



UNIVERSITE DE LILLE

**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année 2022

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Modification de l'organisation de la gestion des  
hémocultures positives au centre hospitalier de  
Valenciennes entre 2016 et 2021 : impact sur les délais de  
rendu et sur la prise en charge des patients hospitalisés en  
soins critiques**

Présentée et soutenue publiquement le 28 octobre 2022  
à 18h00 au pôle formation

**Par David EL RASSI**

**JURY**

**Président :**

Monsieur le Professeur Rodrigue DESSEIN

**Assesseurs :**

Monsieur le Docteur Frédéric WALLET

Monsieur le Docteur Sylvain KEIGNART

Madame le Docteur Gisèle DEWULF

**Directeur de thèse :**

Monsieur le Docteur Maxime PALUCH

# Abréviations

<b>APS</b>	Accelerate Pheno System
<b>ATB</b>	Antibiothérapie
<b>BCID</b>	Blood culture identification
<b>BLSE</b>	Bactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi
<b>BMR</b>	Bactéries multirésistantes
<b>CASEHP</b>	Céphalosporinase hyperproduite
<b>CA-SFM</b>	Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie
<b>CNR</b>	Centre national de référence
<b>FAST™</b>	Field Activated Sample Treatment
<b>HACCEK</b>	<i>Haemophilus, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Capnocytophaga spp., Eikenella corrodens et Kingella kingae</i>
<b>ITU</b>	Infection du tractus urinaire
<b>MALDI-TOF-MS</b>	Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation/Time OF Flight Mass spectrometry
<b>MEWS</b>	Modified Early Warning Score
<b>NSB-2</b>	Niveau de Sécurité Biologique type 2
<b>NSB-3</b>	Niveau de Sécurité Biologique type 3
<b>OMS</b>	Organisation mondiale de la santé
<b>PAC</b>	Pneumonie aiguë communautaire
<b>PAH</b>	Pneumonie acquise à l'hôpital
<b>PAS</b>	Pneumonie associée aux soins
<b>PAV</b>	Pneumonie acquise sous ventilation
<b>PBP2a</b>	Penicillin-Binding Protein 2a
<b>PCR</b>	Polymerase chain reaction
<b>PTZ</b>	Pipéracilline-tazobactam
<b>qSOFA</b>	Quick Sequential Organ Failure Assessment

<b>SARM</b>	Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline
<b>SASM</b>	Staphylococcus aureus sensible à la méthicilline
<b>SCN</b>	Staphylocoque à coagulase négative
<b>SFAR</b>	Société Française d'Anesthésie et de Réanimation
<b>SIPO</b>	Soins intensifs post-opératoire
<b>SIL</b>	Système informatisé du laboratoire
<b>SNH</b>	Streptocoque non hémolytique
<b>SOFA</b>	Sequential Organ Failure Assessment
<b>SPS</b>	Polyéthanol sulfonate de sodium
<b>SRLF</b>	Société de Réanimation de Langue Française
<b>T2MR</b>	Résonance magnétique T2
<b>USC</b>	Unité de soins continus
<b>USI</b>	Unité de soins intensifs

# Table des matières

Remerciements .....	2
Abreviations .....	7
Table des matieres .....	9
Liste des figures .....	11
Liste des Tableaux .....	12
Liste des Annexes .....	13
Introduction .....	14
Generalites .....	16
Sepsis .....	16
Definitions et generalites .....	16
Epidemiologie du sepsis .....	17
Sequelles post-sepsis .....	20
Bacteriemie .....	22
Generalites .....	22
Epidemiologie microbiologique des bacteriemies .....	25
Strategie diagnostique des episodés bacteriemiques .....	27
Rationnel de l'étude .....	39
Materiels et methodes .....	41
Definitions .....	41
Patients et gestion des donnees cliniques et biologiques .....	41
Gestion des hemocultures au laboratoire .....	43
Analyse statistique.....	45
Resultats .....	48
Epidemiologie descriptive de l'étude .....	48
Caracteristique des populations .....	48
Epidemiologie microbiologique de l'étude .....	51
Amelioration des delais de rendu des etapes de prise en charge des .....	54
hemocultures .....	54
Description de l'impact sur la prise en charge therapeutique des .....	58
patients en soins critiques au CH de Valenciennes.....	58
Discussion.....	61
Principaux resultats .....	61
Perspectives .....	64

Conclusion .....	67
Bibliographies .....	68
Annexes .....	79

# Liste des figures

Figure 1 : Critères cliniques du score Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) (5,11).....	17
Figure 2 : décès liés au sepsis et incidence du sepsis dans le monde (9).....	18
Figure 3 : Recommandation sur le délai d'administration d'antibiotique selon Surviving Campaign 2021 (1).....	20
Figure 4 : Exemples de symptômes du syndrome post-sepsis (21).....	21
Figure 5 : Bactériologie du sepsis selon les sites et l'origine du patient (37).....	27
Figure 6 : Organisation du diagnostic microbiologique en cas de suspicion de sepsis (37).....	27
Figure 7 : Flux de travail du groupe 1 et du groupe 2 au laboratoire du Centre hospitalier de Valenciennes.....	45
Figure 8 : Description du délai de rendu de l'antibiogramme (en jours) en fonction des deux groupes (groupe 1 et groupe 2) .....	55
Figure 9 : Description du délai de rendu du Gram (en jours) en fonction des deux groupes (groupe 1 et groupe 2).....	56
Figure 10 : Description du délai de rendu de l'identification (en jours) en fonction des deux groupes (groupe 1 et groupe 2) .....	56
Figure 11 : Comparaison des délais de rendu de l'identification (en jours) en fonction de la technique d'ensemencement dans le groupe 1 : 0 = technique manuelle et 1 = technique automatisée .....	57
Figure 12 : Comparaison des délais de rendu de l'antibiogramme (en jours) en fonction de la technique d'ensemencement dans le groupe 1 : 0 = technique manuelle et 1 = technique automatisée .....	58
Figure 13 : Comparaison de la durée d'ATB large spectre (en jours) depuis la première hémoculture positive entre les 2 périodes .....	60
Figure 14 : Comparaison de la durée d'hospitalisation en soins critiques (en jours) depuis la première hémoculture positive entre les 2 périodes .....	60

# Liste des Tableaux

Tableau 1 : Description des caractéristiques de la population.....	49
Tableau 2 : Description des caractéristiques liées au traitement .....	51
Tableau 3 : Récapitulatif de l'épidémiologie bactériologique de cette étude .....	52
Tableau 4 : Principaux germes associés à un traitement initial inapproprié.....	53
Tableau 5 : Récapitulatif des antibiotiques les plus fréquemment utilisés chez les deux groupes.....	54
Tableau 6 : Comparaison des délais de rendu des analyses entre les deux groupes .....	55
Tableau 7 : Comparaison du délai de modification de l'antibiothérapie par le service entre les deux groupes .....	59

# Liste des Annexes

Annexe 1 : Panel de détection du BioFire FilmArray BCID, du Biofire FilmArray BCID2 et de l'ePlex BCID (130,131).....	79
Annexe 2 : Panel de détection du Qvella Fast-ID™ BSI en cours de développement .....	80
Annexe 3 : Panel d'identification et d'antibiotiques testés de l'Accelerate Pheno System (issu du modèle de Cenci et al. 2020) .....	80
Annexe 4 : Récapitulatif des techniques d'identification et phénotypes de résistances rapides .....	81
Annexe 5 : Groupes d'antibiotiques selon l'OMS (catégorisation AWaRe de l'OMS) .....	82
Annexe 6 : Flux de travail actuel du laboratoire de microbiologie au Centre Hospitalier de Valenciennes.....	83
Annexe 7 : Récapitulatif des délais de rendu avant et après ajustement sur la variable "type de bactérie" de l'analyse statistique.....	83
Annexe 8 : Récapitulatif des modifications de l'antibiothérapie après réception des résultats par le service .....	84

# Introduction

Le sepsis est défini comme une dysfonction d'organe menaçant le pronostic vital et causé par une réponse inappropriée de l'hôte à l'infection. Il est l'une des manifestations les plus sévères d'infection aiguë, pouvant causer des dysfonctions d'organes (cardiaques, pulmonaires, viscérales, cérébrales...). Le taux de décès est estimé entre 30 et 50 % des cas. La cause de cette réponse peut être multiple, dont les bactériémies.

Celles-ci sont des infections sévères disséminées, associées à une augmentation de la mortalité chez les patients en soins critiques. Les bactériémies en réanimation peuvent être associées à une augmentation de 40% du risque de décès.

Le diagnostic rapide joue un rôle majeur depuis que les bactériémies sont considérées comme une cause importante de morbidité et de mortalité chez les patients hospitalisés. En effet, les bactériémies en unité de soins critiques sont associées à une mortalité accrue chez les patients dont le traitement initial était inadéquat dans les 24 premières heures.

Une administration inappropriée d'antibiotiques, en cas de choc septique, est associée à un mauvais pronostic. Justement, chaque heure de retard pour le traitement antibiotique est associée à une diminution de la survie chez les patients avec un sepsis.

La communication rapide des résultats du laboratoire de microbiologie aurait théoriquement un impact sur l'instauration d'une antibiothérapie adaptée le plus rapidement possible.

Le rendu rapide des hémocultures positives présenterait un avantage pour l'état de santé des personnes. Il permettrait l'instauration précoce d'antibiothérapie ciblée, et la possibilité de réduire la morbidité et la mortalité. Il présenterait également l'avantage

d'améliorer la gestion des antibiotiques et, par conséquence, de réduire la résistance aux antibiotiques, qui est une préoccupation majeure de santé publique au niveau mondial.

L'objectif de cette étude est de démontrer si l'établissement d'un nouveau flux de travail au laboratoire de microbiologie du centre hospitalier de Valenciennes permet un rendu plus rapide des hémocultures positives et un bénéfice concernant la prise en charge des patients en réanimation et sur leur évolution en unité de soins critiques.

# Généralités

## Sepsis

### Définitions et généralités

Le sepsis est un dysfonctionnement d'organe potentiellement mortel causé par une réponse immunitaire inappropriée de l'hôte à une infection (1–5). Le sepsis est la première cause de décès par infection, surtout s'il n'est pas reconnu et traité rapidement. C'est un syndrome alimenté par des facteurs pathogènes et des facteurs liés à l'hôte (par exemple, le sexe, l'origine ethnique et d'autres déterminants génétiques, l'âge, les comorbidités, l'environnement) dont les caractéristiques évoluent dans le temps. Ce qui différencie le sepsis d'une infection est une réponse dérégulée de l'hôte et la présence d'une défaillance d'organe. La dysfonction d'organe induite par le sepsis peut être occulte, sa présence doit donc être envisagée chez tout patient présentant une infection. Toute défaillance d'organe inexplicée doit donc faire envisager la possibilité d'une infection sous-jacente (4). Une augmentation du score Sequential Organ Failure Assessment (SOFA ; Figure 1) de 2 points ou plus peut représenter une dysfonction d'organe qui est associée à une mortalité hospitalière supérieure à 10 % (4,5).

Le choc septique est défini comme un sous-ensemble du sepsis dans lequel des anomalies circulatoires, cellulaires et métaboliques sont associées à un risque de mortalité plus élevé que celui du sepsis seul (4). Les patients en choc septique peuvent être identifiés cliniquement par un besoin de vasopresseurs pour maintenir une pression artérielle moyenne de 65 mm Hg ou la présence d'un taux de lactate sérique supérieur à 2 mmol/L en l'absence d'hypovolémie (5).

