



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2018

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Recherche des facteurs clinico-biologiques prédictifs de positivité des
hémocultures : une étude rétrospective dans le service de Médecine
Polyvalente de Post-Urgence du CHRU de Lille.**

Présentée et soutenue publiquement le jeudi 27 septembre 2018 à 16 heures
Au Pôle Formation
Par Caroline CIESIELCZYK

JURY

Président :

Madame le Professeur Karine FAURE

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Patrick LEROUGE

Madame le Docteur Fanny VUOTTO

Madame le Docteur Caroline LOIEZ

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Marc LAMBERT

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

LISTE DES ABREVIATIONS

CHRU	Centre Hospitalier Régional et Universitaire
CO2	Dioxyde de carbone
CRP	Protéine C Réactive
HC	Hémoculture
IDE	Infirmière Diplômée d'Etat
MPPU	Médecine Polyvalente Post-Urgences
PCT	Procalcitonine
ROC	Receiver Operating Characteristic
SAU	Service d'Accueil des Urgences

TABLE DES MATIERES

Résumé	13
Introduction	16
Matériels et méthodes.....	20
I. Population étudiée	20
II. Recueil de données	21
III. Variables étudiées et définitions	22
1. Date et horaire du prélèvement	22
2. Température et fièvre	23
3. Variables biologiques quantitatives	24
4. Diagnostic	24
5. Culture.....	24
IV. Analyse statistique.....	25
Résultats	27
II. Caractéristiques générales des hémocultures.....	30
III. Facteurs prédictifs de positivité des HC dans la population générale.....	33
1. Age et sexe	33
2. Moment du prélèvement.....	33
3. Température et fièvre	33
4. Variables quantitatives.....	34
IV. Facteurs prédictifs de positivité des HC chez les patients infectés.....	36
1. Température et fièvre	36
2. Leucocytes	36
3. CRP.....	37
V. Facteurs prédictifs de contamination en cas d'HC positives	39
Discussion	41
II. Comparaison à la littérature.....	41
III. Comment expliquer les résultats de la CRP ?	42
IV. Limites de l'étude.....	45
V. Autres facteurs influençant la détection d'une bactériémie.....	46
Conclusion.....	50
Références bibliographiques	52
Annexes	57

RESUME

Introduction :

Les hémocultures (HC) sont les examens diagnostiques les plus fréquemment réalisés à l'hôpital. Cependant, leur rendement est faible (5-10%) et le taux de contamination élevé (40-50%), entraînant des conséquences néfastes pour les patients et une augmentation du coût global des soins. L'objectif de l'étude était de rechercher les facteurs clinico-biologiques prédictifs de positivité des HC.

Matériel et méthode :

Il s'agissait d'une étude rétrospective monocentrique. Tous les patients adultes ayant bénéficié d'au moins une série d'HC entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2016 dans le service de MPPU du CHRU de Lille ont été inclus dans l'étude. Toutes les HC prélevées dans le service ainsi que celles réalisées au SAU chez les patients inclus ont été analysées avec un modèle linéaire mixte bivarié.

Résultats :

263 patients ont été inclus et 1111 HC analysées. Parmi les patients en général et chez les patients atteints d'une infection bactérienne, toutes origines confondues, la température $\leq 35,5^{\circ}\text{C}$ ou $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ ($p=0.0011$ et $p=0.0044$) et un taux de leucocytes < 4 G/L ou > 10 G/L ($p=0.0061$ et $p=0.0295$) apparaissent comme des facteurs prédictifs de positivité des HC. La faible spécificité de la CRP et l'utilisation d'un seuil trop bas dans les analyses ne permettent pas l'interprétation des résultats obtenus.

Conclusion :

Nous avons mis en évidence deux facteurs prédictifs de positivité des HC dans notre étude. D'autres éléments sont probablement à prendre en compte pour améliorer la rentabilité des HC comme le volume de sang prélevé ou la pratique du prélèvement unique. Une étude de plus forte puissance pourrait être réalisée pour valider les résultats obtenus.

INTRODUCTION

Une hémoculture (HC) est une méthode destinée à établir le diagnostic biologique et étiologique de la présence de micro-organismes dans le sang, levures ou bactéries. Ce sont à ces dernières que nous nous intéressons ici.

Chaque série d'hémocultures est composée d'un flacon aérobie et d'un flacon anaérobie, contenant un milieu de culture et une atmosphère différente, permettant la croissance de l'ensemble des bactéries les plus courantes. La détection de celles-ci se fait par la mesure indirecte du dioxyde de carbone (CO₂) émis par les bactéries, par réflectométrie. Le laboratoire du CHRU de Lille utilise pour cela les automates BacT/ALERT® VIRTUO® de chez bioMérieux.

Le principe repose sur la présence d'un « sensor » fixé au fond de chaque flacon et séparé du bouillon de culture par une membrane semi-perméable ne laissant passer que le CO₂. Le « sensor » détecte la diminution du pH engendrée par le CO₂ et change de couleur pour devenir jaune. Cette variation de couleur est mesurée toutes les 10 minutes par réflectométrie ; l'automate délivre alors une alerte visuelle. Secondairement les bactéries sontensemencées sur un milieu de culture adapté afin de permettre leur identification et la réalisation de l'antibiogramme.

Les hémocultures sont habituellement indiquées lorsque la température du malade est supérieure à 38.5°C ou inférieure à 36.5°C, les chiffres seuils pouvant varier d'un service à l'autre, en présence de frissons et/ou de sueurs, devant un état

de choc inexpliqué, de façon systématique dans certains contextes cliniques (risque infectieux chez le nouveau-né, immunodépression profonde, etc.) ou encore pour contrôler l'efficacité d'un traitement anti-infectieux (1).

En cas de suspicion de bactériémie, il est actuellement recommandé de réaliser deux à trois séries d'HC sur 24h, soit de prélever 4 à 6 flacons, afin de détecter un plus grand nombre de bactéries et de s'assurer de la reproductibilité des résultats bactériologiques (2–5). Il n'y a pas de consensus clair sur la façon de les prélever : soit au même moment sur 1 à 2 sites différents, soit espacées d'au moins trente minutes.

Si plusieurs prélèvements réalisés sur un site différent et à un moment différent retrouvent la même bactérie, on conclura à une bactériémie. En revanche, si la bactérie n'est retrouvée que sur un seul prélèvement, il faut tenir compte de l'espèce identifiée. Certains agents infectieux sont toujours pathogènes et doivent être considérés ; d'autres sont généralement des contaminants car ils appartiennent à la flore cutanée. Le contexte clinique devra finalement être concordant afin de conclure sur la pathogénicité de la bactérie détectée (2).

Les bactériémies sont une cause importante de mortalité et de morbidité (6). Elles sont suspectées en présence d'une fièvre élevée ou à l'inverse d'une hypothermie, de frissons et/ou sueurs, d'élévation des marqueurs biologiques d'inflammation sanguine ou encore devant un sepsis ou un choc septique. Il est cependant difficile d'estimer la probabilité de bactériémie sur la base du jugement clinique (7,8). De plus, en raison de la gravité clinique des bactériémies, il est primordial d'obtenir un diagnostic rapide. Celui-ci est essentiellement biologique et

repose donc sur la réalisation d'HC apportant une identité bactériologique et un profil de sensibilité aux antibiotiques grâce à l'antibiogramme réalisé dans le même temps. De fait, les médecins surestiment généralement la probabilité de bactériémie pour leurs patients et ont donc tendance à prescrire facilement des HC (9).

Les HC représentent les examens diagnostiques les plus fréquemment réalisés à l'hôpital (10). Cependant, leur taux de positivité est faible avec un rendement de seulement 5 à 10% selon le service. A cette faible rentabilité s'ajoute un taux de contamination pouvant atteindre 40 à 50% des prélèvements positifs (11).

