les auteurs concluaient que l'absence d'une troisième paire d'hémoculture semblait inacceptable car elle conduisait à manquer 7,5% des bactériémies. Nous commentons en détail la pertinence de généraliser leurs résultats. En effet, après exclusion des contaminants potentiels, cela ne représentait plus que 5% des bactériémies et environ la moitié de ces bactériémies manquées avaient un autre prélèvement positif au même germe. Par ailleurs, la stratégie de prélèvement des auteurs était celle, habituelle, de ponctions multiples. Chaque patient avait donc trois ponctions veineuses différentes avec l'augmentation proportionnelle du risque de contaminant. Si le chiffre de 7,5% de bactériémie manqué n'était pas contestable il devait être abordé d'une manière plus globale impliquant le risque de contaminants, la stratégie de prélèvement et les conséquences pour le patient et l'institution. L'approche plus globale proposée par les sciences de l'implémentation complexifie les conclusions de certaines études mais est nécessaire pour permettre une diffusion des connaissances adaptée à chaque situation.



Letter to the Editor

Re: 'Estimation of missed bloodstream infections without the third blood culture set' by Collazos *et al.*R. Mahieu^{1, 2, 3, *}, H. Pailhoriès⁴, A. Kouatchet¹, V. Dubée^{2, 3, 5}¹ Médecine Intensive Réanimation, CHU d'Angers, France² CRCINA, Inserm, France³ Equipe ATIP Avenir, CRCINA, Inserm, Université de Nantes, Université d'Angers, France⁴ Laboratoire de Bactériologie, Institut de Biologie en Santé—PBH, Centre Hospitalier Universitaire d'Angers, France⁵ Service de maladies infectieuses et tropicales, CHU Angers, Angers, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 30 June 2019

Received in revised form

6 July 2019

Accepted 8 July 2019

Available online 12 July 2019

Editor: L. Leibovici

In the study by Collazos-Blanco *et al.* [1], the authors found that without performing a third blood culture (BC), 7.5% of bloodstream infections (BSIs) would have been missed. The high number of BSIs included, and the prospective part of the study with a particular attention on the blood volume cultured, adds substantial strength to their conclusions. However, some issues must be discussed before making routine recommendations for performing three BCs in a patient with suspected BSI.

The increased yield of subsequent BCs for the diagnostic of BSI has been discussed for decades, with a percentage ranging from 2.4% to 15.3% for third BCs [2–4]. The findings of Collazos-Blanco *et al.* are consistent with these previous data. Nevertheless, few data on specimen volume were available in previous studies, while BC yield increases with the volume cultured. The prospective monitoring of BC volume performed in their study establishes a new standard for future comparison. However, these results are somewhat confusing because BC contaminants were not systematically excluded.

Because contaminants are not considered bacteraemia, this may lead to an overestimation of the number of true BSIs. The rate of

missed pathogens is therefore between 5.5% (while excluding all microorganism of doubtful significance) and 6.4% (if some of these microorganisms are considered to be significant pathogens). Considering the very low positive rate of BSI identified by BC (2.5%, 4000 BSI for 159<thinsp>006 BCs) with a high proportion of contaminants (up to 46.3% of all positive BC), these differences matter for future analysis [5].

For some infections, the identification of bacteraemia would probably have little or no consequence for the patient, as this does not affect the clinical outcome [6,7]. The most frequent sample positive with an identical bacteria was urine (58.4%). For pyelonephritis, no difference in mortality has been reported between patients with or without positive BC [7]. The same remark can be made for intra-abdominal infections, in which it has been observed that the presence of bacteraemia does not change the overall management or outcome of patient (these infections are probably included in 'deep tissue, abscess, biopsy') [6]. Hence, after eliminating patients with another positive sample with the same pathogen, a maximum of 5% of BSI would have been missed without a third BC. In other words, at least 95% of these third BCs have no clinical consequence. This must be discussed in light of the increased cost of these additional examinations.

Conversely, a substantial number of these third BCs may have induced unnecessary treatments and diagnostic procedures. Indeed, 14% (43/298) of the 'missed BSI episodes' were eventually considered to be contaminated, which can result in unnecessary antibiotic treatment and additional hospital costs [8]. These results should be put in perspective with the 12% (37/298) of potentially contaminant bacteria for which an antibiotic treatment was initiated or changed by the clinician.

We agree with the general conclusion of Collazos-Blanco *et al.* that a third BCs improves the yield of BC, but our strategy would slightly differ from theirs. Instead of immediately performing three BCs for every patient, we prefer collecting two samples. For the marginal proportion of patients (in particular those with no empiric treatment) with two first sets of negative BCs, further consideration is needed before performing a subsequent BC. First, when a

DOI of original article: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.06.024>.

* Corresponding author. Département de Médecine Intensive - Réanimation et de Médecine Hyperbare, Centre Hospitalo-Universitaire d'Angers, Université d'Angers, 4 rue Larrey, 49933, Angers, Cedex 9, France.

E-mail addresses: rafael.mahieu@gmail.com, rafael.mahieu@chu-angers.fr (R. Mahieu).<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.07.011>

1198-743X/© 2019 European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

microorganism has already been identified in a significant sample, we stop BC collection for the vast majority of patients (e.g. a patient with uncomplicated pyelonephritis with positive urine culture). Hence, we reserve the right to perform an additional BC only in patients with a high suspicion of BSI, a negative first blood collection (two BCs) and no other positive results. In these situations, we perform a new sample (one BC) within a very short time frame, conventionally after 24 hours, because current blood culture systems are able to detect the growth of bacteria at a median of 12 hours [9].

It has been shown that a 48-hour delay in empirical antibiotic administration does not increase mortality in non-critically ill patients with BSI. Therefore, this strategy decreases the risk of contaminants and cost by limiting the need for a third BC to the very small number of patients without additional risk [10].

Finally, we would like to question the method of BC collection chosen by Collazos-Blanco *et al.* They decided to perform three different phlebotomies for each patient. This technique is associated with an increased risk of contaminations, as the risk of contamination mathematically increases with the number of venipunctures. In 2014, Dargère *et al.* [4] compared a unique blood culture (40 mL of blood collected in a single phlebotomy and distributed in two aerobic and two anaerobic bottles) to a multiple blood culture strategy (multiple set of two bottles). By combining the efficiency in detection of microorganisms and the minimization of contaminants, this 'unique blood culture' strategy was far better than the standard strategy. In our institution, unique blood culture has become the preferred method for BC collection.

In conclusion, a third BC for each patient with suspected BSI may not be mandatory. Collecting two BCs during a single phlebotomy seems to be an effective alternative for most patients, while allowing for detection of most true pathogens with a reduced risk of contaminants. For the few patients with a high suspicion of having BSI and two negative BCs, a new set of BCs should be

considered quickly—within 24 hours. Above all, special attention should be paid to better selecting of patients requiring blood cultures, as occurrence of bacteraemia has few therapeutic consequences in most infections.

Transparency declaration

All authors report no conflicts of interest relevant to this article.

References

- [1] Collazos-Blanco A, Pérez-García F, Sánchez-Carrillo C, de Egea V, Muñoz P, Bouza E. Estimation of missed bloodstream infections without the third blood culture set: a retrospective observational single-centre study. *Clin Microbiol Infect* 2019;25:469–73.
- [2] Khatib R, Simeunovic G, Sharma M, Fakhri MG, Johnson LB, Briski L, et al. Blood culture series benefit may be limited to selected clinical conditions: time to reassess. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:332–6.
- [3] Cockerill FR, Wilson JW, Vetter EA, Goodman KM, Torgerson CA, Harmsen WS, et al. Optimal testing parameters for blood cultures. *Clin Infect Dis* 2004;38:1724–30.
- [4] Dargère S, Parienti JJ, Roupie E, Gancel PE, Wiel E, Smaiti N, et al. Unique blood culture for diagnosis of bloodstream infections in emergency departments: a prospective multicentre study. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:O920–7.
- [5] Eskira S, Gilad J, Schlaeffer P, Hyam E, Peled N, Karakis I, et al. Reduction of blood culture contamination rate by an educational intervention. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:818–21.
- [6] Alqarni A, Kantor E, Grall N, Tanaka S, Zappella N, Godement M, et al. Clinical characteristics and prognosis of bacteraemia during postoperative intra-abdominal infections. *Crit Care* 2018;22:175.
- [7] Karakonstantis S, Kalemaki D. Blood culture useful only in selected patients with urinary tract infections—a literature review. *Infect Dis* 2018;50:584–92.
- [8] Alahmadi YM, Aldeyab MA, McElnay JC, Scott MG, Darwish Elhajji FW, Magee FA, et al. Clinical and economic impact of contaminated blood cultures within the hospital setting. *J Hosp Infect* 2011;77:233–6.
- [9] Jacobs MR, Mazzulli T, Hazen KC, Good CE, Abdelhamed AM, Lo P, et al. Multicenter clinical evaluation of BacT/Alert Virtuo blood culture system. *J Clin Microbiol* 2017;55:2413–21.
- [10] Lee CC, Lee CH, Hong MY, Tang HJ, Ko WC. Timing of appropriate empirical antimicrobial administration and outcome of adults with community-onset bacteremia. *Crit Care* 2017;21:119.

Le débat entre 4 et 6 flacons est à ce titre difficile à conclure. Les données de la littérature estiment le taux de bactériémies rattrapées par une troisième paire d'hémoculture entre 2,4 et 15,3%[38–40,42,44,165], **figure 14** (aucune de ces études n'a effectivement mesuré le volume ensemencé). Cependant, rares sont les études qui ont vérifié le volume mis en culture dans ces flacons[165]. Si l'on souhaite implémenter une nouvelle stratégie d'hémoculture (prélèvement unique, modification du nombre de flacons), il faut savoir quelle quantité de sang est effectivement prélevée. Mettre en place une stratégie de prélèvement unique de 4 flacons dans un centre où le volume moyen inoculé dans les flacons est de 3 mL n'aurait pas de sens. Il faudrait obligatoirement dans ce centre conduire également une stratégie visant à optimiser le volume. Si les 40 mL sont bien prélevés, il faut ensuite discuter de l'apport réel pour le patient de 20 mL supplémentaire, à contre balancer avec les conséquences pour le patient (s'il s'agit d'une ponction supplémentaire), le préleveur (il faut en moyenne 7 minutes pour un prélèvement d'hémoculture bien rempli[40]), le laboratoire (95% de ces hémocultures seront négatives) et l'institution. A l'heure actuelle une approche individualisée pourrait sembler la plus appropriée au prix d'une complexification des recommandations[166].

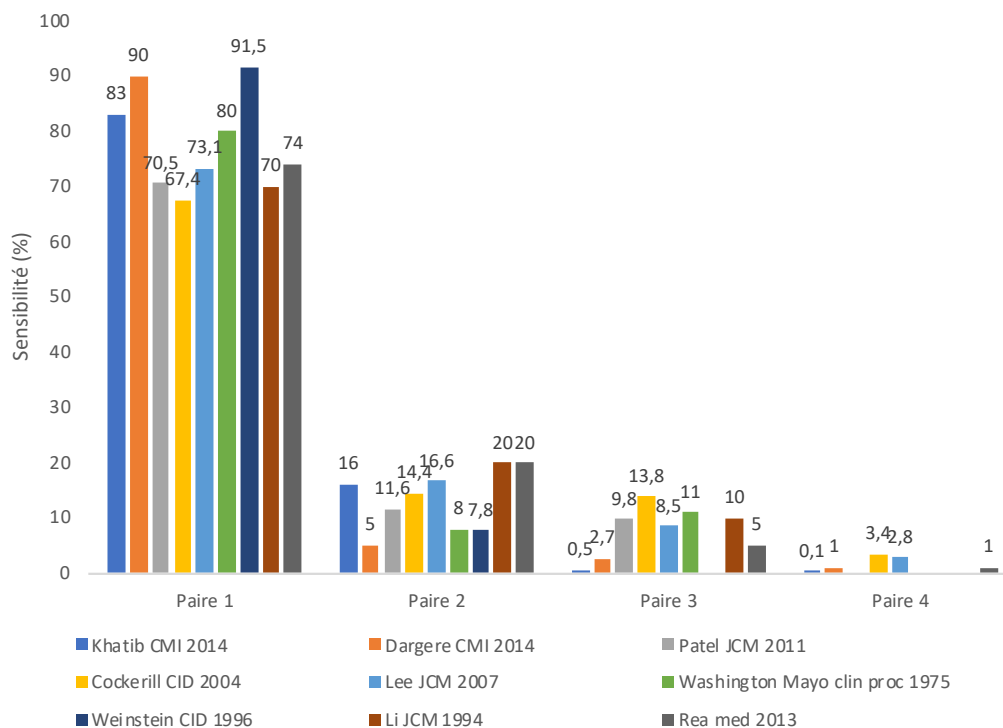


Figure 14 : Proportions de bactériémies identifiées selon le nombre de paires d'hémocultures prélevées.

E. Lettre d'intention pour le PHRC interrégionales 2021

Afin de déployer cette stratégie d'hémoculture unique, nous avons souhaité reproduire l'expérience de S. Dargère[40] en proposant une stratégie d'implémentation d'hémoculture unique aux urgences adultes. L'étude princeps de S. Dargère n'était malheureusement positive que sur un critère composite secondaire (association pathogène manqués et contaminants). Malgré le résultat encourageant publié en 2014, le taux d'hémocultures solitaires reste dans la plupart des centres important, supérieur à 50% dans notre centre par exemple. Nous avons soumis une lettre d'intention à l'appel d'offre 2021 du PHRC interrégional proposant une étude d'implémentation d'hémoculture unique aux urgences. L'étude visait à inclure 1764 patients dans 15 centres d'urgences sur une période de 15 mois et d'évaluer l'effet de cette procédure (essai clinique contrôlé randomisé en grappes) sur :

- un co-critère comprenant le taux de patients avec une bactériémie identifiée (vrais positifs) et le taux de patients ayant une contamination (faux positifs) entre les périodes de prélèvements multiples et de prélèvement unique d'hémoculture.

et également sur les critères secondaires suivants :

- le taux de bactériémie avec le prélèvement unique par rapport aux prélèvements multiples (taux de vrais positifs) évalué à 5 jours.
- le taux de contaminations avec le prélèvement unique par rapport aux prélèvements multiples (taux de faux positifs) évalué à 5 jours.
- le taux d'antibiothérapies jugées comme inutiles avec le prélèvement unique par rapport aux prélèvements multiples évalué à 5 jours. Ce critère fait l'objet d'une adjudication en aveugle du mode de prélèvement par un groupe d'experts indépendants.
- le nombre absolu de flacons d'hémoculture prélevés par patient avec le prélèvement unique par rapport aux prélèvements multiples évalué à 5 jours

Malheureusement la lettre d'intention n'a été présélectionnée que par l'un des deux experts. Cette lettre est présentée ci-dessous ainsi que les commentaires des experts.

RESUME DU PROJET DE RECHERCHE – LETTRE D'INTENTION

NOTE D'INFORMATION N° DGOS/PF4/2021/144 du 30 juin 2021 relative aux programmes de recherche sur les soins et l'offre de soins pour l'année 2021

1) INFORMATIONS GENERALES

Titre du projet : L'hémoculture unique dans les services d'accueil des urgences (HUNISAU) améliore-t-elle le diagnostic de bactériémie ?

Acronyme [15 caractères max] : HUNISAU

Première soumission de ce projet à un appel à projets DGOS ?

Oui Non

Si "NON", préciser l'année de soumission antérieure¹ :

Nom : MAHIEU

Prénom : Rafael

Civilité : Monsieur

Titre : Docteur

Adresse : 4 rue larrey, 49933 Angers

Ville : Angers

Hôpital : Centre Hospitalier Universitaire d'Angers

Email : rafael.mahieu@chu-angers.fr

Téléphone : 0241353930

Spécialité : Maladies infectieuses et tropicales

Financement(s) antérieur(s) dans le cadre des appels à projet de la DGOS

Oui ; Non

Si oui, pour chaque projet indiquez l'ANNEE, le NOM de l'AP, investigateur-coordonateur, le NUMERO DE REFERENCE et l'ETAT D'AVANCEMENT [projet annulé / en cours d'instruction / mis en œuvre et en cours / dont l'analyse des données est en cours / dont la principale publication est publiée] :

[Cocher]

Médecin, Chirurgien-Dentiste / Biologiste / Infirmier(e) / Sage-femme

Pharmacien Autres Paramédicaux

Etablissement-coordonnateur responsable du budget pour le Ministère de la santé :

Centre Hospitalier Universitaire d'Angers

¹ Dans le cas d'une re-soumission, compléter l'item **COMMENTAIRES DES EXPERTS ET REPONSES CORRESPONDANTES**

PHRC Interrégional 2021

Nom du correspondant gestionnaire financier :

Loïc CARBALLIDO
Direction de la recherche et de l'innovation
CHU Angers

Domaine de Recherche :

Principal : Médecine d'urgence

(à choisir dans l'annexe 1)

Secondaire : Infectiologie – Biologie des agents infectieux – Hygiène

(à choisir dans l'annexe 1)

Troisième : Hygiène (à choisir dans l'annexe 1)

Autre :

Oncologie : Oui Non

Si oui, préciser

- Organe :

- Localisation tumorale :

Maladie Rare : Oui Non

Si oui, préciser

- code ORPHA :

- nom de la maladie :

Soins Premiers : Oui Non

Si Oui, justification (50 mots):

Santé Mentale ou Psychiatrie : Oui Non

Pédopsychiatrie : Oui Non

Si Oui à au moins l'un des deux items, justification (50 mots):

Préventions en santé : Oui Non

Si Oui, justification (50 mots):

Nom du méthodologiste : Pierre-Marie ROY

Téléphone : + 33 2 41 35 36 37

Email : PMRoy@chu-angers.fr

Ville : ANGERS

PHRC Interrégional 2021

Nom de l'économiste de la santé (si nécessaire) :

Téléphone :

Email :

Ville :

Structure responsable de la gestion de projet : Centre hospitalier universitaire d'Angers

Structure responsable de l'assurance qualité : Centre hospitalier universitaire d'Angers

Structure responsable de la gestion de données et des statistiques :

Dr Jérémie RIOU

Département de Biostatistiques et de méthodologie

Centre hospitalier universitaire d'Angers

Projet multicentrique : Oui Non

Nombre prévisionnel de centres d'inclusion (NC) : 15

PHRC Interrégional 2021



Co-investigateurs (1 à N)

Nom	Prénom	Service	Etablissement	Ville	Région	Pays	Hôpital/ Groupe Hospitalier ²	E-mail	Téléphone	Spécialité
Douillet	Delphine	Urgences	CHU Angers	Angers	Pays de la Loire	France		delphinedouillet@gmail.com	+33241353637	Médecine d'urgence
Penaloza	Andrea	Urgences	Cliniques universitaires Saint Luc	Bruxelles	Bruxelles-Capitale	Belgique		andrea.penaloza@uclouvain.be	+3227641111	Médecine d'urgence
Gil jardine	Cédric	Urgences	CHU Bordeaux	Bordeaux	Nouvelle-Aquitaine	France		cedric.gil-jardine@chu-bordeaux.fr	+33556795679	Médecine d'urgence
Chauvin	Anthony	Urgences	Hôpital Lariboisière	Paris	Ile-de-france	France	APHP	anthony.chauvin@aphp.fr	+33149956565	Médecine d'urgence
Guenezan	Jérémie	Urgences	CHU Poitiers	Poitiers	Nouvelle-Aquitaine	France		jeremy.guenezan@chu-poitiers.fr	+33549444444	Médecine d'urgence
Laribi	Said	Urgences	CHU Tours	Tours	Centre Val de Loire	France		s.laribi@chu-tours.de	+33247474747	Médecine d'urgence
Querellou	Emgan	Urgences	CHRU Brest La Cavale Blanche	Brest	Bretagne	France		gael-emgan.querellou@chu-brest.fr	+33298223333	Médecine d'urgence
Brice	Christian	Urgences	CH St Briec	Saint Briec	Bretagne	France		christian.brice@ch-stbriec.fr	+33296017123	Médecine d'urgence
Yousfi	Rachid	Urgences	CH Saint nazaire	Saint Nazaire	Pays de la Loire	France		r.yousfi@ch-saintnazaire.fr	+33272278000	Médecine d'urgence
Daniel-martinez	Nathalie	Urgences	CH Lorient	Lorient	Bretagne	France		n.martinez@ch-bretagne-sud.fr	+33297069090	Médecine d'urgence
Sebbane	Mustapha	Urgences	CHU Montpellier	Montpellier	Occitanie	France		m-sebbane@chu-montpellier.fr	+33467336733	Médecine d'urgence

² Le cas échéant

4

PHRC Interrégional 2021

Brau	Francois	Urgences	CH La Roche Sur Yon	La Roche Sur Yon	Pays de la Loire	France		gestionSSU@chd-vendee.fr	+33251446161	Médecine d'urgence
Peschanski	Nicolas	Urgences	CHU Rennes	Rennes	Bretagne	France		Nicolas.PESCHANSKI@chu-rennes.fr	+33299284321	Médecine d'urgence
Soulie	Caroline	Urgences	CH Cholet	Cholet	Pays de la Loire	France		caroline.soulie-chavignon@ch-cholet.fr	+33241496000	Médecine d'urgence
Le Goff	Benjamin	Urgences	CH Saumur	Saumur	Pays de la Loire	France		lgbfen@gmail.com	+33241533030	Médecine d'urgence

5

PHRC Interrégional 2021



Dans le cas des établissements comportant plusieurs Groupes hospitaliers (GH), le nom de ces derniers doit être obligatoirement renseigné. A compter de la campagne 2019, le remplissage précis ET exhaustif de ce tableau constitue un critère de recevabilité de la lettre d'intention.