Sepsis et choc septique sont des problèmes de santé publique majeurs, touchant des millions de personnes dans le monde chaque année et qui tuent jusqu'à une personne sur trois (6–8). Comme dans le cas du polytraumatisme, de l'infarctus aigu du myocarde ou de l'accident vasculaire cérébral, l'identification précoce et la prise en charge appropriée dans les premières heures suivant l'apparition du sepsis améliorent le pronostic du patient (1,2).

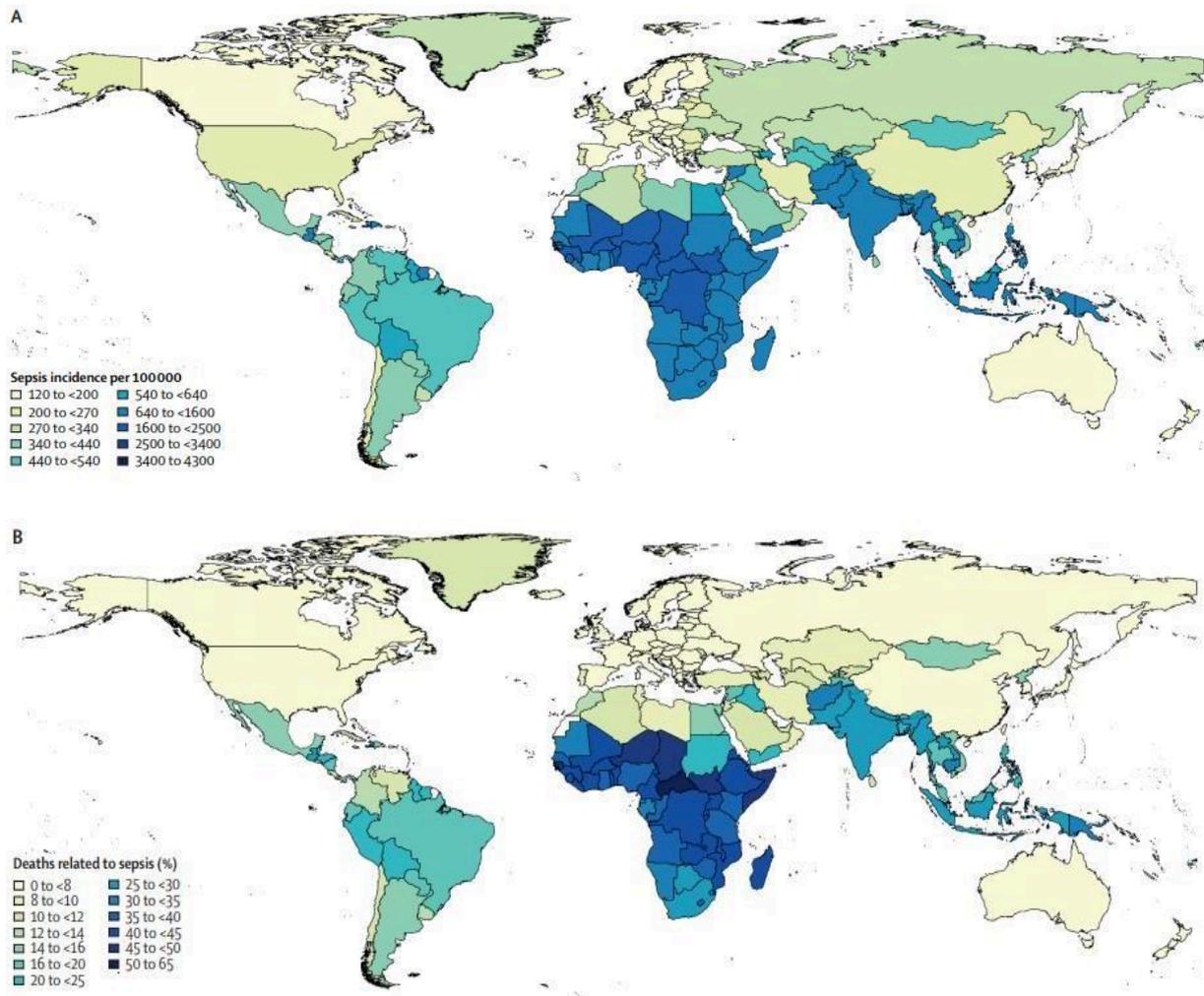
## Epidémiologie du sepsis

L'incidence standardisée sur l'âge du sepsis a diminué de 37 % et la mortalité a diminué de 52,8 % entre 1990 et 2017. L'incidence du sepsis et la mortalité varient considérablement d'une région à l'autre. La charge la plus élevée est observée en Afrique subsaharienne, en Océanie, en Asie du Sud, en Asie de l'Est et en Asie du Sud-Est (Figure 2) (9). Chaque année, le sepsis concerne près de 50 millions de personnes dans le monde. Le sepsis cause plus de 11 millions de décès chaque année. Pourtant, la majorité de ces décès sont évitables. En Europe, on estime que le sepsis est responsable chaque année de près de 700 000 décès, dont près de 57 000 décès en France. Le sepsis présente également un fardeau économique important puisque le séjour hospitalier moyen des patients ayant un sepsis a un coût moyen d'environ 16 000 € par hospitalisation (10)

**Figure 1 : Critères cliniques du score Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) (4,5)**

System	Score				
	0	1	2	3	4
Respiration					
PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> , mm Hg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Coagulation					
Platelets, ×10 <sup>3</sup> /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
Liver					
Bilirubin, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)
Cardiovascular					
MAP ≥70 mm Hg	MAP ≥70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) <sup>b</sup>	Dopamine 5.1-15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1 <sup>b</sup>	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 <sup>b</sup>
Central nervous system					
Glasgow Coma Scale score <sup>c</sup>	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Creatinine, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	>5.0 (440)
Urine output, mL/d				<500	<200

Figure 2 : décès liés au sepsis et incidence du sepsis dans le monde (9)



## Prise en charge clinique du sepsis

Des études observationnelles ont révélé qu'une antibiothérapie empirique inappropriée et le retard dans la mise en place d'une antibiothérapie adaptée sont des facteurs de risque de mortalité en cas de sepsis (11–13).

L'instauration d'un traitement ayant une activité contre le(s) agent(s) pathogène(s) responsable(s) est un pilier de la prise en charge efficace du sepsis ou choc septique (13–16). En effet, la survie peut être diminuée jusqu'à cinq fois en cas de traitement empirique ne couvrant pas l'agent pathogène responsable lors d'un choc septique (13).

La rapidité de l'administration est essentielle dans un contexte de sepsis ou choc

septique, chaque heure de retard dans l'administration d'antibiotiques est associée à une augmentation significative de la mortalité d'environ 8 % (13,17).

Pour les patients présentant un sepsis possible sans état de choc, une évaluation rapide des causes est recommandée. La prise en charge réanimatoire du patient doit débuter au plus vite. Si le risque d'infection persiste, l'administration d'antibiotiques dans les 3 heures est recommandée. Pour les patients présentant une faible probabilité d'infection et sans état de choc, l'administration d'antibiotiques peut être différée tout en continuant à surveiller étroitement le patient (1) (Figure 3).

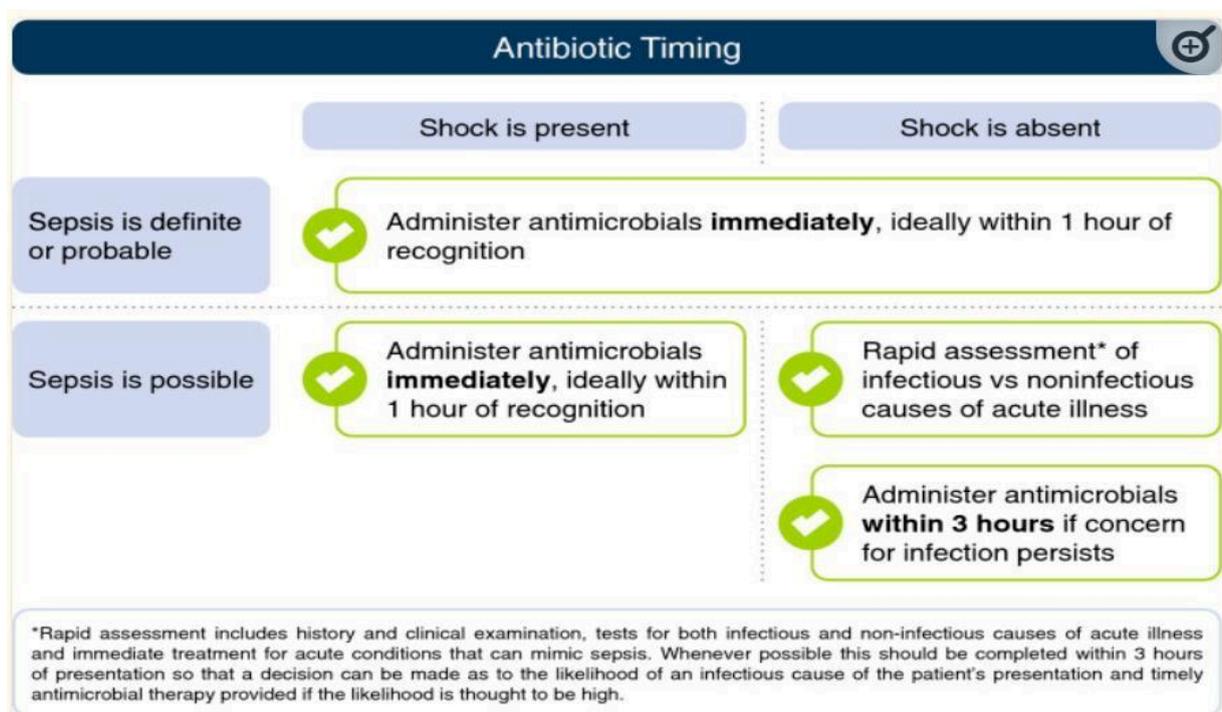
Il est recommandé d'utiliser un traitement antibiotique empirique à large spectre pour les patients présentant un sepsis ou un choc septique afin de couvrir tous les pathogènes probables. De même, le spectre d'activité du traitement empirique doit être réévalué et adapté une fois que l'identification des pathogènes et les sensibilités soient établies ou qu'une amélioration clinique ait été constatée (18).

Une durée de traitement antimicrobien de 7 à 10 jours est proposée pour la plupart des infections graves associées au sepsis et au choc septique. Des traitements plus longs sont mis en place chez les patients ayant une réponse clinique lente, des foyers d'infection profonds, une bactériémie à *S. aureus*, certaines infections fongiques et virales, ou en cas de déficience immunologique (1,2).

