

Impacts médicaux et économiques du respect des bonnes pratiques de l'hémoculture

PIONEERING DIAGNOSTICS



Sepsis : dysfonctionnement des organes potentiellement mortel
causé par une réponse dérégulée de l'organisme à une infection¹

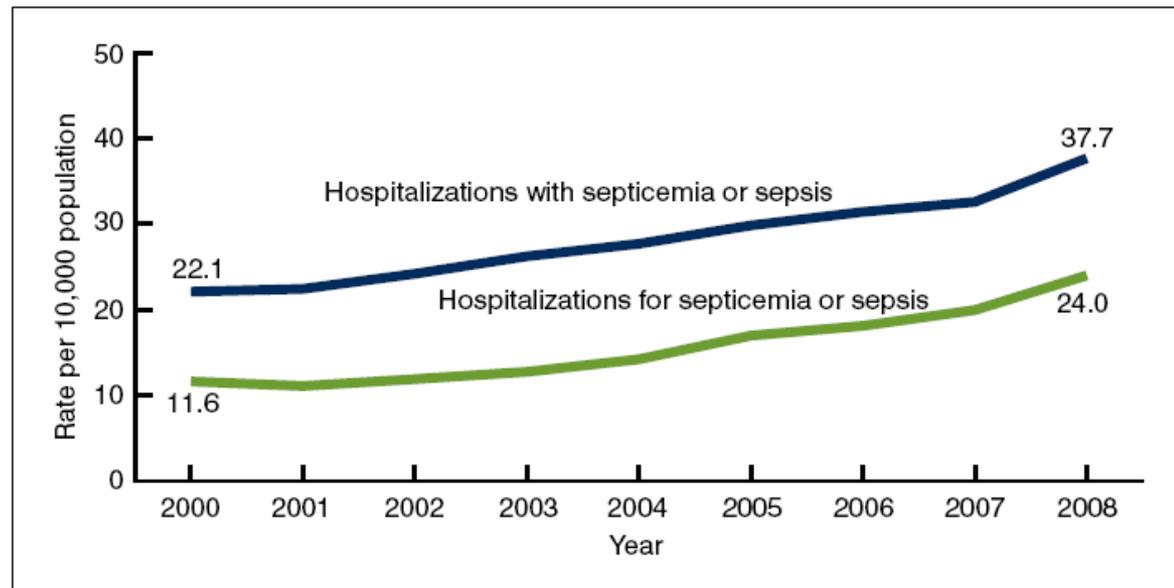


Incidence des septicémies et du sepsis

- Le nombre de cas de sepsis et de septicémies continue à augmenter significativement : il a plus que doublé au cours des 10 dernières années aux USA (Hall, NCHS 2011)

Hospitalization rates for septicemia or sepsis more than doubled from 2000 through 2008.

Figure 1. Hospitalizations for and with septicemia or sepsis

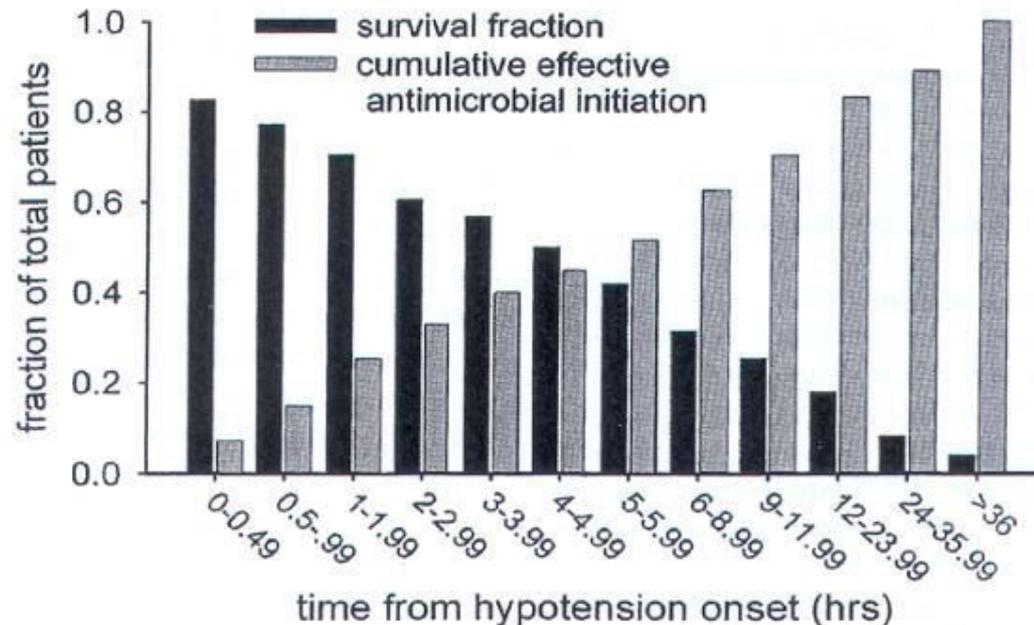


NOTE: Significant linear trend from 2000 through 2008 for both categories.
 SOURCE: CDC/NCHS, National Hospital Discharge Survey, 2000–2008.

Une antibiothérapie appropriée et rapide augmente les chances de survie



**Les heures
en or**



Chaque heure de retard dans l'administration d'antibiotiques a été associée à une diminution du taux de survie de 7,6 % durant les 6 premières heures suivant le début de l'hypotension

- **Selon le CDC, jusqu'à 50% des antibiotiques prescrits dans les hôpitaux sont inutiles ou inappropriés, qu'il s'agisse de l'indication du traitement, du choix des antibiotiques ou de la durée du traitement.¹**

- **Antibiothérapies empiriques inadaptées observées**
 - 26% des patients adultes ayant une bactériémie à Gram-négatif²
 - 27% des patients adultes aux Urgences³
 - Mortalité plus élevée : facteur de risque = 1,78
 - Impact significatif des effets secondaires : facteur de risque = 1,59
 - 30% des patients adultes avec sepsis sévère ou choc septique en soins intensifs⁴
 - 31% des patients avec sepsis sévère ou choc septique à Gram-négatif⁵

Un diagnostic précis peut améliorer la prise en charge du patient

Initiation d'une antibiothérapie adaptée dans les premières 24-48 heures

■ Impact clinique

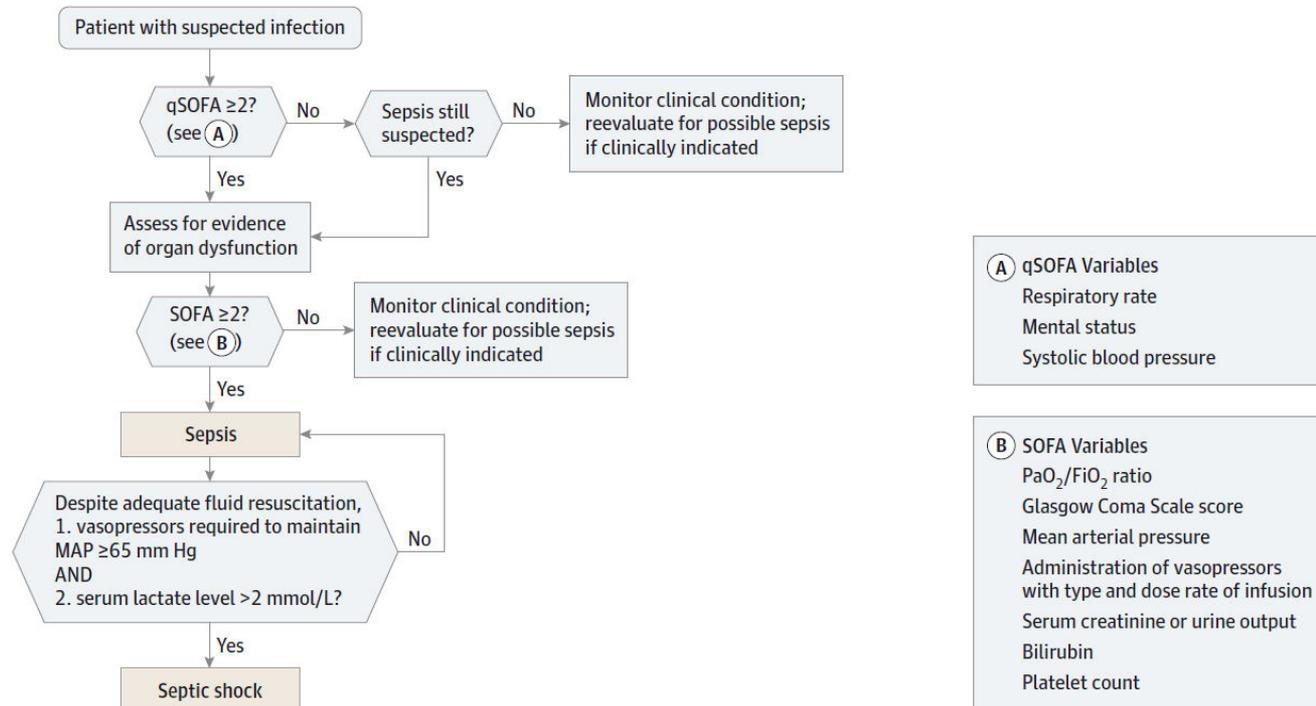
- Diminution de la **mortalité** liée aux infections (20-30%)
- Rétablissement rapide et réduction de la **durée d'hospitalisation**
- Réduction du risque d'**effets indésirables**
(dûs à une antibiothérapie et à d'autres traitements inutiles)
- Réduction du risque de **résistance**

■ Impact économique

- Réduction des **coûts** (durée d'hospitalisation, traitement, tests de diagnostic supplémentaires)

Diagnostic clinique du sepsis

Figure. Operationalization of Clinical Criteria Identifying Patients With Sepsis and Septic Shock



The baseline Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment (SOFA) score should be assumed to be zero unless the patient is known to have preexisting (acute or chronic) organ dysfunction before the onset of infection. qSOFA indicates quick SOFA; MAP, mean arterial pressure.