Les HC contaminées augmentent le travail du personnel soignant et du laboratoire en nécessitant des cultures supplémentaires et/ou d'autres examens diagnostiques, prolongent la durée de séjour des patients et augmentent l'utilisation d'antibiotiques. Cela a un impact négatif sur la résistance aux antibiotiques, la morbidité des patients mais également sur le coût global des soins (12,13).

Avec une technique de prélèvement stérile bien observée et l'identification de facteurs prédictifs de positivité des HC, on pourrait réduire le nombre d'HC prélevées inutilement, le nombre des contaminants, la pénibilité pour le patient, la charge de travail des équipes soignantes et laborantines ainsi que le coût global des soins (12).

L'objectif de notre étude était de rechercher s'il existe des facteurs cliniques et/ou biologiques pouvant prédire une positivité des HC, en amont du prélèvement.

MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude monocentrique et rétrospective réalisée dans le service de Médecine Polyvalente de Post-Urgence (MPPU) du CHRU de Lille durant l'année 2016.

I. Population étudiée

Tous les patients ayant eu au moins une HC prélevée dans le service de MPPU entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2016 ont été inclus dans l'étude, sans critères d'exclusion. Ainsi, toutes les hémocultures prélevées dans le service de MPPU durant la période de l'étude ont été analysées.

La prescription d'hémocultures et l'hospitalisation du patient dans le service de MPPU pouvaient être influencées par les résultats des HC prélevées dans le Service d'Accueil des Urgences (SAU). En effet, si un patient avait une HC positive au SAU, celui-ci était généralement hospitalisé et bénéficiait alors de plusieurs séries d'HC dans le service de destination afin de s'assurer soit d'une bactériémie, soit d'une contamination. Ainsi, si un patient avait eu une (des) série(s) d'hémocultures au SAU avant son arrivée dans le service de MPPU, celles-ci ont été incluses dans l'étude.

II. Recueil de données

L'identification des hémocultures était faite via le logiciel informatique du Pôle Biologie-Pathologie Génétique du CHRU de Lille à partir du code UF du service de MPPU.

Une série d'hémocultures composée de deux flacons, un aérobie et un anaérobie, prélevés au même moment sur un même site, était considérée comme un seul et même prélèvement pour le recueil des données.

Il a fallu dédoubler les données de la façon suivante :

- Soit les résultats des cultures bactériologiques étaient stériles pour les deux flacons : nous considérons le prélèvement stérile,
- Soit la culture était positive sur l'un des flacons et stérile sur l'autre, ou positive pour la même bactérie sur les deux flacons : nous considérons le prélèvement positif pour cette bactérie.

Le recueil des variables à analyser s'est fait grâce au dossier médical du patient via le logiciel informatique SILLAGE, pour la partie clinique et CIRUS, pour la partie biologique. Les données non informatisées ont été trouvées dans les dossiers papier des patients. Le fichier a été anonymisé avant les analyses statistiques.

III. Variables étudiées et définitions

Pour chaque prélèvement, nous avons recensé les caractéristiques suivantes :

- Age
- Sexe
- Date du prélèvement
- Horaire du prélèvement
- Durée d'hospitalisation
- Température au moment du prélèvement
- Fièvre ou non
- CRP en mg/L
- Leucocytes en G/L
- PCT en ng/ml
- Diagnostic : patient infecté ou non
- Origine de l'infection
- Culture
- Espèce bactérienne identifiée

1. Date et horaire du prélèvement

Pour prendre en compte les habitudes du service où les équipes médicales et paramédicales diffèrent entre la semaine et le week-end, tant sur le plan des personnes (ce ne sont pas les mêmes personnes qui interviennent la semaine et le week-end) qu'en terme de nombre (le personnel soignant est moins nombreux le week-end), nous avons défini deux périodes :

- La semaine était considérée entre le lundi 8h00 et le vendredi 17h59
- Le week-end s'étalait du vendredi 18h00 au lundi 07h59

De même, nous avons défini trois périodes correspondant aux postes des infirmières :

- Le matin entre 7h00 et 13h59
- L'après-midi entre 14h00 et 20h59
- La nuit entre 21h00 et 06h59

2. Température et fièvre

La définition de la fièvre n'est pas consensuelle. Elle correspond à une hausse de la température corporelle centrale au-dessus des variations normales circadiennes qui sont $\leq 37.5^{\circ}\text{C}$ le matin et $\leq 37.8^{\circ}\text{C}$ le soir. Classiquement, on parle de fièvre pour une température corporelle $\geq 38^{\circ}\text{C}$ le matin et $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ le soir (2). Cependant, la réponse inflammatoire systémique peut, dans certains cas, engendrer une hypothermie, soit une température corporelle $< 36^{\circ}\text{C}$ (14).

Dans notre étude, nous avons donc défini le terme « fièvre » par une élévation de la température supérieure ou égale à 38.5°C ou une baisse de la température inférieure ou égale à 35.5°C , afin de tenir compte des habitudes de prescription du service.

3. Variables biologiques quantitatives

Selon les normes du laboratoire du CHRU de Lille, nous avons défini des seuils cliniques pour les différentes variables biologiques au-delà desquels les taux de ces variables sont en faveur d'une inflammation ou d'une infection :

- La CRP au-delà de 6 mg/L
- Les leucocytes supérieurs à 10 G/L ou inférieurs à 4 G/L
- La PCT supérieure à 2 ng/ml. Entre 0,5 et 2 ng/ml, une infection systémique est possible ; le résultat est alors à interpréter en fonction du contexte clinique.

4. Diagnostic

Un patient était considéré comme « infecté » s'il présentait une infection bactérienne ayant nécessité la prise d'un traitement antibiotique. Ainsi, s'il était atteint d'une infection virale ou fongique, il était considéré comme « non infecté » pour notre étude. Les origines des infections étaient recueillies et classées selon les familles d'organes (urinaires, respiratoires, digestives, cutanées, etc.). Les informations se trouvaient dans le courrier de sortie du patient.

5. Culture

Une HC était soit positive pour une bactérie, soit stérile. Le nom de chaque bactérie identifiée dans les prélèvements était systématiquement recueilli. Parmi les HC positives, certaines confirmaient une réelle bactériémie tandis que les autres relevaient d'une contamination. La discrimination s'est faite grâce au nombre d'HC

positives pour la même bactérie, le type de bactérie révélée et/ou l'évolution et le diagnostic du patient.

IV. Analyse statistique

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquence et de pourcentage. Les variables numériques gaussiennes ont été décrites en termes de moyenne et de déviation standard et les variables numériques non gaussiennes en termes de médiane et d'intervalle interquartiles. La normalité des variables numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

La recherche de facteurs prédictifs de positivité des hémocultures a été réalisée à l'aide d'un modèle linéaire mixte généralisé bivarié incluant la positivité des hémocultures en variable à expliquer, chaque facteur prédictif en effet fixe et un effet aléatoire patient, permettant de tenir compte des multiples hémocultures par patient.

Les statistiques ont été réalisées par l'unité de méthodologie biostatistique du CHRU de Lille. Des tests bilatéraux ont été réalisés avec un niveau de significativité de 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

RESULTATS

I. Généralités

Entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2016, 268 patients hospitalisés dans le service de MPPU ont bénéficié du prélèvement d'au moins une hémoculture au cours de leur séjour, représentant au total 967 hémocultures. Nous avons également pris en compte les HC prélevées chez ces mêmes patients lors de leur passage au SAU, avant leur hospitalisation dans le service de MPPU. Cela représentait 157 hémocultures. Du fait de l'impossibilité d'accès au dossier du patient, 5 patients ont été exclus de l'étude, soit 13 HC. Au total, 1 111 hémocultures ont été incluses et analysées.