Le développement de la résistance aux antibiotiques est lié à l'exposition importante aux antibiotiques par pression de sélection. Les efforts visant à réduire à la fois le nombre d'antibiotiques administrés et leur spectre thérapeutique sont donc des stratégies importantes chez les patients atteints de sepsis et de choc septique (19). Ceci est particulièrement pertinent dans le cadre d'un traitement empirique où un traitement à large spectre est recommandé, car l'agent pathogène responsable n'est pas encore identifié. Lorsque le ou les agents pathogènes et les sensibilités sont connus, la désescalade thérapeutique est recommandée en réduisant le spectre

d'activité de l'antibiothérapie en cours par arrêt d'une ou de plusieurs molécules en cas d'associations ou l'administration d'une molécule à spectre réduit. Il est impératif de ne pas poursuivre une antibiothérapie inadaptée compte tenu des risques collectifs (transmission de souches résistantes aux antimicrobiens) et individuels (acquisition de souches résistantes, effets indésirables médicamenteux). Une désescalade réfléchie des antibiotiques basée sur une amélioration clinique adéquate est recommandée. Il est conseillé d'interrompre rapidement tout traitement si l'infection est exclue. Idéalement, la désescalade doit être effectuée le plus précocement possible, et un diagnostic microbiologique rapide permet de faciliter cette décision (20).

Figure 3 : Recommandation sur le délai d'administration d'antibiotique selon Surviving Campaign 2021 (1)



## Séquelles post-sepsis

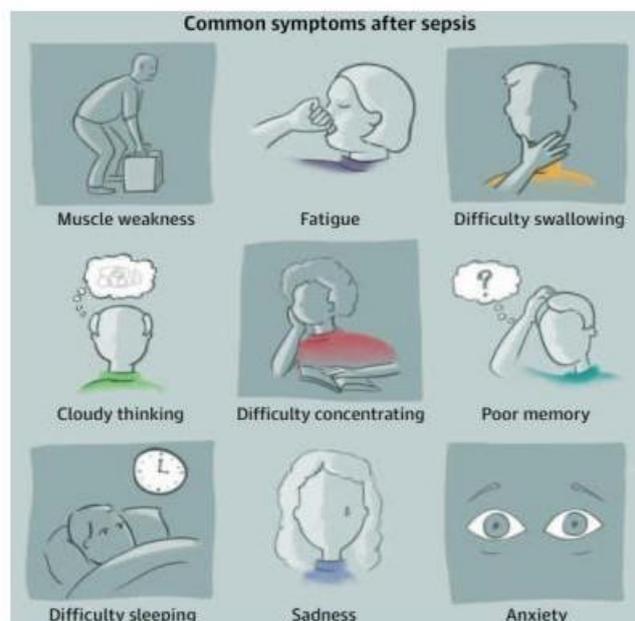
Parmi les patients en post-sepsis, il est noté une augmentation de plaintes fonctionnelles (Figure 4), plus de comorbidités, une perte d'autonomie et une augmentation du recours aux soins par rapport à la population générale (21).

Selon une étude nord-américaine en 2014, 50% des patients ont une récupération complète de leur épisode de sepsis, 16 % ont une perte d'autonomie importante et un tiers décèdent dans l'année, lié à une récurrence du sepsis ou lié aux comorbidités et/ou à l'âge (21).

Parmi les conséquences des séquelles post-sepsis, 35% des patients vont en maisons médicalisées, seulement 43 % d'entre eux reprennent une activité professionnelle dans l'année, et 33% des patients de retour au domicile récupèrent une autonomie complète à 6 mois.

L'étude met en évidence 40% de réadmission dans les 90 jours et 9 fois plus de risque de refaire un épisode de sepsis que dans une population similaire sans antécédent (21).

*Figure 4 : Exemples de symptômes du syndrome post-sepsis (21)*



La prise en charge du sepsis nécessite donc d'identifier la cause infectieuse suspectée par une investigation clinique et microbiologique minutieuse. Les pathologies infectieuses en cause sont variées. Cependant, l'étiologie bactérienne est la plus fréquente. La pneumonie représentant environ la moitié des cas, suivie des infections intra-abdominales et des infections des voies urinaires (22–24). Parmi les

prélèvements de microbiologie les plus fréquemment réalisés dans le cadre du sepsis, les hémocultures sont positives dans un quart et jusqu'à un tiers des cas, témoin d'une bactériémie (7,22,25).

## Bactériémie

### Généralités

Le sang est normalement stérile. La présence de bactéries dans le sang définit une bactériémie, et par extension, la présence de champignon dans le sang définit une fongémie.

Elles peuvent induire un sepsis ou un choc septique. Ces infections sévères sont en augmentation et la mortalité à 28 jours atteint 40 à 70% en cas de choc septique. Leur gravité clinique impose une prise en charge urgente des hémocultures, quelle que soit l'étape de l'examen (26).

Il existe trois types de bactériémie :

- Transitoire : décharge brève de bactéries dans le sang, sans manifestation clinique et spontanément résolutive
- Continue : décharge continue par exemple lors d'une endocardite
- Intermittente : décharge bactérienne répétée à la suite d'infections diverses

Une fois dans la circulation sanguine, la bactérie est susceptible de se propager et d'infecter d'autres sites du corps humain.

En pratique, la bactériémie se diagnostique par la réalisation d'hémocultures détectant la présence de bactéries dans le sang chez un patient présentant des signes systémiques d'infection et peut être secondaire à une source documentée ou primaire (27). La bactériémie est une cause fréquente et importante de décès avec une mortalité globale à 30 jours comprise entre 15 et 25 %, avec un pic jusqu'à 50 % entre 12 et 36 mois post-infection (28–31). L'obtention précoce de l'identification de l'agent

pathogène incriminé et sa sensibilité au traitement anti-infectieux pourraient permettre aux cliniciens d'ajuster plus tôt le traitement, ce qui conduirait à l'instauration plus rapide d'un traitement approprié et optimal, ainsi qu'à une désescalade médicamenteuse si nécessaire. Une antibiothérapie adaptée favorise la survie, et l'utilisation d'une antibiothérapie à spectre étroit permet de réduire la pression de sélection responsable de l'apparition de bactérie(s) résistante(s) aux antibiotiques (16,32).

La bactériémie acquise en unité de soins intensifs est définie comme une infection sanguine survenant chez les patients 72 heures après leur admission en USI (24,33,34).

Elles peuvent être classées en deux catégories : les bactériémies primaires, définies comme non liées à une infection d'un autre organe, et les bactériémies secondaires, où les micro-organismes proviennent d'un foyer infectieux, par exemple une pneumonie (Figure 5). En cas de bactériémie primaire, la porte d'entrée peut correspondre à des lésions cutanéomuqueuses, une translocation digestive depuis le tractus gastro-intestinal ou à l'introduction directe de matériel contaminé dans la circulation sanguine (35).

Les bactériémies d'origine communautaire chez les adultes immunocompétents impliquent généralement des bactéries sensibles aux antibiotiques, tandis que les bactériémies associées aux soins de santé sont plus souvent dues à des souches multirésistantes (Figure 5) (36).

La présence de micro-organisme(s) dans le compartiment sanguin représente 40 % des cas de sepsis ou de choc septique d'origine communautaire et nosocomiale et environ 20 % des cas acquis en unité de soins intensifs. Elle est associée à un mauvais pronostic, en particulier lorsque le traitement antibiotique adéquat et le contrôle de la source sont retardés (33,36–38).

Les principaux facteurs de risque de bactériémies acquises en unité de soins intensifs sont les scores de gravité (SOFA, qSOFA, MEWS etc) élevés à l'admission, un séjour prolongé, une immunosuppression, les maladies hépatiques chroniques, l'admission en chirurgie et la nécessité d'utiliser des dispositifs invasifs (34).

Le choix des antimicrobiens à utiliser pour traiter les infections sanguines chez les patients en soins critiques dépend de plusieurs facteurs : la nature empirique ou ciblée du traitement, le site d'origine présumé ou prouvé de l'infection, la présence suspectée ou prouvée d'une résistance aux antimicrobiens, la présence suspectée ou prouvée d'une fongémie (Figure 5) (39–42).

Une durée suffisante du traitement antimicrobien est nécessaire pour prévenir les échecs cliniques et les rechutes. Elle ne doit cependant pas être inutilement prolongée, car des traitements plus longs peuvent entraîner des effets indésirables comme une toxicité médicamenteuse ou l'émergence de résistances responsables d'une augmentation des coûts (36).

La durée du traitement doit être définie comme débutant le premier jour après l'administration d'un antibiotique approprié et la négativation des hémocultures. La décision d'ajuster ou non l'antibiothérapie doit être prise après 2-3 jours d'administration. Ce délai correspond en partie à la disponibilité des résultats des analyses microbiologiques. Pour définir l'éradication de la bactériémie, il faut au moins une série d'hémocultures négatives obtenues 2 à 4 jours après l'infection (43).

Le choix de l'antibiothérapie probabiliste initiale à large spectre dépend de plusieurs facteurs : les symptômes et les antécédents médicaux du patient, l'utilisation récente d'antibiotiques au cours des 3 ou 6 derniers mois, le portage connu ou la suspicion de portage de bactéries multirésistantes, et la prévalence locale des niveaux de résistance des bactéries (1,44,45). Elle reste inappropriée chez 20 à 40 % des patients (46,47). De plus, l'utilisation excessive d'une antibiothérapie à large spectre et le

traitement inutile des contaminants peuvent entraîner des effets indésirables liés au traitement, une augmentation du taux d'épisodes de diarrhée nosocomiale à *Clostridioides difficile* post-antibiotique ou des coûts hospitaliers inutiles, et participent à l'augmentation du niveau de résistance aux traitements (48,49).

La désescalade d'un large spectre vers un spectre étroit adapté permet de réduire la pression de sélection des antibiotiques sans impact négatif sur la mortalité. La durée du traitement est généralement de 5 à 8 jours, mais des durées plus longues peuvent être discutées en fonction de la maladie sous-jacente, de l'agent infectieux et du contrôle de la source de l'infection (36).

La désescalade thérapeutique est définie comme l'arrêt d'un antimicrobien dans le cas d'association empirique d'antibiotiques ou le remplacement d'un antimicrobien par un autre dans le but de réduire le spectre antimicrobien en conservant l'efficacité thérapeutique, dans les trois premiers jours du traitement (50–52).

Cette stratégie a pour but de contenir l'émergence ultérieure de la multirésistance (53,54)

## **Epidémiologie microbiologique des bactériémies**

Les estimations de l'incidence des bactériémies varient de 166 à 204 épisodes pour 100 000 personnes-années en Amérique du Nord et en Europe (55). Les bactériémies sont plus fréquentes en Afrique subsaharienne, avec une incidence signalée de 574 épisodes pour 100 000 personnes-années (56), le risque étant plus élevé chez les personnes immunodéprimées (57).