TO BE COMPLETED WITHIN 3 HOURS OF TIME OF PRESENTATION*:

1. Measure lactate level
2. Obtain blood cultures prior to administration of antibiotics
3. Administer broad spectrum antibiotics
4. Administer 30ml/kg crystalloid for hypotension or lactate ≥ 4 mmol/L

* *“Time of presentation” is defined as the time of triage in the emergency department or, if presenting from another care venue, from the earliest chart annotation consistent with all elements of severe sepsis or septic shock ascertained through chart review.*

Pourquoi l'hémoculture est-elle importante ?

- **Pour permettre un diagnostic précis**
 - Pour identifier le(s) **pathogène(s) responsable(s)** de l'infection du sang
 - Pour aider à identifier la **source** de l'infection

- **Pour isoler le(s) microorganisme(s) responsable(s), et réaliser leur identification et leur antibiogramme**

- **Pour fournir des informations utiles pour adapter la thérapie**

**L'hémoculture est la méthode de référence
pour diagnostiquer une septicémie**

*"... la détection des **bactériémies et fongémies** reste l'une des plus **importantes** responsabilités du laboratoires de microbiologie clinique..."*

*Une hémoculture positive établit ou confirme une **étiologie infectieuse** de la pathologie. En outre, elle permet d'isoler l'agent infectieux et d'étudier sa sensibilité aux antibiotiques afin **d'optimiser la thérapie.**"*

Quand prescrire une hémoculture ?

■ Pour tous les patients...

- **Adultes** qui répondent aux **critères d'initiation d'un sepsis**
- Avec une **pneumonie sévère**
- **Fièvreux**, ou avec un historique de fièvre, et ayant une **neutropénie** soupçonnée ou avérée
- **Immunodéprimés et fièvreux**
- **Fièvreux** ou avec une preuve d'infection et ayant un dispositif intravasculaire
- Avec suspicion d'**endocardite bactérienne**
- Atteints de **délire** ou d'une altération de la conscience, même sans fièvre
- **Voyageurs intercontinentaux** avec de la **fièvre**

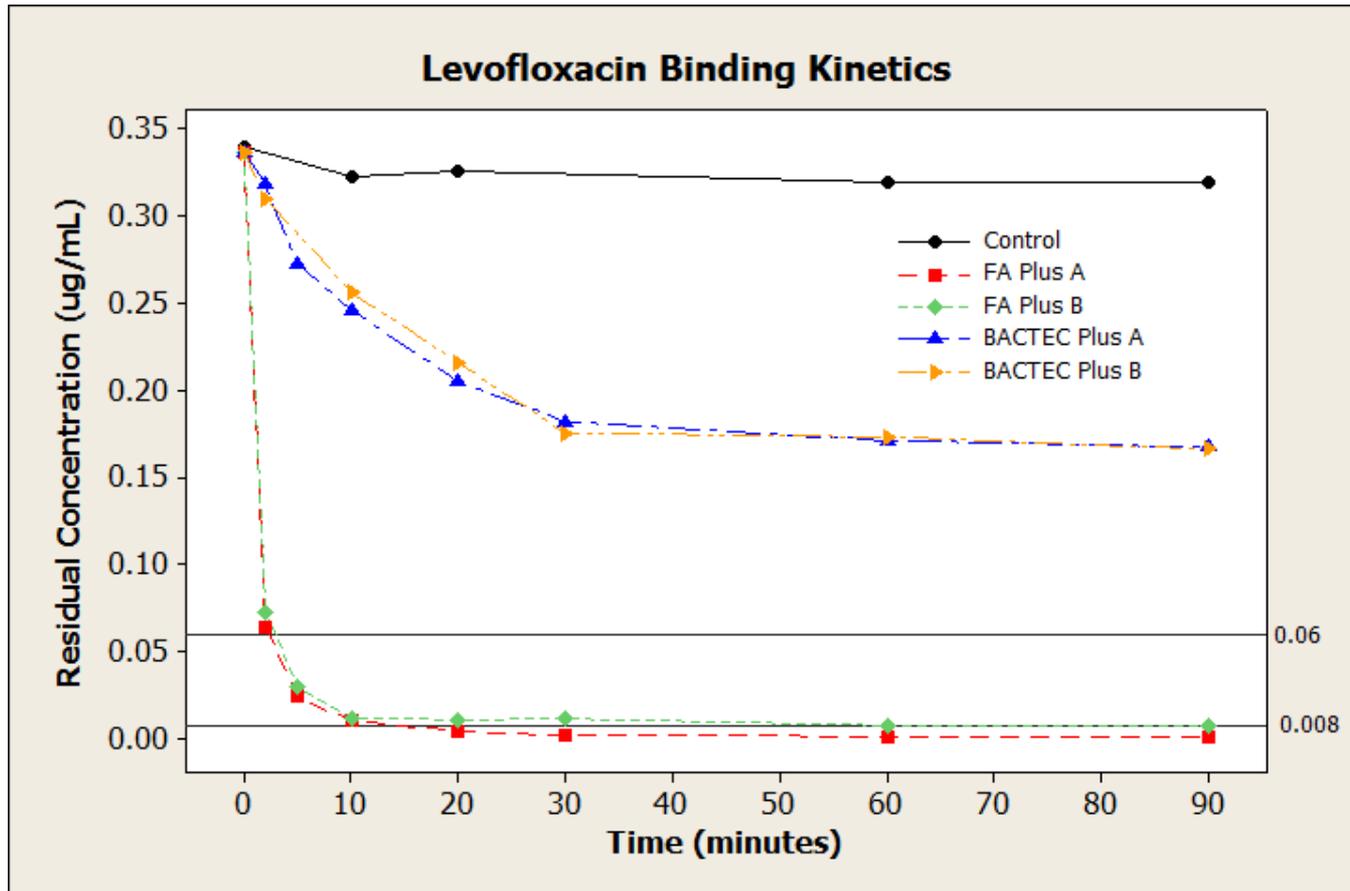
Quand prélever des hémocultures?

- Dès que possible après l'apparition des symptômes (fièvre et frissons)¹
- Les hémocultures doivent être prélevées avant l'administration d'antibiotiques¹
 - Cependant, jusqu'à 82% des patients suspectés d'une infection sanguine reçoivent déjà une antibiothérapie empirique au moment du prélèvement des hémocultures², ce qui est susceptible de réduire la sensibilité du test¹
 - Il existe des milieux de culture qui contiennent des résines pour inhiber les antibiotiques; ils permettent d'améliorer la détection des microorganismes chez les patients recevant un antimicrobien systémique. Il a été montré que la détection des bactéries est améliorée lorsque des hémocultures contenant des résines sont utilisées, notamment en présence d'antibiotiques³.
- Si l'hémoculture reste négative après 24 heures d'incubation et que le patient est encore septique¹

Antimicrobial binding and growth kinetics in BacT/ALERT® FA Plus and BACTEC® Aerobic/F Plus blood culture media

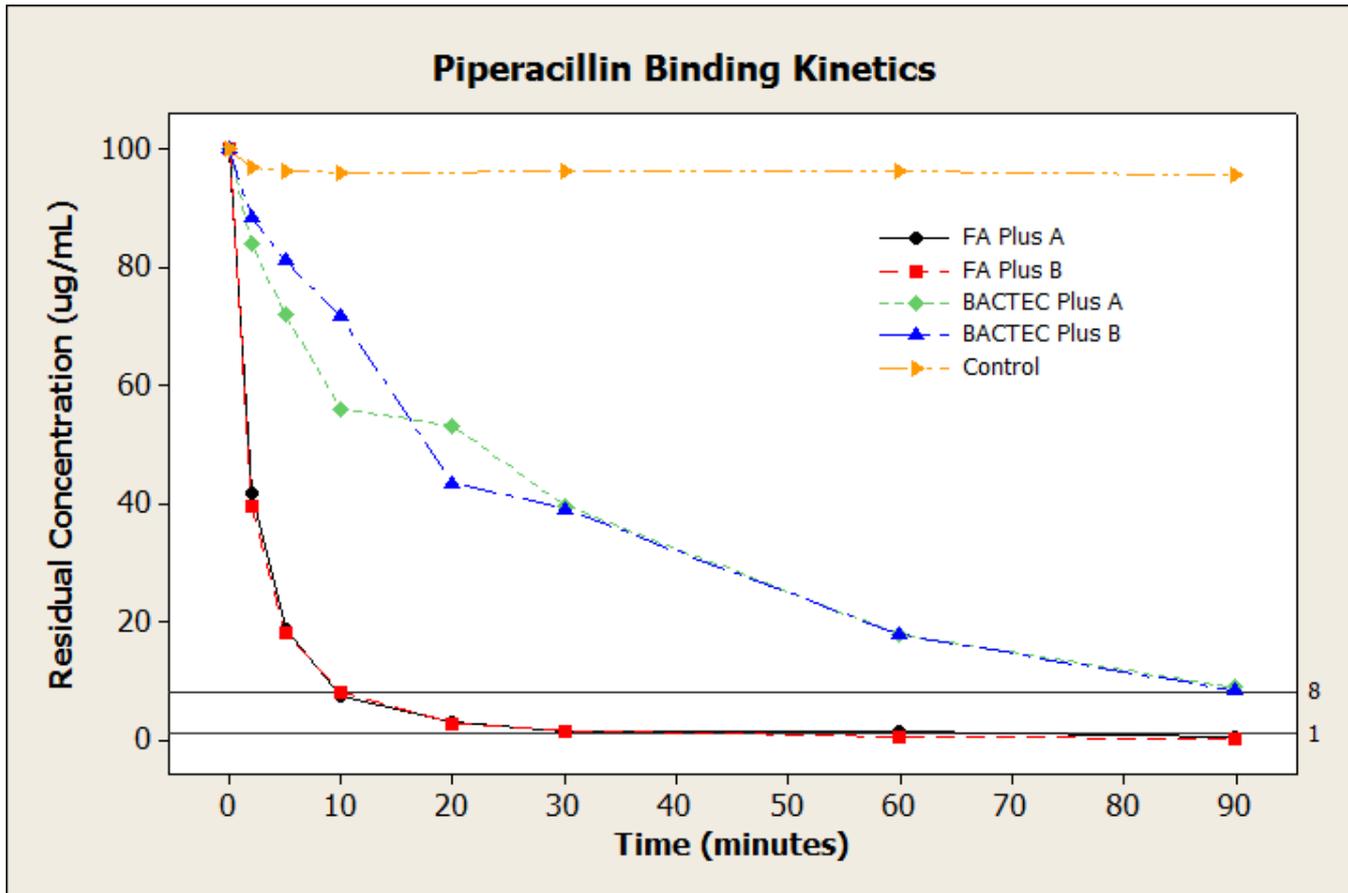
D. Lovern¹ • B. Katzin¹ • K. Johnson¹ • D. Broadwell¹ • E. Miller¹ • A. Gates¹ • P. Deol¹ •
K. Doing¹ • A. van Belkum² • C. Marshall³ • E. Mathias³ • W. M. Dunne Jr¹