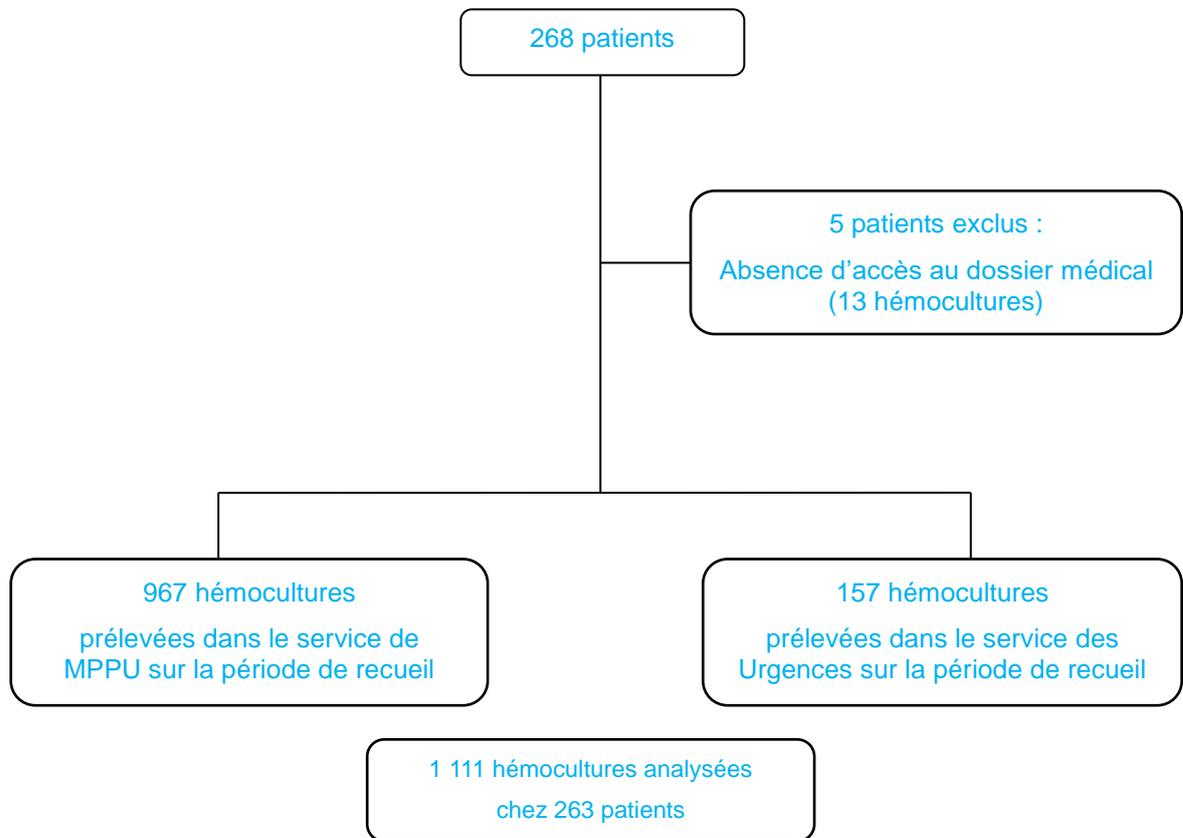


Figure 1 – Diagramme de flux

Les 1 111 HC ont été prélevées chez 263 patients composés en proportion quasi égale d'hommes et de femmes (Tableau 1). Le sex ratio H/F était de 1,02. L'âge moyen de la population était de 69 ans (60 – 82). La durée médiane de séjour était de 6 jours (3 – 10).

Sur l'ensemble de la population, 190 patients (72,24%) étaient hospitalisés pour une infection d'origine bactérienne. Les infections étaient majoritairement d'origine urinaire (24,71%), respiratoire (20,15%), digestive (12,55%) ou cutanée (9,13%).

Tableau 1 – Caractéristiques générales des patients

	Total (N=263)
Sexe, n (%)	
Masculin	133 (50.57)
Féminin	130 (49.43)
Age (années), moyenne (IIQ)	69.05 (60 – 82)
Durée de séjour (j), médiane (IIQ)	6 (3 – 10)
Type d'infection, n (%)	
Urinaire	65 (24.71)
Respiratoire	53 (20.15)
Digestive	33 (12.55)
Cutanée	24 (9.13)
Ostéo-articulaire	5 (1.90)
Cardiaque	2 (0.76)
Autres	8 (3.04)
Absence	73 (27.76)

N : effectif total ; n : effectif par classe ; IIQ : intervalle inter quartile ; j : jours

Plusieurs hémocultures pouvaient correspondre à un même patient (Figure 1).

Le nombre médian d'HC prélevées par patient était de 3 IIQ (2 – 6).

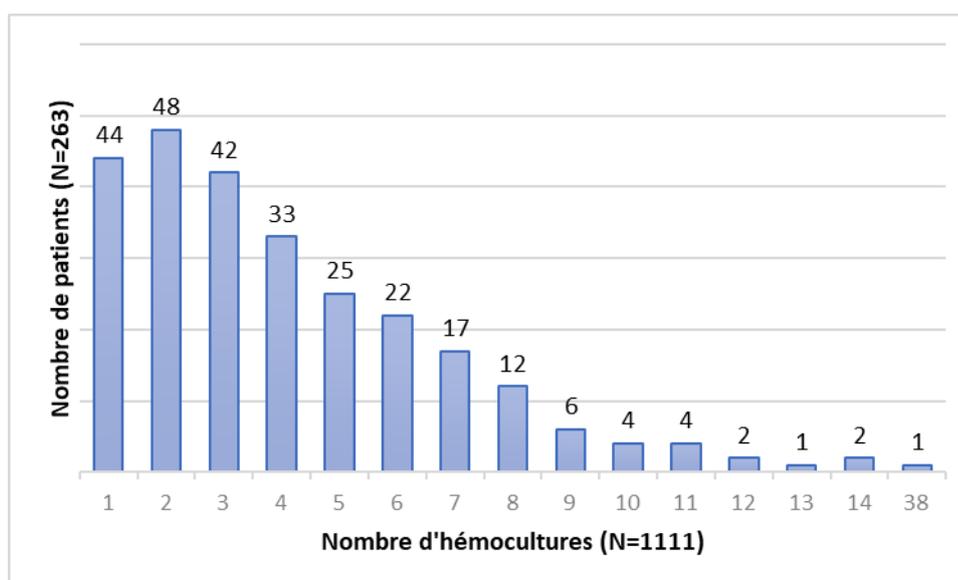


Figure 2 – Nombres d'hémocultures par patient lors de leur séjour dans le service de MPPU (incluant les HC prélevées aux Urgences)

II. Caractéristiques générales des hémocultures

Les caractéristiques des 1 111 hémocultures incluses sont résumées dans le Tableau 1 et le Tableau 2 ci-dessous.

Les HC ont été prélevées en majorité chez des femmes (53,38%).

Les prélèvements étaient réalisés en majorité la semaine (68,05%), préférentiellement lors du poste de nuit (38,79%) ou dans l'après-midi (34,38%).

La température médiane était de 37,20 °C (36,50 – 38,50) au moment des prélèvements. Il existait une fièvre au moment du prélèvement des HC dans 32,10% des cas. La PCT était supérieure ou égale à 0,5 ng/ml dans 36,06% des cas avec une PCT médiane à 0,21 ng/ml (0,11 – 0,84) ; à noter qu'il y avait 842 données manquantes. La CRP était supérieure à 6 mg/L dans 96,18% des cas avec une médiane à 94 mg/L (44,00 – 177,00). Le taux de leucocytes était anormal, soit < 4 G/L ou > 10G/L, dans 51,62% des cas avec un taux médian à 9,56 G/L (6,90 – 13,18).