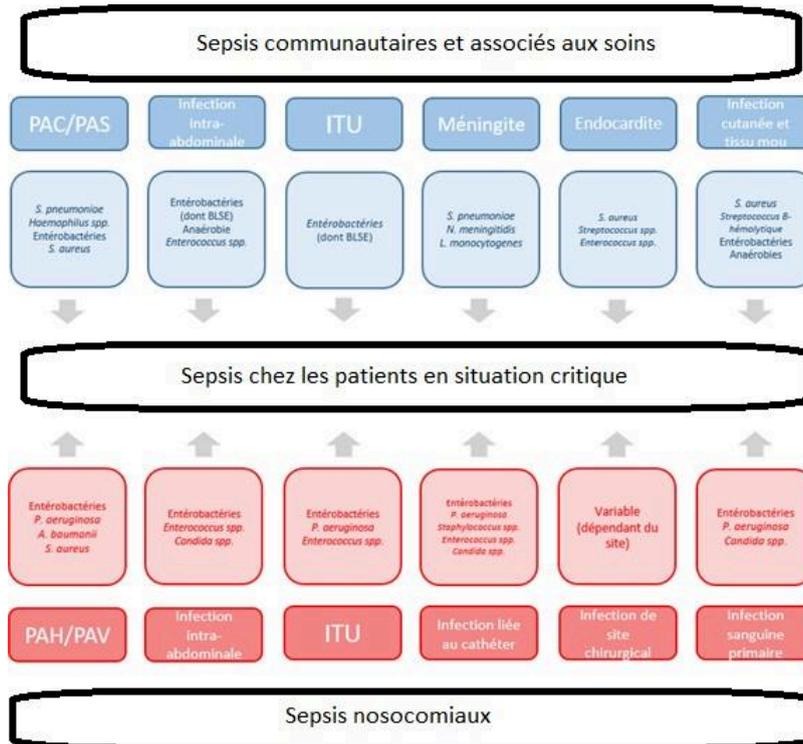
*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pneumoniae* représentent plus de 70 % des infections sanguines communautaires, bien que la distribution des agents pathogènes varie considérablement en fonction des foyers d'infection et des caractéristiques des patients (58,59).

*Pseudomonas aeruginosa* provoque jusqu'à 5 % des infections sanguines d'origine communautaire, essentiellement chez les patients immunodéprimés, avec une exposition récente aux soins de santé ou souffrant d'infection des voies respiratoires. Les souches causales restent généralement sensibles à la première ligne d'antibiotique (60).

Aujourd'hui, la prévalence des entérobactéries productrices de BLSE dépasse généralement 5 % dans les infections sanguines communautaires à *E. coli* et *Klebsiella pneumoniae*. Elles sont majoritairement secondaires à une infection du tractus urinaire ou intra-abdominale et peut atteindre 20 % dans certaines zones géographiques. Ce chiffre équivaut à la proportion rapportée dans les infections sanguines acquises à l'hôpital (61,62).

Les infections nosocomiales chez les patients gravement malades sont importées et acquises dans l'unité de soins intensifs dans respectivement environ 25 % et 75 % des cas (37,59). Les bactériémies acquises en unité de soins intensifs surviennent dans 5 à 7 % des admissions, ce qui correspond à une moyenne de 6 à 10 épisodes pour 1000 patients-jours (33,34,38,63–65).

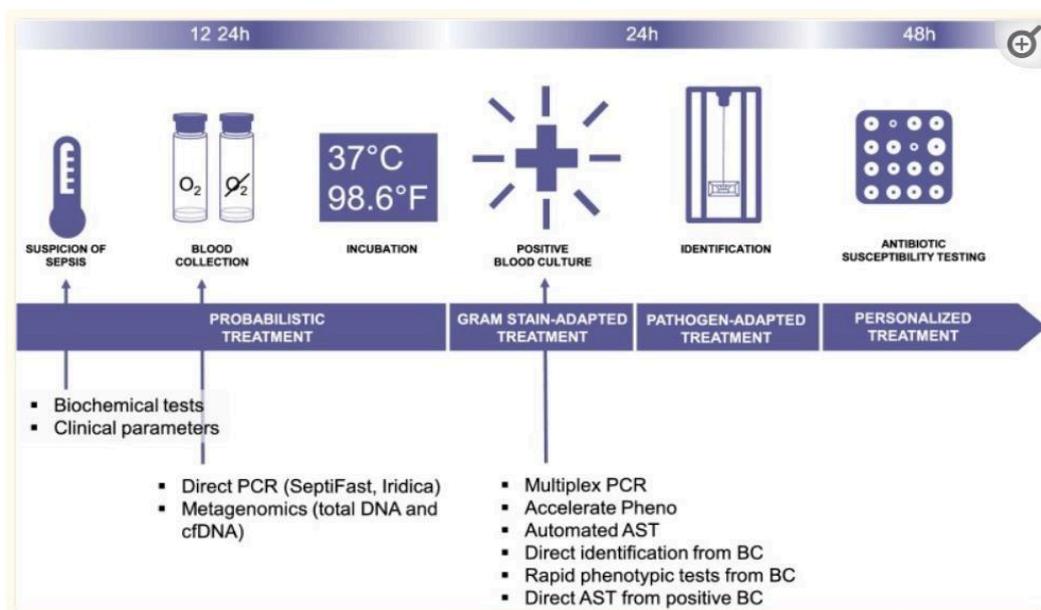
Figure 5 : Bactériologie du sepsis selon les sites et l'origine du patient (36)



## Stratégie diagnostique des épisodes bactériémiques

Les méthodes diagnostiques basées sur la culture restent le gold standard pour identifier les micro-organismes responsables du sepsis.

Figure 6 : Organisation du diagnostic microbiologique en cas de suspicion de sepsis (36)



## Hémocultures

### Généralités

Toute fièvre d'origine indéterminée doit faire pratiquer des hémocultures pour rechercher une bactériémie sous-jacente. Elle permet d'affirmer la présence de bactéries dans le sang, de préciser l'étiologie d'une endocardite infectieuse, d'orienter la recherche du foyer infectieux et donc d'apporter une aide à la prise en charge thérapeutique du patient (26).

Le rythme imposé par les exigences de temps de croissance de ces dernières est difficilement compatible avec la " nécessité de rapidité " dans le contexte du sepsis (36).

L'un des rôles du laboratoire de microbiologie est la détection et la caractérisation des bactéries responsables des infections sanguines. Les considérations pré-analytiques ont un impact considérable sur les résultats des hémocultures. (66).

### Mode de prélèvement

Il est recommandé que les hémocultures soient obtenues avant d'initier les antibiotiques (67,68).

Les hémocultures positives ne sont pas toujours synonymes de bactériémie symptomatique et peuvent refléter une contamination lors du prélèvement.

Pour cette raison, les conditions de prélèvement des hémocultures font l'objet d'une procédure stricte. La ponction veineuse est la seule méthode retenue. Le prélèvement par le biais d'un dispositif intraveineux est déconseillé sauf s'il est suspecté comme porte d'entrée de la bactériémie. (66,69–71) Les règles d'asepsie requièrent une chambre fermée, une hygiène des mains selon les recommandations de l'équipe d'hygiène hospitalière, le port de gants stériles, une désinfection de l'opercule de tous les flacons et du site de prélèvement. La veine ne doit pas être palpée à nouveau une

fois la procédure de désinfection réalisée. Les antiseptiques à base d'alcool sont préconisés en raison d'une efficacité supérieure aux autres types d'antiseptiques. Le volume de chaque flacon doit être contrôlé pendant la procédure. Enfin chaque flacon doit être identifié correctement avant d'être envoyé au laboratoire.

### Quantité de prélèvement

La quantité de sang prélevé est un paramètre essentiel pour une bonne sensibilité de l'examen. Il existe une relation directe entre le volume total de sang cultivé et le rendement de la technique. Notre étude concerne une population adulte, les données de ce paragraphe ne concernent pas la population pédiatrique et ses spécificités.

Toutes les hémocultures nécessaires peuvent être prélevées ensemble à la même occasion, c'est le prélèvement unique.

### Stratégie de prélèvement

Un prélèvement d'au moins deux séries d'hémocultures aérobies et anaérobies (8-10 ml par flacon) est recommandé après une désinfection rigoureuse de la peau. (72) Il est recommandé d'effectuer au moins une série d'hémocultures par ponction veineuse et d'utiliser une seule aiguille pour la prise de sang et l'inoculation (1,2). Ce principe optimise la spécificité de l'hémoculture en réduisant la probabilité de contaminer le prélèvement, et garantit une sensibilité maximale d'emblée (26). En effet, des études contemporaines examinant plusieurs hémocultures de 10 ml prélevées sur une période de 24 heures ont indiqué que parmi les patients atteints de bactériémie, environ 70 % auront des cultures positives après le premier prélèvement, 85 % après le deuxième, 97 % après le troisième et >99 % après le quatrième (73,74). D'autres études ne démontrent pas d'amélioration du rendement des hémocultures par prélèvement séquentiel (75,76)

### Répétition du prélèvement d'hémocultures

Il n'est pas justifié de prélever à nouveau un patient ayant bénéficié d'une procédure diagnostique optimale, suivant les préconisations ci-dessus tant que la culture des hémocultures n'est pas terminée. De même, si l'état du patient est stable voire amélioré et que les hémocultures sont négatives, il n'est pas justifié de prélever de nouvelles hémocultures en l'absence d'argument en faveur d'une infection non contrôlée.

En cas d'hémocultures positives, la répétition de prélèvement d'hémocultures pour s'assurer du contrôle de l'infection peut être recommandé en cas de bactériémie à *Staphylococcus aureus* ou de fongémie à *Candida spp.* ainsi qu'en cas d'endocardite infectieuse, à 2 à 4 jours après initiation du traitement. Si ces hémocultures restent positives, l'examen est à répéter jusqu'à obtenir des hémocultures négatives.

### Flacons d'hémocultures

La plupart des milieux sont similaires : un bouillon de trypticase de soja avec du polyanethol sulfonate de sodium (SPS) comme anticoagulant. Cet anticoagulant favoriserait la croissance de la plupart des bactéries par inhibition d'acteurs de la bactéricidie présents dans le sang tels que le complément, les lysozymes, la phagocytose mais aussi certains antibiotiques. Cependant le SPS pourrait avoir un effet inhibiteur sur certaines souches bactériennes (26). L'espace supérieur des flacons est constitué de CO<sub>2</sub> et de N<sub>2</sub> pour les flacons anaérobies et d'air ambiant complété par du CO<sub>2</sub> pour les flacons aérobies. Pour optimiser les atmosphères de culture, le flacon aérobie est prélevé avant le flacon anaérobie afin de purger le système de ponction au préalable. Les flacons possèdent des billes de résine pour neutraliser certains antibiotiques utilisés de manière empirique tels que la pipéracilline-tazobactam, la vancomycine et certaines céphalosporines, mais leur capacité à

neutraliser d'autres antibiotiques, par exemple les carbapénèmes ou les fluoroquinolones, est faible ou nulle. Elles améliorent donc le rendement des hémocultures chez les patients initialement sous antibiothérapie avant le prélèvement (77–79). Le ratio entre le sang inoculé et le bouillon de culture est compris entre 1/5 et 1/10. Ce ratio permettrait de diluer les substances inhibitrices du sang. Un ratio plus important n'est pas préjudiciable à la croissance des bactéries. Seule la quantité initiale de bactéries inoculées est plus faible, allongeant le délai de détection de croissance (courbe exponentielle) (26).

Il reste prudent de prélever le sang avant administration ou ré-administration d'antibiotique (26).

Des flacons plus spécifiques ont été développés pour favoriser la croissance d'agents infectieux tels que les champignons ou les mycobactéries. Ces flacons se distinguent notamment par la présence d'antibiotiques permettant d'inhiber la croissance des autres micro-organismes et favoriser leur croissance avec des milieux spécifiques (26).

### Transport des flacons

Les flacons d'hémocultures doivent être impérativement acheminés au laboratoire le plus rapidement possible après le prélèvement pour débiter l'incubation le plus tôt possible et ainsi obtenir un résultat aussi précoce que la croissance bactérienne le permet. Une pré-incubation des flacons à 35°C avant introduction dans les automates d'hémocultures est préjudiciable au résultat en raison d'un risque de faux négatif (16 à 26% des hémocultures positives si le délai est supérieur à 12h) par absence de détection de croissance par l'automate (26).