Pour les essais entrant dans la thématique Soins Premiers, et si applicable, justification de la non-exhaustivité des centres (50 mots) :

NA

2) PROJET DE RECHERCHE

Rationnel (contexte et hypothèses)

[max. 320 mots]

Les suspicions de bactériémie sont fréquentes aux urgences, la fièvre représentant 5 à 15% des consultations. Diagnostiquer une bactériémie permet une identification précoce du germe, de la source de l'infection et une adaptation du traitement antibiotique.

Entre 3 et 15% des patients aux urgences (soit environ 2 millions de personnes par an) auront ainsi un prélèvement d'hémoculture avec un taux de positivité de 12 à 20% [1]. Entre 10 et 30% de ces résultats positifs correspondent cependant à des contaminants (faux positifs dus à des germes cutanés accidentellement inoculés dans les flacons d'hémoculture). Le nombre de contaminations est directement proportionnel au nombre de ponctions transcutanées réalisées (risque additionnel à chaque prélèvement d'hémoculture) [2]. Ces contaminations sont responsables de prescriptions d'antibiothérapie inadaptées, d'investigations complémentaires inutiles et donc d'une augmentation des coûts et de la charge de travail.

De plus, s'il est aujourd'hui recommandé de prélever une paire de flacons d'hémoculture à chaque pic de fièvre ou de frissons et un minimum de 2 paires d'hémocultures pour obtenir une sensibilité suffisante, 40 à 90% des patients aux urgences n'ont qu'une seule paire d'hémocultures de prélevée. La méthode actuelle est donc associée à un double risque : une sensibilité insuffisante (hémocultures solitaires) et une spécificité faible (contaminations) [3].

Une nouvelle technique de prélèvement consistant à prélever l'ensemble des flacons d'hémoculture au cours d'une même ponction veineuse a été proposée comme alternative [4-5]. En diminuant le nombre d'hémocultures solitaires et en augmentant le nombre de prélèvement avant antibiothérapie, ce prélèvement unique augmenterait la sensibilité des hémocultures. Le caractère unique du prélèvement veineux diminuerait par ailleurs proportionnellement le nombre de contaminations. Des premières données sur l'hémoculture unique suggèrent fortement qu'elle augmenterait la performance diagnostique globale des hémocultures aux urgences.

Cette étude HUNISAU vise à évaluer l'amélioration des performances de l'hémoculture en prélèvement unique vis-à-vis des pratiques habituelles chez les patients suspects de bactériémie dans les services d'urgence.

Originalité et Caractère Innovant

[max. 160 mots]

Les hémocultures sont très fréquentes dans les établissements de santé et source de dépense importante. Une seule étude concernant le prélèvement unique aux urgences a été conduite à ce jour. Cette étude menée sur 3 sites a inclus 826 patients avec un design observationnel où chaque patient avait les deux modes de prélèvement. Elle montre un bénéfice à la réalisation d'hémoculture unique dans une analyse secondaire. Aucune étude n'a comparé dans deux groupes distinct l'impact de ce mode de prélèvement. Notre étude permettra d'obtenir un haut niveau de preuve. HUNISAU sera en effet la première étude randomisée comparant l'hémoculture unique aux pratiques habituelles avec prélèvements multiples dans l'objectif de réduire la répétition d'exams inutiles, relativement invasifs et coûteux. Elle permettra également d'évaluer les pratiques en France en termes d'hémocultures, une grande hétérogénéité justifiant l'élaboration de recommandations claires et adaptées aux structures d'urgences.

PHRC Interrégional 2021

Objet de la Recherche

Technologies de santé Oui Non

Si Oui, préciser :

Médicaments Dispositif médical Acte RIHN Organisation du système de soins (incluant les services de santé³) Autre

Si pertinent : date du marquage CE :
date Autorisation de Mise sur le Marché :

Mots Clés [5]

- hémoculture
- urgences
- fièvre
- méthode diagnostique
- bactériémie

Objectif Principal

[Préciser, max 48 mots] :

Démontrer que le prélèvement unique d'hémoculture permet une amélioration de la détection de bactériémies et/ou une diminution du taux de contaminations des prélèvements par rapport aux pratiques habituelles avec prélèvements multiples d'hémocultures aux urgences.

[Cocher] : Description d'hypothèses Faisabilité Tolérance Efficacité Sécurité Efficience Impact budgétaire Organisation de l'offre de soins Autre

[Cocher] : Etiologie Causalité⁴ Diagnostic Pronostic Thérapeutique (impact sur des critères de jugement cliniques "durs"⁵) Thérapeutique (impact sur des critères de jugement intermédiaires⁶) Observance Pratique courante Recherche sur les méthodes Recherche qualitative Autre

Objectifs Secondaires

[Préciser, max 160 mots] :

- Démontrer que le prélèvement unique d'hémoculture améliore la détection de bactériémies par rapport aux prélèvements multiples d'hémoculture.
- Démontrer que le prélèvement unique d'hémoculture diminue le taux de contaminations par rapport aux prélèvements multiples d'hémoculture.
- Comparer le taux d'antibiothérapies inutiles par rapport aux prélèvements multiples d'hémoculture.
- Démontrer que le prélèvement unique d'hémoculture diminue le nombre de flacons d'hémoculture prélevés par rapport aux prélèvements multiples d'hémoculture.

³ <http://htaglossary.net>

⁴ Etudes visant à déterminer les causes d'une pathologie, le risque d'être exposé à un médicament, un polluant...

⁵ Exemple : réduction de la mortalité lors de la survenue d'infarctus du myocarde

⁶ Exemple : réduction du cholestérol sérique, amélioration sur une échelle de douleur

PHRC Interrégional 2021

Critère d'évaluation principal (en lien avec l'objectif principal) :

Le critère principal est un co-critère comprenant le taux de patients avec une bactériémie identifiée (vrais positifs) et le taux de patients ayant une contamination (faux positifs) entre les périodes de prélèvements multiples et de prélèvement unique d'hémoculture.
Ce critère sera évalué à 5 jours après le prélèvement.

Tous les événements (bactériémie et contamination) devront être documentés et confirmés par le comité indépendant d'adjudication des événements, en aveugle par rapport au groupe de randomisation et à la stratégie effectuée.

Critères d'évaluation secondaires (en lien avec les objectifs secondaires) :

i. Le taux de bactériémie avec le prélèvement unique par rapport aux prélèvements multiples (taux de vrais positifs) évalué à 5 jours.

ii. Le taux de contaminations avec le prélèvement unique par rapport aux prélèvements multiples (taux de faux positifs) évalué à 5 jours.

iii. Le taux d'antibiothérapies jugées comme inutiles avec le prélèvement unique par rapport aux prélèvements multiples évalué à 5 jours. Ce critère fera l'objet d'une adjudication en aveugle du mode de prélèvement par un groupe d'experts indépendants.

iv. Le nombre absolu de flacons d'hémoculture prélevés par patient avec le prélèvement unique par rapport aux prélèvements multiples évalué à 5 jours

Population d'étude

Principaux critères d'inclusion (dont âge de la population):

- Patient admis aux urgences dans un des centres participants,
- Âgé de 18 ans ou plus,
- Affilié à l'assurance maladie
- Décision de prélèvement d'hémoculture par le clinicien en charge du patient,
- Consentement exprès du patient,

Principaux critères de non-inclusion :

- Patient ayant déjà une bactériémie identifiée dans les 48 heures,
- Personne privée de liberté par décision judiciaire ou administrative,
- Personne faisant l'objet de soins psychiatriques sous la contrainte,
- Espérance de vie inférieure à 5 jours,
- Grossesse,
- Incapacité à fournir un consentement éclairé.

Âges concernés de la population cible : [Cocher] : Tous les âges Adulte Adulte et gériatrie
 Pédiatrie Pédiatrie et adulte Gériatrie

Plan expérimental

[Cocher] :

- Méta-analyse
- Etude contrôlée randomisée : Oui Non
Si oui [cocher]: Ouvert Simple Aveugle Double Aveugle
- Revue systématique

PHRC Interrégional 2021

- Etude pragmatique
- Etude quasi-expérimentale (cohortes non randomisées, ...)
- Etude de cohorte prospective
- Etude cas-contrôle
- Etude transversale
- Etude de cohorte rétrospective
- Recherche dans les bases de données médico-administratives
- Modélisation
- Série de cas
- Autre
- Etude qualitative

[Préciser, max 320 mots] :

L'étude HUNISAU est un essai clinique contrôlé randomisé en grappes (stepped-wedge), réalisé dans 15 services d'urgence en France et en Belgique.

Pour chaque centre participant, l'étude sera organisée en 3 périodes :

- une période contrôle initiale observationnelle,
- une période de transition correspondant à la mise en place de la stratégie de prélèvement unique dans le centre,
- une période interventionnelle avec l'application du prélèvement unique.

Compte tenu de la participation de 15 centres, chaque fois qu'un quinzième des inclusions dans la phase de contrôle sera réalisé, une randomisation sera effectuée et un centre passera en phase de transition puis en phase interventionnelle.

Au niveau du patient, l'étude sera organisée de la manière suivante :

> Inclusion

Chaque patient ayant une prescription de prélèvement d'hémoculture sera évalué pour une éventuelle inclusion. Après vérification des critères d'inclusion et de non-inclusion et information sur l'étude, son consentement sera demandé.

> Recueil des données auprès des urgences

Le médecin investigateur mentionnera sur le CRF (électronique ou papier) les caractéristiques du patient, les signes cliniques, les examens paracliniques réalisés et leurs résultats. Il précisera son hypothèse diagnostique principale.

> Suivi à 5 jours (+/- 2)

En cas d'hospitalisation, les examens complémentaires, les antibiothérapies et les diagnostics retenus au cours des 5 premiers jours d'hospitalisation seront recueillis dans le dossier médical.

En l'absence d'hospitalisation, le patient et/ou ses proches et le(s) médecin(s) traitant(s) seront contactés 5 jours après l'inclusion. A l'aide d'un questionnaire standardisé, ils seront interrogés sur leur évolution et les éventuels examens et antibiothérapie réalisés.

Les résultats des hémocultures, les comptes rendus de passage aux urgences et d'hospitalisation, et le cas échéant, les causes de décès seront recueillis.

Tous les patients ayant une antibiothérapie à la sortie des urgences seront analysés par un comité indépendant d'adjudication des événements, en aveugle de la phase d'étude.

Si Analyse Médico-économique

Cocher Oui Non

[Si Oui, cocher :]

- Analyse coût-utilité
- Analyse coût-efficacité
- Analyse coût-bénéfices

PHRC Interrégional 2021

- Analyse d'impact budgétaire
- Analyse de minimisation de coûts
- Analyse coût-conséquence
- Analyse coût de la maladie
- Autre

[Préciser, max. 320 mots] :

Niveau de maturité de la technologie de santé : [1 chiffre 1 lettre]⁷ : 9

Essai sur un médicament ou dispositif médical : Oui Non

[Si Oui, cocher :]

phase : I / Pilote II / Feasibility I/II III / Pivotal IV

Le projet proposé concerne-t-il un ou plusieurs actes inscrits au RIHN ?

Cocher Oui Non

[Si Oui, lister les codes actes et libellés] :

Si groupe comparateur :

Groupe expérimental [préciser max 48 mots] :

Les patients inclus pendant la phase interventionnelle de l'étude avec recommandation de réaliser un prélèvement unique d'hémocultures : 2 paires d'hémocultures (soit 4 flacons de 10ml) au cours du même prélèvement par une IDE.

Groupe contrôle [préciser max 48 mots] :

Les patients inclus pendant la phase contrôle observationnelle de l'étude avec recommandation de réaliser au moins un prélèvement d'hémoculture (une paire) et de refaire un prélèvement lors de chaque pic-fébrile ou frissons (maximum trois prélèvements) pendant les 5 jours suivant l'inclusion.

Le projet comporte-t-il des inclusions ou des participations de patients ? Oui Non

Durée de la participation de chaque patient :

007(3 chiffres) + jours mois années

Durée prévisionnelle de Recrutement (DUR) :

15 (2 chiffres, en mois)

Nombre de patients / observations prévu(e)s à recruter (NP) :

Justification de la taille de l'échantillon (max 80 mots) :

⁷ <https://www.medicalcountermeasures.gov/federal-initiatives/guidance/about-the-tris.aspx>

PHRC Interrégional 2021

Considérant un taux de bactériémie de 12% et 10%, et un taux de contamination de 1 et 4% avec le prélèvement unique et avec les prélèvements multiples, un design stepped-wedge comprenant 15 centres, un coefficient de corrélation de 0,002 et d'autocorrélation de 0,01, 1679 patients sont nécessaires pour démontrer la supériorité d'au moins un des critères avec une puissance disjonctive à 80% et un Family Wise Error Rate à 5%, soit, avec une marge de 5%, 1764 patients au total.

Nombre de patients / observations à recruter / mois / centre ((NP/DUR)/NC) :
1764/15/15 (2 chiffres)

Justification si plus de 2 patients/mois/centre :

La réalisation d'hémoculture est très fréquente chez les patients aux urgences : environ 10 patients par jour ont au moins une paire d'hémocultures de réalisée à Angers. Le design de l'étude en stepped wedge est pragmatique et permet une implémentation progressive de l'intervention. Ce type d'étude est particulièrement adapté aux services d'urgences. Une période d'inclusion de 15 mois sera largement suffisante pour atteindre le nombre nécessaire de 1764 patients. Les centres participants font partie du réseau de recherche en médecine d'urgence et ont déjà participer à des études de grande ampleur. Tous les services d'urgence participants ont démontré un bon taux d'inclusion dans les projets précédents. De plus, cette étude sera dirigée par l'équipe du CHU d'Angers qui a une grande expérience en recherche clinique depuis de nombreuses années.

Nombre attendu de patients éligibles dans les centres

Centres investigateurs / Etablissement	Ville	Pays	Recrutement attendu/mois	Total
CHU Angers	Angers	France	15	230
Cliniques universitaires Saint Luc	Bruxelles	Belgique	9	140
CHU Bordeaux	Bordeaux	France	7	110
Hôpital Lariboisière	Paris	France	8	120
CHU Poitiers	Poitiers	France	9	130
CHU Tours	Tours	France	10	150
CHRU Brest La Cavale Blanche	Brest	France	10	150
CH St Brieuc	Saint Brieuc	France	5	80
CH Saint Nazaire	Saint Nazaire	France	6	90
CH Lorient	Lorient	France	5	70
CHU Montpellier	Montpellier	France	8	120

PHRC Interrégional 2021

CH La Roche Sur Yon	La Roche Sur Yon	France	7	110
CHU Rennes	Rennes	France	9	130
CH Cholet	Cholet	France	4	60
CH Saumur	Saumur	France	3	50

PHRC Interrégional 2021

Participation d'un réseau de recherche

[Préciser max 32 mots] :

L'étude sera menée avec le soutien du réseau de recherche en médecine d'urgence constitué lors des études précédentes (NCT04064489, PMID 34363386, PMID 34004154, PMID 29500619, PMID 29150390...).

Participation de partenaires industriels

[Préciser max 64 mots] :

Non

Autres éléments garantissant la faisabilité du projet

[Préciser max 64 mots] :

L'expérience de l'équipe scientifique à l'origine de ce projet de recherche atteste de sa capacité à mener à bien ce projet. L'inclusion d'une moyenne de 118 patients par centre devrait ainsi être possible en moins de 15 mois. Le dernier PHRC-IR (étude CASTING) vient d'être terminé permettant l'inclusion de 2100 patients en moins de 15 mois dans 16 services d'urgences en France et en Belgique.

Bénéfices attendus pour le patient et/ou pour la santé publique

[Préciser max 320 mots] :

Pour le patient, un bénéfice direct est attendu le prélèvement unique permettant de limiter le nombre de ponction veineuse et l'inconfort généré par chaque prélèvement. Si le prélèvement unique confirme sa supériorité diagnostique, un plus grand nombre de patients seront bien classés (plus de vraies bactériémies identifiées, moins de contaminations) et verront leur prise en charge améliorée (moins d'investigations pour rechercher la source de l'infection ou distinguer un contaminant d'une bactériémie, moins d'antibiothérapies inutiles et d'effets secondaires potentiels). Les bénéfices pour les services d'urgence seront une meilleure rationalisation et rentabilité des examens complémentaires.

En termes de santé publique, le prélèvement unique devrait être associé à une diminution de la charge de travail infirmier en diminuant le nombre de ponction veineuses à réaliser. Si la première hémoculture est généralement prélevée avec d'autres analyses biologiques, les hémocultures suivantes font l'objet de prélèvements dédiés. La procédure de prélèvement unique supprimera ces prélèvements ultérieurs. L'augmentation de taux de bactériémies identifiées permettra une amélioration globale de la prise en charge des patients avec des antibiothérapies adaptées plus précoces, une possible amélioration du pronostic des patients et une diminution du risque d'émergence de résistances bactériennes.

PHRC Interrégional 2021

3) BIBLIOGRAPHIE

Merci de référencer et joindre 5 articles maximum justifiant l'intérêt du projet au niveau national / international.