Tableau 2 – Caractéristiques des hémocultures : variables qualitatives

	n	N	%
Caractéristiques des hémocultures			
Sexe, n (%)			
Masculin	518	1111	46.62
Féminin	593	1111	53.38
Hémocultures de patients infectés	846	1111	76.15
Caractéristiques du prélèvement			
Date			
Semaine	756	1111	68.05
Week-end	355	1111	31.95
Poste IDE			
Matin (7h-13h59)	298	1111	26.82
Après-midi (14h-20h59)	382	1111	34.38
Nuit (21h-6h59)	431	1111	38.79
Culture			
Stérile	1007	1111	90.64
Positive	104	1111	9.36
Contamination	41	104	39.42
Caractéristiques clinico-biologiques			
Fièvre	295	919	32.10
PCT (ng/ml)			
< 0.5	172	269	63.94
0.5 – 2	45	269	16.73
> 2	52	269	19.33
CRP (mg/L)			
< 6	38	995	3.82
≥ 6	957	995	96.18
Leucocytes (G/L)			
<4	58	986	5.88
4 – 10	477	986	48.38
>10	451	986	45.74

N : effectif total ; n : effectif par classe ; IDE : infirmières diplômées d'état ; PCT : procalcitonine ;
CRP : protéine C réactive

Tableau 3 – Caractéristiques des hémocultures : paramètres clinico-biologiques quantitatifs au moment du prélèvement des HC

	Médiane (IIQ)
Température (°C), N=916	37.20 (36.50 – 38.50)
PCT (ng/ml), N=269	0.21 (0.11 – 0.84)
CRP (mg/l), N=995	94 (40.00 – 177.00)
Leucocytes (G/l), N=986	9.56 (6.90 – 13.18)

N : effectif total ; PCT : procalcitonine ; CRP : protéine C réactive ; IIQ : intervalle inter quartile

Au total, 104 HC étaient positives, soit 9,36% des cas. Parmi elles, 41 HC étaient contaminées, représentant 39,42% des HC positives.

Sur le plan microbiologique, les deux bactéries les plus fréquemment retrouvées dans les prélèvements sont *Staphylococcus epidermidis* dans 24 prélèvements (23,07%) et *Escherichia Coli* dans 18 prélèvements (17,30%) (Annexe 1). Le *Staphylococcus epidermidis*, bactérie commensale de la peau, était principalement responsable de contaminations, pour 16/24 prélèvements (66,67%) mais il existait toutefois des cas de bactériémie vraie pour cette bactérie (33,33%). En revanche, tous les prélèvements positifs à *Escherichia Coli* représentaient une réelle bactériémie.

III. Facteurs prédictifs de positivité des HC dans la population générale

Nous nous intéressons ici à la positivité des HC dans la population générale. Nous nous intéresserons dans un autre paragraphe à leur positivité dans la population infectée.

1. Age et sexe

Il n'y avait pas de différence significative pour l'âge, entre les HC positives et négatives, respectivement 70,22 ans et 73,03 ans ($p=0,1129$). 49,04% des HC positives et 46,38% des HC négatives étaient prélevées chez des hommes. La différence n'était pas significative ($p=0,5$).

2. Moment du prélèvement

La date du prélèvement, à savoir si les HC avaient été réalisées la semaine ou le week-end, ne représentait pas un facteur prédictif de positivité ($p=0,9275$). Il en est de même concernant le poste des IDE. Il n'y avait pas de différence significative entre les HC positives et les HC négatives ($p=0,2788$).

3. Température et fièvre

Parmi les HC positives, 47,78% étaient associées à de la fièvre contre 30,40% des HC négatives. Cette différence était significative avec $p=0,0011$.

La température médiane était de 38,10°C (36,50 – 38,80) dans le groupe HC positives et 37,20°C (36,40 – 38,50) dans le groupe HC négatives. Cette différence était significative avec $p=0,0105$.

4. Variables quantitatives

Les taux de PCT et de CRP n'étaient pas significativement différents entre les HC positives et les HC négatives, avec respectivement $p=0,3935$ et $p=0,6422$.

En revanche, les leucocytes étaient plus souvent dans la norme comprise entre 4 et 10 G/L pour les HC négatives (50,06%) vs les HC positives (32,63%), avec un taux médian de 9,34 G/L (6,84 – 12,89) pour les HC négatives. Les leucocytes étaient plus souvent ≤ 4 G/L (6,32% vs 5,84%) et ≥ 10 G/L (61,05% vs 44,11%) pour les HC positives, avec un taux médian de 11,64 G/L (7,86 – 16,74). Cette différence était statistiquement significative ($p=0,0061$).

Tableau 4 – Analyse bivariée de la positivité des hémocultures dans la population globale (Nombre de patients = 263 ; Nombre d'HC = 1111)

Dans la population globale			
	Culture négative N=1007	Culture positive N=104	<i>p</i>
Age (années), moy (IIQ)	70.22 (62-83)	73.03 (66-83)	0.1129
Sexe (féminin), n (%)	540 (53.62)	53 (50.96)	0.5008
Date, n (%)			0.9275
Semaine	686 (68.12)	70 (67.31)	
Week-end	321 (31.88)	34 (32.69)	
Poste, n (%)			0.2788
Matin	276 (27.41)	22 (21.15)	
Après-midi	342 (33.96)	40 (38.46)	
Nuit	389 (38.63)	42 (40.38)	
Fièvre, n (%)	252 (30.40)	43 (47.78)	0.0011
Temp (°C), médiane (IIQ)	37.20 (36.40-38.50)	38.10 (36.50-38.80)	0.0105
PCT (ng/ml), médiane (IIQ)	0.21 (0.11-0.78)	0.33 (0.14-0.89)	
< 0.5, n (%)	161 (64.92)	11 (52.38)	
0.5 – 2	39 (15.73)	6 (28.57)	0.3935
> 2	48 (19.35)	4 (19.05)	
CRP (mg/L), médiane (IIQ)	93.00 (40.00-176.00)	118.00 (46.0-188.0)	
< 6, n (%)	34 (3.79)	4 (4.92)	
≥ 6	864 (96.21)	93 (95.88)	0.6422
Leuco (G/L), médiane (IIQ)	9.34 (6.84-12.89)	11.64 (7.86-16.74)	
≤ 4, n (%)	52 (5.84)	6 (6.32)	
4 – 10	446 (50.06)	31 (32.63)	0.0061
≥ 10	393 (44.11)	58 (61.05)	

N : effectif total ; moy : moyenne ; IIQ : intervalle inter quartile ; n : effectif par classe ; Temp : température ; PCT : procalcitonine ; CRP : protéine C réactive, Leuco : leucocytes

IV. Facteurs prédictifs de positivité des HC chez les patients infectés

Nous nous intéressons ici à la positivité des HC dans la population infectée.

Il y avait 190 patients infectés chez lesquels 848 HC ont été prélevées sur la période de l'étude.

L'âge, le sexe, la date, le poste et la PCT restent des variables non significatives concernant la prédictivité des HC chez les patients infectés (Tableau 5).

1. Température et fièvre

Parmi les HC positives, 48,28% étaient associées à de la fièvre contre 33,28% des HC négatives ($p=0,0044$). La température médiane était de 38,20°C (36,50 – 38,80) dans le groupe « culture positive » et 37,20°C (36,50 – 38,50) dans le groupe « culture négative ». Cette différence était significative avec $p=0,0278$.

2. Leucocytes

Les leucocytes étaient plus souvent dans la norme comprise entre 4 et 10 G/L pour les HC négatives (45,69%) vs les HC positives (31,52%), avec un taux médian de 9,95 G/L (7,31 – 13,61) pour les HC négatives ; ils étaient plus souvent ≤ 4 G/L (5,43% vs 4,69%) et ≥ 10 G/L (63,04% vs 49,62%) chez les HC positives, avec un taux médian de 11,59 G/L (8,31 – 16,86). Cette différence était statistiquement significative ($p=0,0295$).

3. CRP

La CRP était plus souvent ≥ 6 mg/L pour les HC négatives (98.80%) vs les HC positives (95.74%). Cette différence était significative avec $p=0,0453$ chez les patients infectés. Le taux médian de CRP était néanmoins inférieur dans le groupe HC négatives, soit 105 mg/L (53,00 – 197,00) vs 122 mg/L (50,00 – 195,00) dans le groupe HC positives.