## Phase analytique des hémocultures

### Conditions de culture

#### *Atmosphères*

Les hémocultures sont classiquement prélevées par paire aérobie – anaérobie. L'anaérobiose facilite la croissance de certaines bactéries anaérobies préférentielles (comme les streptocoques) ce qui participe à l'optimisation de la sensibilité de l'hémoculture. En cas de décision d'abandon de l'emploi des flacons anaérobies, il est recommandé d'ajouter un flacon aérobie pour que le volume de sang prélevé reste optimal (26).

#### *Température*

L'incubation des flacons d'hémocultures se fait à 35°C quel que soit l'automate utilisé. Une température plus élevée (37°C) augmente le risque de mortalité bactérienne surtout en tenant compte de l'incertitude métrologique de l'automate (26).

#### *Durée d'incubation*

Les flacons sont incubés pendant 5 jours (120h) dans les automates, cette durée est allongée à 7 jours en cas d'incubation sans automate (les méthodes manuelles ne sont plus recommandées). Cette durée est optimisée y compris pour les bactéries à croissance lente (HACCEK, *Brucella spp.*, etc.). Une incubation plus prolongée favorise la détection de contaminants sans augmenter la sensibilité de détection des pathogènes. En cas de suspicion de fongémie (*Candida spp.*, *Cryptococcus spp.*), l'incubation peut être allongée à 14 jours. D'autres techniques diagnostiques peuvent être mises en place pour détecter ces pathogènes fastidieux (26).

#### *Détection de la croissance bactérienne automatisée*

Les systèmes automatisés améliorent significativement la sensibilité et la rapidité de

détection des micro-organismes grâce à une agitation permanente des flacons, une température d'incubation stable et une détection en continu de la croissance. Cette détection s'effectue soit par mesure indirecte du CO<sub>2</sub> produit lors de la croissance bactérienne grâce à une lecture d'un indicateur coloré sensible aux variations de pH ; soit par mesure directe de la variation de pression de l'atmosphère au sein des flacons (Figure 6) (26).

## **Traitement des flacons positifs**

### *Examen microscopique et subcultures*

Tout flacon détecté positif par l'automate doit faire l'objet dès que possible d'un examen microscopique direct et d'une subculture quel que soit le résultat de l'examen direct (26).

Les subcultures sont réalisées sous un poste de sécurité microbiologique de type NSB-2. Elles sont ensuite incubées à 35°C en atmosphère aérobie ou anaérobie, et CO<sub>2</sub> avec des milieux supplémentés en sang et adaptés à la morphologie de la bactérie et au contexte clinique. En cas d'examen direct en faveur d'une levure, une gélose avec milieu de Sabouraud chromogène est ensemencée et incubée à 35°C pendant 72h si besoin. Si l'examen direct est évocateur d'une moisissure, on privilégiera l'incubation d'une gélose additionnée de sang à 25°C pendant au moins 5 jours. En cas de suspicion d'histoplasmosse, la manipulation s'effectuera en laboratoire de sécurité microbiologique NSB-3 en ensemencant une gélose de milieu de Sabouraud en tube pendant 3 semaines si nécessaire (26).

## **Identification et évaluation de la sensibilité**

### *A partir des flacons positifs*

Différentes méthodes rapides peuvent contribuer à réduire significativement les délais

de production de résultats. L'impact sur la prise en charge des patients est encore peu documenté à ce jour. L'intégration de ces méthodes en routine doit tenir compte des besoins cliniques, de l'épidémiologie locale, des moyens humains, du temps de manipulation, des coûts et de l'organisation transversale des structures notamment de la disponibilité des résultats après réalisation (Figure 6) (26).

L'identification rapide des bactéries est possible par plusieurs techniques directement à partir d'hémocultures positives. Elle permettrait une première adaptation rapide du traitement empirique si celui-ci est inapproprié (80–83).

### *PCR multiplexe d'identification bactérienne*

Plusieurs tests moléculaires ont été développés pour détecter et identifier des agents pathogènes ainsi que des gènes de résistance aux antimicrobiens pour certaines bactéries directement à partir des hémocultures positives. Des études ont documenté l'utilisation des panels Blood Culture Identification (BCID) BioFire FilmArray (bioMérieux, Marcy l'Étoile, France), ainsi que les panels BCID ePlex® (Genmark Dx®, Carlsbad, USA). Ces tests ont un temps de manipulation réduit (<10min) et un délai d'exécution inférieur à 2h. Les différents panels ont été comparés à d'autres techniques d'identifications telles que l'identification par MALDI-TOF (Matrix Assisted Laser Desorption Ionization – Time of Flight) directement sur culot et/ou subculture. La concordance est très souvent supérieure à 90%. Ces panels ont un avantage relaté concernant les hémocultures polymicrobiennes par rapport aux autres techniques d'identification rapide. Des cas de résultats faussement positifs sont rapportés. Les inconvénients principaux sont le coût élevé par test ainsi que la limitation aux cibles recherchées. Ces panels sont donc à associer obligatoirement à la culture et à la réalisation d'antibiogrammes selon des algorithmes à définir selon les besoins(84–92) (Annexe 1).

### *PCR ciblées sur flacon positif*

Il est possible de détecter certaines cibles par des PCR plus spécifiques. L'exemple le plus connu est le kit Xpress MRSA BC (Cepheid, Solna, Suède). Ce kit possède une sensibilité et une spécificité de détection de *Staphylococcus aureus* de 100% et 98.6% respectivement. De même, la détection de résistance à la méticilline de *S. aureus* est performante avec une sensibilité de 98.3% et une spécificité de 99.4% (93).

### *Identification par MALDI-TOF directement sur flacon positif, exemple du MBT Sepsityper®*

Le kit Sepsityper® (Bruker Daltonics, Bremen, Allemagne) permet l'identification directement à partir d'un culot bactérien obtenu par une succession d'étapes de centrifugation permettant la purification du culot. L'identification est réalisée par spectrométrie de masse MALDI-TOF en utilisant le logiciel comportant un module spécifique permettant le traitement spécifique des données en tenant compte des pics parasites provenant des cellules sanguines (94).

De manière générale, le kit Sepsityper est plus performant sur les bactéries à Gram négatif que sur les bactéries à Gram positif. Dans le cas des bactéries à Gram négatif, les taux d'identification sont en général supérieurs à 90% et souvent supérieurs à 95%. La méthode prend environ 30 minutes, en fonction du nombre d'échantillons à traiter. L'avantage pour l'utilisateur est une identification plus rapide des micro-organismes par rapport à l'identification sur subculture des hémocultures positives. L'utilisation du kit permet de réduire le délai global d'obtention des résultats de 8 à plus de 48 heures selon les études (95). Le délai d'obtention de l'identification directe en spectrométrie de masse est similaire à celui des panels BCID (91).

### *Préparation automatisée de culot bactérien à partir du bouillon d'hémoculture positive*

Le système FAST™ de Qvella™ qui concentre la masse bactérienne des flacons

d'hémocultures positives avec la cartouche FAST-PBC Prep™ produisant ainsi une colonie liquide™, utilisable immédiatement (96). Le FAST-System™ peut accélérer l'identification et l'antibiogramme de 24 à 48 heures, avec des impacts positifs potentiels sur le délai de mise en place d'un traitement efficace contre la bactériémie (97). Il s'agit d'une version automatisée de préparation de culot bactérien directement à partir des flacons. La durée du programme de purification est de 30 min. L'automate peut traiter deux échantillons à la fois. Il existe également la cartouche FAST-ID™ BSI en cours de développement qui permettrait une identification bactérienne directement à partir d'un échantillon de sang sans étape d'incubation préalable (Annexe 2).

### *Accelerate Pheno®*

Le système Accelerate Pheno® System (APS) est utilisé pour l'identification rapide des agents pathogènes et l'antibiogramme des hémocultures positives en utilisant la technologie d'hybridation in situ par fluorescence (FISH). Il identifie les agents pathogènes des flacons d'hémocultures positives en moins de 2 h (98). Il permet d'identifier 16 organismes : 6 bactéries à Gram positif, 8 bactéries à Gram négatif ainsi que 2 espèces de *Candida* directement à partir d'hémocultures positives (Annexe 3). Cependant, dans un certain nombre de cas, le système Accelerate Pheno® doit recourir à d'autres méthodes d'identification ou d'antibiogramme. (99).

Les résultats du phénotype de résistance sont disponibles après 4 à 5 heures supplémentaires (98).

### *Méthode de détermination rapide de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques directement à partir des flacons d'hémoculture positifs*

Différentes méthodes ont été évaluées afin de déterminer la sensibilité aux antibiotiques le plus rapidement possible et de façon protocolisée. Le CA-SFM

notamment propose une procédure de rendu rapide d'antibiogramme en milieu gélosé directement à partir du bouillon d'hémoculture avec des lectures à 4, 6 et 8h (CA-SFM en cours). De nombreuses publications ont également évalué les performances de multiples automates d'antibiogramme en milieu liquide directement à partir du bouillon d'hémoculture positive avec des performances variables selon les bactéries et les automates (100–103).

### *Après subculture*

L'identification du genre et de l'espèce sera réalisée sur tout isolat obtenu en subculture. La technique la plus utilisée est l'identification par spectrométrie de masse MALDI-TOF en raison de la rapidité d'obtention du résultat (quelques minutes) en comparaison avec les méthodes d'identifications biochimiques historiques. L'identification peut être effectuée après une courte période d'incubation des subcultures pour certains micro-organismes (environ 4-5h) (26) (Figure 6).

### *Tests de détection rapide de mécanismes de résistance sur subculture*

Afin de détecter au plus vite des mécanismes de résistance impactant les thérapeutiques probabilistes en limitant les coûts surajoutés dans la prise en charge des prélèvements, des études se sont intéressées à l'emploi de tests chromogéniques directement sur les cultures précoces. L'équipe du centre national de référence des staphylocoques a évalué la détection de résistance à la méticilline de *S. aureus* par le test Clearview™ PBP2a SA (Abbott Rapid Diagnostic, USA). Ce kit possède une sensibilité et une spécificité de 100% en culture conventionnelle, quel que soit le milieu utilisé (104). Les performances semblent affectées en cas de subculture courte (3h) avec une sensibilité de 85% mais une spécificité de 100% (105). L'équipe du CNR a également testé ce même kit directement sur le bouillon d'hémoculture avec une sensibilité et une spécificité de 100% pour des flacons d'hémoculture sans charbon.

L'emploi de flacons d'hémocultures contenant du charbon pose cependant un problème d'aspect de faux positif (106).

Des kits chromogéniques permettant la détection rapide de résistance aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération ont également été étudiés. L'équipe de *Durand et al.* a comparé deux kits sur culture précoce (1 heure) présentant un défaut de sensibilité globale (52.2% pour le kit  $\beta$ Lacta™ test de Bio-Rad et 45.7% pour le kit BL Red de Coris BioConcept, Belgique) mais avec une spécificité de 100% chacun. La détection semble meilleure pour les bêtalactamases de classe A d'Amblar avec une supériorité du kit  $\beta$ Lacta™ test, et des échecs de détection de résistance pour les céphalosporinases et les métallo-bêtalactamases (107). L'équipe de *Millière et al.* a étudié les performances du kit BL Red directement sur bouillon d'hémoculture positive à bacilles Gram négatif qui présente une sensibilité de 97.3% et une spécificité de 90.5% (108). Un récapitulatif des principaux avantages et inconvénients des différentes méthodes est disponible en annexe 4.