1. Dargère S, Parienti J-J, Roupie E, Gancel P-E, Wiel E, Smaiti N, et al. Unique blood culture for diagnosis of bloodstream infections in emergency departments: a prospective multicentre study. Clin Microbiol Infect. nov 2014;20(11):O920-7.
2. Alahmadi YM, Aldeyab MA, McElnay JC, Scott MG, Darwish Elhajji FW, Magee FA, et al. Clinical and economic impact of contaminated blood cultures within the hospital setting. J Hosp Infect. mars 2011;77(3):233-6.
3. Khatib R, Simeunovic G, Sharma M, Fakih MG, Johnson LB, Briski L, et al. Blood culture series benefit may be limited to selected clinical conditions: time to reassess. Clin Microbiol Infect avr 2015;21(4):332-6.
4. Scheer CS, Fuchs C, Gründling M, Vollmer M, Bast J, Bohnert JA, et al. Impact of antibiotic administration on blood culture positivity at the beginning of sepsis: a prospective clinical cohort study. Clin Microbiol Infect mars 2019;25(3):326-31.
5. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS, et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. N Engl J Med. 8 juin 2017;376(23):2235-44.

4) NIVEAU APPROXIMATIF DE FINANCEMENT DEMANDE

239 k euros [Arrondi en k euros]

5) COMMENTAIRES DES EXPERTS [citer] ET REPONSES CORRESPONDANTES⁸

Item à compléter si le projet a déjà été soumis à un appel à projets de la DGOS
[max 320 mots]

Non applicable

6) INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

⁸ Item à compléter si le projet a déjà été soumis à un appel à projets de la DGOS.

PHRC Interrégional 2021

Implication d'une structure de recherche clinique : OUI NON
Si OUI préciser lesquels: CIC-P CIC-EC CIC-BT CIC-IT
 CTRS / RTRS Unité de recherche clinique Autres

Implication d'un réseau du GIRCI Grand Ouest ou d'un outil ou réseau d'investigateur financé par le GIRCI Grand Ouest (annexe 2) :

OUI NON

Préciser :

PROJET MULTIDISCIPLINAIRE OU PLURIPROFESSIONNEL

OUI NON

Si OUI, disciplines (ou professions) concernées :

- Médecine d'Urgence
- Maladies infectieuses
- Service de Bactériologie

CO-FINANCEMENT(S) ET PARTENARIAT(S) : Non

Lorsqu'une étude est menée avec un ou plusieurs partenaire(s) académique(s) et/ou industriel(s), l'investigateur coordonnateur devra mettre en place un accord de partenariat (définissant la propriété et l'exploitation des résultats) avec l'aide de sa DRCI.

1. Le projet a-t-il été présenté à un autre financement : OUI NON

Si OUI : [préciser le financeur et le montant de la demande] :

2. Le projet a-t-il obtenu un autre financement : OUI NON

Identité du ou des co-financeurs :

Nom	Adresse

Montant du cofinancement en milliers d'Euros: NA

3. Le projet fait-il l'objet d'un partenariat OUI NON

Si OUI : nom et adresse du partenaire :

Un accord de partenariat a-t-il été signé : OUI NON

Type de partenariat (financier, mise à disposition de produits, etc) :

4. Le projet a-t-il débuté : OUI NON

Si OUI, quand ?

PHRC Interrégional 2021

CURRICULUM VITAE abrégé de l'investigateur coordonnateur de l'étude

[Télécharger le CV complet](#)

Nom : Mahieu

Prénom : Rafael

Fonctions : Chef de clinique assistant

Titre : Docteur en Pathologie infectieuses et tropicales

Etablissement : Centre hospitalier universitaire d'Angers

Affiliation éventuelle à un organisme de recherche :

INSERM

CNRS

Autres (préciser)

Adresse : UNIV Angers, Université de Nantes, Inserm, CRCINA, SFR ICAT, F-49000 Angers, France

Téléphone : 0241353930

Courriel : rafaël.mahieu@chu-angers.fr

Principales publications : (cinq références max)

- Mahieu R, et al Ann Intensive Care. 2017;7:112
- Mahieu R, et al Clin Microbiol Infect 2019;25:469-473
- Douillet D, Penaloza A, Mahieu R et al. Chest 2021 May 15;S0012-3692(21)00899-0.
- Mahieu R, et al. J Antimicrob Chemother. 2017 Apr 1;72(4):1260-1262
- Douillet D, Mahieu R, et al. Intern Emerg Med. 2020 Nov;15(8):1525-1531

PHRC Interrégional 2021

CURRICULUM VITAE abrégé du méthodologiste de l'étude

[Télécharger le CV complet](#)

Nom : Roy

Prénom : Pierre-Marie

Fonctions : Professeur de Médecine d'Urgence, Université d'Angers, 1ère classe (PU)
Praticien Hospitalier, Département de Médecine d'Urgence, CHU Angers (PH)

Titre : Docteur en Médecine (M.D.) et docteur en Sciences (Ph.D.)

Etablissement : Centre Hospitalier Universitaire d'Angers

Affiliation éventuelle à un organisme de recherche :

INSERM CNRS Autres (préciser)

Adresse : ROY Pierre-Marie
Département de Médecine d'Urgence Centre Hospitalier Universitaire
4 rue Larrey
49033 ANGERS Cedex 01, France

Téléphone : +33 (0) 2 41 35 37 18

Courriel : PMRoy@chu-angers.fr

Principales publications : (cinq références max)

- **Roy PM** Eur Heart J. 2021 Aug 31;42(33):3146-3157
- **Roy PM** JAMA Cardiol. 2021 Jun 1;6(6):669-677.
- Moumneh T, Penalzoa A, Cismas A, Charpentier S, Schotté T, Pernet S, Malatest S, Prunier F, Warnant A, Mezdad TH, Gangloff C, Soulat L, Douillet D, Riou J, **Roy PM**. Eur J Emerg Med. 2021 Aug 1;28(4):292-298.
- Penalzoa A, Soulié C, Moumneh T, Delmez Q, Ghuysen A, El Kouri D, Brice C, Marjanovic NS, Bouget J, Moustafa F, Trinh-Duc A, Le Gall C, Imsaad L, Chrétien JM, Gable B, Girard P, Sanchez O, Schmidt J, Le Gal G, Meyer G, Delvau N, **Roy PM**. Lancet Haematol. 2017 Dec;4(12):e615-e621.
- Moumneh T, Riou J, Douillet D, Henni S, Mottier D, Tritschler T, Le Gal G, **Roy PM**. J Thromb Haemost. 2020 Jun;18(6):1398-1407

PHRC Interrégional 2021

Annexe 1 : spécialités CNU pour domaine de recherche

Anatomie et cytologie pathologiques
Anesthésiologie – Réanimation
Biologie
Cardiologie
Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chirurgie plastique et reconstructrice
Chirurgie viscérale et digestive
Dermatologie
Economie de la santé
Endocrinologie - Diabétologie - Métabolisme et nutrition
Explorations fonctionnelles
Gastro-entérologie
Génétiq ue
Gériatrie
Gynécologie
Hématologie – Vigilance et thérapeutique transfusionnelles
Hépatologie
Immunologie – Allergologie
Infectiologie – Biologie des agents infectieux – Hygiène
Informatique médicale, modélisation et aide à la décision
Médecine de la reproduction
Médecine du travail – Médecine légale - Médecine sociale
Médecine d'urgence
Médecine générale
Médecine hyperbare
Médecine interne
Médecine nucléaire
Médecine physique et réadaptation
Médecine vasculaire
Médecines complémentaires
Méthodologie
Néonatalogie
Néphrologie
Neurologie
Nutrition et obésité
Obstétrique
Odontologie
Ophtalmologie
Organisation des soins
ORL
Orthopédie – traumatologie
Pédiatrie
Pharmacologie
Pneumologie
Psychiatrie – Addictologie
Radiologie
Radiologie interventionnelle
Radiothérapie
Rhumatologie
Santé publique
Urologie

PHRC Interrégional 2021

Annexe 2 : Outils ou réseaux du GIRCI Grand Ouest

Réseau Qualité -Vigilance des essais cliniques

Réseau Biostatistique, Data management et Conseil méthodologique

Réseau Formation

Réseau RICDC

Réseau EME

Réseau Europe

Réseau Recherches et innovations paramédicales

Réseau Recherche en Soins Premiers

Réseau Gem Excell

HUGONUT : Nutrition humaine

HUGOPEREN : Pédiatrie

HUGOPHARM : Pharmacie hospitalière

HUGORTHO : Chirurgie orthopédique et traumatologique

IDGO : Dermatologie

VICTOR HUGO : Rhumatologie

WENNE : Neurologie

HUGOPSY : Psychiatrie

MUCO OUEST : Mucoviscidose

GOCE : Oncopédiatrie

MIAMIGO : Anticorps thérapeutiques

BERHLINGO : Hémostase

GENKYST : Polykystose

CTAD-PEPI

e-PINUT (DEPIDEN)

ELIPS PHARMA

e-Radiophar

PHYSIODEV

PPRIGO

REGOVAR



Appel à Projet Interrégional - 2021 Préselection

Identifiant préselectionneur : Préselectionneur 2 P.009

Investigateur coordonnateur

Nom : MAHIEU
Prénom : RAFAEL
E-mail : rafael.mahieu@gmail.com

Titre du projet de recherche

N° de LOI : API21/A/048
Titre du projet : L'hémoculture unique dans les services d'accueil des urgences (HUNISAU) améliore-t-elle le diagnostic de bactériémie ?
Date de dépôt : 08/10/2021

1- A. RECEVABILITÉ

Le projet a pour unique but la constitution ou l'entretien de cohortes (collecte longitudinale d'informations sans objectifs scientifiques précis et pertinents, ni retombées cliniques attendues identifiées) : NON
Le projet a pour unique but la constitution ou l'entretien de collections biologiques : NON
Le projet concerne les pathologies suivantes : VIH, VHB ou VHC : NON
Le projet est une recherche fondamentale ou physiopathologie : NON

Un « oui » est excluant, JUSTIFICATION :

il s'agit d'une étude randomisée sur une méthode d'hémoculture aux urgences

1- B. INTER-RÉGIONALITÉ

Le projet soutient une politique de recherche partenariale entre les différents établissements de santé d'une même interrégion, pour cela :

Le projet fait intervenir un réseau de compétence et/ou d'investigateurs de l'interrégion ou s'appuie sur un projet financé par le GIRC : OUI
Le projet favorise-t-il la structuration d'HUGO (participation scientifique et logistique de plusieurs établissements du Grand Ouest) ? : OUI
Le projet favorise-t-il la structuration d'HUGO en y associant des établissements non universitaires du Grand Ouest ? : OUI

Si oui, précisez :

2- CRITÈRES D'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE

Pertinence

La question posée est pertinente : OUI
Les résultats attendus auront vraisemblablement un impact direct sur la prise en charge des patients : OUI
Le projet a un objectif d'évaluation d'efficacité, de sécurité, de tolérance ou de faisabilité chez l'Homme : OUI

Originalité :

Aucune étude sur le sujet ou aucune étude de méthodologie équivalente dans Medline ou Clinical Trials

Méthodologie / Faisabilité :

Le projet a une méthode comparative contrôlée	: OUI
Le projet a une méthode comparative randomisée	: OUI
Le financement demandé permet de mettre en œuvre la méthodologie proposée	: INCERTAIN
L'équipe est à même de porter le projet	: OUI
Le nombre de patients à inclure par mois et par centre est réaliste	: OUI

Proposition(s) d'amélioration / commentaires :

je n'ai pas le détail du budget, il est difficile d'évaluer le financement

3- SYNTHÈSE ET RECOMMANDATION

Avis : A présélectionner. Cela n'exclut pas les suggestions pour l'amélioration du projet

Merci de justifier votre recommandation :

La question clinique est pertinente et la méthodologie adaptée, il faudra apporter des précisions sur le critère d'évaluation principal composite (pourcentage de faux négatif et de faux positif ?) et bien détailler la méthodologie pour la définition du gold standard (il est question de comité d'adjudication : combien de personnes, quelles expertises, sur quels éléments du dossier). il faudra aussi préciser quelles consignes seront données pour la réalisation d'hémoculture ultérieures au passage aux urgences en cas d'hospitalisation



Appel à Projet Interrégional - 2021 Préselection

Identifiant préselectionneur : Préselectionneur 1 P.011

Investigateur coordonnateur

Nom : MAHIEU
Prénom : RAFAEL
E-mail : rafael.mahieu@gmail.com

Titre du projet de recherche

N° de LOI : API21/A/048
Titre du projet : L'hémoculture unique dans les services d'accueil des urgences (HUNISAU) améliore-t-elle le diagnostic de bactériémie ?
Date de dépôt : 08/10/2021

1- A.RECEVABILITÉ

Le projet a pour unique but la constitution ou l'entretien de cohortes (collecte longitudinale d'informations sans objectifs scientifiques précis et pertinents, ni retombées cliniques attendues identifiées) : NON
Le projet a pour unique but la constitution ou l'entretien de collections biologiques : NON
Le projet concerne les pathologies suivantes : VIH, VHB ou VHC : NON
Le projet est une recherche fondamentale ou physiopathologie : NON

Un « oui » est excluant, JUSTIFICATION :

Pas de "oui" répondu

1- B.INTER-RÉGIONALITÉ

Le projet soutient une politique de recherche partenariale entre les différents établissements de santé d'une même interrégion, pour cela :

Le projet fait intervenir un réseau de compétence et/ou d'investigateurs de l'interrégion ou s'appuie sur un projet financé par le GIRC : NON
Le projet favorise-t-il la structuration d'HUGO (participation scientifique et logistique de plusieurs établissements du Grand Ouest) ? : INCERTAIN
Le projet favorise-t-il la structuration d'HUGO en y associant des établissements non universitaires du Grand Ouest ? : OUI

Si oui, précisez :

2- CRITÈRES D'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE

Pertinence

La question posée est pertinente : OUI
Les résultats attendus auront vraisemblablement un impact direct sur la prise en charge des patients : OUI
Le projet a un objectif d'évaluation d'efficacité, de sécurité, de tolérance ou de faisabilité chez l'Homme : OUI

Originalité :

Aucune étude sur le sujet ou aucune étude de méthodologie équivalente dans Medline ou Clinical Trials

Méthodologie / Faisabilité :

Le projet a une méthode comparative contrôlée	: OUI
Le projet a une méthode comparative randomisée	: OUI
Le financement demandé permet de mettre en œuvre la méthodologie proposée	: INCERTAIN
L'équipe est à même de porter le projet	: OUI
Le nombre de patients à inclure par mois et par centre est réaliste	: OUI

Proposition(s) d'amélioration / commentaires :

Aucun critère de jugement des faux positifs (FP) de l'hémoculture, en particulier pour les bactériémies liées aux cathéters, n'est proposé dans la lettre d'intention. Or, il n'existe pas de gold standard pour catégoriser les FP pour les hémocultures prélevées sur cathéters. Les critères de non inclusion de l'étude ne prévoient pas ce cas de figure (exclusion des bactériémies supposées liées au cathéter). En l'absence de critères proposés par les auteurs, l'interprétation ne pourra pas se faire sur des critères universels entre les centres investigateurs ; l'évaluation entre les 2 méthodes diagnostiques de bactériémies vraies sera sujette à des biais d'interprétation et risque donc d'être non fiable à l'issue de l'étude.

3- SYNTHÈSE ET RECOMMANDATION

Avis : Projet nécessitant des précisions et/ou des améliorations majeures

Merci de justifier votre recommandation :

Par ordre d'importance :

1° Nécessité de clarifier les critères retenus pour qualifier les hémocultures de faux positifs.

2° Pas d'évaluation médico-économique prévue alors qu'un des points mis en avant dans le rationnel de l'étude c'est le coût onéreux occasionné par les hémocultures multiples.

3° Un Observatoire des bactériémies en France a été instauré en 2020 sous l'égide de la Société Française de Microbiologie. Il serait pertinent de s'appuyer sur les données cet observatoire national en plus des données angevines pour affiner le calcul d'effectifs.

F. Perspectives pour des prélèvements d'hémocultures optimisés

Si les caractéristiques du prélèvement optimisé sont connues (40 à 60 mL répartis dans 4 à 6 flacons idéalement au cours d'une ponction veineuse unique), des travaux visant à faciliter l'implémentation de ces recommandations sont nécessaires. La diffusion des automates permettant le recueil du volume des hémocultures[190], la mise en place d'observatoires nationaux comme l'observatoire national du diagnostic microbiologique des bactériémies[191] devraient par ailleurs contribuer à la diffusion des bonnes pratiques.

A notre échelle si une étude de prédiction des bactériémies était mise en place, elle devrait s'appuyer sur un prélèvement optimisé d'hémocultures.

Chapitre 3 : L'apport de la biologie moléculaire dans le diagnostic des bactériémies

A. Biologie moléculaire au cours des bactériémies

En parallèle des hémocultures conventionnelles visant à identifier des bactéries viables et cultivables, des tests de biologie moléculaire ont été développés. Se basant sur l'identification de matériel génétique dans le sang, ils permettent d'identifier des bactériémies malgré une antibiothérapie préalable, lorsque les germes sont difficilement cultivables et/ou de raccourcir le rendu de certains résultats. Les tests développés sur sang total (**tableau 5**) ont pour beaucoup été abandonnés compte tenu de performances diagnostiques insuffisantes, de lourdeurs de manipulations ou d'un coût prohibitif. Aucun de ces derniers n'a été implémenté en pratique clinique quotidienne et la nouvelle génération de test sur sang total commence tout juste sa commercialisation[145].

Les tests réalisés à partir d'un flacon d'hémoculture positif s'affranchissent de la contrainte du faible inoculum sanguin et de la sélection des patients à risque de bactériémie. Ils doivent permettre théoriquement d'écourter le délai nécessaire à l'identification bactérienne (ou fongique), l'identification de certaines résistances et donc d'écourter l'adaptation de l'antibiothérapie qu'il s'agisse d'une introduction (contaminant versus pathogène), d'une escalade (espèce naturellement résistante à l'antibiothérapie empirique) ou désescalade (espèce habituellement sensible à un antibiotique de spectre plus étroit). Les données cliniques, bien qu'hétérogènes sont maintenant nombreuses. Les PCR multiplex sur flacon d'hémoculture positif actuellement disponibles et leurs performances sont présentés dans le **tableau 6**. Si toutes les études montrent que le délai avant identification est écourté (1 à 2h versus une 10–20h), le bénéfice clinique est plus discuté et questionne la place exacte de ces tests coûteux[192–195]. Certaines études montrent que sans ajout d'un conseil en antibiothérapie, l'effet de ces outils de diagnostic rapide est faible ou négligeable[196,197]. L'impact de leur implémentation en vie réelle dépend de très nombreux paramètres et diffère selon chaque spécificité locale. En effet, si l'on souhaite, par l'ajout d'un outil, améliorer la prise en charge des patients ayant une bactériémie depuis sa suspicion jusqu'au rendu définitif de l'antibiogramme, il faut s'intéresser à l'ensemble des autres actions déjà mises en œuvre.