Exemple : Levofloxacin



BacT / ALERT® FA Plus : neutralisation rapide et complète, en-dessous de la CMI du microorganisme

Exemple : Piperacillin



BacT / ALERT® FA Plus : neutralisation rapide et complète, en-dessous de la CMI du microorganisme

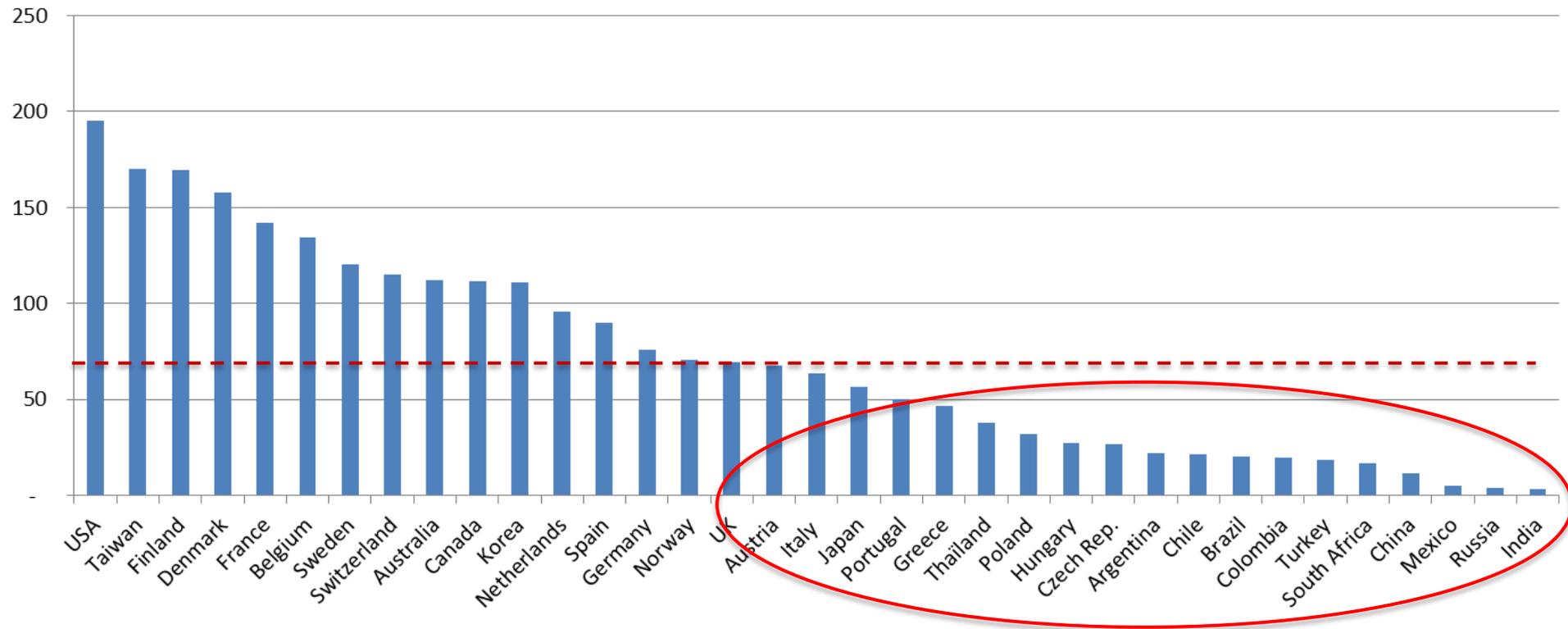
Prélèvement des échantillons



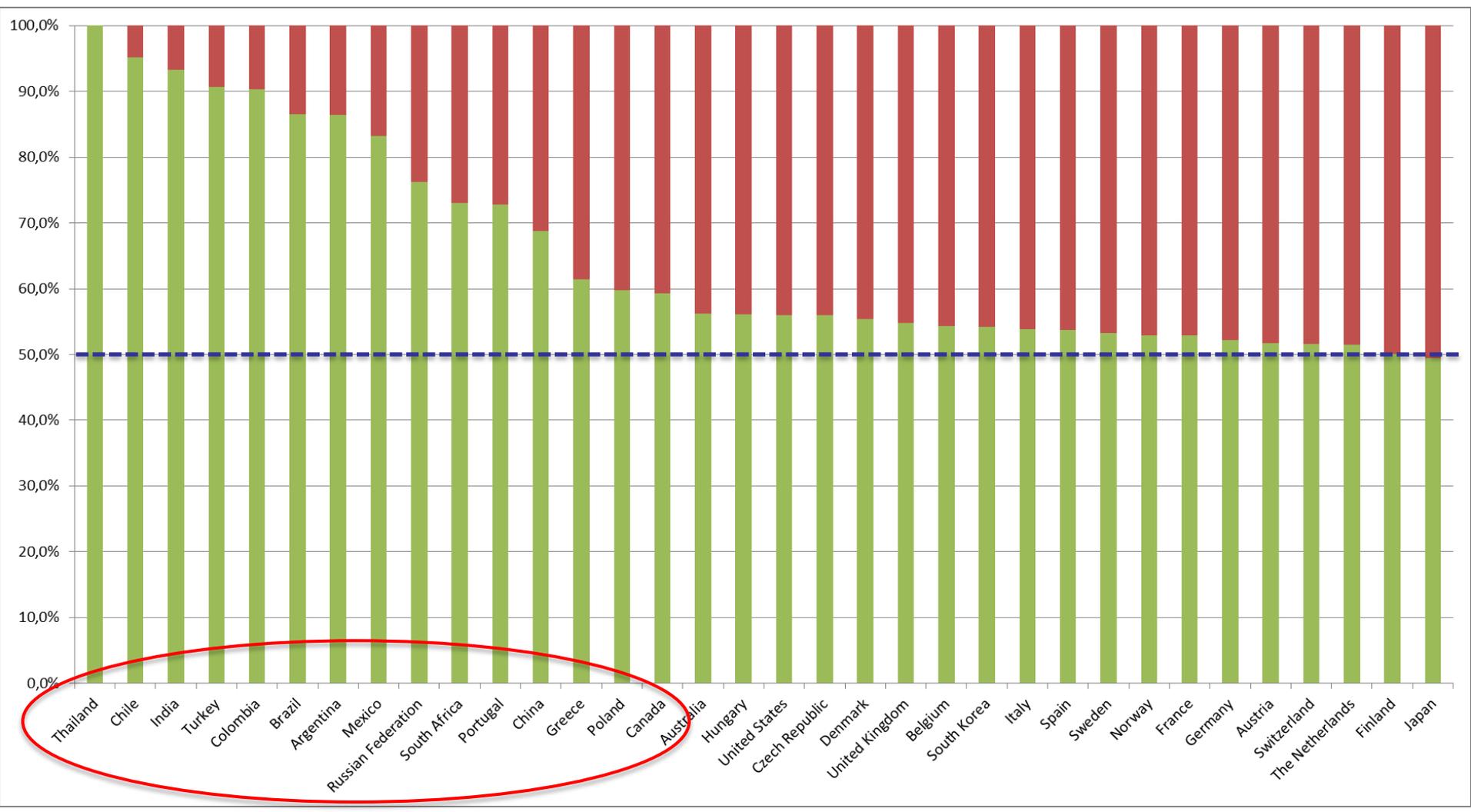
Comparaison des guidelines

Parameters	USA CLSI	USA ASM (Cumitech)	Europe ESCMID	France APHP	Australia	UK HPA
No Blood sets/ episode 2-3 sets	2 – 3 sets Aero = Ana	2 – 3 sets Aero = Ana	2 – 3 sets Aero = Ana	2 – 3 sets Aero > Ana	2 sets (4 bottles) Aero = Ana	2 sets
Timing of BC = time between BC sets < 1 hour	none		none	15 min		
Volume of blood per episode 40-60 mL	10 ml per bottle 20 ml per set= 40 to 60 mL	20 to 30 mL	8-10 ml per bottle 40 to 60 mL max	30 mL	40 mL	20 to 30 mL
Time to incubation ASAP	Within 2 hours	Maximum 2 hours	As soon as possible	ND		
Delayed Incubation Room T°	Room temperature	Room temperature	Room temperature	ND	Room temperature	Room temperature
Examination of positives Gram stain	Gram stain as soon as possible	Examine as soon as signal positive	ND	ND		Gram stain
Length of incubation 5 days	4 to 5 days	5 days for automated instrument / 7 days manual	5 days for automated instrument / 7 days manual	ND		5-7 days