Tableau 5 – Analyse bivariée de la positivité des hémocultures chez les patients infectés (Nombre de patient = 109 ; Nombre d'HC = 846)

Chez les patients infectés			
	Culture négative N=745	Culture positive N=101	p
Age (années), moy (IIQ)	72.01 (66-84)	73.51 (66-83)	0.3176
Sexe (féminin), n (%)	392 (52.62)	52 (51.49)	0.7405
Date, n (%)			0.7666
Semaine	518 (69.53)	68 (67.33)	
Week-end	227 (30.47)	33 (32.67)	
Poste, n (%)			0.2788
Matin	203 (27.25)	21 (20.79)	
Après-midi	254 (34.09)	39 (38.61)	
Nuit	288 (38.66)	41 (40.59)	
Fièvre, n (%)	206 (33.28)	42 (48.28)	0.0044
Temp (°C), médiane (IIQ)	37.20 (36.50-38.50)	38.20 (36.50-38.80)	0.0278
PCT (ng/ml), médiane (IIQ)	0.31 (0.13-1.61)	0.47 (0.12-1.25)	
<0.5, n (%)	101 (55.80)	10 (50.00)	
0.5 – 2	35 (19.34)	6 (30.00)	0.6137
> 2	45 (24.86)	4 (20.00)	
CRP (mg/L), médiane (IIQ)	105.00 (53.00-197.00)	122.00 (50.00-195.00)	
< 6, n (%)	8 (1.20)	4 (4.26)	
≥ 6	660 (98.80)	90 (95.74)	0.0453
Leuco (G/L), médiane (IIQ)	9.95 (7.31-13.61)	11.69 (8.31-16.86)	
≤ 4, n (%)	31 (4.69)	5 (5.43)	
4 – 10	302 (45.69)	29 (31.52)	0.0295
≥ 10	328 (49.62)	58 (63.04)	

N : effectif total ; IIQ : intervalle inter quartile ; moy : moyenne ; n : effectif par classe ; Temp : température ; PCT : procalcitonine ; CRP : protéine C réactive

V. Facteurs prédictifs de contamination en cas d'HC positives

Parmi les variables étudiées, il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre les HC contaminées et les HC réellement positives. (Tableau 6).

Les variables quantitatives PCT, CRP et leucocytes n'ont pu être analysées en raison de données insuffisantes.

Tableau 6 – Analyse bivariée des facteurs prédictifs de contamination parmi les HC positives

	Contamination N=35	Bactériémie vraie N=69	p
Age (années), moy (IIQ)	72.54 (66-84)	73.28 (66-83)	0.5150
Sexe (féminin), n (%)	14 (40.00)	39 (56.52)	0.3328
Date, n (%)			0.3757
Semaine	26 (74.29)	44 (63.77)	
Week-end	9 (25.71)	25 (36.23)	
Poste, n (%)			0.8610
Matin	7 (20.00)	15 (21.74)	
Après-midi	14 (40.00)	26 (37.68)	
Nuit	14 (40.00)	28 (40.58)	
Fièvre, n (%)	13 (46.43)	30 (48.39)	0.9886
Temp (°C), médiane (IIQ)	37.60 (36.90-38.55)	38.20 (36.50-38.90)	0.7517

DISCUSSION

I. Résultats principaux

Notre étude au sein du service de Médecine Polyvalente de Post-Urgence du CHRU de Lille a permis de montrer qu'un taux de leucocytes < 4 G/L ou > 10 G/L ainsi qu'une température $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ ou $\leq 35,5^{\circ}\text{C}$ apparaissent statistiquement significatifs comme facteurs clinico-biologiques prédictifs de positivité des HC à la fois dans la population générale du service et dans le groupe des patients infectés.

Le taux de CRP ≥ 6 mg/L quant à lui, apparait statistiquement significatif dans le groupe des patients infectés uniquement, mais dans le sens inverse de la relation attendue avec une proportion plus élevée de CRP ≥ 6 mg/L dans le groupe HC négatives par rapport au groupe HC positives.

II. Comparaison à la littérature

Du fait de la faible rentabilité des HC, de leur coût et des conséquences des fréquentes contaminations, de nombreuses études ont tenté d'élaborer des modèles prédictifs de positivité des hémocultures (15).

En 1990 déjà, Bates et al. (16) publient une étude prospective réalisée au sein du 2^{ème} hôpital universitaire de Boston, dont l'objectif est de stratifier des groupes de patients selon leur probabilité de bactériémie basée sur des caractéristiques

cliniques. Dans l'analyse univariée, une température $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ relevée au moment du prélèvement de l'HC ainsi qu'un taux de leucocytes $< 1 \text{ G/L}$ ou $> 15 \text{ G/L}$ étaient des variables statistiquement significatives corrélées à une positivité des HC. Dans l'analyse multivariée, seule la température $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ reste un facteur prédictif de bactériémie.

En 2004, James et al. (17), dans une étude prospective au sein de l'hôpital universitaire de Medellin en Colombie, ont également recherché des variables clinico-biologiques reproductibles et facilement identifiables permettant de prédire une positivité des HC. A la fois dans l'analyse univariée et dans l'analyse multivariée, une température $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ et un taux de leucocytes $\geq 12 \text{ G/L}$ étaient associés de manière significative à une positivité des HC.

Plus récemment, Lee et al. (18), en 2014, ont tenté d'élaborer un modèle de prédiction des bactériémies dans le but de réduire le nombre d'HC prélevées. Une température $< 35^{\circ}\text{C}$ ou $> 40^{\circ}\text{C}$ et un taux de leucocytes $< 4 \text{ G/L}$ ou $> 12 \text{ G/L}$, ainsi que cinq autres variables au sein de l'analyse multivariée, étaient prédictives de bactériémie. Contrairement à la population de notre étude qui regroupait des patients avec des infections d'origines multiples, n'étaient concernés dans cette étude que les patients atteints d'une pneumopathie communautaire.

Notre étude retrouve des résultats sensiblement identiques s'agissant des variables indépendantes.

III. Comment expliquer les résultats de la CRP ?

La CRP est une protéine synthétisée à la phase aiguë de l'inflammation, essentiellement par le foie et est utilisée depuis le début des années 1980 comme marqueur de dépistage des infections car elle est à la fois sensible, simple à évaluer,

reproductible et bon marché (19–22). La CRP a une cinétique d'évolution rapide avec une demi-vie de 19 heures. Elle augmente environ 6 heures après une « agression » et atteint son maximum en 72h pour retourner à la normale en 7 jours après le traitement de la cause (23,24).

Cependant, la CRP n'est pas spécifique du diagnostic d'infection bactérienne (24). En effet, on peut observer une élévation de la CRP en cas de viroses, de cancers, de thromboses artérielles ou veineuses, de pathologies rhumatismales, de maladies systémiques ou encore lors de traumatismes comme les brûlures ou la chirurgie. On observe également des variations de la CRP dans des situations physiologiques. L'âge, les œstrogènes et l'obésité notamment, augmentent la synthèse de la CRP.

Chez la grande majorité des patients hospitalisés, toutes causes confondues, le taux de CRP est supérieur à la normale. C'est le cas dans notre étude où 96,18% des HC de notre population étaient associées à une CRP supérieure ou égale à 6 mg/L, norme du laboratoire du CHRU de Lille. Dans le groupe des patients infectés, la quasi-totalité (98,42%) des HC sont associées à une CRP \geq 6 mg/L et la grande majorité des HC sont négatives (87,66%). Ainsi la proportion d'HC avec une CRP \geq 6 mg/L est supérieure dans le groupe des HC négatives.