Tableau 6 : Caractéristiques des différents tests de biologie moléculaire à partir d'une flacon d'hémoculture positif					
Test	Durée avant résultats	Nombre de cibles	Résistance détectée	Se et Sp	Cout
Biofire® (FilmArray® (Biomérieux, France)	1 heure	33	10	Se > 96% Sp 98–100%[198,199]	Environ 150eu
ePlex™ (GenMark, Etats- Unis)	1,5 heures	56	7	Se et Sp > 96%[200,201]	Environ 150eu
Luminex Verigene®	2,5 heures	22	9	Se et Sp > 97%[202–204]	Environ 100eu[205]
Unyvero BCU (Curetis GmbH, Allemagne)	4–5 heures	35	16	Se et Sp > 97%[206,207]	ND
Sepsis Flow Chip (Master diagnostica, Espagne)	3 heures	18	20	Se 93–94% Sp 94–100%[208–210]	ND
iCubate (iCubate Etats- Unis)	3–4 heures	12	6	Se 94% Sp 98%[211,212]	ND
Hyplex BloodScreen PCR ELISA (Amplex BioSystems, Allemagne)	5–6 heures	10	1	Abandonnée (aucune publication depuis la publication princeps de 2004)[213]	

Prenons l'exemple de deux extrêmes :

- Un centre 1 ajoute une PCR multiplex sur hémocultures positives alors que le délai d'ensemencement des flacons est long, que les flacons positifs ne sont pas pris en charge la nuit et qu'il n'y a pas de conseil associé au rendu du résultat
- Un centre 2 ajoute la même PCR mais dispose d'un laboratoire sur site, l'ensemencement des flacons est <1h, les flacons positifs sont techniqués en continu 7 jours sur 7 et le rendu des résultats est associé à un conseil en antibiothérapie.

Bien que la même PCR multiplex sur flacons d'hémocultures positifs soit implémentée dans ces deux centres, l'effet sera probablement très différent. Or il existe des disparités majeures dans la chaîne de prise en charge des patients suspects de bactériémies. En 2019, le groupe d'étude des bactériémies, endocardites et du sepsis de l'ECMID (ESGBIES) publiait les résultats d'une enquête auprès de 209 laboratoires dans 25 pays Européens. Seuls 13% des laboratoires prenaient en charge en continu les flacons d'hémocultures positifs, 39% transmettaient le résultat à un infirmier et quasiment aucun laboratoire ne transmettait en continu (4,7%) les résultats d'identification rapide et d'antibiogramme au clinicien (ce qui est attendu, la plupart des services n'ayant pas de médecin la nuit pour utiliser ce résultat)[46]. En France, un observatoire national du diagnostic microbiologique des bactériémies a été mis en place au cours du second semestre 2021 et vise d'une part à évaluer les pratiques relatives à l'ensemble du processus de diagnostic des bactériémies pour chaque centre et d'autre part à fournir des objectifs à l'échelle individuelle que chaque centre peut utiliser[191]. Cette approche individuelle permet une auto-évaluation nécessaire avant de décider l'implémentation d'un nouvel outil.

B. Article 3

Au CHU d'Angers, le laboratoire de microbiologie est sur site, les flacons sont donc ensemencés rapidement et pris en charge de manière continue. Les flacons positifs sont techniqués 24h sur 24, 7 jours sur 7 et le résultat de l'examen direct est transmis au service en continu. Un conseil en antibiothérapie est fourni aux heures ouvrées de manière proactive pour l'ensemble des patients présentant une bactériémie. Dans ce contexte, nous avons voulu

évaluer l'impact que l'implémentation d'une PCR multiplex (Biofire BCID2) sur les flacons d'hémocultures positifs pouvait présenter sur le délai avant l'initiation d'une antibiothérapie efficace et optimisée[195].

Au préalable, l'ensemble des médecins des services prescripteurs avait été rencontré au cours d'une réunion de présentation et de formation.

L'article est présenté ci-dessous. Le temps moyen avant identification est passé de 19,4h à 1,25h avec une diminution significative du délai avant antibiothérapie efficace et/ou optimisée. La différence était légèrement plus marquée dans les bactériémies à Gram négatif. Nous portons la conclusion que dans notre situation, l'implémentation de cette PCR multiplex était associée à des délais plus court avant une antibiothérapie efficace et/ou adaptée. Il faut noter que la PCR était réalisée sur tout flacon positif sans analyse préalable. A ce jour, se discute bien sûr l'utilisation au cas par cas de ce type d'outils (pour tout flacon positif) ou son individualisation. A ce jour, aucun algorithme n'a été proposé pour identifier les patients qui bénéficieraient le plus de l'utilisation de ces outils. Cet algorithme semble difficile à établir à l'heure actuelle tant les situations diffèrent d'un centre à l'autre et parce que l'analyse de chaque patient nécessiterait du temps médical supplémentaire.



BIOFIRE® Blood Culture IDentification 2 (BCID2) panel for early adaptation of antimicrobial therapy in adult patients with bloodstream infections: a real-life experience

Anne Donnars^a, Rafael Mahieu^{b,c}, Charles Declerck^b, Rachel Chenouard^a, Carole Lemarié^a, Hélène Pailhoriès^a, Jim Requin^b, Marie Kempf^{a,b,c}, Matthieu Eveillard^{a,c,*}

^a Laboratoire de Bactériologie, Département de Biologie des Agents Infectieux, CHU Angers, Angers, France

^b Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU Angers, Angers, France

^c Univ Angers, Nantes Université, CHU Angers, Inserm, CNRS, INCIT, Angers, France



ARTICLE INFO

Article history:

Received 21 August 2022

Revised in revised form 24 October 2022

Accepted 5 November 2022

Available online 11 November 2022

Keywords:

Rapid diagnostics
Bacterial identification
Blood cultures
Antimicrobial therapy
Multiplex PCR

ABSTRACT

Our objective was to assess the effectiveness of a multiplex PCR panel for blood culture identification (BCID2) on the implementation of appropriate antimicrobial therapy. We conducted a monocentric pre/post study comparing the time to result from direct microscopic examination (DE) to bacterial identification (BI) in positive blood cultures between 2 different periods: P1 without BCID2 and P2 with BCID2. Appropriate treatments prescribed before DE and after DE / BCID2 and after BI / BCID2 were compared using direct proportion comparison and survival analysis. For mono-microbial bloodstream infections, the proportion of appropriate antimicrobial treatment after DE was 50% in P1 vs. 87.5% after BCID2 in P2 ($P < 0.001$) for Gram-negative bacteria and 33.0% in P1 vs. 64.4% in P2 ($P < 0.01$) for Gram-positive bacteria. A significant difference ($P = 0.04$) was recorded with survival curves for Gram positive bacteria. BCID2 seems effective in reducing the time for prescribing appropriate antimicrobials.

© 2022 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

Rapid and accurate identification of bacterial pathogens in bloodstream infections (BSIs) is a critical step in management [1]. Indeed, timely administration of appropriate antibiotics has been well documented as a strong predictor of sepsis survival [2] and increased mortality of BSIs is often related to delayed, insufficient, or inappropriate anti-infective treatment [3–5].

To decrease the time necessary for initiating appropriate antimicrobial therapy, some laboratories have implemented a continuous workflow for bacterial identifications and antimicrobial susceptibility testing. This continuous workflow allows to obtain earlier appropriate treatment and an increase rate of narrow-spectrum antibiotic prescription [6,7]. However, such systems are expensive and demand a complete and sometimes complicated reorganization of the laboratory at the time of implementation of changing.

Recently, new rapid diagnosis tests and particularly molecular approaches have emerged to provide pathogen identification and

to identify the presence of some resistance genes or resistance profiles [8,9]. Multiplex PCR are increasingly used in clinical practice for diagnosing central nervous system infections, particularly meningitis [10] and pneumonia whether they are community- or hospital-acquired [11]. These multiplex PCR have good analytical performance. Concerning BSIs, the new version of the BIOFIRE Blood Culture Identification (BCID2) Panel was recently evaluated. The panel identifies 33 pathogens and 10 antibiotic resistance genes with a few minutes of hands-on time [12]. The sensitivity and the specificity for detecting in-panel targets were 98.8% and 99.6% for pathogens and 100% for resistance genes [12]. In another study including 180 positive blood cultures, BCID2 Panel results were concordant with the results of identification of bacterial colonies after subcultures on agar media in 88.3% of positive samples [13]. A retrospective simulation study of time to effective, optimal and de-escalation antimicrobial therapy with BCID2 Panel demonstrated its usefulness for shortening the time of optimal and de-escalation therapy [14]. However, few data concerning the evaluation of the impact of BCID2 Panel on the decrease of time of accurate antimicrobial treatment in the real life are available.

Our objective was to assess the effectiveness of BCID2 panel for the early implementation of appropriate antimicrobial therapy.

* Corresponding author. Tel.: +33 2 4135 77 76; fax: +33 2 41 35 41 64
E-mail address: maeveillard@chu-angers.fr (M. Eveillard).

2. Material and methods

2.1. Study design

We conducted a prospective quasi-experimental pre/post study in a 1500-bed French university hospital. The first period ("pre," P1) took place from July to November 2021 and the second period ("post," P2) from December 2021 to April 2022. During P1, positive blood cultures were processed as usual in our laboratory: Gram staining microscopic examination (direct examination), culture on blood agar plates, identification of colonies and antimicrobial susceptibility testing (AST). During P2, multiplex PCR with BCID2 Panel was performed immediately after direct examination (Fig. 1).

2.2. Microbiological methods

Blood cultures were incubated in the BACT/ALERT® VIRTUO system (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France). Colonies isolated from blood-agar subcultures were identified by using matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (Vitek MS®, bioMérieux). AST were performed with the Vitek2® system (bioMérieux, France). Alternatively, AST could be performed by using Sensititre® broth microdilution plates (ThermoFisher, Waltham) or the disk-diffusion method depending on the nature of microorganisms or the need for testing additional antibiotics. AST results were interpreted according to the EUCAST breakpoint tables (2021) (https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/). When the BACT/ALERT® VIRTUO system detect a positive blood culture, the result of direct examination is usually transmitted within the following hour.

2.3. Inclusion criteria

All bacteraemia identified in adults (age ≥ 18) hospitalized in medical wards and intensive-care units during P1 or P2 were prospectively included if blood cultures were detected positive from 8 AM to 5 PM, the period in which the laboratory staff is complete. When a series of positive blood culture vials were recovered with the same bacteria for a same patient, only the first positive vial was considered. Two series concerning the same patient and growing with

the same micro-organism were considered as different episodes of BSIs when they were separated by a minimum of 3 days.

2.4. Definitions

Positive blood cultures with bacteria belonging to the skin microbial community, especially coagulase-negative staphylococci (CNS), were differentiated into "contamination" or "bloodstream infection" according to the decision to start or not an antibiotic treatment by the clinician in charge of the patient.

For each positive BSI, the time to reach the most appropriate treatment (MAT) was recorded. MAT could be empirical or could be prescribed after the communication of results of direct examination, identification or AST. MAT had to be active on the bacteria isolated from blood culture and associated with the minimal ecological impact on commensal flora. Finally, MAT was defined by a clinician, specialist in infectious diseases and a clinical microbiologist according to the pathogen identified and to the results of antibiotic susceptibility testing. For instance, if an active antibiotic was prescribed after obtaining the results of direct examination, the time from direct examination to initiation of this antibiotic was recorded, unless this antibiotic was replaced by another antibiotic with a narrower spectrum after the communication of identification or the results of AST. In this case, the time from direct examination to the initiation of the MAT was recorded. The infected sites at the origin of bacteraemia were recorded.

2.5. Recording of the time of results transmission and antimicrobial prescription

The time of results (hours) of Gram-stain examination, BCID2 Panel, identification with Vitek MS® system and AST were recorded. Theoretically, it can be considered that the results of Gram-stain examination and BCID2 Panel are available at less than 2 hours apart. Therefore, turnaround times from Gram-stain examination / BCID2 Panel to identification with Vitek MS® and AST were calculated. Concurrently, those results were transmitted by phone to the clinical wards and the antimicrobial treatments prescribed for the patients were recorded at each of these steps. It is noteworthy that when the results of Gram-stain examination and BCID2 Panel were transmitted,

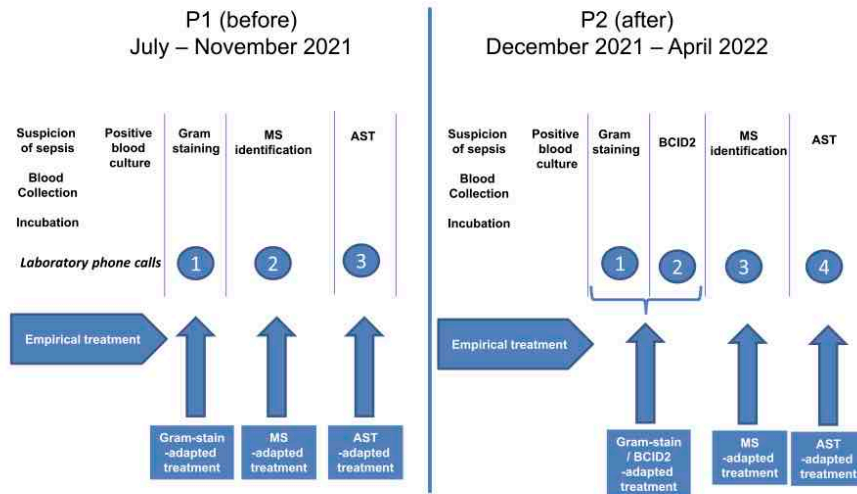


Fig. 1. Study design.

the empirical treatment was recorded, when the result of BCID2 Panel and/or Vitek MS® was transmitted, the treatment adapted according to the direct examination was recorded. Lastly, the treatment adapted according to the result of Vitek MS® was recorded when the results of AST were transmitted by phone or by using the patient's records (Fig. 2). Concurrently, the time from direct examination to the MAT as defined previously was recorded.

2.6. Ethical considerations

The study has been approved by the ethical committee of the Angers university hospital (N° 2020/108).

2.7. Data acquisition and statistical analyses

Data have been collected in Excel software. Statistical analyses were performed with XLSTAT (Addinsoft, Bordeaux, France). Proportions were compared with the chi-square test or the exact Fisher test as appropriate. Continuous variables were compared with the Mann-Whitney test as distributions were not normal. Survival curves corresponding to the proportions of non-accurate treatments along time were compared with the log-rank test. Tests were 2-sided and a $P < 0.05$ was considered significant.

3. Results

3.1. Characteristics of patients

Overall, 318 suspicion of BSI were included with 156 positive blood cultures during P1 and 162 during P2. There was no significant difference between 2 periods P1 and P2 concerning the mean age of patients (67.1 ± 13.5 vs 69.5 ± 13.4), the gender (proportion of men: 70.5% vs 62.3%) or the distribution of wards in which patients had been hospitalized at the time of blood culture sampling (38.5% vs 35.2% in the emergency room, 16.7% vs 21.0% in intensive care units and 44.8% vs 43.8% in medical wards).

3.2. Origin of bacteraemia

There was no significant difference concerning the distributions of the infected sites at the origin of bacteraemia, with a predominance of the digestive tract (28.0% in P1 vs 35.8% in P2), urinary tract (26.0% in P1 vs 15.4% in P2) and positive blood cultures associated to intravenous or intra-arterial catheters (18.0% in P1 vs 26.0% in P2).

3.3. Concordance between BioFire BCID2 panel results and bacteria identified in culture

The distributions of bacteria identified in culture are similar between the 2 periods and presented in Fig. 3. Although the proportion of CNS and the proportion of contaminated blood cultures were higher in P1, these differences were not significant. Overall, BCID2 Panel identified the bacteria isolated in subculture on solid media in 94.4% of positive blood cultures included in the study. The BCID2 Panel results were negative for nine mono-microbial positive blood cultures. For 8 of the mono-microbial positive blood cultures, bacteria isolated were not included in the BCID2 panel (i.e. *Corynebacterium* sp., *Micrococcus luteus*, *Enterococcus hirae*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Acinetobacter johnsonii*, *Aeromonas* sp., *Prevotella* sp., *Moraxella* sp.). In addition, one *Staphylococcus epidermidis* was not identified by BCID2. Concurrently, one isolate of *Enterococcus durans*, one isolate of *Clostridium perfringens* and a *Strenotrophomonas maltophilia*, species which are not included in the BCID2 Panel, were not identified by BCID2 in poly-microbial blood cultures. Four extended-spectrum beta-lactamase producing *Enterobacteriaceae* (ESBL-PE) were isolated in subcultures. CTX-M genes were identified by BCID2 for all of them. Similarly, the *mecA/C* and *MREJ* markers were identified for the only methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from a positive blood culture during P2. No yeast and no carbapenemase-positive samples were detected.

3.4. Time between direct microscopic examinations to identifications

The turnaround times from direct examination to identification are presented on Fig. 4. It is noteworthy that most of bacterial identifications (Vitek MS®) occurred between 12 and 24 hours after direct

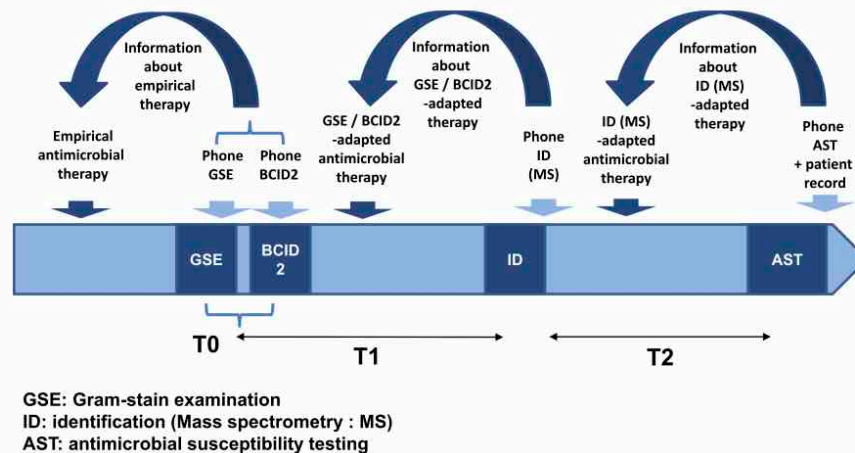


Fig. 2. Recording the time elapsed from Gram-stain examination to identification, antimicrobial susceptibility testing and antimicrobial prescription.

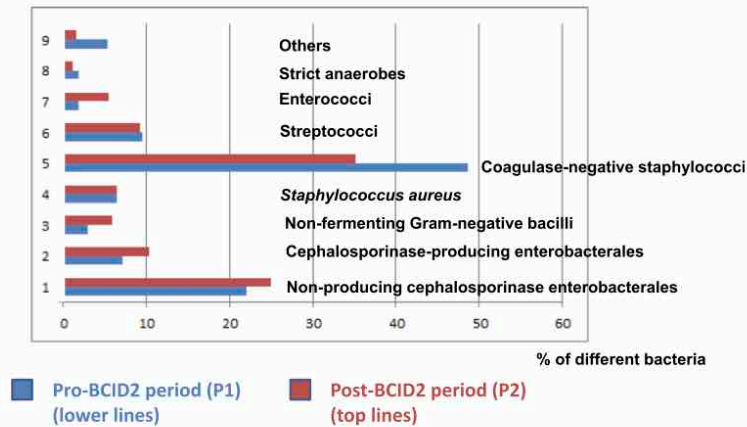


Fig. 3. Distribution of bacteria identified after subculture onto blood agar plates.

examination in P1 and < 2 h after direct examination in P2 (BCID2 Panel and/or Vitek MS[®]). The proportion of bacterial identifications with BCID2 Panel occurring < 2 hours after direct examination was > 90% for mono-microbial blood cultures with Gram-negative bacteria. The exceptional very short times recorded from Gram-stain examination to bacterial identification in P1 (Fig. 4) corresponded to positive blood cultures detected during the night for which the results of Gram-stain examination was only communicated in the morning to the clinician, a few hours before bacterial identification by Vitek MS[®]. If excluding contaminated blood cultures, the time necessary for identifying bacteria was 18.7 ± 6.8 hours in P1 vs. 3.2 ± 8.5 hours in P2 for mono-microbial blood cultures with Gram-negative bacteria ($P < 0.001$), 18.4 ± 8.3 hours in P1 vs. 11.8 ± 17.8 hours in P2 for mono-microbial blood cultures with Gram-positive bacteria ($P < 0.001$) and 22.0 ± 12.1 hours vs. 25.4 ± 25.8 hours ($P = 0.31$) for poly-microbial blood cultures. For mono-microbial blood cultures, the high level of standard errors can be explained by difficulties sometimes encountered for identifying certain *Enterobacteriaceae* when

they were not included in the panel or when bacteria were not included in the BCID2 Panel.