Nombre d'hémocultures pour 1.000 habitants



Ratio entre flacons aérobie & anaérobie



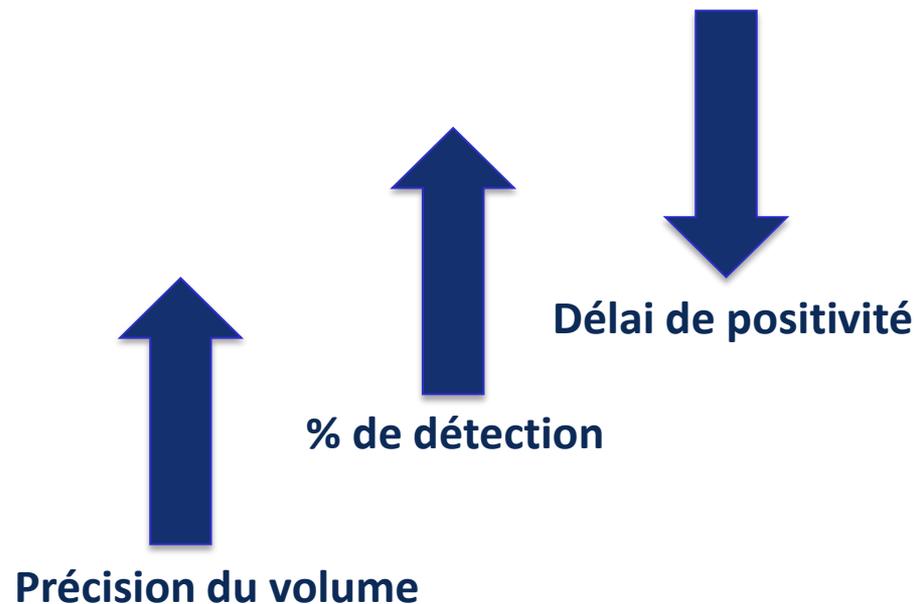
■ Aerobic bottles
 ■ Anaerobic bottles

Source: bioMérieux estimates based on market research

Volume de sang

Le volume de sang est essentiel

- **Le volume de sang est le facteur le plus important pour détecter une bactériémie**
 - Augmente le taux de détection des pathogènes
 - Réduit le temps nécessaire pour détecter un positif



Pourquoi le volume de sang est-il important ?

TABLE 3. Quantitative range of recovery with Isolator

CFU/ml of blood	Detected pathogens	
	No. of positive cultures	% of total isolates
0.1	63	18
0.2	30	8
0.3	18	5
0.4	16	5
0.5	9	3
0.6 to 1.0	40	11
1.1 to 10	74	21
10.1 to 100	59	17
>100	45	13

} ≤ 1 CFU/ml } 50%

Volume de sang : augmenter le taux de détection en augmentant le nombre de sets...

Table 1. Total number of all pathogens recovered related to the volume of blood cultured.

Patient group	No. of patients, by volume of blood			
	10 mL	20 mL	30 mL	40 mL
No endocarditis	235	305	346	371
Endocarditis	13	14	14	14

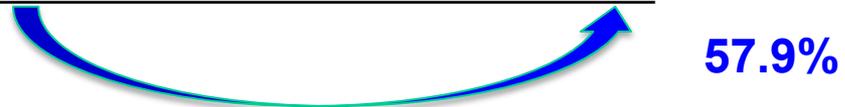
 **57.9%**

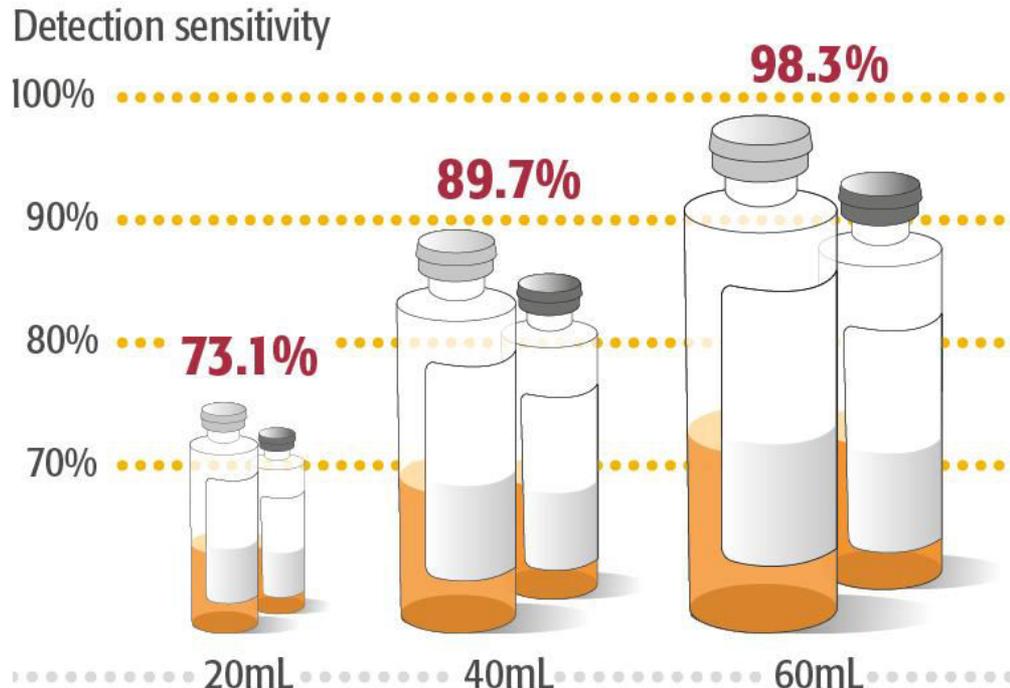
Table 2. Percentage increase for all pathogens recovered related to the volume of blood cultured.

Patient group	Percentage increase for all pathogens, by volume of blood					
	20 mL vs. 10 mL	30 mL vs. 10 mL	30 mL vs. 20 mL	40 mL vs. 10 mL	40 mL vs. 20 mL	40 mL vs. 30 mL
No endocarditis	29.8	47.2	13.4	57.9	21.6	7.2
Endocarditis	7.7	7.7	0	7.7	0	0

NOTE. A total of 40 mL of blood was obtained within a 30-min period; 20 mL was obtained separately from each of 2 phlebotomies and distributed equally between 1 aerobic (BACTEC Plus Aerobic/F resin; Becton Dickinson) and 1 anaerobic (BACTEC Lytic/10 Anaerobic/F; Becton Dickinson) bottle.

Volume de sang : augmenter le taux de détection en augmentant le nombre de sets...

Le nombre des sets d'hémoculture améliore la détection des pathogènes
Avec 2 sets d'hémoculture, le taux de détection des pathogènes avoisine 90%



Cumulative sensitivity of blood culture sets¹⁶

Weinstein et al. Detection of Bloodstream Infections in Adults: How Many Blood Cultures Are Needed J Clin Microbiol. 2007; 45:3546-3548

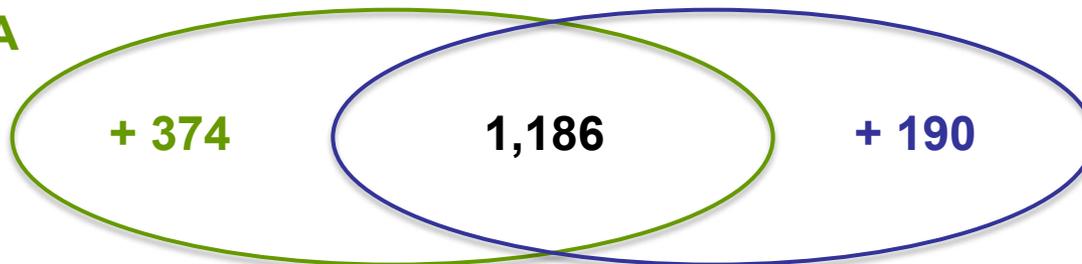
Intérêt clinique du flacon anaérobie

1 flacon aérobie + 1 flacon anaérobie détectent significativement plus de pathogènes que 2 flacons aérobies

■ Détection de pathogènes non-conditionnels¹

- [1 AER + 1 ANA] or 2 flacons AER 1,186 pathogènes
- **2 flacons AER** **+ 190 pathogènes** → **+ 16%**
- **[1 AER + 1 ANA]** **+ 374 pathogènes** → **+ 31%**

1 AER + 1 ANA



2 AER

1 - Microorganismes ne nécessitant pas d'être détectés dans plus d'un set pour être considérés comme pathogènes.