# Rationnel de l'étude

L'une des priorités du flux de travail des laboratoires de microbiologie est le diagnostic rapide des bactériémies dans le cadre du sepsis.

En effet, la bactériémie est une maladie grave associée à une morbi-mortalité élevée. Par conséquent, l'administration précoce d'une antibiothérapie efficace est importante pour améliorer l'évolution clinique du patient (13). L'efficacité du traitement empirique est considérablement réduite par l'augmentation mondiale du pourcentage de bactéries multirésistantes responsables d'infection. Par conséquent, l'identification rapide des bactéries responsables de l'infection et l'obtention d'un antibiogramme dans le délai le plus bref sont d'une importance majeure pour un traitement approprié et une gestion optimale des patients. Afin d'accélérer le traitement des hémocultures positives, de nouvelles technologies et de nouveaux protocoles ont été introduits dans les flux de travail des laboratoires de microbiologie. Actuellement, le développement de techniques à la fois sensible et spécifique permet d'obtenir des résultats dans un délai plus court.

Le diagnostic rapide des hémocultures peut fournir l'identification et l'antibiogramme de la bactérie en quelques heures après qu'une hémoculture se soit révélée positive, contrairement aux 48 à 96 heures nécessaires pour une prise en charge conventionnelle. Ces informations devraient permettre d'instaurer rapidement une antibiothérapie optimale. Cependant, beaucoup de méthodes de test rapide sont coûteuses.

Les techniques moléculaires sont rapides et sensibles, mais elles coûtent cher à mettre en œuvre. Le flux de travail des hémocultures positives au laboratoire de microbiologie du centre hospitalier de Valenciennes est simple à mettre en œuvre. Il est accessible à de nombreux laboratoires de microbiologie s'ils disposent d'un spectromètre de

masse MALDI-TOF pour identifier les bactéries.

L'objectif principal de cette étude vise à évaluer l'impact de la mise en place systématique d'un flux de travail, intégrant deux rendus d'identification et d'antibiogramme par jour, sur les délais de rendu des résultats des hémocultures positives chez les patients en soins critiques entre la période 2016-2018 et la période 2019-2021. Secondairement à l'échelle de notre étude, nous étudions l'impact du rendu biquotidien des résultats d'hémocultures positives sur la prise en charge infectieuse des patients hospitalisés en soins critiques, en comparant notamment les délais de modifications de l'antibiothérapie, la durée d'hospitalisation en soins critiques et la durée de l'antibiothérapie à large spectre.

# Matériels et méthodes

## Définitions

Une hémoculture positive a été définie comme la détection d'un agent pathogène dans les 5 jours suivant le début de l'incubation. Les staphylocoques à coagulase négative, les corynébactéries et les streptocoques alpha-hémolytiques retrouvés dans un seul des flacons prélevés ont été considérés comme une contamination. Les hémocultures plurimicrobiennes ont été définies comme la présence d'au moins deux micro-organismes, à l'examen direct ou en culture.

L'antibiothérapie à large spectre a été définie dans notre étude par l'administration d'un antibiotique de classe 3 ou une association d'antibiotiques comprenant une molécule de classe 2 et/ou 3 selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS, Annexe 5). L'escalade thérapeutique ou incrémentation a été définie comme le changement de l'administration d'un antibiotique de classe inférieure vers une classe supérieure selon la catégorisation OMS ou l'adjonction d'une ou plusieurs molécules, quel que soit la classe OMS. La désescalade thérapeutique ou décrémentation a été définie comme le changement de l'administration d'un antibiotique de classe supérieure vers une classe inférieure selon la catégorisation OMS ou l'arrêt d'une ou de plusieurs molécules selon le nombre d'antibiotiques initialement administrés, quel que soit la classe OMS (109,110).

## Patients et gestion des données cliniques et biologiques

Tous les patients âgés de plus de 18 ans hospitalisés dans les services de soins critiques (soins intensifs post-opératoire (SIPO), unité de soins continus (USC), réanimation neurochirurgicale et réanimation polyvalente) du centre hospitalier de Valenciennes pour lesquels au moins une hémoculture a été détectée positive durant

les mois d'octobre et de novembre des années 2016 à 2021 et présentant à l'examen direct des bacilles Gram négatif, des cocci Gram positif en amas ou en chaînette ont été inclus.

Les critères d'exclusion sont :

- Les patients ayant exclusivement des hémocultures stériles
- Les hémocultures positives à levures, bacilles Gram positif, bactéries anaérobies ou aérobies fastidieuses.

En cas de positivité de plusieurs flacons pour un même patient, les données du premier flacon sorti ont été prises en compte. Par défaut, c'est le flacon pour lequel l'antibiogramme a été réalisé.

Les données microbiologiques des flacons d'hémocultures positives ont été recueillies à partir du système informatisé du laboratoire (SIL).

La date et l'heure de positivité des flacons d'hémocultures ont été recueillies grâce au logiciel BD EpiCenter (Becton Dickinson, Sparks, MD, USA) pour les hémocultures prélevées avant décembre 2019. La date et l'heure des différentes étapes de rendu des examens des hémocultures ont été recueillies grâce au le logiciel DxLab® (Dedalus France, le Plessis-Robinson) jusque l'année 2019 et le logiciel GLIMS (CliniSys MIPS, Vincennes, France) à partir de mars 2020. Nous avons retenu la date et l'heure de l'appel de l'examen direct et la date et l'heure de validation biologique de l'identification et de l'antibiogramme.

Les données cliniques relatives aux patients ont été recueillies après consultation des dossiers médicaux informatisés sur le logiciel Millennium® (Cerner France, Puteaux) grâce aux observations médicales effectuées et aux lettres de sortie conformément à la méthodologie de recherche MR004 (Loi Jardé). Une pseudonymisation des données a été effectuée lors de la retranscription des données cliniques et biologiques pour l'analyse statistique qui a été sous-traitée.

Les données relatives aux traitements antibiotiques et à leur durée ont été obtenues après consultation des dossiers médicaux des patients. La date et heure de prescription informatique ont été prise en compte pour tous les patients.

Les données cliniques et démographiques des patients et les données des hémocultures ont été comparées entre ces deux périodes pour évaluer la similarité des deux populations étudiées.

## **Gestion des hémocultures au laboratoire**

Les hémocultures prélevées ont été incubées dans l'automate BD BACTEC™ FX200 (Becton Dickinson, Sparks, MD, USA) de 2016 à décembre 2019 avec des flacons BD BACTEC™ Plus Aerobic/F et BACTEC™ Plus Lytic/10 Anaerobic/F (Becton Dickinson, Sparks, MD, USA) et le BACT/ALERT® VIRTUO™ (bioMérieux, Marcy l'Étoile, France) avec des flacons BACT/ALERT® FA plus et BACT/ALERT® FN plus (bioMérieux, Marcy l'Étoile, France) à partir de décembre 2019 pour une durée standardisée de 5 jours à 35°C +/- 1°C.

Durant la période de 2016 à 2018, la gestion des hémocultures (Figure 7) commençait par un examen direct du bouillon par coloration de Gram entre 7h et 19h par le technicien au poste. Le résultat du Gram était communiqué par téléphone au service hébergeant le patient dès que possible entre 8h30 et 18h30 par le biologiste. En parallèle, le bouillon était ensemencé sur gélose au sang et sur gélose bromocrésol pourpre (BCP ; Thermo Fisher Scientific Oxoid, Besingstoke, Royaume-Uni) ainsi que milieu de Kligler-Hajna (Thermo Fisher Scientific Oxoid, Besingstoke, Royaume-Uni) pour les bacilles Gram négatif. L'antibiogramme en diffusion sur gélose Mueller-Hinton (MH ; Bio-Rad, Marnes-la-Coquette, France) plus ou moins additionné de sang de cheval (MH-F ; Bio-Rad, Marnes-la-Coquette, France) était réalisé directement à partir du bouillon d'hémocultures suivant les recommandations du comité de

l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM) en vigueur.

L'identification bactérienne a été réalisée par MALDI-TOF (microflex®, Bruker Daltonics Inc., Brême, Allemagne) aux alentours de 10h chaque jour. En cas d'inadéquation entre l'identification et l'antibiothérapie, le résultat était transmis par téléphone avec prestation de conseil. Sinon, le résultat d'identification était transmis informatiquement dans le dossier médical du patient après validation biologique dans le SIL.

Les antibiogrammes étaient lus, interprétés et validés par le biologiste chaque matin, avec un temps d'incubation des antibiogrammes d'au moins 12h sauf en cas de préconisation autre du CA-SFM. Les résultats de l'identification et de l'antibiogramme étaient également transmis par téléphone en cas d'inadéquation thérapeutique et par voie informatisée après validation biologique.

Durant la période de 2019 à 2021, la gestion des hémocultures (Figure 7) différait en quatre points.

D'abord, l'ensemencement du bouillon s'effectuait sur une gélose chromogène CHROMID® CPS® Elite (bioMérieux, Marcy l'Étoile, France) et une gélose au sang quel que soit le résultat du Gram.

Ensuite, l'identification bactérienne par MALDI-TOF (microflex®, Bruker Daltonics Inc., Brême, Allemagne ainsi que MALDI Biotyper®, sirius en 2021) était réalisée par le technicien deux fois par jour, aux alentours de 10h et 15h.