3.5. Modification of antimicrobial prescriptions

There was no significant difference concerning the proportion of initial treatments (or absence of treatment) modified with the blood culture results and concerning the proportion in the different categories of modifications implemented. An absence of modification was recorded for 56.8% of patients in P1 and 51.9% of patients in P2 ($P = 0.65$). The proportions of patients for whom the initial treatment was switched to a narrower antimicrobial spectrum or to a wider antimicrobial spectrum were 19.9% in P1 and 12.3% in P2 ($P = 0.09$). The proportion of patients for whom the initial treatment was switched to a wider antimicrobial spectrum was 9.6% in P1 and 12.3% in P2 ($P = 0.48$). An initiation of antimicrobial therapy after blood culture results concerned 17.8% of patients in P1 and 22.2% of patients in

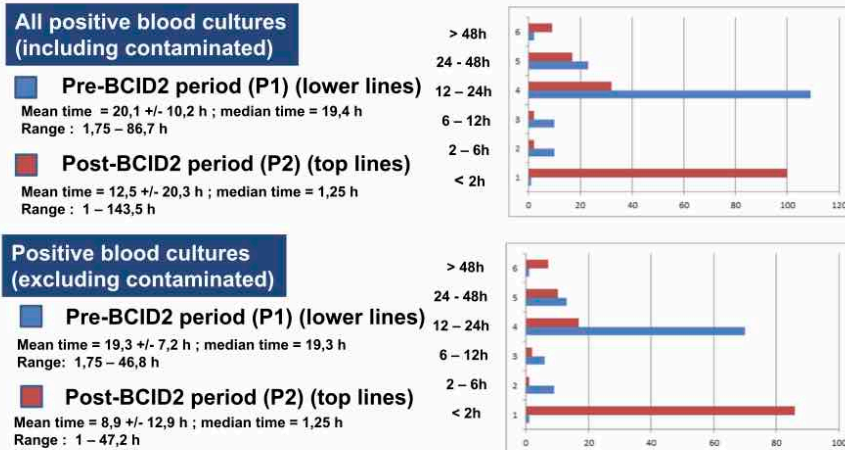


Fig. 4. Turnaround times from Gram-stain examination to identification.

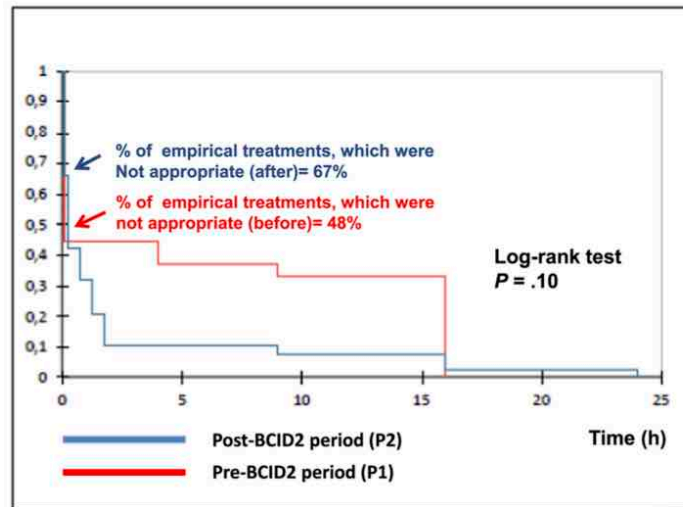


Fig. 5A. Evolution of the proportion of non-appropriate treatments along time in the 2 periods (mono-microbial Gram-negative bacilli).

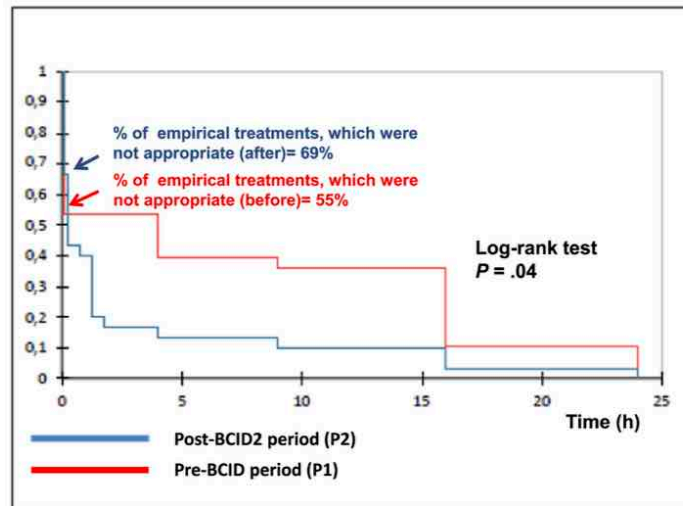


Fig. 5B. Evolution of the proportion of non-appropriate treatments along time in the 2 periods (mono-microbial Gram-positive bacteria).

P2 ($P = 0.33$). Lastly, initial antimicrobial therapy was discontinued after blood culture results for 2.7% of patients in P1 and 1.2% of patients in P2 ($P = 0.68$).

3.6. Time to prescribe the MAT

If considering that the results of direct examination and BCID2 are concomitant, for mono-microbial blood cultures with Gram negative bacteria, the proportion of switches to the MAT after the transmission of the results of direct examination (P1) or direct examination and BCID2 result (P2), was 26.0% (13/50) in P1 vs 61.4% (35/57) in P2 ($P < 0.001$). If only considering the episodes in which the empirical

treatment was not appropriate, the proportion of switches to the MAT after the transmission of the results of direct examination was 50% (13/26) in P1 vs 87.5% (35/40) in P2 ($P < 0.001$). The survival curves corresponding to the proportions of nonappropriate treatments along time were not significantly different but the log-rank test tended to significance ($P = 0.10$) (Fig. 5A). For mono-microbial blood cultures with Gram-positive bacteria, the proportion of switches to the MAT after the transmission of the results of direct examination (P1) or DE and BCID2 Panel result (P2) was 33.0% (13/39) in P1 vs 64.4% (29/45) in P2 ($P < 0.01$). If only considering the episodes in which the empirical treatment was not appropriate, the proportion of switches to the MAT after the transmission of the

results of direct examination was 40.6% (13/32) in P1 vs 90.6% (29/32) in P2 ($P < 0.001$). The survival curves for Gram-positive bacteria were significantly different ($P = 0.04$) (Fig. 5B).

It is noteworthy that BCID2 Panel allowed an early treatment change for the patients for whom CTX-M or mecA/C markers have been identified. Indeed, for the 4 patients with CTX-M, the third-generation cephalosporin initially prescribed was switched to imipenem. Concerning the patient with MRSA bloodstream infection, the beta-lactam initially prescribed was replaced by vancomycin.

If considering that the results of BCID2 are concomitant with direct microscopic examination, and if only considering the episodes in which the empirical treatment was not appropriate, the proportion of MAT after direct examination was significantly higher in P2 than in P1 when the blood culture had been sampled in the emergency room (91.3% (21/23) vs; 42.1% (8/19), $P < 0.001$) or in medical wards (93.1% (27/29) vs 52.9% (18/34), $P < 0.001$). Conversely, the difference was not significant in intensive-care units (93.3% (14/15) in P2 vs 80% (4/5 in P1) but the number of included patients was low.

4. Discussion

In this study, we demonstrated that using BioFire BCID2 Panel concurrently to direct microscopic examination for positive blood cultures had a significant impact for timely administration of appropriate antibiotics. This prompt administration of appropriate antimicrobial treatments has been well documented as a strong predictor of sepsis survival [15].

The diagnostic accuracy of BCID2 Panel has been demonstrated in several studies [16–19]. According to Sparks et al. [17], BCID2 Panel identified micro-organisms in 92.9% of blood cultures where mono-microbial growth was detected. Other authors recorded a percent agreement at 97% for BCID2 Panel [16]. On the basis of 180 positive blood cultures, Berinson et al. [13] recorded an 88.3% concordance of BCID2 Panel results with culture. The concordance was higher when only considering samples growing mono-bacterial. In the present study, the percent agreement between BCID2 Panel and culture was close to these results. Like these studies, MRSA and ESBL-PE were detected by BCID2 Panel with the mecA/C and MREJ and the ESBL-PE markers. These detections allowed a decrease of the turnaround time from blood culture collection to the time of implementation of accurate antimicrobial therapy.

Other systems or techniques can be used for reducing the turnaround time for identification. Mitchell and Alby [20] recently assessed the interest of both the Vitek MS[®] and Bruker Biotype[®] MALDI-TOF mass spectrometers to identify bacteria from positive blood culture vial after only 4 h of growth on agar media compared identification from overnight growth using the Vitek MS[®]. They also tested AST after this limited growth compared to overnight growth. Concerning bacterial identifications, agreements were 84% for the Vitek MS[®] and 88% for the Bruker Biotype[®]. Concerning rapid AST, the categorical agreement was 99.1%. Other authors [21] assessed the utility of performing directly identifications and AST from a positive blood culture with a single form of Gram-negative bacteria after a treatment consisting in successive centrifugations and settlings. However, this method seems to require more extended hands-on-time.

For choosing between these different systems and methods, it seems relevant to assess their effectiveness in terms of antimicrobial therapy improvement. Few studies reported the impact of BioFire BCID2 Panel in reducing the time for accurate antimicrobial therapy. A recent retrospective study [14] comparing BCID and BCID2 Panels demonstrated that the median time to optimal therapy and the median time to de-escalation were significantly shortened with BCID2 Panel. However, this study was designed on the basis of simulations and not on the basis of real life. In our study, the large majority of antimicrobial therapies were considered as accurate as soon as bacterial identification and therefore before obtaining the AST results. Therefore, according to our results, by reducing

the turnaround time from the time of direct examination to organism identification, BCID2 Panel has an interesting impact on the timely administration of appropriate antibiotics. This impact has been recorded for Gram-negative bacteria and for Gram-positive bacteria isolated from mono-microbial positive blood cultures. In our study, BCID2 Panel had an impact on sepsis identified in patients hospitalized in medical wards and emergency rooms. As the number of patients hospitalized in intensive care units and included in the study was low, it was not possible to conclude about the impact of the BCID Panel on the sepsis identified in such wards. A recent study [22] demonstrated that using BCID Panel in the intensive care unit setting allowed for modification of empirical antimicrobial therapy to more appropriate agents in 32% of patients.

Our study presents several limitations. First, it was conducted in only one centre and was not randomized. Another limit was the size of the population of blood cultures included in the study, which was not powered enough to allow certain sub-population analyses, especially patients hospitalized in intensive care units. The long time necessary for identifying Gram positive bacteria with BCID2 can be due to our definition of bacterial identification. Indeed, we considered that bacteria identification was completed when bacteria were identified at the species level. As a number of CNS were not identified by BCID2 at the species level, these bacteria were identified with MALDI TOF after subcultures. The determination of the hours of appropriate antimicrobial prescription was estimated according to the times when direct examination, identification and AST were transmitted by phone and according to the information provided by the clinicians concerning antimicrobial treatments. Therefore, there was probably an uncertainty about the exact hours of certain antimicrobial changes.

Performance of BioFire BCID2 Panel had already been highlighted by several reports. The interest of the present study is to assess this system in terms of prompt antimicrobial therapy, particularly outside the intensive care setting. Future studies should address more specifically the utility of a prompt identification of Gram-positive cocci recovered from blood cultures sampled in the emergency rooms. Indeed, differentiating *S. aureus* and CNS could be interesting for an anticipated patient discharge or for recalling a patient already discharged to home. Lastly, because of the high proportion of appropriate treatments before obtaining the AST results, it could be interesting to compare the interest of BCID2 with more costly systems that allow the transmission of AST results within 7 h following the detection of a positive blood culture.

Funding

BioMérieux Company provided BIOFIRE BCID2[®] kits used during the second period of the study.

Declaration of competing interest

The authors have no other conflict of interest to declare.

Author contribution statement

Authorship statement: *Conception of the study, study design:* M. Eveillard and R. Mahieu. *Data acquisition:* A. Donnars, C. Declerck, R. Chenouard, C. Lemarié, H. Pailhoriès, J. Requin, M. Kempf, M. Eveillard. *Data analysis:* A. Donnars, R. Mahieu, M. Eveillard. *Drafting the article:* M. Eveillard, A. Donnars. *Revising manuscript for important intellectual content:* R. Mahieu, C. Declerck, R. Chenouard, C. Lemarié, H. Pailhoriès, M. Kempf.

Final approval to the version to be submitted: Anne Donnars; Rafael Mahieu; Charles Declerck; Rachel Chenouard; Carole Lemarié; Hélène Pailhoriès; Jim Requin; Marie Kempf; Matthieu Eveillard.

References

- [1] Peri AM, Stewart A, Hume A, Irwin A, Harris PNA. New microbiological techniques for the diagnosis of bacterial infections and sepsis in ICU including point of care. *Curr Infect Dis Rep* 2021;23:12.
- [2] Humphries R, Di Martino T. Effective implementation of the Accelerate Pheno TM system for positive blood cultures. *J Antimicrob Chemother* 2019;74:40–3.
- [3] Loonen AJM, Wolffs PFG, Bruggeman CA, van den Brule AJC. Developments for improved diagnosis of bacterial bloodstream infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014;33:1687–702.
- [4] Bearman GMI, Wenzel RP. Bacteremias: a leading cause of death. *Arch Intern Med* 2005;36:646–59.
- [5] Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Kim EC, et al. Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant Gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy and outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:760–6.
- [6] Eveillard M, Lemarié C, Cottin J, Hitoto H, Mahaza C, Kempf M, et al. Assessment of the usefulness of performing bacterial identification and antimicrobial susceptibility testing 24 h a day in a clinical microbiology laboratory. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:1084–9.
- [7] Pailhoriés H, Lemarié C, Kouatchet A, Lasocki S, Sargentini C, Kempf M, et al. The impact of performing bacterial identifications and antimicrobial susceptibility testing on bronchoalveolar fluid cultures 24 h a day in a microbiology laboratory. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014;80:216–21.
- [8] Timbrook TT, Morton JB, McConeghy KW, Caffrey AR, Mylonakis E, LaPlante KL. The effect of molecular rapid diagnostic testing on clinical outcomes in bloodstream infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2017;64:15–23.
- [9] Peker N, Couto N, Sinha B, Rossen JW. Diagnosis of bloodstream infections from positive blood cultures and directly from blood samples: recent developments in molecular approaches. *Clin Microbiol Infect* 2018;24:944–55.
- [10] Tansaril GS, Chapin KC. Diagnostic test accuracy of the BioFire® FilmArray® meningitis/encephalitis panel: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2020;26:281–90.
- [11] Maataoui N, Chemali L, Patrier J, Tran Dinh A, Le Fevre L, Lortat-Jacob B, et al. Impact of rapid multiplex PCR on management of antibiotic therapy in COVID-19-positive patients hospitalized in intensive-care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021;40:2227–34.
- [12] Holma T, Torvikoski J, Friberg N, Nevalainen A, Tarkka E, Antikainen J, et al. Rapid molecular detection of pathogenic microorganisms and antimicrobial resistance markers in blood cultures: evaluation and utility of the next-generation FilmArray blood culture identification 2 panel. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2022;41:363–71.
- [13] Berinson B, Both A, Berneking L, Christner M, Lütgehetmann M, Aepfelbacher M, et al. Usefulness of BioFire FilmArray BCID2 for blood culture processing in clinical practice. *J Clin Microbiol* 2021;59:e0054321.
- [14] Kanda N, Hashimoto H, Suzuki T, Nakamura K. Performance of the new FilmArray blood culture identification 2 panel and its potential impact on clinical use in patients with Gram-negative bacteremia. *J Infect Chemother* 2022;28:1037–40.
- [15] Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:1589–96.
- [16] Graff KE, Palmer C, Anarestani T, Velasquez D, Hamilton S, Pretty K, et al. Clinical impact of the expanded BioFire Blood Culture Identification 2 panel in a U.S. children's hospital. *Microbiol Spectr* 2021;9:00042921.
- [17] Sparks R, Balgahom R, Janto C, Polkinghorne A, Bradley J. Evaluation of the BioFire Blood Culture Identification 2 panel and impact on patient management and antimicrobial stewardship. *Pathology* 2021;53:889–95.
- [18] Cortazzo V, D'Inzeo T, Giordano L, Menchinelli G, Liotti FM, Fiori B, et al. Comparing BioFire FilmArray BCID2 and BCID panels for direct detection of bacterial pathogens and antimicrobial genes from positive blood cultures. *J Clin Microbiol* 2021;19:e03163. -20.
- [19] Sze DTT, Lau CCY, Chan TM, Ma ESK, Tang BSF. Comparison of novel rapid diagnosis of blood culture identification and antimicrobial susceptibility testing by Accelerate Pheno system and BioFire FilmArray Blood Culture Identification 2 panels. *BMC Microbiol* 2021;18:350.
- [20] Mitchell SL, Alby K. Performance of microbial identification by MALDI-TOF MS and susceptibility testing by VITEK 2 from positive blood cultures after minimal incubation on Solid media. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017;36:2201–6.
- [21] Wen H, Xie S, Liang Y, Liu Y, Wei H, Sun Q, et al. Direct identification, antimicrobial susceptibility testing, and extended-spectrum β -lactamase and carbapenemase detection in Gram-negative bacteria isolated from blood cultures. *Infect Drug Resist* 2022;15:1587–99.
- [22] Rule R, Paruk F, Becker P, Neuhoff M, Chausse J, Said M. Clinically utility of the Bio-fire FilmArray Blood Culture Identification panel in the adjustment of empiric antimicrobial therapy in the critically ill septic patient. *PLoS One* 2021;16:e0254389.

C. Perspectives autour des outils de biologie moléculaire dans le diagnostic des bactériémies

Ces outils constituent un nouveau tournant dans le diagnostic des bactériémies même s'ils sont encore peu implémentés. Leur coût doit être mis en balance avec celui des conséquences des bactériémies, il doit cependant encore faire discuter leur juste utilisation. On notera que, rapporté au coût d'un épisode de sepsis, il a été estimé que le prix d'une cartouche (BCID2 de Biofire® ou ePlex) ne correspondrait, au maximum, qu'à 1% du coût total d'hospitalisation d'un patient septique[214]. Ces outils doivent par ailleurs être accompagnés d'un conseil expert pour avoir un impact clinique significatif.