Intérêt clinique du flacon anaérobie

1 flacon aérobie + 1 flacon anaérobie détectent significativement plus de pathogènes que 2 flacons aérobies

■ **Détection de pathogènes non-conditionnels¹**

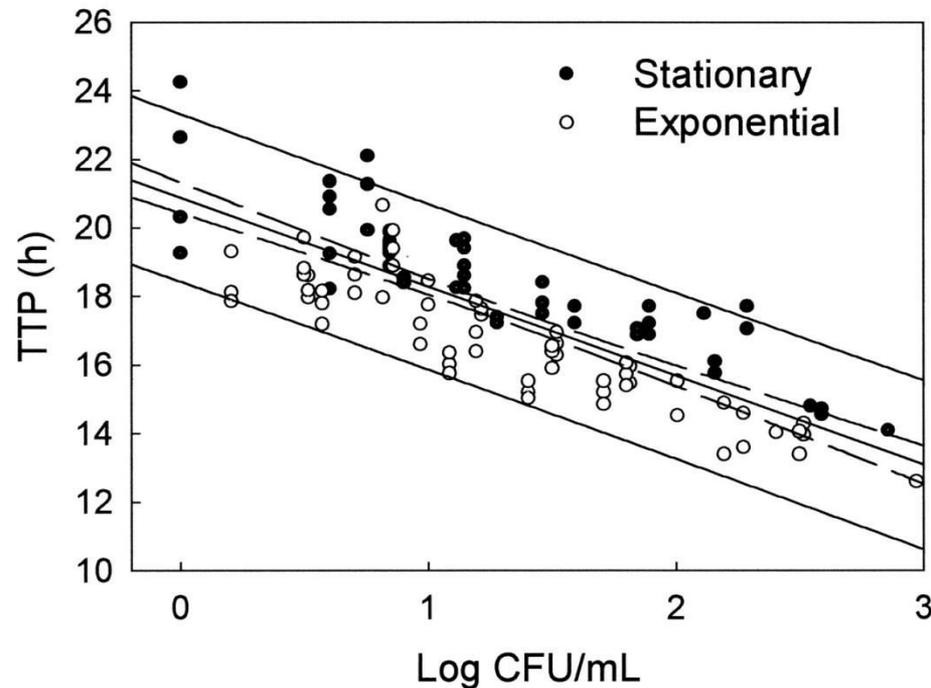
		2 x AER bottles		Total A + N
		Positive	Negative	
1 AER + 1 ANA	Positive	1 186	374	1 560
	Negative	190		
Total 2 x A		1 376		

P < 0.001

1 - Microorganismes ne nécessitant pas d'être détectés dans plus d'un set pour être considérés comme pathogènes.

Le volume de sang est la variable la plus critique pour diminuer le délai de détection

Diminution du délai de détection :
une augmentation de la quantité de bactéries d'un facteur 10
diminue le délai de détection de 10%



Volume de sang en pédiatrie

Volume de sang en pédiatrie

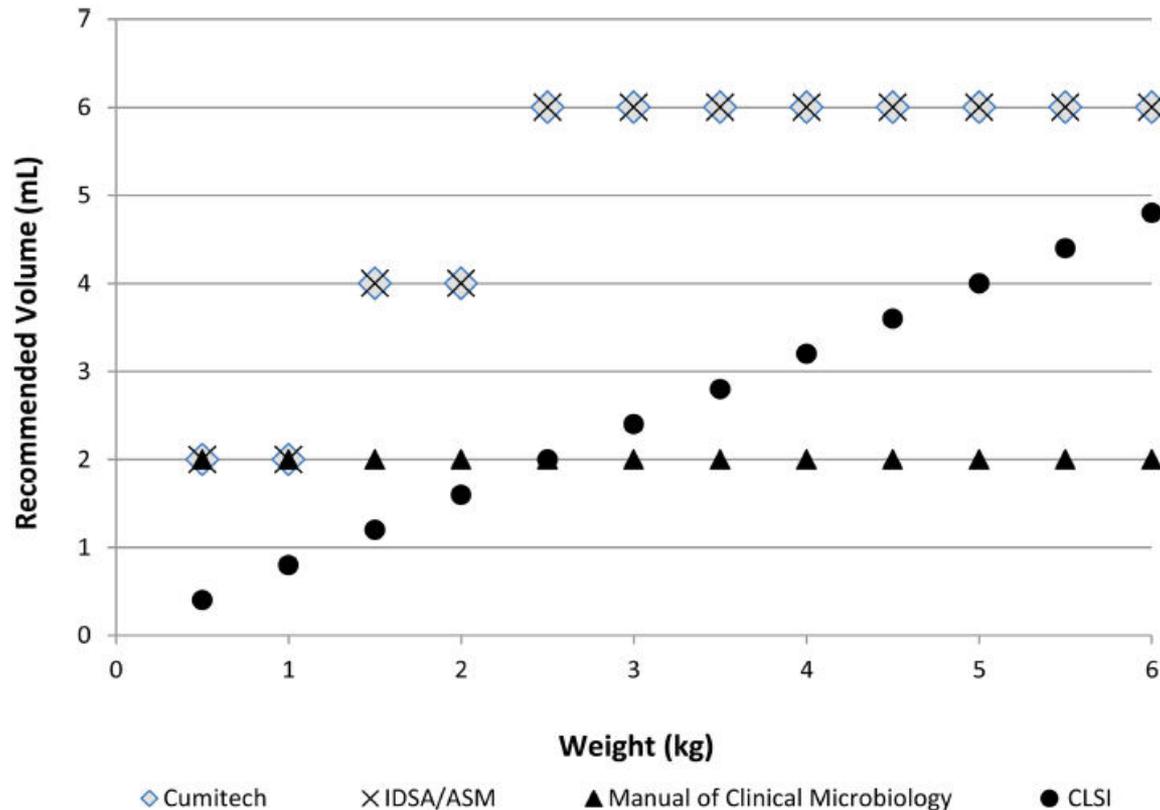


FIG 1 There is no consensus on blood volume collection recommendations by weight. Modified with permission from Lancaster et al. (34). Summary of recommended blood volume by Cumitech 1C blood cultures IV, the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Microbiology (ASM), the Manual of Clinical Microbiology, 10th ed, and the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) guideline M47-A. An estimated total blood volume of 80 kg/ml was used to illustrate CLSI's recommendation of not exceeding 1% of total blood volume.

- **Le volume de sang ne doit pas dépasser 1% du volume sanguin du patient** (*CLSI 2007*)

- **Sur une base individuelle, le volume peut être basé sur le poids du patient et sur l'hématocrite** (*Gaur, Pediatr Infect Dis, 2003*)

- **Volume de sang nécessaire pour l'hémoculture**
 - 0,5 ml pour les patients âgés de 1 mois
 - 1,0 ml pour les patients âgés de 1 mois à 36 mois
 - 4,0 ml pour les patients âgés de 36 mois
(*Connell, Pediatrics 2007, Schelonka, J Pediatr 1996*)

Conséquences de la contamination des hémocultures

- **Contaminants: microorganismes introduits dans le flacon pendant le prélèvement de l'échantillon mais ne circulant pas dans le sang du patient (CLSI)**

- **La contamination entraîne une positivité de l'hémoculture**

- **Microorganismes contaminants le plus souvent rencontrés**
 - Staphylocoques coagulase-négatifs (70-80%)
 - Microcoques
 - Streptocoques alpha-hémolytiques (viridans)
 - *Propionibacterium acnes*
 - *Corynebacterium* sp.
 - *Bacillus* sp. (à l'exclusion des hémocultures néonatales)

Contamination

Blood culture contamination rates in 12 hospitals

Hospital	Contamination rates (%) of:	
	Total sets collected	Positive sets only
1	2.1	17.5
2	2.3	18.4
3	2.4	18.9
4	2.6	23.7
5	2.7	26.1
6	3.0	24.8
7	3.3	22.1
8	6.5	46.3
9	7.1	50.2
10	7.4	52.1
11	8.0	46.6
12	8.2	47.8



Cible (ASM, CLSI guidelines)

Impacts clinique et économique de la contamination des hémocultures

■ La contamination des hémocultures entraîne

- Un diagnostic erroné
- Un traitement inapproprié ou inutile
(+ 3 jours d'antibiothérapie, + 39 % de dépenses en antibiotiques intraveineux)
- Allongement de la durée d'hospitalisation
(+ 3 jours en moyenne)
- Réalisation de tests diagnostiques supplémentaires
(+ 20 % de dépenses pour le laboratoire)
Bates, JAMA 1991 - Hall, Clin Microbiol Rev 2006 - Zwang, J Hosp Med 2006

■ La contamination entraîne des dépenses supplémentaires : le coût de la contamination d'une hémoculture peut s'élever à **7,500 \$ - 8,750 \$ par patient**

(Alahmadi, J Hosp Infect 2011 - Gander, JCM 2009 - Zwang, J Hosp Med 2006)

■ Réduction significative des taux de contamination

- 3.1% par phlébotomistes vs 7.4% par non-phlébotomistes (ED West), $P < 0.001^1$
- 3.1% par phlébotomistes vs 5.6% par non-phlébotomistes (ED non-West), $P < 0.001^1$
- 2.6% par phlébotomistes vs 5.6% par non-phlébotomistes, $P = 0.003^2$
- 2.3% post-intervention vs 6.7% pré-intervention, $P = 0.001^3$
- 1.6% vs 3.9% aux urgences pédiatriques après formation en ligne, $P < 0.001^4$