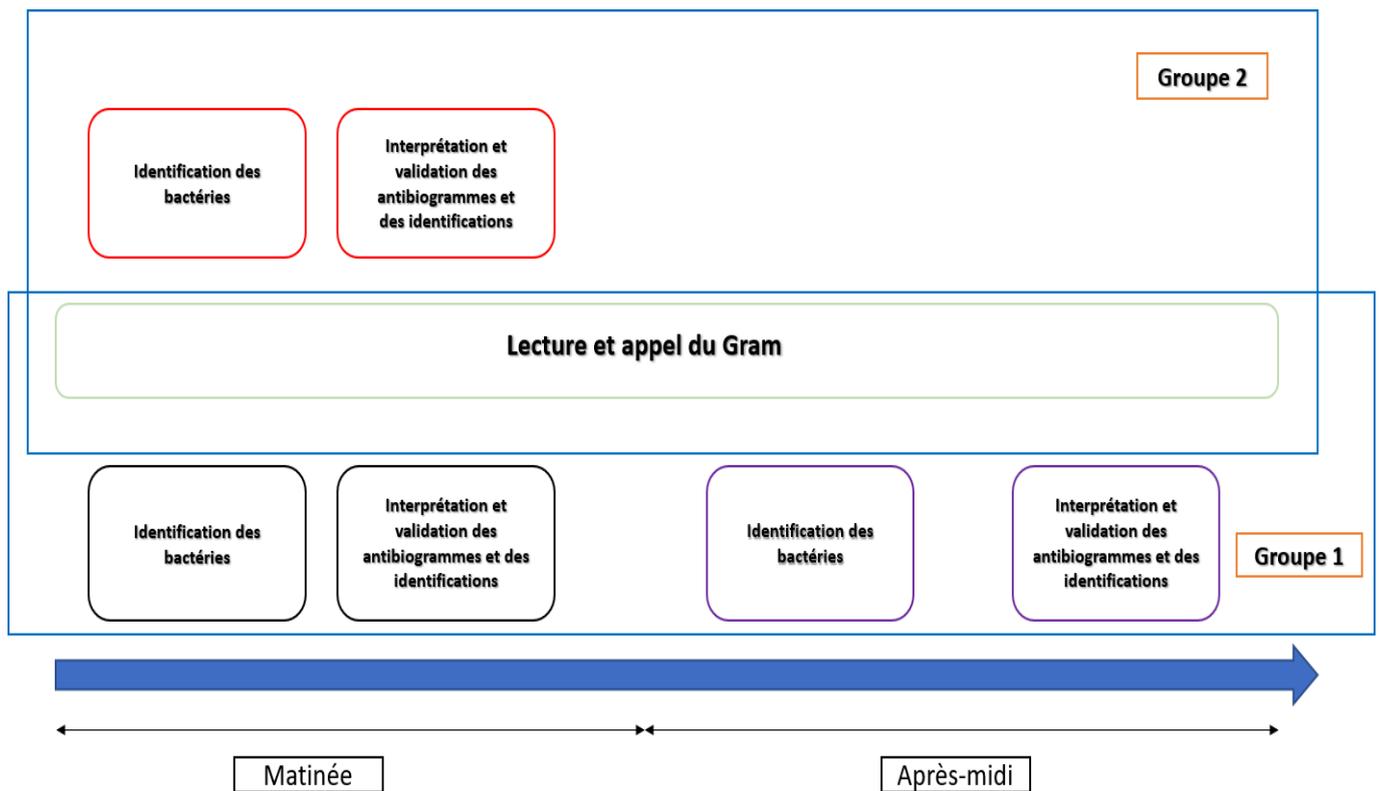
Les antibiogrammes étaient lus, interprétés et validés par le biologiste également deux fois par jour aux mêmes horaires.

Enfin, en 2021 un changement de système informatisé de laboratoire a permis de simplifier le rendu des résultats par saisie informatique directe de chaque dossier.

Quelle que soit la période, en cas d'identification de *Staphylococcus aureus*, une recherche de résistance à la méticilline par le kit Clearview™ PBP2a SA (Abbott Rapid

Diagnostic, USA) sur culture précoce est réalisée (Annexe 6). En cas de coloration de Gram en faveur d'un staphylocoque, à la demande du service ou du biologiste, une identification moléculaire de *S. aureus* et la recherche de résistance à la méticilline peut être effectuée avec le kit Xpert® MRSA/SA BC (Cepheid®, Solna, Suède).

**Figure 7 : Flux de travail du groupe 1 et du groupe 2 au laboratoire du Centre hospitalier de Valenciennes**



## Analyse statistique

Le nombre de sujets nécessaires permettant une comparaison valide de la population étudiée est de 62 sujets (flacons) dans chaque groupe.

Les variables qualitatives ont été exprimées en termes de fréquence et de pourcentage. Les variables quantitatives ont été exprimées en termes de moyenne et de déviation standard ou de médiane et d'intervalle interquartile.

La comparaison des délais de rendu du Gram, de l'identification et de l'antibiogramme entre les 2 périodes a été réalisée à l'aide d'un modèle linéaire mixte afin de tenir

compte de la corrélation entre les hémocultures d'un même patient. Le délai de rendu du Gram a été analysé après une transformation en log. La distribution des résidus du modèle a été vérifiée pour chacun des modèles. Les analyses ont été ajustées sur la variable « type de bactérie ». Celle-ci correspond aux bactéries qui poussent moins rapidement que d'autres types de bactéries notamment certains staphylocoques à coagulase négative (Annexe 7).

La technique d'ensemencement en 2021 pouvait être automatique ou manuelle, cette variable n'a pas pu être prise en compte comme facteur d'ajustement dans l'analyse principale. Cependant, les 3 délais ont été comparés entre la technique manuelle et automatique au sein de cette période par un modèle linéaire mixte.

Secondairement, les délais de modification par la réanimation à partir de l'incubation, puis à partir du rendu du laboratoire, ont été comparés entre les 2 périodes chez les patients ayant subi une modification d'antibiothérapie, par la même méthode que celle décrite pour l'analyse principale. Le taux de modification lié au Gram, à l'identification et à l'antibiogramme a été comparé entre les 2 périodes par un test du Chi-2. La durée d'antibiothérapie à large spectre depuis la première hémoculture positive, la durée d'hospitalisation en soins critiques totale et depuis la première hémoculture positive, ont été comparées entre les 2 périodes par le test du Log-Rank. Le taux de patients encore sous antibiothérapie à large spectre à 15 jours et le taux de patients encore en soins critiques à 30 jours ont été estimés par la méthode de Kaplan Meier. L'événement était défini par l'arrêt de l'antibiothérapie pour la première durée, et par la « sortie vivant de soins critiques » pour les deux suivantes. Pour chacune des trois durées, les décès ont été considérés comme censurés.

Les tests statistiques ont été calculés avec un risque  $\alpha$  bilatéral de 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute, Cary, NC, version

9.4) par l'équipe de l'Unité Statistique, Évaluation Économique, Data-management (SEED) de la Maison Régionale de la Recherche Clinique du CHU de Lille.

Le critère de jugement principal de l'étude est la réduction du délai de rendu de l'antibiogramme entre les deux périodes en lien avec une réorganisation de la gestion des hémocultures au laboratoire du CH de Valenciennes. Toutes les mesures de délai ont été réalisées à partir de la détection d'un flacon positif par l'incubateur.

Les critères de jugements secondaires sont la réduction du délai de rendu du Gram, la réduction du délai de rendu de l'identification, le nombre de modification effectuée par le service suite au rendu des résultats par le laboratoire, le nombre de désescalade thérapeutique effectuée, la durée de l'antibiothérapie large spectre à partir de la positivité du flacon d'hémoculture, le délai de modification de l'antibiothérapie par le service à partir de la positivité du flacon et à partir de la fin du rendu du résultat par le biologiste, la durée générale d'hospitalisation en soins critiques et la durée d'hospitalisation en soins critiques à partir de la positivité du flacon d'hémocultures.

# Résultats

## Epidémiologie descriptive de l'étude

### Caractéristique des populations

Nous avons étudié 91 patients pour les mois d'octobre et de novembre de 2019 à 2021 (Groupe 1) et 73 patients pour les mois d'octobre et de novembre 2016 à 2018 (Groupe 2), soit respectivement 105 et 79 flacons d'hémocultures après exclusions selon les critères précédemment décrits.

Des données manquantes sont présentes au sein des caractéristiques des patients. Cela concerne 4 patients dans le groupe 1 et un patient dans le groupe 2 à l'exclusion de l'âge et du sexe.

L'âge médian (écart interquartile) est de 65 ans (58 – 72) dans le premier groupe et de 63 ans (55 – 72) dans le deuxième groupe. Il n'y avait pas de différence significative de la répartition homme et femme entre les deux périodes, avec une prédominance masculine. On relève cependant des différences significatives entre les deux groupes. D'abord, la prévalence du diabète est plus fréquente en 2019-2021 qu'en 2016-2018, respectivement 46% contre 19.4% ( $p < 0.001$ ). Ensuite, les comorbidités respiratoires et l'exogénose chronique sont moins fréquentes en 2019-2021 qu'en 2016-2018 avec respectivement 6.9% contre 20.8% ( $p = 0.01$ ) et 12.6% contre 25% ( $p = 0.045$ ). L'admission pour défaillance respiratoire semblait plus importante dans le groupe 2019-2021 avec 41.7% des patients contre 27.8% des patients en 2016-2018. Ce résultat est à la limite de la significativité ( $p = 0.055$ ).

Le taux de décès à J7 et à J30 et la colonisation des patients par des bactéries multirésistantes n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes ( $p$ -values respectives de 0.33, 0.65, 0.15). Le taux de bactéries de culture plus lente est

supérieur à 50% dans les deux groupes sans différence significative ( $p=0.79$ ).

Il n'y avait pas de différence significative concernant les portes d'entrée infectieuses suspectées entre les deux périodes. La porte d'entrée infectieuse suspectée la plus représentée dans le groupe 2016-2018 était digestive alors que dans le groupe 2019-2021, la porte d'entrée respiratoire est la plus fréquente. Dans plus de 35% des cas dans les deux groupes, aucune porte d'entrée infectieuse n'était précisément établie au diagnostic. (Tableau 1)

**Tableau 1 : Description des caractéristiques de la population**

Caractéristiques de la population	Groupe 2019-2021	Groupe 2016-2018	P-value
<b>Sexe</b>			
Homme (%)	52 (57.1)	50 (68.5)	p = 0.14
Femme (%)	39 (42.9)	23 (31.5)	
Age (années), médiane (IQR)	65 (58-72)	63 (55-72)	
<b>Comorbidités</b>			
Diabète (%)	40 (46)	14 (19.4)	p < 0.001
Hypertension artérielle (%)	48 (55.2)	35 (48.6)	p = 0.41
Cardiaque (%)	33 (37.9)	27 (37.5)	p = 0.96
Respiratoire (%)	6 (6.9)	15 (20.8)	p = 0.01
Rénale (%)	12 (13.8)	10 (13.9)	p = 0.99
Hépatique (%)	7 (8)	5 (6.9)	p = 0.79
Exogénose chronique (%)	11 (12.6)	18 (25)	p = 0.045
Immunodépression (%)	2 (2.3)	5 (6.9)	P = 0.25
Cancer (%)	18 (20.7)	12 (16.7)	p = 0.52
<b>Motif d'admission initial</b>			
Respiratoire (%)	38 (41.7)	20 (27.8)	p = 0.055
Rénal (%)	10 (11.5)	12 (16.7)	p = 0.35
Circulatoire (%)	19 (21.8)	15 (20.8)	p = 0.88
Neurologique (%)	13 (14.9)	14 (19.4)	p = 0.45
Hépatique (%)	0	1 (1.4)	P = 0.45
Post-opératoire (%)	6 (6.9)	8 (11.1)	p = 0.35

<b>Polytraumatisé (%)</b>	1 (1.1)	2 (2.8)	P = 0.59
<b>Porte d'entrée infectieuse</b>			
<b>Non connue (%)</b>	42 (48.3)	27 (37.5)	p = 0.17
<b>Génito-urinaire (%)</b>	11 (12.6)	6 (8.3)	p = 0.38
<b>Digestive (%)</b>	16 (18.4)	11 (15.3)	p = 0.6
<b>Respiratoire (%)</b>	8 (9.3)	14 (19.4)	p = 0.06
<b>Voie veineuse centrale (%)</b>	4 (4.6)	5 (6.9)	p = 0.52
<b>Cutanéo-muqueuse (%)</b>	5 (5.7)	8 (11.1)	p = 0.22
<b>Os (%)</b>	1 (1.1)	1 (1.4)	
<b>Décès J7 (%)</b>	4 (4.6)	6 (8.3)	P = 0.33
<b>Décès J30 (%)</b>	18 (20.7)	17 (23.6)	P = 0.65
<b>Colonisation BMR (%)</b>	35 (40.2)	37 (51.4)	P = 0.15
<b>Bactéries de culture plus lente (%)</b>	49 (56.3)	39 (54.2)	P = 0.79

D'un point de vue thérapeutique, le traitement initial était inapproprié dans 17.4% des cas en 2019-2021 et 20.8% des cas en 2016-2018 (p=0.59). Il n'y avait significativement pas plus de modification de l'antibiothérapie après rendu des résultats par le laboratoire quel que soit l'étape, entre 2019-2021 et 2016-2018, respectivement 39.1% et 34.7% (p=0.57). Le rendu du Gram entraînait 13.8 % de changement en 2019-2021 et 11.1% en 2016-2018 (p=0.61). Le rendu de l'identification induisait une modification thérapeutique de 13.8 % en 2019-2021 et 11.1 % en 2016-2018 (p=0.61). Enfin, le rendu de l'antibiogramme amenait un changement thérapeutique dans 16.1% des cas en 2019-2021 et 15.3% en 2016-2018 (p=0.88). Une désescalade thérapeutique après rendu des résultats d'antibiogramme a eu lieu dans 18.4% et 13.9% des cas en 2019-2021 et 2016-2018 respectivement (p=0.44) (Tableau 2).