Conclusion

Les travaux menés au cours de cette thèse ont permis d'avancer dans trois des grandes thématiques associées aux bactériémies. Les outils déterminant la probabilité pré-test des hémocultures sont encore imparfaits et mériteront des études s'appuyant sur des hémocultures optimisées afin de limiter la mauvaise classification de certains patients. Un outils de prédiction facile d'utilisation et ne reposant pas sur les paramètres biologiques comme la règle BAROC pourrait permettre d'éviter la réalisation d'hémoculture chez les patients à très faible risque de bactériémie. L'impact médico-économique de l'utilisation d'une telle règle restera alors à définir dans les différentes populations de patients. Identifier les patients à haut risque de bactériémies pourrait leur faire bénéficier à l'avenir d'une prise en charge diagnostique spécifique (biologie moléculaire sur sang total). Ces nouveaux outils auront possiblement un impact majeur sur la prise en charge des patients. L'identification des patients à haut risque serait également facilitée par l'utilisation précoce de ce type de règle de prédiction et permettra d'envisager la réalisation sur le même prélèvement sanguin, la biologie habituelle et un test de biologie moléculaire sur sang total à la recherche de bactériémie.

Pour le moment, le prélèvement d'hémoculture reste le gold standard du diagnostic des bactériémies mais ses performances sont souvent limitées par une réalisation sub-optimale. Il faut poursuivre les efforts pour que la réalisation d'un prélèvement d'hémoculture optimisé (chez les patients qui le justifient) devienne la règle. Nous avons pu identifier les outils qui permettent l'implémentation en vie réelle des données médicales de la science autour des hémocultures. Ces sciences de l'implémentation (étude HUNIREA) doivent permettre l'application des recommandations qui ne sont toujours pas implémentées dans la majorité des centres et aboutissent trop fréquemment à une perte de sensibilité des hémocultures. Enfin, l'étude en vie réelle d'utilisation d'un outil innovant de PCR multiplex à partir d'hémoculture positive a permis d'améliorer encore localement la chaîne de prise en charge des patients ayant une bactériémie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ikuta KS, Swetschinski LR, Aguilar GR, Sharara F, Mestrovic T, Gray AP, et al. Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 2022;400:2221–48.
2. Goto M, Al-Hasan MN. Overall burden of bloodstream infection and nosocomial bloodstream infection in North America and Europe. *Clinical Microbiology and Infection*. 2013;19:501–9.
3. Schechner V, Wulffhart L, Temkin E, Feldman SF, Nutman A, Shitrit P, et al. One-year mortality and years of potential life lost following bloodstream infection among adults: A nation-wide population based study. *The Lancet Regional Health – Europe* [Internet]. 2022 [cited 2024 Jan 17];23. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanep/article/PIIS2666-7762\(22\)00207-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanep/article/PIIS2666-7762(22)00207-1/fulltext)
4. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J. Bacteremia and severe sepsis in adults: a multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals. French Bacteremia-Sepsis Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:617–24.
5. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health care--associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med*. 2002;137:791–7.
6. Kern WV, Rieg S. Burden of bacterial bloodstream infection—a brief update on epidemiology and significance of multidrug-resistant pathogens. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020;26:151–7.
7. Thayabaranathan T, Kim J, Cadilhac DA, Thrift AG, Donnan GA, Howard G, et al. Global stroke statistics 2022. *Int J Stroke*. 2022;17:946–56.
8. Uslan DZ, Crane SJ, Steckelberg JM, Cockerill FR, St Sauver JL, Wilson WR, et al. Age- and sex-associated trends in bloodstream infection: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Arch Intern Med*. 2007;167:834–9.
9. Lenz R, Leal JR, Church DL, Gregson DB, Ross T, Laupland KB. The distinct category of healthcare associated bloodstream infections. *BMC Infect Dis*. 2012;12:85.
10. Ortega M, Almela M, Martinez JA, Marco F, Soriano A, López J, et al. Epidemiology and outcome of primary community-acquired bacteremia in adult patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007;26:453–7.
11. Abbara S, Guillemot D, El Oualydy S, Kos M, Poret C, Breant S, et al. Antimicrobial Resistance and Mortality in Hospitalized Patients with Bacteremia in the Greater Paris Area from 2016 to 2019. *Clin Epidemiol*. 2022;14:1547–60.
12. Zhang Y, Du M, Johnston JM, Andres EB, Suo J, Yao H, et al. Estimating length of stay and inpatient charges attributable to hospital-acquired bloodstream infections. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020;9:137.
13. Orsi GB, Di Stefano L, Noah N. Hospital-acquired, laboratory-confirmed bloodstream infection: increased hospital stay and direct costs. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002;23:190–7.
14. Vrijens F, Hulstaert F, Van de Sande S, Devriese S, Morales I, Parmentier Y. Hospital-acquired, laboratory-confirmed bloodstream infections: linking national surveillance data to clinical and financial hospital data to estimate increased length of stay and healthcare costs. *J Hosp Infect*. 2010;75:158–62.

15. LAUPLAND KB, GREGSON DB, FLEMONS WW, HAWKINS D, ROSS T, CHURCH DL. Burden of community-onset bloodstream infection: a population-based assessment. *Epidemiol Infect.* 2007;135:1037–42.
16. Abbara S, Guillemot D, Brun-Buisson C, Watier L. La résistance dans les infections bactériennes : apport de l'entrepôt de données de santé de l'AP-HP. *Médecine humaine et pathologie.* Université Paris-Saclay, 2022 Français (NNT : 2022UPASR016). 2022;11:201.
17. Geisler BP, Jilg N, Patton RG, Pietzsch JB. Model to evaluate the impact of hospital-based interventions targeting false-positive blood cultures on economic and clinical outcomes. *Journal of Hospital Infection.* 2019;102:438–44.
18. Patton RG. Blood Culture Contamination Definitions Can Obscure the Extent of Blood Culture Contamination: A New Standard for Satisfactory Institution Performance Is Needed. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016;37:736–8.
19. Kurin Lock for blood culture collection. Medtech innovation briefing Published: 31 May 2022 <https://www.nice.org.uk/guidance/mib297>.
20. Caron F, Galperine T, Fleteau C, Azria R, Bonacorsi S, Bruyère F, et al. Practice guidelines for the management of adult community-acquired urinary tract infections. *Med Mal Infect.* 2018;48:327–58.
21. Kim Y, Seo MR, Kim SJ, Kim J, Wie SH, Cho YK, et al. Usefulness of Blood Cultures and Radiologic Imaging Studies in the Management of Patients with Community-Acquired Acute Pyelonephritis. *Infect Chemother.* 2017;49:22–30.
22. Thanassi M. Utility of urine and blood cultures in pyelonephritis. *Acad Emerg Med.* 1997;4:797–800.
23. Chen Y, Nitzan O, Saliba W, Chazan B, Colodner R, Raz R. Are blood cultures necessary in the management of women with complicated pyelonephritis? *J Infect.* 2006;53:235–40.
24. Karakonstantis S, Kalemaki D. Blood culture useful only in selected patients with urinary tract infections – a literature review. *Infectious Diseases.* 2018;50:584–92.
25. Marrie TJ. Blood cultures in ambulatory patients who are discharged from emergency with community-acquired pneumonia. *Can J Infect Dis.* 2004;15:21–4.
26. Bauer S, Aubert CE, Richli M, Chuard C. Blood cultures in the evaluation of uncomplicated cellulitis. *Eur J Intern Med.* 2016;36:50–6.
27. Scheer CS, Fuchs C, Gründling M, Vollmer M, Bast J, Bohnert JA, et al. Impact of antibiotic administration on blood culture positivity at the beginning of sepsis: a prospective clinical cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25:326–31.
28. Cheng MP, Stenstrom R, Paquette K, Stabler SN, Akhter M, Davidson AC, et al. Blood Culture Results Before and After Antimicrobial Administration in Patients With Severe Manifestations of Sepsis: A Diagnostic Study. *Ann Intern Med.* 2019;171:547–54.
29. Nannan Panday RS, Lammers EMJ, Alam N, Nanayakkara PWB. An overview of positive cultures and clinical outcomes in septic patients: a sub-analysis of the Prehospital Antibiotics Against Sepsis (PHANTASi) trial. *Critical Care.* 2019;23:182.
30. Lamy B, Dargère S, Arendrup MC, Parienti J-J, Tattevin P. How to Optimize the Use of Blood Cultures for the Diagnosis of Bloodstream Infections? A State-of-the Art. *Front Microbiol.* 2016;7:697.
31. Mahieu R, Lemarié C, Douillet D, Mercat A, Cormier H, Eveillard M, et al. Impact of a

- strategy based on unique blood culture sampling on contamination rate and detection of bloodstream infections in critically ill patients. *Ann Intensive Care*. 2023;13:13.
32. Arpi M, Bentzon MW, Jensen J, Frederiksen W. Importance of blood volume cultured in the detection of bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1989;8:838–42.
 33. Henning C, Aygül N, Dinnétz P, Wallgren K, Özenci V. Detailed Analysis of the Characteristics of Sample Volume in Blood Culture Bottles. *J Clin Microbiol*. 2019;57.
 34. Metersky ML, Ma A, Bratzler DW, Houck PM. Predicting Bacteremia in Patients with Community-Acquired Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:342–7.
 35. Leibovici L, Greenshtain S, Cohen O, Mor F, Wysenbeek AJ. Bacteremia in Febrile Patients: A Clinical Model for Diagnosis. *Archives of Internal Medicine*. 1991;151:1801–6.
 36. Samuel L. Direct-from-Blood Detection of Pathogens: a Review of Technology and Challenges. Humphries RM, editor. *J Clin Microbiol*. 2023;61:e00231-21.
 37. Weinstein MP. Current blood culture methods and systems: clinical concepts, technology, and interpretation of results. *Clin Infect Dis*. 1996;23:40–6.
 38. Cockerill FR, Wilson JW, Vetter EA, Goodman KM, Torgerson CA, Harmsen WS, et al. Optimal testing parameters for blood cultures. *Clin Infect Dis*. 2004;38:1724–30.
 39. Khatib R, Simeunovic G, Sharma M, Fakih MG, Johnson LB, Briski L, et al. Blood culture series benefit may be limited to selected clinical conditions: time to reassess. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21:332–6.
 40. Dargère S, Parienti J-J, Roupie E, Gancel P-E, Wiel E, Smaili N, et al. Unique blood culture for diagnosis of bloodstream infections in emergency departments: a prospective multicentre study. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:O920-927.
 41. Patel R, Vetter EA, Harmsen WS, Schleck CD, Fadel HJ, Cockerill FR. Optimized pathogen detection with 30- compared to 20-milliliter blood culture draws. *J Clin Microbiol*. 2011;49:4047–51.
 42. Lee A, Mirrett S, Reller LB, Weinstein MP. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? *J Clin Microbiol*. 2007;45:3546–8.
 43. Washington JA. Blood cultures: principles and techniques. *Mayo Clin Proc*. 1975;50:91–8.
 44. Li J, Plorde JJ, Carlson LG. Effects of volume and periodicity on blood cultures. *J Clin Microbiol*. 1994;32:2829–31.
 45. Khare R, Kothari T, Castagnaro J, Hemmings B, Tso M, Juretschko S. Active Monitoring and Feedback to Improve Blood Culture Fill Volumes and Positivity Across a Large Integrated Health System. *Clin Infect Dis*. 2020;70:262–8.
 46. Idelevich EA, Seifert H, Sundqvist M, Scudeller L, Amit S, Balode A, et al. Microbiological diagnostics of bloodstream infections in Europe—an ESGBIES survey. *Clinical Microbiology and Infection*. 2019;25:1399–407.
 47. Deen J, von Seidlein L, Andersen F, Elle N, White NJ, Lubell Y. Community-acquired bacterial bloodstream infections in developing countries in south and southeast Asia: a systematic review. *The Lancet Infectious Diseases*. 2012;12:480–7.
 48. Laupland KB, Kibsey PC, Gregson DB, Galbraith JC. Population-based laboratory assessment of the burden of community-onset bloodstream infection in Victoria, Canada. *Epidemiol Infect*. 2013;141:174–80.

49. Kraker MEA de, Jarlier V, Monen JCM, Heuer OE, Sande N van de, Grundmann H. The changing epidemiology of bacteraemias in Europe: trends from the European Antimicrobial Resistance Surveillance System. *Clinical Microbiology and Infection*. 2013;19:860–8.
50. Søggaard M, Nørgaard M, Dethlefsen C, Schönheyder HC. Temporal Changes in the Incidence and 30-Day Mortality associated with Bacteremia in Hospitalized Patients from 1992 through 2006: A Population-based Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;52:61–9.
51. Alonso-Menchén D, Muñoz P, Sánchez-Carrillo C, Pérez-Latorre L, Bouza E. Unresolved issues in the epidemiology and diagnosis of bacteremia: an opinion paper. *Rev Esp Quimioter*. 2022;35:519–37.
52. Diekema DJ, Hsueh P-R, Mendes RE, Pfaller MA, Rolston KV, Sader HS, et al. The Microbiology of Bloodstream Infection: 20-Year Trends from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63:e00355-19.
53. Ali-Brandemeyer O, Claver J, Dugravot L, Jouzeau A, Lieutier F. Surveillance de la consommation d'antibiotiques et des résistances bactériennes en établissement de santé. Mission Spares. Résultats 2021 [Internet]. [cited 2024 Jan 22]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/surveillance-de-la-consommation-d-antibiotiques-et-des-resistances-bacteriennes-en-etablissement-de-sante.-mission-spares.-resultats-2021>
54. Bonten M, Johnson JR, van den Biggelaar AHJ, Georgalis L, Geurtsen J, de Palacios PI, et al. Epidemiology of Escherichia coli Bacteremia: A Systematic Literature Review. *Clin Infect Dis*. 2021;72:1211–9.
55. ECDC Technical Report. Estimated incidence of bloodstream infections with three key pathogens in the EU/EEA in 2019 [Internet]. 2023 [cited 2024 Jan 22]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/estimated-incidence-bloodstream-infections-three-key-pathogens-eueea-2019>
56. Lemenand O, Thibaut S, Coëffic T, Caillon J, Birgand G. Résistance aux céphalosporines de 3e génération, aux carbapénèmes et aux fluoroquinolones des isolats urinaires de Escherichia coli en soins de ville : tendances 2017-2021 en France. *Épidémiol Hebd*. 2023;(22-23):458-64 [Internet]. [cited 2024 Jan 22]. Available from: http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2023/22-23/2023_22-23_2.html
57. Gagliotti C, Högberg LD, Billström H, Eckmanns T, Giske CG, Heuer OE, et al. Staphylococcus aureus bloodstream infections: diverging trends of meticillin-resistant and meticillin-susceptible isolates, EU/EEA, 2005 to 2018. *Eurosurveillance* [Internet]. 2021 [cited 2024 Jan 9];26. Available from: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.46.2002094>
58. Van Heuverswyn J, Valik JK, Desirée van der Werff S, Hedberg P, Giske C, Naucmér P. Association Between Time to Appropriate Antimicrobial Treatment and 30-day Mortality in Patients With Bloodstream Infections: A Retrospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2023;76:469–78.
59. Kiefer T, Park L, Tribouilloy C, Cortes C, Casillo R, Chu V, et al. Association Between Valvular Surgery and Mortality Among Patients With Infective Endocarditis Complicated by Heart Failure. *JAMA*. 2011;306:2239–47.
60. Maamari J, Tande AJ, Diehn F, Tai DBG, Berbari EF. Diagnosis of vertebral osteomyelitis. *J Bone Jt Infect*. 2022;7:23–32.
61. Tabah A, Buetti N, Staiquily Q, Ruckly S, Akova M, Aslan AT, et al. Epidemiology and outcomes of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care unit patients: the

- EUROBACT-2 international cohort study. *Intensive Care Med.* 2023;49:178–90.
62. Adrie C, Garrouste-Orgeas M, Ibn Essaïed W, Schwebel C, Darmon M, Mourvillier B, et al. Attributable mortality of ICU-acquired bloodstream infections: Impact of the source, causative micro-organism, resistance profile and antimicrobial therapy. *J Infect.* 2017;74:131–41.
63. Mountain D, Bailey PM, O'Brien D, Jelinek GA. Blood cultures ordered in the adult emergency department are rarely useful. *Eur J Emerg Med.* 2006;13:76–9.
64. Denny KJ, Sweeny A, Crilly J, Maloney S, Keijzers G. Is it time for a culture change? Blood culture collection in the emergency department. *Emerg Med Australas.* 2018;30:575–7.
65. Rothe K, Spinner CD, Ott A, Querbach C, Dommasch M, Aldrich C, et al. Strategies for increasing diagnostic yield of community-onset bacteraemia within the emergency department: A retrospective study. *PLoS ONE.* 2019;14:e0222545.
66. Pehlivan J, Douillet D, Jérémie R, Perraud C, Niset A, Eveillard M, et al. A clinical decision rule to rule out bloodstream infection in the emergency department: retrospective multicentric observational cohort study. *Emerg Med J.* 2023;41:20–6.
67. Self WH, Mickanin J, Grijalva CG, Grant FH, Henderson MC, Corley G, et al. Reducing blood culture contamination in community hospital emergency departments: a multicenter evaluation of a quality improvement intervention. *Acad Emerg Med.* 2014;21:274–82.
68. Rupp ME, Cavalieri RJ, Marolf C, Lyden E. Reduction in Blood Culture Contamination Through Use of Initial Specimen Diversion Device. *Clin Infect Dis.* 2017;65:201–5.
69. Lee C-C, Lee N-Y, Chuang M-C, Chen P-L, Chang C-M, Ko W-C. The impact of overcrowding on the bacterial contamination of blood cultures in the ED. *Am J Emerg Med.* 2012;30:839–45.
70. Dargère S, Cormier H, Verdon R. Contaminants in blood cultures: importance, implications, interpretation and prevention. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24:964–9.
71. Alahmadi YM, Aldeyab MA, McElnay JC, Scott MG, Darwish Elhajji FW, Magee FA, et al. Clinical and economic impact of contaminated blood cultures within the hospital setting. *J Hosp Infect.* 2011;77:233–6.
72. Alahmadi YM, McElnay JC, Kearney MP, Aldeyab MA, Magee FA, Hanley J, et al. Tackling the problem of blood culture contamination in the intensive care unit using an educational intervention. *Epidemiol Infect.* 2015;143:1964–71.
73. Garcia RA, Spitzer ED, Beaudry J, Beck C, Diblasi R, Gilleeny-Blabac M, et al. Multidisciplinary team review of best practices for collection and handling of blood cultures to determine effective interventions for increasing the yield of true-positive bacteremias, reducing contamination, and eliminating false-positive central line-associated bloodstream infections. *Am J Infect Control.* 2015;43:1222–37.
74. Leligdowicz A, Dodek PM, Norena M, Wong H, Kumar A, Kumar A, et al. Association between source of infection and hospital mortality in patients who have septic shock. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189:1204–13.
75. Komori A, Abe T, Kushimoto S, Ogura H, Shiraishi A, Saitoh D, et al. Characteristics and outcomes of bacteremia among ICU-admitted patients with severe sepsis. *Sci Rep.* 2020;10:2983.
76. Nejtek T, Müller M, Moravec M, Průcha M, Zazula R. Bacteremia in Patients with Sepsis in the ICU: Does It Make a Difference? *Microorganisms.* 2023;11:2357.