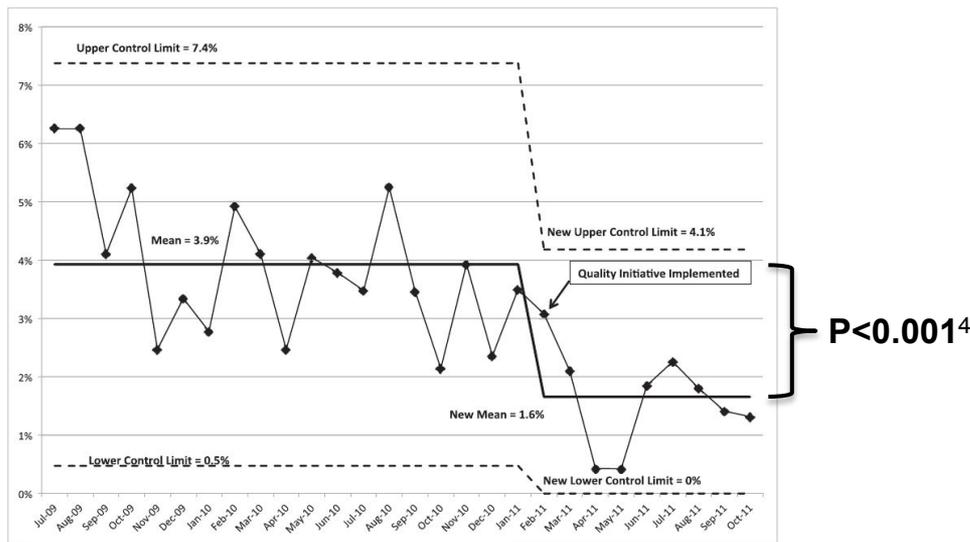
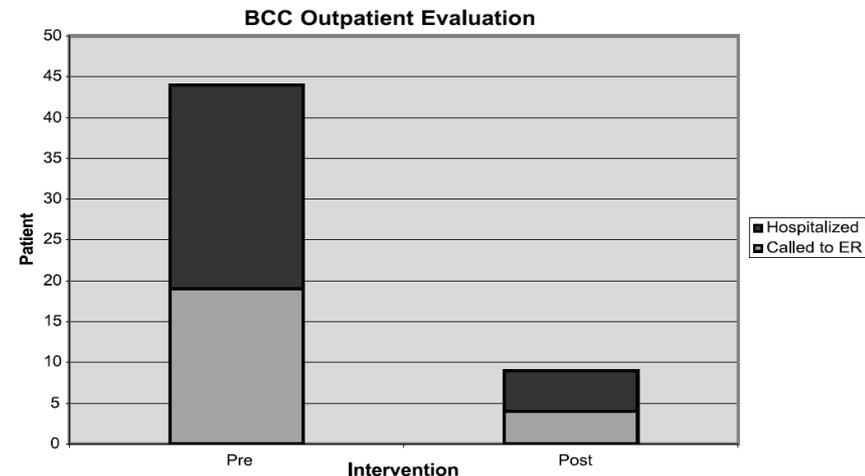


FIGURE 2
Statistical process control p-chart of ED blood culture contamination rates.



Evaluation related to contaminated BCs.

The decrease in unnecessary hospitalization was statistically significant ($P < 0.05$)³

- **Moins de traitement des contaminants : $P=0.015^1$**
 - 25% = protocole standard
 - 11% = PCR multiplexe & recommandations du laboratoire
 - 8% = PCR multiplexe, recommandations du laboratoire & intervention en temps réel de l'équipe « Antimicrobial Stewardship »

- **Réduction du nombre d'initiations d'une antibiothérapie inutile pour les enfants ayant une hémoculture contaminée : $P<0.001^2$**
 - 76% des cas avec les méthodes conventionnelles
 - 26% des cas avec PCR multiplexe & AMS

Impacts clinique & économique d'une ID rapide

Clinical and economic outcomes for patients with true infections and contamination events.^a

Variable	Discharged Within 6 Days of CoNS Contamination (N = 100)		
	Control group (N = 75)	BCID group (N = 25)	P
Median LOS (days [IQR])	2.9 (2.1–4.4)	2.3 (1.5–3.1)	0.008
Median ICU Days (IQR)	0 (0–0)	0 (0–0)	0.838
In-hospital mortality (No. [%])	4 (6)	0 (0)	0.239
Median Costs (\$) [IQR]			
Total	3370 (1537–5190)	1645 (585–2952)	0.016
Pharmacy	429 (157–712)	214 (75–361)	0.010
Ward room	1852 (891–2778)	947 (0–1828)	0.025
ICU room	0 (0–0)	0 (0–0)	0.659
Laboratory	160 (83–253)	204 (160–321)	0.020

^a CoNS = coagulase negative staphylococci; BCID = blood culture identification panel; LOS = length of stay; ICU = intensive care unit.

Protocoles de prélèvement des hémocultures

	Prélèvements multiples 2 à 3 prélèvements de 2 flacons chacun	Prélèvement unique 1 prélèvement pour 4 à 6 flacons
Nombre de prélèvements	2 à 3	1
Nombre total de flacons incubés	4 à 6	4 à 6
Sensibilité	Sensibilité équivalente Détection des bactériémies équivalente, que les échantillons soient prélevés en plusieurs fois ou simultanément	
Taux de contamination	Modéré	Bas (divisé par 2 ou 3)
Interprétation des résultats (différenciation des contaminants)	Interprétation basée sur l'espèce isolée et le nombre de flacons positifs	Laboratoire – comparaisons cliniques Interprétation inutile dans la plupart des contextes cliniques
Remarques	Difficulté à conclure pour les bactériémies associées à un dispositif intravasculaire	Non recommandé pour les infections associées à un dispositif intravasculaire.
Avantages		Plus simple (1 seul prélèvement) L'antibiothérapie peut être initiée plus rapidement

Transport et analyse des hémocultures



Atteinte des objectifs du laboratoire

- **Transfert des flacons au laboratoire**
 - À température ambiante
 - Dès que possible après le prélèvement

- **Chargement immédiat des flacons dès réception au laboratoire**

- **Incubation, agitation et lecture en continu**

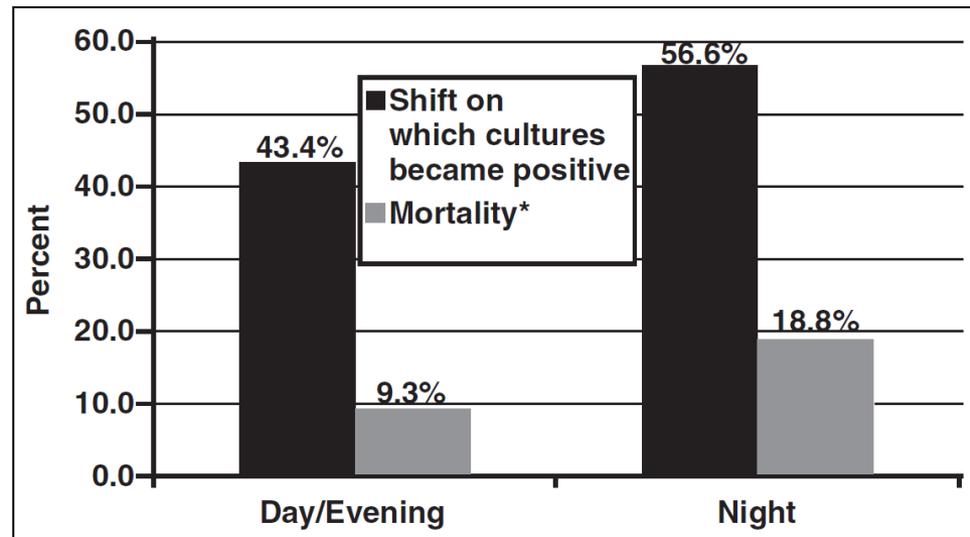
- **Différenciation entre vrai positif et contamination**
 - Prendre en considération le **nombre** de flacons **positifs**, le **microorganisme** identifié, les résultats des **autres cultures**, les symptômes, la présence d'un **dispositif intravasculaire**, le **statut immunologique** du patient et les **comorbidités**

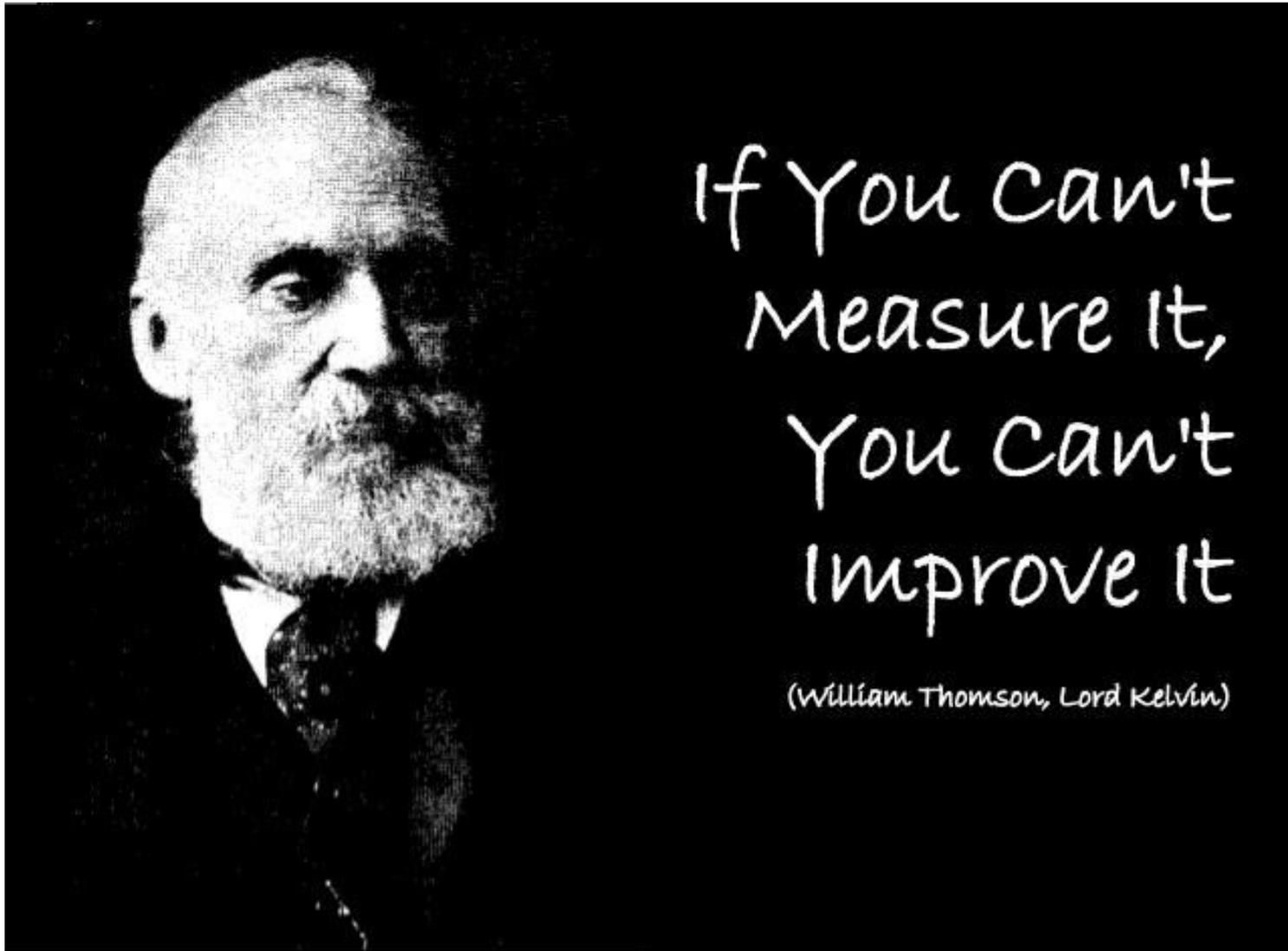
- **Confirmation de la positivité du flacon avec la coloration de Gram et la subculture**