Pour contrer cette problématique, Lee et al., dans leur étude en 2014 (18), ont réalisé une courbe ROC afin de trouver la valeur seuil de CRP avec la plus haute sensibilité et spécificité. Celle-ci était de 170mg/L. Il n'a pas été possible d'utiliser cette méthode dans notre étude car les patients avaient bénéficié de plusieurs séries d'HC et la CRP avait une distribution trop asymétrique.

Pour une personne normale, le taux de CRP médian est de 0,8 mg/L (0,3 – 1,7 mg/L) et est inférieur à 10 mg/L chez 99% des personnes non malades (25). Au-delà, la présence d'un processus pathologique est suspectée. Mais selon la pathologie ou la population étudiée, le seuil utilisé pour le diagnostic d'infection bactérienne est différent.

Pour Clyne et Olshaker (26), une faible élévation de la CRP (10 à 40 mg/L) est plutôt en faveur d'un processus inflammatoire ou d'une infection virale, alors que le taux est supérieur à 40 mg/L en cas d'infections bactériennes.

La comparaison de plusieurs études par Póvoa (25) n'a pas permis d'établir un seuil de CRP discriminant car celui-ci est différent selon l'origine de l'infection.

Néanmoins, l'ensemble des données recueillies retrouve qu'un seuil de CRP compris entre 50 et 100 mg/L est en faveur d'une infection bactérienne. Pourtant, dans une étude s'intéressant aux infections bactériennes toutes causes confondues, une CRP > 100 mg/L avait une valeur prédictive positive de seulement 85% et une spécificité de 57% (27).

Ces résultats soulignent les difficultés à trouver un seuil de CRP permettant d'identifier une infection bactérienne.

Deux études prospectives, l'une espagnole en 2004 (28), l'autre taiwanaise en 2011 (29), ont montré qu'un taux de CRP élevé était un facteur prédictif de positivité des HC. Dans la première étude, une CRP \geq 120 mg/L était corrélée à un risque accru de bactériémie, à la fois dans l'analyse univariée et multivariée. Contrairement à notre étude rétrospective, seule les HC obtenues dans les 48 premières heures d'hospitalisation, incluant les HC réalisées aux urgences, ont été analysées dans cette étude.

Dans la deuxième étude, l'analyse univariée et multivariée retrouvait qu'un taux de CRP > 100 mg/L était un facteur prédictif de bactériémie. A la différence de notre étude, les patients étaient ici inclus à partir de 15 ans, à condition d'avoir eu au moins deux séries d'HC sans antibiothérapie intra-veineuse au préalable.

Ceci représente certainement la principale limite de notre étude qui aurait pu corrélérer le résultat de la première HC au taux de CRP.

Au total, le manque de spécificité (66 à 85%) de la CRP pour le diagnostic d'infections bactériennes et l'hétérogénéité des seuils retenus ainsi que des pathologies étudiées dans les différentes études de la littérature rendent difficile l'apport de ce dosage en pratique clinique (25,30,31). De plus, étant donné l'analyse de la littérature et les valeurs élevées des taux de CRP au cours de notre étude, le seuil correspondant à la norme du laboratoire est trop bas. Aussi, nous ne tiendrons pas compte des résultats discordants vis-à-vis de ce marqueur biologique.

IV. Limites de l'étude

Notre étude comporte plusieurs limites. Il existe un biais d'information étant donné le caractère rétrospectif de l'étude. En effet, de nombreuses données sont manquantes dans les variables quantitatives analysées (notamment pour la PCT).

Le caractère monocentrique de notre étude entraîne un biais de sélection empêchant l'extrapolation des résultats à l'ensemble des services hospitaliers.

Toutes les HC prélevées chez un patient au cours de son séjour dans le service de MPPU ont été analysées sans tenir compte du moment de l'introduction de

l'antibiothérapie. Des HC ont donc été prélevées une fois le traitement antibiotique débuté. Il s'agit d'un facteur de confusion non pris en compte dans les analyses statistiques.

Enfin, il existe un biais de classement concernant la positivité des HC. Les vraies HC positives et les HC faussement positives (contaminées) représentent, sans distinction, la variable « positivité des HC » expliquée dans les analyses statistiques de notre étude. Nous ne pouvons pas affirmer que les variables statistiquement significatives dans notre étude sont des facteurs prédictifs de bactériémie. A noter que les analyses concernant les HC contaminées n'ont pas permis de mettre en évidence de facteurs prédictifs de contamination, essentiellement par manque de données disponibles.

V. Autres facteurs influençant la détection d'une bactériémie

Outre l'importance de prélever les HC avant l'instauration de toute antibiothérapie, d'autres éléments sont probablement à prendre en compte afin d'améliorer la rentabilité des hémocultures.

Partant du principe que la présence de micro-organismes dans le sang induit la production de cytokines entraînant une élévation de la température corporelle, la pratique actuelle est de prélever les HC au moment des pics de température, afin d'augmenter la probabilité de mettre en évidence une bactériémie (3,10). L'Institut de microbiologie du CHRU de Lille en fait d'ailleurs cette recommandation, en cas de fièvre discontinue, dans son protocole de « prélèvement pour hémocultures » édité le 10 juin 2017 et destiné aux IDE des services hospitaliers (32).

Néanmoins, Riedel et al. en 2008 (33) ont montré que le prélèvement des HC au moment d'une élévation de la température corporelle n'était pas un bon moyen d'optimiser la détection des bactériémies chez les personnes adultes. D'ailleurs dans notre étude, une HC positive sur deux ne s'accompagne pas de fièvre.

Aussi, selon eux, le prélèvement des HC devrait être fait au moment le plus commode pour l'IDE en insistant sur la qualité du prélèvement à la fois pour augmenter la probabilité de détecter une bactériémie et pour diminuer le taux de contamination.

Il existe donc des hétérogénéités de pratique qui peuvent rendre difficile la comparaison des études de la littérature.

Alors que dans la pratique courante, comme tel est le cas dans notre étude, sont réalisées plusieurs séries d'HC sur des sites et à des moments différents, des études récentes tendent à recommander un prélèvement unique de plusieurs flacons d'HC sur un même site et au même moment.

C'est le cas de Dargère et al. (38) dans leur étude multicentrique, en 2014. En combinant l'efficacité de la détection des micro-organismes et la minimisation des contaminants, ils montrent que la stratégie du prélèvement unique a une supériorité significative ($p=0,045$) par rapport à celle du prélèvement multiple, largement répandue dans les services hospitaliers. Cette supériorité est valable avec un prélèvement d'un volume suffisant de sang (40 ml).

En effet, la concentration des micro-organismes dans le sang des patients bactériémiques est très faible avec une médiane de 1 bactérie/ml et présente d'importantes variations (0,01 – 100 bactéries/ml) (39,40). Aussi, le volume de sang

recueilli apparaît être un paramètre important pour optimiser la détection des bactériémies.

Déjà en 1994, Li et al. (41) étudiaient l'effet de l'augmentation du volume de sang prélevé sur le rendement des HC et ont montré que la détection des bactériémies est plus importante si le volume de sang recueilli est plus grand, que le prélèvement soit fait en plusieurs séries d'HC sur 24h ou simultanément. Aussi, l'augmentation du volume de culture de 20 à 40 ml a augmenté le rendement des HC de 19% ; l'augmentation du volume de culture de 40 à 60 ml a augmenté le rendement de 10% supplémentaire.

Plus tard, en 2002, Lamy et al. (42), ont montré dans leur méta-analyse qu'il était nécessaire de prélever 4 à 6 flacons d'HC contenant un volume de sang total de 35 à 42 ml pour obtenir une sensibilité optimale de détection des bactéries, préférentiellement au cours d'un même prélèvement.

Lee et al. (43), en 2007, montrent également que l'augmentation du nombre d'HC et donc du volume de sang prélevé augmente la probabilité d'isoler des micro-organismes. Ainsi 3 séries d'hémocultures permettent de détecter 98,2% des bactéries.