77. DeWitt S, Chavez SA, Perkins J, Long B, Koyfman A. Evaluation of fever in the emergency department. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2017;35:1755–8.
78. van der Does Y, Limper M, Jie KE, Schuit SCE, Jansen H, Pernot N, et al. Procalcitonin-guided antibiotic therapy in patients with fever in a general emergency department population: a multicentre non-inferiority randomized clinical trial (HiTEMP study). *Clinical Microbiology and Infection*. 2018;24:1282–9.
79. Marcusohn E, Gibory I, Miller A, Lipsky AM, Neuberger A, Epstein D. The association between the degree of fever as measured in the emergency department and clinical outcomes of hospitalized adult patients. *Am J Emerg Med*. 2022;52:92–8.
80. Fabre V, Sharara SL, Salinas AB, Carroll KC, Desai S, Cosgrove SE. Does This Patient Need Blood Cultures? A Scoping Review of Indications for Blood Cultures in Adult Nonneutropenic Inpatients. *Clin Infect Dis*. 2020;71:1339–47.
81. Coburn B, Morris AM, Tomlinson G, Detsky AS. Does This Adult Patient With Suspected Bacteremia Require Blood Cultures? *JAMA* [Internet]. 2012 [cited 2021 Sep 17];308. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2012.8262>
82. Kim KS, Kim K, Jo YH, Kim TY, Lee JH, Lee SJ, et al. A simple model to predict bacteremia in women with acute pyelonephritis. *Journal of Infection*. 2011;63:124–30.
83. Linsenmeyer K, Gupta K, Strymish JM, Dhanani M, Brecher SM, Breu AC. Culture if spikes? Indications and yield of blood cultures in hospitalized medical patients. *Journal of Hospital Medicine*. 2016;11:336–40.
84. Laupland KB, Church DL, Gregson DB. Blood cultures in ambulatory outpatients. *BMC Infectious Diseases*. 2005;5:35.
85. Sturmman KM, Bopp J, Molinari D, Akhtar S, Murphy J. Blood cultures in adult patients released from an urban emergency department: a 15-month experience. *Acad Emerg Med*. 1996;3:768–75.
86. Sterk E, Wassermann T, Lamonge R, Semenchuck N, Rech MA. Overcultured? Blood cultures on discharged ED patients were ordered more frequently after the SEP-1 bundle initiation. *Am J Emerg Med*. 2023;67:84–9.
87. Perl B, Gottehrer NP, Raveh D, Schlesinger Y, Rudensky B, Yinnon AM. Cost-effectiveness of blood cultures for adult patients with cellulitis. *Clin Infect Dis*. 1999;29:1483–8.
88. Lee C-Y, Kunin CM, Chang C, Lee SS-J, Chen Y-S, Tsai H-C. Development of a prediction model for bacteremia in hospitalized adults with cellulitis to aid in the efficient use of blood cultures: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2016;16:581.
89. Lee J, Hwang SS, Kim K, Jo YH, Lee JH, Kim J, et al. Bacteremia prediction model using a common clinical test in patients with community-acquired pneumonia. *Am J Emerg Med*. 2014;32:700–4.
90. Falguera M, Trujillano J, Caro S, Menéndez R, Carratalà J, Ruiz-González A, et al. A Prediction Rule for Estimating the Risk of Bacteremia in Patients with Community-Acquired Pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;49:409–16.
91. Kim TW, Lee S-U, Park B, Jeon K, Park S, Suh GY, et al. Clinical effects of bacteremia in sepsis patients with community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis*. 2023;23:887.
92. Richebé P, Coiffier G, Guggenbuhl P, Mulleman D, Couderc M, Dernis E, et al. Management and outcome of native joint septic arthritis: a nationwide survey in French rheumatology departments, 2016–2017. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2022;81:1612–21.

93. Yadav S, Mathew R, Sahu AK, Jamshed N, Mohindra R, Aggarwal P, et al. Prognostic Value of Serum Procalcitonin Levels in Patients With Febrile Neutropenia Presenting to the Emergency Department. *The Journal of Emergency Medicine*. 2021;60:641–7.
94. Lee SJ, Kim JH, Han SB, Paik JH, Durey A. Prognostic Factors Predicting Poor Outcome in Cancer Patients with Febrile Neutropenia in the Emergency Department: Usefulness of qSOFA. *J Oncol*. 2018;2018:2183179.
95. Chirouze C, Schuhmacher H, Rabaud C, Gil H, Khayat N, Estavoyer J-M, et al. Low Serum Procalcitonin Level Accurately Predicts the Absence of Bacteremia in Adult Patients with Acute Fever. *Clinical Infectious Diseases*. 2002;35:156–61.
96. Rhee C, Yu T, Wang R, Kadri SS, Fram D, Chen H-C, et al. Association Between Implementation of the Severe Sepsis and Septic Shock Early Management Bundle Performance Measure and Outcomes in Patients With Suspected Sepsis in US Hospitals. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e2138596.
97. Declerck C, Giltat A, Boutemy R, Brisset-Dheilly M, Pelhatre A, Hunault-Berger M, et al. Implementation of a new blood cultures sampling strategy in patients receiving intensive chemotherapy for acute leukemia and/or hematopoietic cell transplantation. *Leuk Lymphoma*. 2023;64:1204–7.
98. Kimura S-I, Gomyo A, Hayakawa J, Tamaki M, Akahoshi Y, Harada N, et al. Clinical significance of repeat blood cultures during febrile neutropenia in adult acute myeloid leukaemia patients undergoing intensive chemotherapy. *Infect Dis (Lond)*. 2017;49:748–57.
99. Kim KS, Kim K, Jo YH, Kim TY, Lee JH, Lee SJ, et al. A simple model to predict bacteremia in women with acute pyelonephritis. *J Infect*. 2011;63:124–30.
100. Velasco M, Martínez JA, Moreno-Martínez A, Horcajada JP, Ruiz J, Barranco M, et al. Blood Cultures for Women with Uncomplicated Acute Pyelonephritis: Are They Necessary? *Clinical Infectious Diseases*. 2003;37:1127–30.
101. Ledochowski S, Abraham P-S, Jacob X, Dumitrescu O, Lina G, Lepape A, et al. Relevance of blood cultures in acute pyelonephritis in a single-center retrospective study. *Intern Emerg Med*. 2015;10:607–12.
102. Spoorenberg V, Prins JM, Opmeer BC, de Reijke TM, Hulscher MEJL, Geerlings SE. The additional value of blood cultures in patients with complicated urinary tract infections. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:O476-479.
103. van Nieuwkoop C, Bonten TN, van't Wout JW, Becker MJ, Groeneveld GH, Jansen CL, et al. Risk Factors for Bacteremia with Uropathogen Not Cultured from Urine in Adults with Febrile Urinary Tract Infection. *Clinical Infectious Diseases*. 2010;50:e69–72.
104. Rothe K, Spinner CD, Waschulzik B, Janke C, Schneider J, Schneider H, et al. A diagnostic algorithm for detection of urinary tract infections in hospitalized patients with bacteriuria: The “Triple F” approach supported by Procalcitonin and paired blood and urine cultures. *PLoS One*. 2020;15:e0240981.
105. Kim J-S, Kim Y-J, Kim WY. Characteristics and clinical outcomes of culture-negative and culture-positive septic shock: a single-center retrospective cohort study. *Crit Care*. 2021;25:11.
106. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, et al. Incidence, Risk Factors, and Outcome of Severe Sepsis and Septic Shock in Adults: A Multicenter Prospective Study in Intensive Care Units. *JAMA*. 1995;274:968–74.
107. Du Z-Q, Zhang L-N, Lu Q, Ren Y-F, Lv Y, Liu X-M, et al. Clinical Characteristics and

- Outcome of Pyogenic Liver Abscess with Different Size: 15-Year Experience from a Single Center. *Sci Rep.* 2016;6:35890.
108. Meddings L, Myers RP, Hubbard J, Shaheen AA, Laupland KB, Dixon E, et al. A population-based study of pyogenic liver abscesses in the United States: incidence, mortality, and temporal trends. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:117–24.
109. Lee BS, Hwang J-H, Lee SH, Jang SE, Jang ES, Jo HJ, et al. Risk Factors of Organ Failure in Patients with Bacteremic Cholangitis. *Dig Dis Sci.* 2013;58:1091–9.
110. Onishi K, Morioka H, Imaizumi T, Tsuchimoto D, Nishio M, Komiyama T. Risk factors for cefmetazole-non-susceptible bacteremia in acute cholangitis. *Journal of Infection and Chemotherapy* [Internet]. 2023 [cited 2024 Jan 25]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1341321X23002878>
111. Yamaguchi A, Wada K, Moriuchi R, Tao K, Konishi H, Tamaru Y, et al. Proportion of Neutrophils in White Blood Cells as a Useful Marker for Predicting Bacteremic Acute Cholangitis. *Intern Med.* 2023;62:2795–802.
112. Gunnlaugsdóttir SL, Erlendsdóttir H, Helgason KO, Geirsson ÁJ, Thors V, Guðmundsson S, et al. Native joint infections in Iceland 2003–2017: an increase in postarthroscopic infections. *Ann Rheum Dis.* 2022;81:132–9.
113. Daynes J, Roth MF, Zekaj M, Hudson I, Pearson C, Vaidya R. Adult Native Septic Arthritis in an Inner City Hospital: Effects on Length of Stay. *Orthopedics.* 2016;39:e674-679.
114. Dubost J-J, Couderc M, Tatar Z, Tournadre A, Lopez J, Mathieu S, et al. Three-decade trends in the distribution of organisms causing septic arthritis in native joints: Single-center study of 374 cases. *Joint Bone Spine.* 2014;81:438–40.
115. Chekrouni N, Kroon M, Drost EHGM, van Soest TM, Bijlsma MerijnW, Brouwer MC, et al. Characteristics and prognostic factors of bacterial meningitis in the intensive care unit: a prospective nationwide cohort study. *Ann Intensive Care.* 2023;13:124.
116. Proulx N, Fréchette D, Toye B, Chan J, Kravcik S. Delays in the administration of antibiotics are associated with mortality from adult acute bacterial meningitis. *QJM: An International Journal of Medicine.* 2005;98:291–8.
117. Bernard L, Dinh A, Ghout I, Simo D, Zeller V, Issartel B, et al. Antibiotic treatment for 6 weeks versus 12 weeks in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis: an open-label, non-inferiority, randomised, controlled trial. *The Lancet.* 2015;385:875–82.
118. Pigrau C, Almirante B, Flores X, Falco V, Rodríguez D, Gasser I, et al. Spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis and endocarditis: incidence, risk factors, and outcome. *Am J Med.* 2005;118:1287.
119. McHugh J, Saleh OA. Updates in Culture-Negative Endocarditis. *Pathogens.* 2023;12:1027.
120. Bates DW, Cook EF, Goldman L, Lee TH. Predicting bacteremia in hospitalized patients. A prospectively validated model. *Ann Intern Med.* 1990;113:495–500.
121. Mellors JW, Horwitz RI, Harvey MR, Horwitz SM. A simple index to identify occult bacterial infection in adults with acute unexplained fever. *Arch Intern Med.* 1987;147:666–71.
122. Choi DH, Lim MH, Kim KH, Shin SD, Hong KJ, Kim S. Development of an artificial intelligence bacteremia prediction model and evaluation of its impact on physician predictions focusing on uncertainty. *Sci Rep.* 2023;13:13518.
123. Paul M, Andreassen S, Nielsen AD, Tacconelli E, Almanasreh N, Fraser A, et al. Prediction

- of Bacteremia Using TREAT, a Computerized Decision-Support System. *Clinical Infectious Diseases*. 2006;42:1274–82.
124. Andry F, Le Maréchal M, Pierre I, Recule C, Caspar Y, Landelle C, et al. Epidemiology and outcome of occult bacteremia in patients discharged from emergency departments or ambulatory units: one-year study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2022;41:649–55.
125. Jessen MK, Mackenhauer J, Hvass AMSW, Ellermann-Eriksen S, Skibsted S, Kirkegaard H, et al. Prediction of bacteremia in the emergency department: an external validation of a clinical decision rule. *Eur J Emerg Med*. 2016;23:44–9.
126. Casado A, Gimeno A, Aguilar-Guisado M, García M, Rodríguez JF, Rivas PA, et al. Safety of early oral ambulatory treatment of adult patients with bloodstream infections discharged from the emergency department. *Antimicrob Agents Chemother*. 2023;67:e0078023.
127. Shapiro NI, Wolfe RE, Wright SB, Moore R, Bates DW. Who needs a blood culture? A prospectively derived and validated prediction rule. *J Emerg Med*. 2008;35:255–64.
128. Chase M, Klasco RS, Joyce NR, Donnino MW, Wolfe RE, Shapiro NI. Predictors of bacteremia in emergency department patients with suspected infection. *Am J Emerg Med*. 2012;30:1691–7.
129. Dupont C. Intérêt du score de SHAPIRO pour prédire la positivité des hémocultures au sein du SAU d'Angers. Angers: Université Angers; 2020. p. 27.
130. Bates DW, Sands K, Miller E, Lanken PN, Hibberd PL, Graman PS, et al. Predicting bacteremia in patients with sepsis syndrome. Academic Medical Center Consortium Sepsis Project Working Group. *J Infect Dis*. 1997;176:1538–51.
131. Mozes B, Milatiner D, Block C, Blumstein Z, Halkin H. Inconsistency of a model aimed at predicting bacteremia in hospitalized patients. *J Clin Epidemiol*. 1993;46:1035–40.
132. Takeshima T, Yamamoto Y, Noguchi Y, Maki N, Gibo K, Tsugihashi Y, et al. Identifying Patients with Bacteremia in Community-Hospital Emergency Rooms: A Retrospective Cohort Study. *PLoS One*. 2016;11:e0148078.
133. Julián-Jiménez A, González del Castillo J, García-Lamberechts EJ, Huarte Sanz I, Navarro Bustos C, Rubio Díaz R, et al. A bacteraemia risk prediction model: development and validation in an emergency medicine population. *Infection*. 2022;50:203–21.
134. Tudela P, Lacombe A, Prat C, Mòdol JM, Giménez M, Barallat J, et al. [Prediction of bacteremia in patients with suspicion of infection in emergency room]. *Med Clin (Barc)*. 2010;135:685–90.
135. Jin SJ, Kim M, Yoon JH, Song YG. A new statistical approach to predict bacteremia using electronic medical records. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2013;45:672–80.
136. Jaimes F, Arango C, Ruiz G, Cuervo J, Botero J, Vélez G, et al. Predicting Bacteremia at the Bedside. *Clinical Infectious Diseases*. 2004;38:357–62.
137. Rodic S, Hryciw BN, Selim S, Wang CQ, Lepage M-F, Goyal V, et al. Concurrent external validation of bloodstream infection probability models. *Clinical Microbiology and Infection*. 2023;29:61–9.
138. Eliakim-Raz N, Bates DW, Leibovici L. Predicting bacteraemia in validated models--a systematic review. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21:295–301.
139. Stevenson M, Pandor A, Martyn-St James M, Rafia R, Uttley L, Stevens J, et al. Sepsis: the LightCycler SeptiFast Test MGRADE®, SepsisTest™ and IRIDICA BAC BSI assay for rapidly

- identifying bloodstream bacteria and fungi - a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2016;20:1–246.
140. Timsit J-F, Ruppé E, Barbier F, Tabah A, Bassetti M. Bloodstream infections in critically ill patients: an expert statement. *Intensive Care Med.* 2020;46:266–84.
141. Lamy B, Sundqvist M, Idelevich EA. Bloodstream infections – Standard and progress in pathogen diagnostics. *Clinical Microbiology and Infection.* 2020;26:142–50.
142. Villiers L. PCR multiplexe et biopuce pour la détection rapide d’agents infectieux. *Biochimie, Biologie Moléculaire.* Université de Lyon, 2020. Français. NNT : 2020LYSE1184 . tel-03383665.
143. Quirino A, Scaglione V, Marascio N, Mazzitelli M, Garofalo E, Divenuto F, et al. Role of the T2Dx magnetic resonance assay in patients with suspected bloodstream infection: a single-centre real-world experience. *BMC Infect Dis.* 2022;22:113.
144. Lucignano B, Cento V, Agosta M, Ambrogi F, Albitar-Nehme S, Mancinelli L, et al. Effective Rapid Diagnosis of Bacterial and Fungal Bloodstream Infections by T2 Magnetic Resonance Technology in the Pediatric Population. *J Clin Microbiol.* 2022;60:e0029222.
145. Peri AM, Harris PNA, Paterson DL. Culture-independent detection systems for bloodstream infection. *Clin Microbiol Infect.* 2022;28:195–201.
146. Zboromyrska Y, Cillóniz C, Cobos-Trigueros N, Almela M, Hurtado JC, Vergara A, et al. Evaluation of the Magicplex™ Sepsis Real-Time Test for the Rapid Diagnosis of Bloodstream Infections in Adults. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;9:56.
147. Opota O, Jatón K, Greub G. Microbial diagnosis of bloodstream infection: towards molecular diagnosis directly from blood. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21:323–31.
148. Parize P, Muth E, Richaud C, Gratigny M, Pilimis B, Lamamy A, et al. Untargeted next-generation sequencing-based first-line diagnosis of infection in immunocompromised adults: a multicentre, blinded, prospective study. *Clinical Microbiology and Infection.* 2017;23:574.e1-574.e6.
149. O’Grady J. A powerful, non-invasive test to rule out infection. *Nat Microbiol.* 2019;4:554–5.
150. Bailey P, Al-Hasan MN. Weighing the odds of bloodstream infection. What is the perfect model to predict this risk? *Clinical Microbiology and Infection.* 2023;29:4–6.
151. Zhang F, Wang H, Liu L, Su T, Ji B. Machine learning model for the prediction of gram-positive and gram-negative bacterial bloodstream infection based on routine laboratory parameters. *BMC Infect Dis.* 2023;23:675.
152. A. Giordano-Taton. Quick audit de bon usage des antiseptiques au sein d’un GHT - 33ème Congrès de la Société Française d’Hygiène Hospitalière, Lille, Juin 2023.
153. Raupach-Rosin H, Duddeck A, Gehrlich M, Helmke C, Huebner J, Pletz MW, et al. Deficits in knowledge, attitude, and practice towards blood culture sampling: results of a nationwide mixed-methods study among inpatient care physicians in Germany. *Infection.* 2017;45:433–41.
154. Antisepsie de la peau saine avant un geste invasif chez l’adulte : recommandations pour la pratique clinique (SF2H). *HYGIÈNES.* Volume XXIV - N° 2 - Mai 2016.
155. Preventing Adult Blood Culture Contamination: A Quality Tool for Clinical Laboratory Professionals | CDC [Internet]. 2023 [cited 2024 Feb 14]. Available from: <https://www.cdc.gov/labquality/blood-culture-contamination-prevention.html>