- **Identification et antibiogramme des hémocultures positives selon les procédures du laboratoire**

Impact de l'organisation du laboratoire sur la mortalité

- **Diminution significative de la mortalité dans le groupe réalisant des Gram rapides : 10.1 % contre 19.2 %**
 - **Mortalité de 9.3 %** pour les hémocultures positives détectées en **journée** et en soirée (équipe de jour = 25.3 % et équipe du soir = 18.2 % des hémocultures positives)
 - **Mortalité de 18.8 %** pour les hémocultures positives détectées la **nuit** (équipe de nuit = 56.6 % des hémocultures positives)
 - Équipe de nuit: 14 % des résultats < 1 heure et 99 % des résultats > 1 heure (manque de personnel expérimenté & formé, difficulté d'interprétation des résultats)





Indicateurs de performance

Table 4. Quality assurance parameters to monitor

Factors to monitor	Timing
"Contamination" rate based on laboratory-specific parameters. Separate audits for patient care units, different phlebotomists (nurses vs laboratory, for example), and line-drawn vs. peripheral cultures.	Monthly, with timely reporting to units that exceed standards
Volume of blood obtained by unit. If problems are found, individual phlebotomist monitoring may be necessary.	Annually, for a limited time
Single blood cultures	Monthly at first, longer increments if this is not a problem
Too many blood cultures	Constantly
Percent of positive blood cultures	Monthly, per unit and patient type
Number of blood cultures/1,000 patient days	Annually
Correlation between smear result and culture results	Annually, per technologist
Time to calling results to caregiver from time of detection of positive blood culture	For some limited time period, annually or more often if necessary (physician complaints)
Direct susceptibility results compared with definitive susceptibility results from pure isolates	Constantly
Paperwork, clerical errors, billing, reimbursement	Periodically, such as quarterly

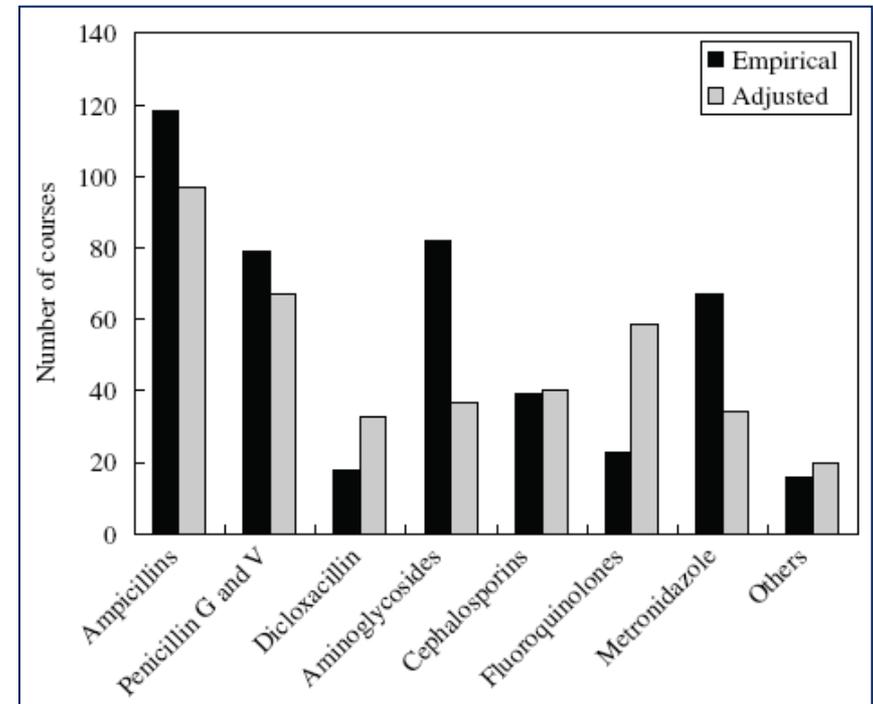
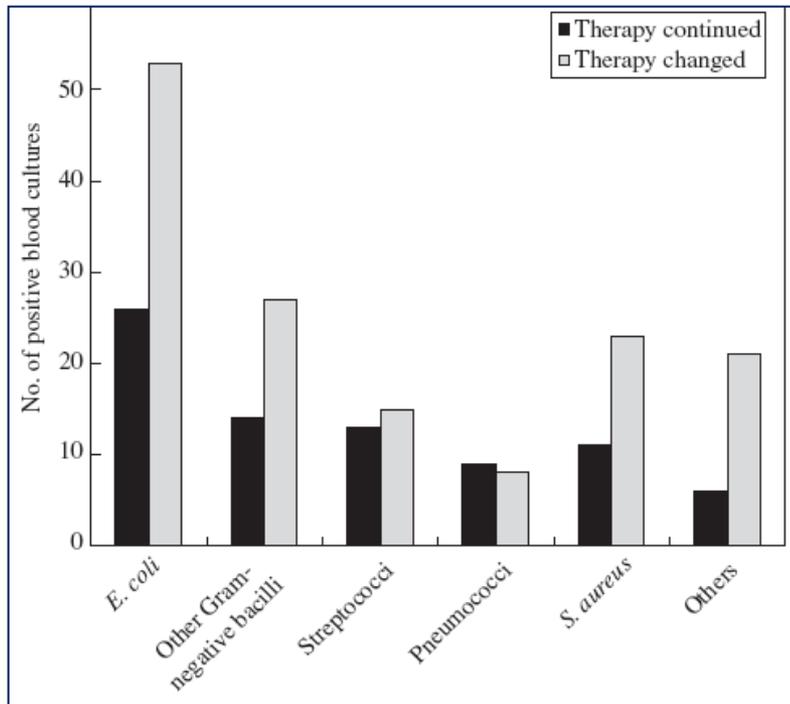
- ✓ Données objectives
- ✓ Capacité à agir
- ✓ Faciles à mesurer
- ✓ Informatifs, concrets
- ✓ En nombre limité
- ✓ Mesurés et rapportés régulièrement

Bénéfices médicaux et économiques du respect des bonnes pratiques de l'hémoculture



Changements d'antibiothérapie en fonction des résultats bactériologiques

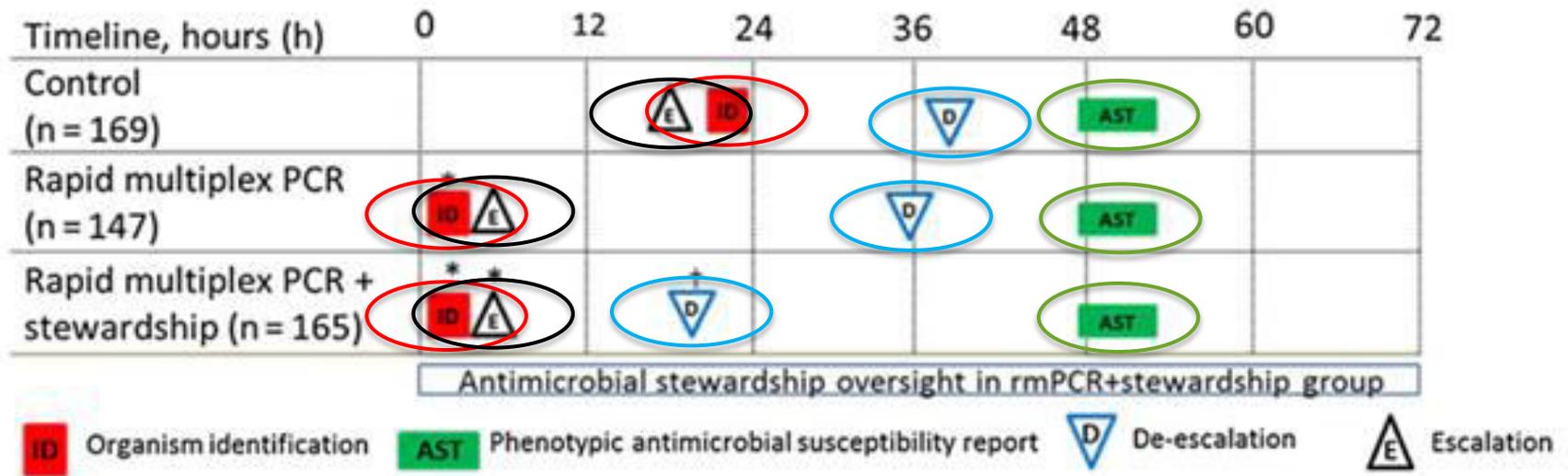
Pour 88 % des épisodes, l'ajustement de l'antibiothérapie selon le résultat de l'hémoculture entraîne une diminution du **nombre d'antibiotiques** (22 % des cas), une réduction du **spectre des antibiotiques** (22 % des cas) et une diminution des **coûts** (-23 %)