CONCLUSION

L'objectif de cette étude était de rechercher les facteurs clinico-biologiques prédictifs de positivité des HC afin d'optimiser leur prescription, améliorer leur rendement et diminuer le taux de contamination.

Les résultats des analyses statistiques retrouvent deux facteurs prédictifs de positivité des HC au sein de la population générale du service et plus précisément chez les patients présentant une infection bactérienne. Il s'agit d'une température $\leq 35,5$ °C ou $\geq 38,5$ °C et d'un taux de leucocytes < 4 G/L ou > 10 G/L. Ces résultats sont valables pour l'ensemble des HC, vraies et fausses positives.

En plus de ces facteurs clinico-biologiques, d'autres paramètres semblent importants afin d'augmenter la probabilité d'isoler des micro-organismes dans le sang en minimisant le taux de faux positifs : une asepsie rigoureuse de la peau du patient, un personnel soignant mieux formé et le recueil d'un volume de sang suffisant lors d'un prélèvement unique qui devra se faire avant le début de l'antibiothérapie. D'autres variables pourraient être également analysées comme par exemple la présence de frissons (44).

Afin de valider les résultats de cette étude, il faudrait réaliser une étude prospective, multicentrique de plus grande ampleur en termes de population. Une démarche est en cours actuellement au CHRU de Lille.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Centre de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales du Sud-Est. (C.C.L.I.N.). Pierre-Bénite. FRA. Prélèvement pour hémoculture. In : Guide Technique d'Hygiène Hospitalière. Lyon : C.CLIN Sud-Est ; 2004. p. 1–2.
2. Pilly E, Épaulard O, Le Berre R, Tattevin P, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France). ECN.Pilly : maladies infectieuses et tropicales : préparation ECN, tous les items d'infectiologie. 2017.
3. 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 Feb;5(1):35–53.
4. Washington JA. Blood cultures: principles and techniques. *Mayo Clin Proc.* 1975 Feb;50(2):91–8.
5. Kirn TJ, Weinstein MP. Update on blood cultures: how to obtain, process, report, and interpret. *Clin Microbiol Infect.* 2013 Jun ;19(6) : 513–20.
6. Goto M, Al-Hasan MN. Overall burden of bloodstream infection and nosocomial bloodstream infection in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2013 Jun;19(6):501–9.
7. 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 Sep 1;46(9):1035–40.
8. Fontanarosa PB, Kaeberlein FJ, Gerson LW, Thomson RB. Difficulty in predicting bacteremia in elderly emergency patients. *Ann Emerg Med.* 1992 Jul 1;21(7):842–8.
9. Poses RM, Anthony M. Availability, Wishful Thinking, and Physicians' Diagnostic Judgments for Patients with Suspected Bacteremia. *Med Decis Making.* 1991 Aug;11(3):159–68.
10. 2015-JNI-IDE-Hemocultures-jeanmaire.pdf [Internet]. [cited 2018 Jun 21]. Available from: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/JNI/JNI15/2015-JNI-IDE-Hemocultures-jeanmaire.pdf>
11. Aronson MD, Bor DH. Blood cultures. *Ann Intern Med.* 1987 Feb;106(2):246–53.

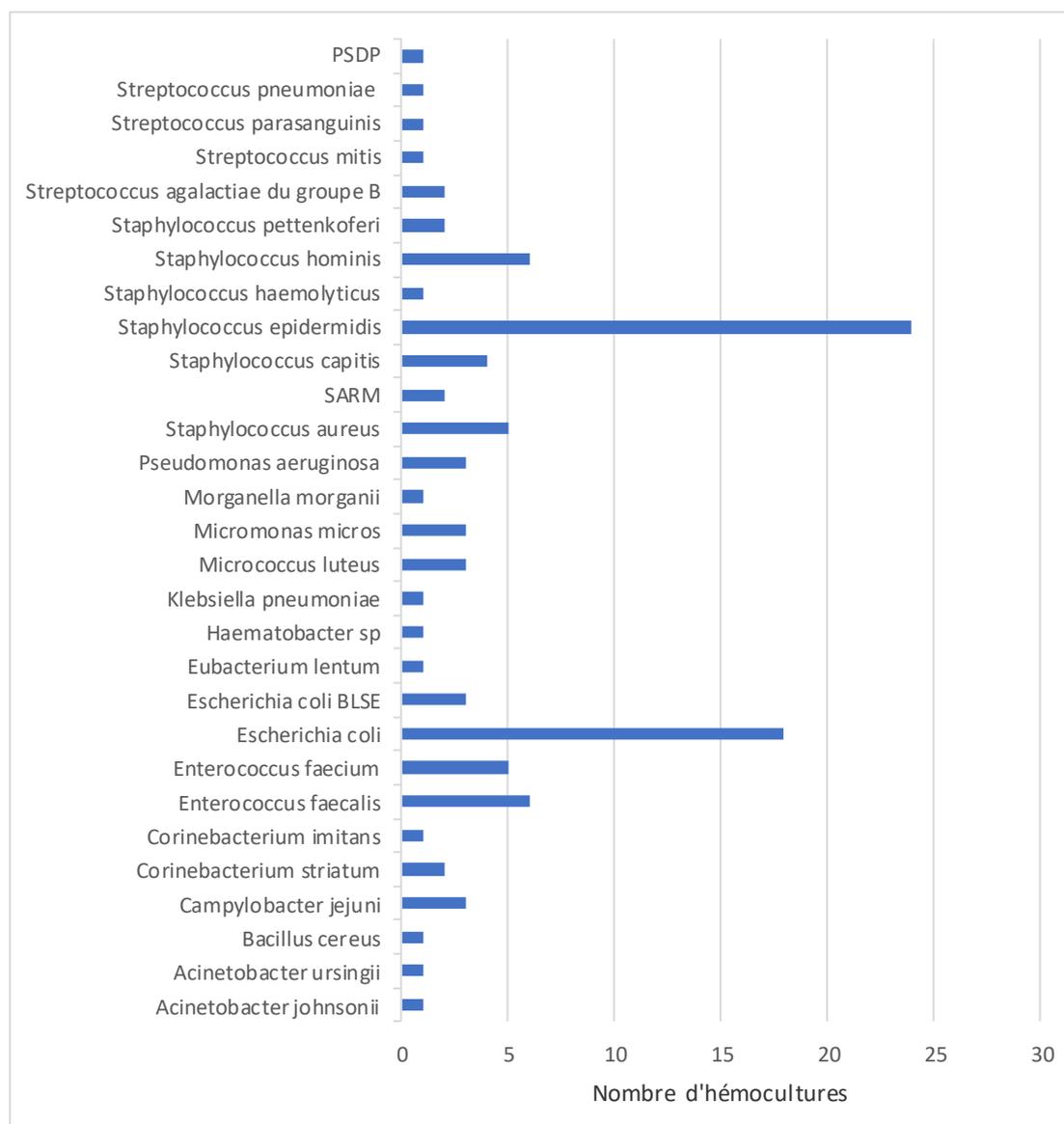
12. Bates DW, Goldman L, Lee TH. Contaminant blood cultures and resource utilization. The true consequences of false-positive results. *JAMA*. 1991 Jan 16;265(3):365–9.
13. Alahmadi YM, Aldeyab MA, McElnay JC, Scott MG, Darwish Elhajji FW, Magee FA, et al. Clinical and economic impact of contaminated blood cultures within the hospital setting. *J Hosp Infect*. 2011 Mar 1;77(3):233–6.
14. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*. 1992 Jun;20(6):864–74.
15. Eliakim-Raz N, Bates DW, Leibovici L. Predicting bacteraemia in validated models—a systematic review. *Clin Microbiol Infect*. 2015 Apr 1;21(4):295–301.
16. Bates DW. Predicting Bacteremia in Hospitalized Patients: A Prospectively Validated Model. *Ann Intern Med*. 1990 Oct 1;113(7):495.
17. Jaimes F, Arango C, Ruiz G, Cuervo J, Botero J, Velez G, et al. Predicting Bacteremia at the Bedside. *Clin Infect Dis*. 2004 Feb;38(3):357–62.
18. 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 Jul;32(7):700–4.
19. Gil DH. syndrome inflammatoire. :66.
20. Hatherill M, Tibby SM, Sykes K, Turner C, Murdoch IA. Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count. *Arch Dis Child*. 1999 Nov ;81(5) : 417–21.
21. Póvoa P, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, Mealha R, Aragão A, et al. C-reactive protein as an indicator of sepsis. *Intensive Care Med*. 1998 Oct;24(10):1052–6.
22. Hansson L-O, Lindquist L. C-reactive protein: its role in the diagnosis and follow-up of infectious diseases. *Curr Opin Infect Dis*. 1997 Jun;10(3):196.
23. Gabay C, Kushner I. Acute-Phase Proteins and Other Systemic Responses to Inflammation. Epstein FH, editor. *N Engl J Med*. 1999 Feb 11;340(6):448–54.
24. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 2003 Jun 15;111(12):1805–12.
25. Póvoa P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med*. 2002 Mar;28(3):235–43.
26. Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. *J Emerg Med*. 1999 Nov;17(6):1019–25.
27. Gil H, Magy N, Mauny F, Dupond J-L. Valeur de l'éosinopénie dans le diagnostic des syndromes inflammatoires: un « vieux » marqueur revisité. *Rev Médecine Interne*. 2003 Jul ;24(7):431–5.