156. Denno J, Gannon M. Practical steps to lower blood culture contamination rates in the emergency department. *J Emerg Nurs*. 2013;39:459–64.
157. Weinbaum FI, Lavie S, Danek M, Sixsmith D, Heinrich GF, Mills SS. Doing it right the first time: quality improvement and the contaminant blood culture. *J Clin Microbiol*. 1997;35:563–5.
158. van Ingen J, Hilt N, Bosboom R. Education of phlebotomy teams improves blood volume in blood culture bottles. *J Clin Microbiol*. 2013;51:1020–1.
159. Al Mohajer M, Lasco T. The Impact of Initial Specimen Diversion Systems on Blood Culture Contamination. *Open Forum Infect Dis*. 2023;10:ofad182.
160. Chang C-J, Wu C-J, Hsu H-C, Wu C-H, Shih F-Y, Wang S-W, et al. Factors Associated with Blood Culture Contamination in the Emergency Department: Critical Illness, End-Stage Renal Disease, and Old Age. *PLOS ONE*. 2015;10:e0137653.
161. Hills AZ, Ray M, Williams J, Greenslade J. Benchmarking blood culture quality in the emergency department: Contamination, single sets and positivity. *Emergency Medicine Australasia* [Internet]. [cited 2024 Feb 12];n/a. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1742-6723.14330>
162. Jonsson B, Nyberg A, Henning C. Theoretical aspects of detection of bacteraemia as a function of the volume of blood cultured. *APMIS*. 1993;101:595–601.
163. Kiehn TE, Wong B, Edwards FF, Armstrong D. Comparative recovery of bacteria and yeasts from lysis-centrifugation and a conventional blood culture system. *J Clin Microbiol*. 1983;18:300–4.
164. Henry NK, McLimans CA, Wright AJ, Thompson RL, Wilson WR, Washington JA. Microbiological and clinical evaluation of the isolator lysis-centrifugation blood culture tube. *J Clin Microbiol*. 1983;17:864–9.
165. Collazos-Blanco A, Pérez-García F, Sánchez-Carrillo C, de Egea V, Muñoz P, Bouza E. Estimation of missed bloodstream infections without the third blood culture set: a retrospective observational single-centre study. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25:469–73.
166. Mahieu R, Pailhoriès H, Kouatchet A, Dubée V. Are three blood culture sets really necessary for all febrile patients? Commentary on “Estimation of missed bloodstream infections without the third blood culture set: a retrospective observational single-centre study,” Collazos-Blanco A et al., *Clin Microbiol Infect* 2019;25:469-473. *Clin Microbiol Infect*. 2019;
167. Falguera M, Trujillano J, Caro S, Menéndez R, Carratalà J, Ruiz-González A, et al. A Prediction Rule for Estimating the Risk of Bacteremia in Patients with Community-Acquired Pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;49:409–16.
168. Lee J, Hwang SS, Kim K, Jo YH, Lee JH, Kim J, et al. Bacteremia prediction model using a common clinical test in patients with community-acquired pneumonia. *Am J Emerg Med*. 2014;32:700–4.
169. Lamy B, Roy P, Carret G, Flandrois J-P, Delignette-Muller ML. What is the relevance of obtaining multiple blood samples for culture? A comprehensive model to optimize the strategy for diagnosing bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2002;35:842–50.
170. Ekwall-Larson A, Yu D, Dinnétz P, Nordqvist H, Özenci V. Single-Site Sampling versus Multisite Sampling for Blood Cultures: a Retrospective Clinical Study. *J Clin Microbiol*. 2022;60:e0193521.
171. Yu D, Larsson A, Parke Å, Unge C, Henning C, Sundén-Cullberg J, et al. Single-Sampling

- Strategy vs. Multi-Sampling Strategy for Blood Cultures in Sepsis: A Prospective Non-inferiority Study. *Front Microbiol.* 2020;11:1639.
172. Andersson Norlén E, Widerström M, Lindam A, Olsson J, Ryding U. Blood cultures with one venipuncture instead of two: a prospective clinical comparative single-center study including patients in the ICU, haematology, and infectious diseases departments. *Infect Dis (Lond).* 2023;55:591–8.
173. Werner AS, Cobbs CG, Kaye D, Hook EW. Studies on the Bacteremia of Bacterial Endocarditis. *JAMA.* 1967;202:199–203.
174. McNab L, Varndell W, Vecellio E, Chiew AL. Clean the skin: Reducing blood culture contamination in the emergency department. *Emerg Med Australas.* 2022;34:1006–8.
175. Bouadma L, Mourvillier B, Deiler V, Le Corre B, Lolom I, Régnier B, et al. A multifaceted program to prevent ventilator-associated pneumonia: impact on compliance with preventive measures. *Crit Care Med.* 2010;38:789–96.
176. Bouadma L, Deslandes E, Lolom I, Le Corre B, Mourvillier B, Regnier B, et al. Long-term impact of a multifaceted prevention program on ventilator-associated pneumonia in a medical intensive care unit. *Clin Infect Dis.* 2010;51:1115–22.
177. Rosenthal VD, Jin Z, Yin R, Sahu S, Rajhans P, Kharbanda M, et al. Assessing the impact of a multidimensional approach and an 8-component bundle in reducing incidences of ventilator-associated pneumonia across 35 countries in Latin America, Asia, the Middle East, and Eastern Europe. *J Crit Care.* 2024;80:154500.
178. Zhu D, Zhao Q, Guo S, Bai L, Yang S, Zhao Y, et al. Efficacy of preventive interventions against ventilator-associated pneumonia in critically ill patients: an umbrella review of meta-analyses. *J Hosp Infect.* 2024;145:174–86.
179. Fabre V, Klein E, Salinas AB, Jones G, Carroll KC, Milstone AM, et al. A Diagnostic Stewardship Intervention To Improve Blood Culture Use among Adult Nonneutropenic Inpatients: the DISTRIBUTE Study. *J Clin Microbiol.* 2020;58:e01053-20.
180. Mendelson M, Morris AM, Thursky K, Pulcini C. How to start an antimicrobial stewardship programme in a hospital. *Clinical Microbiology and Infection.* 2020;26:447–53.
181. Rubin R. It Takes an Average of 17 Years for Evidence to Change Practice—the Burgeoning Field of Implementation Science Seeks to Speed Things Up. *JAMA.* 2023;329:1333–6.
182. Weinstein MP, Reller LB, Murphy JR, Lichtenstein KA. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. I. Laboratory and epidemiologic observations. *Rev Infect Dis.* 1983;5:35–53.
183. Vitrat-Hincky V, François P, Labarère J, Recule C, Stahl JP, Pavese P. Appropriateness of blood culture testing parameters in routine practice. Results from a cross-sectional study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011;30:533–9.
184. Implementation Research: A Synthesis of the Literature | NIRN [Internet]. [cited 2024 Feb 15]. Available from: <https://nirn.fpg.unc.edu/resources/implementation-research-synthesis-literature>
185. Pavese P, Maillet M, Vitrat-Hincky V, Recule C, Vittoz J-P, Guyomard A, et al. Evaluation of an intervention to improve blood culture practices: a cluster randomised trial. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014;33:2207–13.
186. Karch A, Castell S, Schwab F, Geffers C, Bongartz H, Brunkhorst FM, et al. Proposing an empirically justified reference threshold for blood culture sampling rates in intensive care units.

- J Clin Microbiol. 2015;53:648–52.
187. Salm F, Schwab F, Behnke M, Brunkhorst FM, Scherag A, Geffers C, et al. Nudge to better care - blood cultures and catheter-related bloodstream infections in Germany at two points in time (2006, 2015). *Antimicrobial Resistance & Infection Control*. 2018;7:141.
188. Kumpf O, Assenheimer M, Bloos F, Brauchle M, Braun J-P, Brinkmann A, et al. Quality indicators in intensive care medicine for Germany – fourth edition 2022. *Ger Med Sci*. 2023;21:Doc10.
189. Verboom DM, van de Groep K, Boel CHE, Haas PJA, Derde LPG, Cremer OL, et al. The Diagnostic Yield of Routine Admission Blood Cultures in Critically Ill Patients. *Crit Care Med*. 2021;49:60–9.
190. Lee S, Kim S. Accuracy of BacT/Alert Virtuo for Measuring Blood Volume for Blood Culture. *Ann Lab Med*. 2019;39:590–2.
191. Observatoire national du diagnostic microbiologique des bactériémies [Internet]. Société Française de Microbiologie. [cited 2024 Feb 19]. Available from: <https://www.sfm-microbiologie.org/actualites/observatoire-national-du-diagnostic-microbiologique-des-bacteriemies/>
192. Bae J-Y, Bae J, So M-K, Choi H-J, Lee M. The Impact of the Rapid Blood Culture Identification Panel on Antibiotic Treatment and Clinical Outcomes in Bloodstream Infections, Particularly Those Associated with Multidrug-Resistant Micro-Organisms. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13:3504.
193. Britt NS, Khader K, He T, Willson TM, Effiong A, Timbrook TT, et al. Examining the clinical impact of rapid multiplex polymerase chain reaction-based diagnostic testing for bloodstream infections in a national cohort of the Veterans Health Administration. *Pharmacotherapy*. 2023;43:24–34.
194. MacVane SH, Nolte FS. Benefits of Adding a Rapid PCR-Based Blood Culture Identification Panel to an Established Antimicrobial Stewardship Program. *J Clin Microbiol*. 2016;54:2455–63.
195. Donnars A, Mahieu R, Declerck C, Chenouard R, Lemarié C, Pailhoriès H, et al. BIOFIRE® Blood Culture IDentification 2 (BCID2) panel for early adaptation of antimicrobial therapy in adult patients with bloodstream infections: a real-life experience. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2023;105:115858.
196. Timbrook TT, Morton JB, McConeghy KW, Caffrey AR, Mylonakis E, LaPlante KL. The Effect of Molecular Rapid Diagnostic Testing on Clinical Outcomes in Bloodstream Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2017;64:15–23.
197. Lapin JS, Smith RD, Hornback KM, Johnson JK, Claeys KC. From bottle to bedside: Implementation considerations and antimicrobial stewardship considerations for bloodstream infection rapid diagnostic testing. *Pharmacotherapy*. 2023;43:847–63.
198. Peker N, Couto N, Sinha B, Rossen JW. Diagnosis of bloodstream infections from positive blood cultures and directly from blood samples: recent developments in molecular approaches. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24:944–55.
199. Holma T, Torvikoski J, Friberg N, Nevalainen A, Tarkka E, Antikainen J, et al. Rapid molecular detection of pathogenic microorganisms and antimicrobial resistance markers in blood cultures: evaluation and utility of the next-generation FilmArray Blood Culture Identification 2 panel. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2022;41:363–71.

200. Huang T-D, Melnik E, Bogaerts P, Evrard S, Glupczynski Y. Evaluation of the ePlex Blood Culture Identification Panels for Detection of Pathogens in Bloodstream Infections. *J Clin Microbiol.* 2019;57:e01597-18.
201. Bryant S, Almahmoud I, Pierre I, Bardet J, Touati S, Maubon D, et al. Evaluation of Microbiological Performance and the Potential Clinical Impact of the ePlex® Blood Culture Identification Panels for the Rapid Diagnosis of Bacteremia and Fungemia. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:594951.
202. Bork JT, Leekha S, Heil EL, Zhao L, Badamas R, Johnson JK. Rapid testing using the Verigene Gram-negative blood culture nucleic acid test in combination with antimicrobial stewardship intervention against Gram-negative bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:1588–95.
203. Bhatti MM, Boonlayangoor S, Beavis KG, Tesic V. Evaluation of FilmArray and Verigene systems for rapid identification of positive blood cultures. *J Clin Microbiol.* 2014;52:3433–6.
204. Kim J-S, Kang G-E, Kim H-S, Kim HS, Song W, Lee KM. Evaluation of Verigene Blood Culture Test Systems for Rapid Identification of Positive Blood Cultures. *Biomed Res Int.* 2016;2016:1081536.
205. Pliakos EE, Andreatos N, Shehadeh F, Ziakas PD, Mylonakis E. The Cost-Effectiveness of Rapid Diagnostic Testing for the Diagnosis of Bloodstream Infections with or without Antimicrobial Stewardship. *Clin Microbiol Rev.* 2018;31:e00095-17.
206. Burrack-Lange SC, Personne Y, Huber M, Winkler E, Weile J, Knabbe C, et al. Multicenter assessment of the rapid Unyvero Blood Culture molecular assay. *J Med Microbiol.* 2018;67:1294–301.
207. Poole S, Kidd SP, Saeed K. A review of novel technologies and techniques associated with identification of bloodstream infection etiologies and rapid antimicrobial genotypic and quantitative phenotypic determination. *Expert Rev Mol Diagn.* 2018;18:543–55.
208. Galiana A, Coy J, Gimeno A, Guzman NM, Rosales F, Merino E, et al. Evaluation of the Sepsis Flow Chip assay for the diagnosis of blood infections. *PLoS One.* 2017;12:e0177627.
209. Prasetyo DS, Karyanti MR, Yuniar I, Saharman YR, Holiwono L. Application of a sepsis flow chip (SFC) assay for the molecular diagnosis of paediatric sepsis. *Access Microbiol.* 2023;5:acmi000474.v4.
210. Rodríguez-Lucas C, Rodicio MR, Costales I, Boga JA, Vazquez F, Fernández J. Evaluation of Sepsis Flow Chip for identification of Gram-negative bacilli and detection of antimicrobial resistance genes directly from positive blood cultures. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2018;91:205–9.
211. Granato PA, Unz MM, Widen RH, Silbert S, Young S, Heflin KL, et al. Clinical Evaluation of the iCubate iC-GPC Assay for Detection of Gram-Positive Bacteria and Resistance Markers from Positive Blood Cultures. *J Clin Microbiol.* 2018;56:e00485-18.
212. Buchan BW, Reymann GC, Granato PA, Alkins BR, Jim P, Young S. Preliminary Evaluation of the Research-Use-Only (RUO) iCubate iC-GPC Assay for Identification of Select Gram-Positive Bacteria and Their Resistance Determinants in Blood Culture Broths. *J Clin Microbiol.* 2015;53:3931–4.
213. Wellinghausen N, Wirths B, Essig A, Wassill L. Evaluation of the Hyplex BloodScreen Multiplex PCR-Enzyme-Linked Immunosorbent Assay System for Direct Identification of Gram-Positive Cocci and Gram-Negative Bacilli from Positive Blood Cultures. *J Clin Microbiol.* 2004;42:3147–52.

214. Arthur Devès. Évaluation médico-économique d'une PCR multiplexe pour le diagnostic rapide des bactériémies et fongémies. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03407771.

Table des illustrations

Figure 1 : Résultats des hémocultures selon le moment de prélèvement par rapport au début de l'antibiothérapie chez des patients en sepsis aux urgences.

Figure 2 : Taux de positivité des hémocultures en fonction du volume de sang mis en culture.

Figure 3 : Volumes des flacons d'hémocultures positifs (bactériémie) et négatifs. Comparaison des résultats entre un service avec des volumes conformes (Réanimation) et un service avec un sous-remplissage des flacons (Urgences).

Figure 4 : Incidence comparative des bactériémies communautaires en fonction de l'âge des patients au Canada.

Figure 5 : Évolution du nombre de bactériémies pour les 5 principaux pathogènes identifiés dans les laboratoires du réseau EARSS entre 2002 et 2008 (données issues des laboratoires rapportant des données complètes sur la période).

Figure 6 : Répartition des espèces bactériennes responsables de bactériémies en fonction de leur caractère communautaire (A), nosocomial (B) ou associée aux soins (C).

Figure 7 : Évolution des bactériémies à *S. aureus* et de la proportion de SARM en Europe
Adapté des données du réseau de surveillance de l'EARS-Net entre 2005 et 2018

Figure 8 : Évolution des densités d'incidence (nombre de souches pour 1000 jours d'hospitalisation) des SARM et EBLSE, entre 2002 et 2021, dans l'ensemble des établissements de santé (méthodologie BMR-Raisin jusqu'en 2018, puis SPARES).

Figure 9 : Proportion de bactériémies selon le site de l'infection chez des patients en sepsis ou choc septique (63%).

Figure 10 : Proportion de bactériémies selon le site de l'infection chez des patients en sepsis sévère ou choc septique (37%).

Figure 11 : Proposition d'algorithme pour le prélèvement d'hémoculture basé sur l'état clinique du patient et la probabilité de bactériémie selon la situation clinique.

Figure 12 : Capture d'écran d'utilisation du score de prédiction de bactériémie. Disponible sur <https://ceral-chu-angers-49.shinyapps.io/BAROC/>

Figure 13 : Concentrations bactériennes au cours des bactériémies.

Figure 14 : Proportions de bactériémies identifiées selon le nombre de paires d'hémocultures prélevées.

Table des tableaux

Tableau 1 : Proportion de bactériémies selon différentes situations cliniques et sources d'infection.

Tableau 2 : Performances diagnostiques des différents modèles de prédiction de bactériémie (hors site infectieux spécifique) et seuils de catégorisation des patients à faible et haut risque.

Tableau 3 : Critères de qualité de classification des patients dans les études de prédiction de bactériémie. Antibiothérapie préalable, volume de sangensemencé, nombre de flacons prélevés, critère de classification des contaminants.

Tableau 4 : Variables identifiées dans les modèles de prédiction de bactériémie (hors site infectieux spécifique)

Tableau 5 : Caractéristiques des différents tests de biologie moléculaire à partir d'un échantillon de sang

Tableau 6 : Caractéristiques des différents tests de biologie moléculaire à partir d'une flacon d'hémoculture

Titre : Implémentation et développement d'outils pour améliorer le diagnostic des bactériémies.

Mots clés : bactériémie, prédiction, PCR, implémentation

Résumé : Les bactériémies constituent une cause majeure de mortalité dans le monde, y compris dans le contexte des pays à haut niveau de développement sanitaire. Le prélèvement d'hémocultures est l'examen de référence pour leur diagnostic mais reste un outil imparfait et relativement coûteux. Cette thèse rapporte les travaux que nous avons menés dans le cadre d'une démarche globale d'optimisation des performances du prélèvement d'hémocultures. Notre premier objectif a été de développer un score de prédiction de bactériémie pour identifier les patients à très faible risque (Pehlivan et al. Emerg Med J. 2023), ouvrant la voie à une prescription plus pertinente des hémocultures. Parallèlement, alors que les déterminants d'un prélèvement optimisé d'hémocultures sont connus, leur application dans les soins courants reste limitée. A l'aide des outils proposés par les sciences de l'implémentation, nous avons intégré ces éléments autour d'une procédure d'hémoculture unique en réanimation

Nous avons pu montrer qu'une réduction majeure du nombre de flacons prélevés était possible tout en améliorant les performances diagnostiques des hémocultures (maintien de l'identification des bactériémies, diminution des contaminants). Enfin, nous avons étudié les effets de l'implémentation en vie réelle d'un outil innovant de PCR multiplex réalisé sur flacon d'hémoculture positif. Dans une organisation locale déjà efficiente, cet outil a permis d'optimiser les délais d'initiation d'une antibiothérapie adaptée.

Title : Bloodstream infections: implementation and development of novel diagnostic tools

Keywords : bacteremia, prediction model, PCR, implementation

Abstract : Bloodstream infections (BSI) a major cause of death worldwide, including in the context of countries with a high level of health development. . Blood culture is the gold standard for diagnosis but remains an imperfect and relatively expensive tool. This thesis reports the work we have carried out as part of a comprehensive approach to optimizing the performance of blood culture sampling. Our first aim of this thesis was to develop an easy-to-use predictive tool to rule out BSI without blood cultures (Pehlivan et al. Emerg Med J 2023). While the parameters associated with optimized blood culture testing are well known, most of them are not used in clinical practice. Through implementation science tools, we have developed a unique blood culture-based strategy to improve the diagnosis of BSI in intensive care unit.

We were able to show that a major reduction in the number of vials collected was possible while improving the diagnostic performance of blood cultures (maintaining bacteremia identification, reducing contaminants). Finally, we studied the effects of the real-life implementation of an innovative multiplex PCR tool on a positive blood culture bottle. In an already efficient local organization, this tool has made it possible to optimize the time taken to initiate appropriate antibiotic therapy.