Le bon antibiotique, au bon moment, à la bonne dose et pour la bonne durée

Impact de l'identification rapide sur les antibiothérapies appropriées

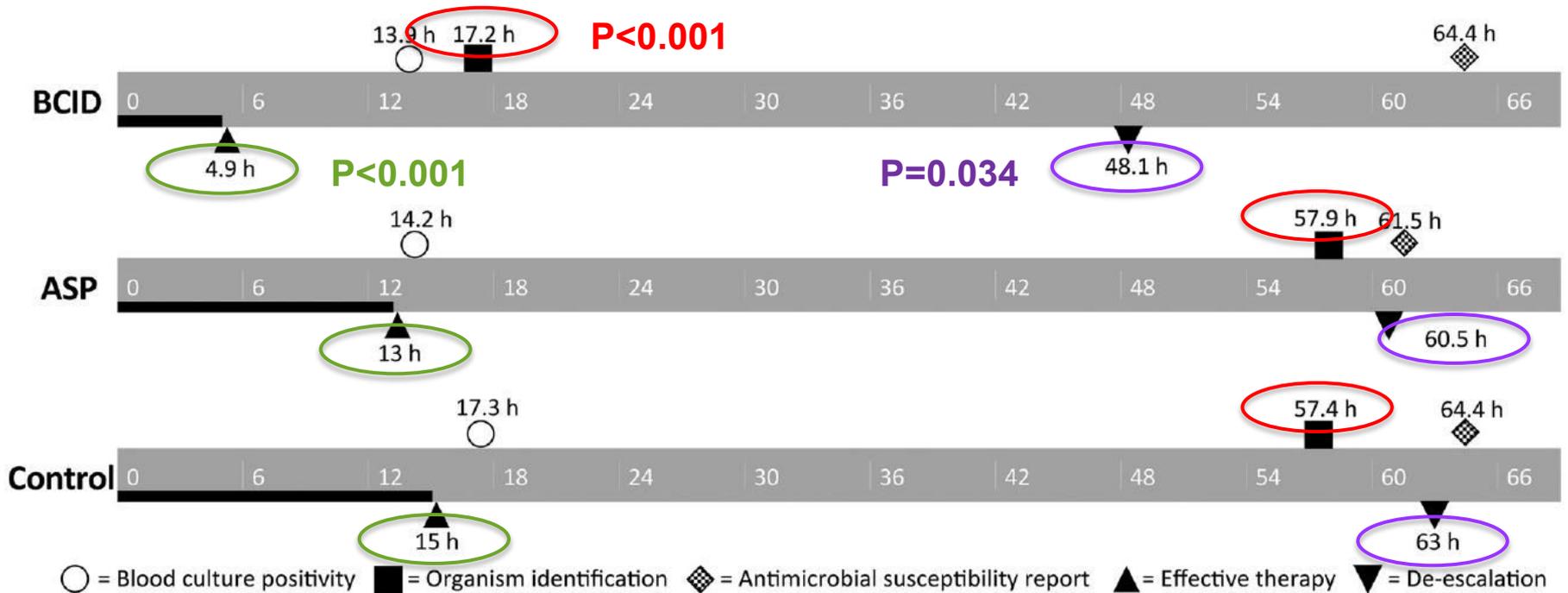
■ Délai entre Gram et identification: 1.3 h vs 22.3 h, P<0.001



Comparaison des **délais d'identification du microorganisme**, de la disponibilité des résultats de l'**antibiogramme phénotypique**, et de la **première modification appropriée de l'antibiothérapie** pour les patients ayant bénéficié de l'identification par PCR multiplexe

Time from Gram stain to appropriate antimicrobial escalation → P=0.04
 Time from Gram stain to appropriate antimicrobial de-escalation → P<0.001

Impact de l'identification rapide sur les antibiothérapies appropriées



Temps observés pour les tests de microbiologie et l'antibiothérapie pour les différentes cohortes. Les symboles représentent les valeurs médianes pour les différentes populations étudiées.

Impact de l'identification rapide sur les antibiothérapies appropriées

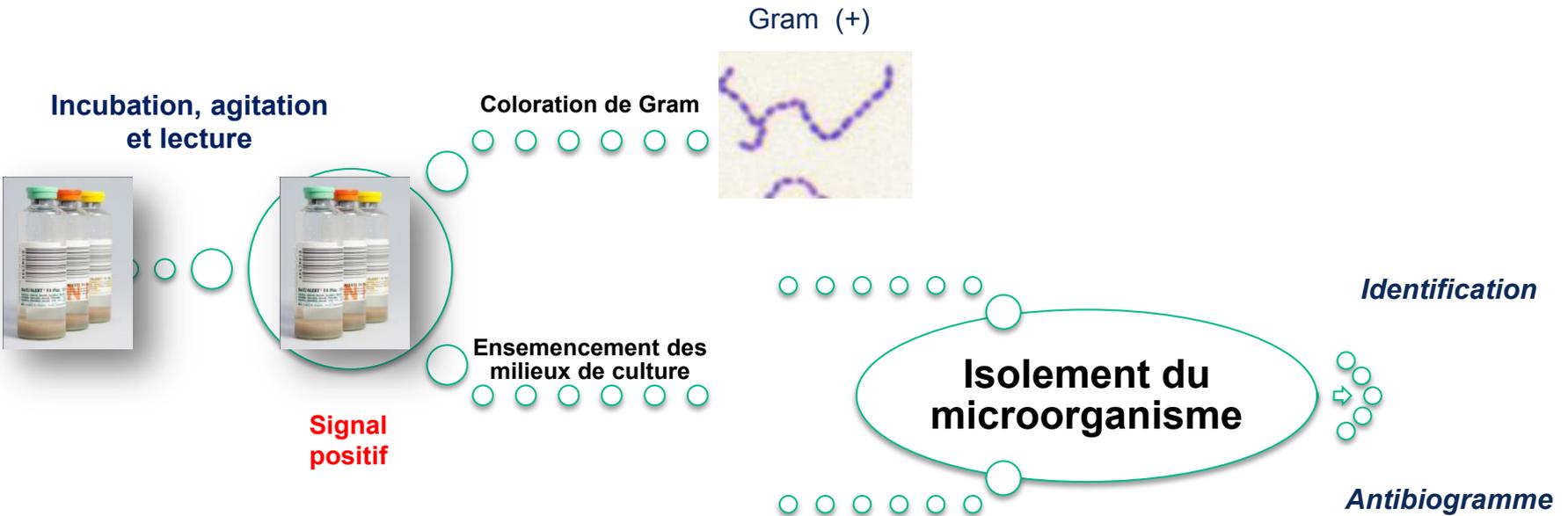
Clinical and economic outcomes for patients with true infections and contamination events.^a

Variable	All Patients (N = 336)		
	Control group (N = 252)	BCID group (N = 84)	P
Median LOS (days [IQR])	7.9 (3.8–16.3)	7.4 (3–11.7)	0.178
Median ICU Days (IOR)	0 (0–5)	0 (0–1)	0.026
In-hospital mortality (No. [%])	37 (15)	5 (6)	0.036
Median Costs (\$) [IQR]			
Total	15324 (5517–37305)	12241 (3080–21027)	0.030
Pharmacy	2119 (598–5503)	1538 (366–3824)	0.073
Ward room	2806 (0–7427)	3972 (947–8041)	0.514
ICU room	1222 (0–10218)	0 (0–3756)	0.008
Laboratory	708 (241–1804)	656 (254–1445)	0.692

^a CoNS = coagulase negative staphylococci; BCID = blood culture identification panel; LOS = length of stay; ICU = intensive care unit.

Resultats des hémocultures

Fournir les résultats plus rapidement



Chronologie typique (variable en fonction de la vitesse de croissance des microorganismes)



* Le délai pour l'identification et l'antibiogramme, et donc pour une antibiothérapie appropriée, peut être réduit grâce aux technologies rapides utilisées par le laboratoire (ex : spectrométrie de masse, biologie moléculaire...)

Conclusion



Facteurs clefs de succès en hémoculture

- **Prélever 2 ou 3 sets (flacons aérobie + anaérobie) par épisode**
- **Prélever les hémocultures de façon aseptique**
- **Prélever le volume de sang approprié**
 - Adultes : **10 ml** par flacon
 - Pédiatrie : **jusqu'à 4 ml**, en fonction de l'âge et du poids de l'enfant
- **Transporter rapidement les flacons d'hémoculture au laboratoire**
- **Transmettre les résultats (hémoculture, Gram, identification & antibiogramme) au clinicien en temps réel**

TAKING HEALTH
EVER HIGHER



PIONEERING DIAGNOSTICS





BIOMÉRIEUX



PIONEERING DIAGNOSTICS