28. Lizarralde Palacios E, Gutiérrez Macías A, Martínez Odriozola P, Franco Vicario R, García Jiménez N, Miguel de la Villa F. Bacteriemia adquirida en la comunidad : elaboración de un modelo de predicción clínica en pacientes ingresados en un servicio de medicina interna. *Med Clínica*. 2004 Sep ;123(7) :241–6.
29. Su C-P, Chen TH-H, Chen S-Y, Ghang W-C, Wu GH-M, Sun H-Y, et al. Predictive model for bacteremia in adult patients with blood cultures performed at the emergency department: A preliminary report. *J Microbiol Immunol Infect*. 2011 Dec;44(6):449–55.
30. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum Procalcitonin and C-Reactive Protein Levels as Markers of Bacterial Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2004 Jul 15;39(2):206–17.
31. Procalcitonine ou CRP: quelle utilisation rationnelle en médecine d'urgence de deux biomarqueurs de l'inflammation et de l'infection? 2009 ;10.
32. CHRU Lille - Pôle Biologie Pathologie Génétique [Internet]. [cited 2018 Aug 4]. Available from: <http://biologiepathologie.chru-lille.fr/catalogue-analyses/Detail.php?codeCatalogueAnalyses=1686>
33. Riedel S, Bourbeau P, Swartz B, Brecher S, Carroll KC, Stamper PD, et al. Timing of Specimen Collection for Blood Cultures from Febrile Patients with Bacteremia. *J Clin Microbiol*. 2008 Apr;46(4):1381–5.
34. 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 Aug 1 ;12(8) :818–21.
35. Calfee DP, Farr BM. Comparison of Four Antiseptic Preparations for Skin in the Prevention of Contamination of Percutaneously Drawn Blood Cultures: a Randomized Trial. *J Clin Microbiol*. 2002 May 1;40(5):1660–5.
36. Caldeira D, David C, Sampaio C. Skin antiseptics in venous puncture-site disinfection for prevention of blood culture contamination: systematic review with meta-analysis. *J Hosp Infect*. 2011 Mar;77(3):223–32.
37. CPias Auvergne Rhône-Alpes: Hémocultures [Internet]. [cited 2018 Aug 18]. Available from: <http://www.cpias-auvergnerhonealpes.fr/outilsenligne/hemocultures/hemocultures.html>
38. 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 Nov;20(11): O920–7.
39. Arpi M, Bentzon MW, Jensen J, Frederiksen W. Importance of blood volume cultured in the detection of bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 1989 Sep;8(9):838–42.
40. Wain J, Diep TS, Ho VA, Walsh AM, Hoa NTT, Parry CM, et al. Quantitation of Bacteria in Blood of Typhoid Fever Patients and Relationship between Counts and Clinical Features, Transmissibility, and Antibiotic Resistance. *J Clin Microbiol*.

- 1998 Jun ;36(6) :1683–7.
41. Li J, Plorde JJ, Carlson LG. Effects of volume and periodicity on blood cultures. *J Clin Microbiol.* 1994 Nov ;32(11) :2829–31.
 42. 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 Oct 1;35(7):842–50.
 43. Lee A, Mirrett S, Reller LB, Weinstein MP. Detection of Bloodstream Infections in Adults: How Many Blood Cultures Are Needed? *J Clin Microbiol.* 2007 Nov ;45(11) :3546–8.
 44. Tokuda Y, Miyasato H, Stein GH, Kishaba T. The degree of chills for risk of bacteremia in acute febrile illness. *Am J Med.* 2005 Dec 1;118(12): 1417.e1-1417.e6.

ANNEXES

Annexe 1 : Caractéristiques microbiologiques des hémocultures



(SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la Méricilline ; PSDP : *Streptococcus Pneumoniae* de sensibilité diminuée à la Pénicilline G ; BLSE : Béta-lactamases à spectre étendu)

AUTEUR : Nom : CIESIELCZYK

Prénom : Caroline

Date de soutenance : 27 septembre 2018

Titre de la thèse : Recherche des facteurs clinico-biologiques prédictifs de positivité des hémocultures : une étude rétrospective dans le service de Médecine Polyvalente de Post-Urgence du CHRU de Lille

Thèse - Médecine - Lille 2018

Cadre de classement : DES de Médecine Générale

Mots-clés : Hémocultures, Leucocytes, Température, Prédiction

Résumé :

Introduction : Les hémocultures (HC) sont les examens diagnostiques les plus fréquemment réalisés à l'hôpital. Cependant, leur rendement est faible (5-10%) et le taux de contamination élevé (40-50%), entraînant des conséquences néfastes pour les patients et une augmentation du coût global des soins. L'objectif de l'étude était de rechercher les facteurs clinico-biologiques prédictifs de positivité des HC.

Matériel et méthode : Il s'agissait d'une étude rétrospective monocentrique. Tous les patients adultes ayant bénéficié d'au moins une série d'HC entre le 1er janvier et le 31 décembre 2016 dans le service de MPPU du CHRU de Lille ont été inclus dans l'étude. Toutes les HC prélevées dans le service ainsi que celles réalisées au SAU chez les patients inclus ont été analysées avec un modèle linéaire mixte bivarié.

Résultats : 263 patients ont été inclus et 1111 HC analysées. Parmi les patients en général et chez les patients atteints d'une infection bactérienne, toutes origines confondues, la température $\leq 35,5^{\circ}\text{C}$ ou $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ ($p=0.0011$ et $p=0.0044$) et un taux de leucocytes < 4 G/L ou > 10 G/L ($p=0.0061$ et $p=0.0295$) apparaissent comme des facteurs prédictifs de positivité des HC. La faible spécificité de la CRP et l'utilisation d'un seuil trop bas dans les analyses ne permettent pas l'interprétation des résultats obtenus.

Conclusion : Nous avons mis en évidence deux facteurs prédictifs de positivité des HC dans notre étude. D'autres éléments sont probablement à prendre en compte pour améliorer la rentabilité des HC comme le volume de sang prélevé ou la pratique du prélèvement unique. Une étude de plus forte puissance pourrait être réalisée pour valider les résultats obtenus.

Composition du Jury :

Président :

Madame le Professeur Karine FAURE

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Patrick LEROUGE

Madame le Docteur Fanny VUOTTO

Madame le Docteur Caroline LOIEZ

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Marc LAMBERT