Tableau 2 : Description des caractéristiques liées au traitement

Caractéristiques liées au traitement	Groupe 2019-2021	Groupe 2016-2018	P - value
Traitement initial inapproprié (%)	15 (17.4)	15 (20.8)	P = 0.59
Désescalade thérapeutique (%)	16 (18.4)	10 (13.9)	P = 0.44
Modification de l'antibiothérapie (%)	34 (39.1)	25 (34.7)	P = 0.57
Modification liée au Gram (%)	12 (13.8)	8(11.1)	P = 0.61
Modification liée à l'identification (%)	12 (13.8)	8 (11.1)	P = 0.61
Modification liée à l'antibiogramme (%)	14 (16.1)	11 (15.3)	P = 0.88

## Epidémiologie microbiologique de l'étude

Concernant la prévalence globale des bactéries retrouvées dans cette étude (Tableau 3), 23.1 % étaient des entérobactéries, 6% des bacilles Gram négatifs non fermentants, 20.3 % des staphylocoques, 7.7% de cocci Gram positifs en chainettes et 6% de bacilles Gram positif, 30.2 % de flacons considérés comme contaminés et 7.7% flacons plurimicrobiens. En raison de l'exclusion des flacons considérés comme contaminés (absence d'antibiogramme) et de la gestion différente des hémocultures plurimicrobiennes, le détail des identifications n'est pas inclus dans les autres sous-groupes (staphylocoques, entérobactéries etc.)

Parmi les entérobactéries, nous retrouvons 50 % d'*Escherichia coli*, 26.2% de *Klesbiella spp.* et 11.9% d'*Enterobacter spp.* Au total, 21.4 % des entérobactéries produisait une bêtalactamase à spectre élargi. Parmi ces 9 entérobactéries multirésistantes, 8 étaient des *Klebsiella pneumoniae* et 1 était un *Escherichia coli*.

Parmi les staphylocoques, 62.2 % sont des *Staphylococcus aureus*, les 37.8% restant sont des staphylocoques à coagulase négative. Parmi les *S. aureus*, 30.4 % présentaient une résistance à la méticilline.

Parmi les cocci Gram positif en chainettes, nous avons identifié 71.4% d'entérocoques et 28.6% de streptocoques.

**Tableau 3 : Récapitulatif de l'épidémiologie bactériologique de cette étude**

<b>Germes</b>	<b>Episodes infectieux (n = 182)</b>
<b>Entérobactéries (%)</b>	42/182 (23.1)
<i>E. coli</i> (%)	21/42 (50)
<i>Klebsiella</i> (%)	11/42 (26.2)
<i>Enterobacter</i> (%)	5/42 (11.9)
<b>Coccis gram + en amas (%)</b>	37/182 (20.3)
SCN (%)	14/37 (37.8)
<i>S. aureus</i> (%)	23/37 (62.2)
<b>Coccis gram + en chainettes (%)</b>	14/182 (7.7)
Enterocoque (%)	10/14 (71.4)
Streptocoque (%)	4/14 (28.6)
<b>Bactéries non fermentantes (%)</b>	11/182 (6)
Contaminants (%)	55/182 (30.2)
Plurimicrobiens (%)	14/182 (7.7)
Bacille gram positif (%)	3/182 (1.7)
Levures (%)	6/182 (3.3)
<b>BMR parmi les enterobacteries</b>	9/42 (21.4)
<b>SARM parmi les <i>S. aureus</i></b>	7/23 (30.4)

*Enterocoque*, *P. aeruginosa* et les bactéries porteuses de résistance acquises (*S. aureus* résistant à la méthicilline, entérobactéries avec une céphalosporinase hyperproduite et les Enterobacteries BLSE) représentaient plus de 75 % des situations où le traitement initial était inapproprié (Tableau 4).

**Tableau 4 : Principaux germes associés à un traitement initial inapproprié**

<b>Germes</b>	<b>Traitement initial inapproprié</b>
<b>Enterocoque</b>	7 (23.3)
<b><i>S. aureus</i></b>	6 (20)
<b>SARM</b>	6 (20)
<b>SASM</b>	0
<b>SCN méti-R</b>	5 (16.7)
<b><i>P. aeruginosa</i></b>	4 (13.3)
<b>Enterobacterales</b>	6 (20)
<b>CASEHP</b>	2 (6.7)
<b>BLSE</b>	4 (13.3)
<b>SNH</b>	1 (3.3)
<b>Levure</b>	1 (3.3)

Concernant les antibiotiques probabilistes utilisés, l'association pipéracilline-tazobactam et le céfépime étaient utilisés dans 41.8 % des épisodes et les autres bêtalactamines à spectre plus étroit dans plus de 50 % des épisodes. Les carbapénèmes étaient utilisés dans 24.2 % des cas. Les imidazolés étaient utilisés dans 29.1% des épisodes, en association avec le céfépime ou des bêtalactamines sans activité anti-anaérobie. Les anti-cocci Gram positifs principalement utilisés sont les glycopeptides ou la daptomycine (24.7% ensemble) puis le linézolide (9.3%). (Tableau 5, Annexe 8)

**Tableau 5 : Récapitulatif des antibiotiques les plus fréquemment utilisés chez les deux groupes**

<b>Antibiotiques</b>	<b>Fréquence utilisation</b>
<b>Céfépime/Tazocilline (%)</b>	76 (41.8)
<b>Autres bêtalactamines (%)</b>	93 (51.1)
<b>Carbapénèmes (%)</b>	44 (24.2)
<b>Glycopeptides/Daptomycine (%)</b>	45 (24.7)
<b>Linézolide (%)</b>	17 (9.3)
<b>Quinolones (%)</b>	13 (7.1)
<b>Imidazolés (%)</b>	53 (29.1)

## **Amélioration des délais de rendu des étapes de prise en charge des hémocultures**

Les délais de rendu de l'identification et de l'antibiogramme des hémocultures positives (n = 184) entre les deux groupes (Tableau 6) ont été comparés et ajustés selon les types de bactéries, en distinguant les staphylocoques à coagulase négative des autres en raison des potentiels retards liés aux difficultés d'interprétation entre infection et contamination pour ce groupe de bactéries.

Concernant le critère de jugement principal, le délai moyen de rendu de l'antibiogramme dans le groupe 1 est de 28.56h (1.19j) et dans le groupe 2 de 32.29h (1.35j) (p = 0.038) soit un gain estimé significatif de 3h43 (3.72h) (Figure 8).

Le délai moyen de rendu du Gram dans le groupe 1 est de 5.54h (0.2307j) et dans le groupe 2 de 7.2h (0.3 j) (p = 0.078) (Tableau 6, Figure 9). Le délai moyen de rendu de l'identification dans le groupe 1 est de 17.2h (0.72j) et dans le groupe 2 de 30h (1.2504j) (p < 0.001) ce qui correspond à un gain de 12h36 (12.6h) (Tableau 6, Figure 10).

**Tableau 6 : Comparaison des délais de rendu des analyses entre les deux groupes**

Délai de rendu	Groupe 1	Groupe 2	Gain estimé (heures)	P-value
Moyenne rendu du Gram (heures)	5.54	7.2	1.67	0.078
Moyenne rendu de l'identification (heures)	17.2	30	12.6	< 0.001
Moyenne rendu de l'antibiogramme (heures)	28.56	32.29	3.72	0.038

**Figure 8 : Description du délai de rendu de l'antibiogramme (en jours) en fonction des deux groupes (groupe 1 et groupe 2)**

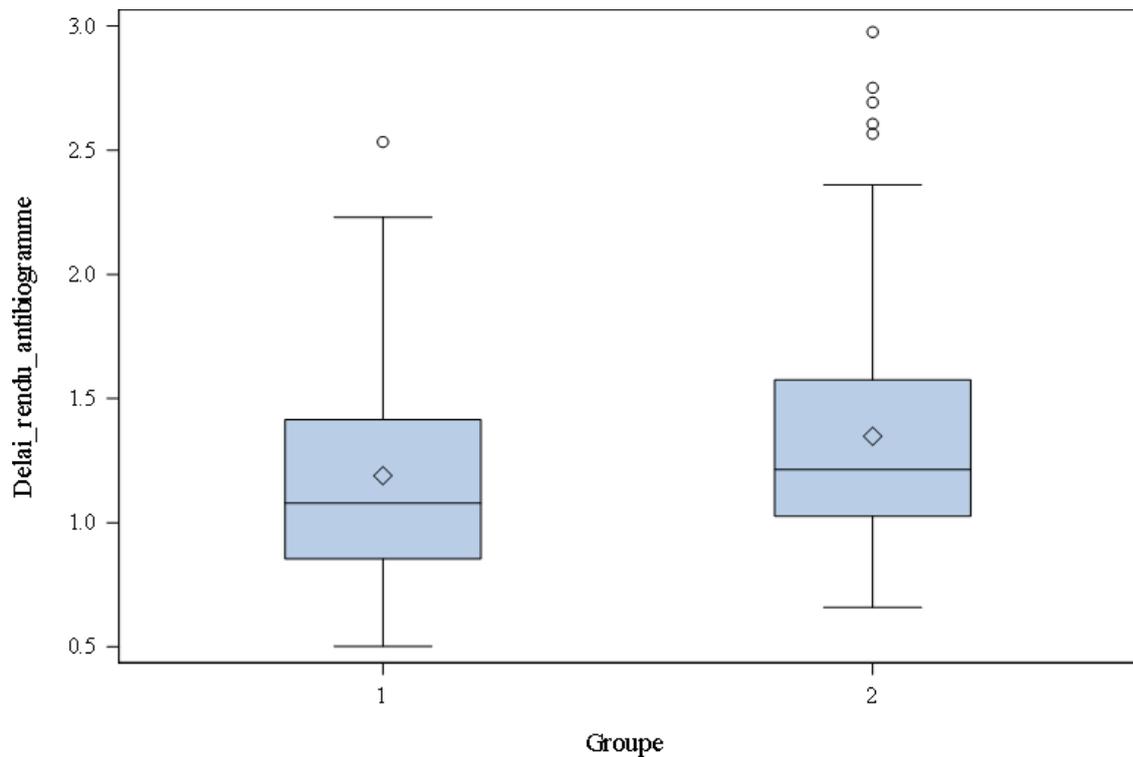


Figure 9 : Description du délai de rendu du Gram (en jours) en fonction des deux groupes (groupe 1 et groupe 2)

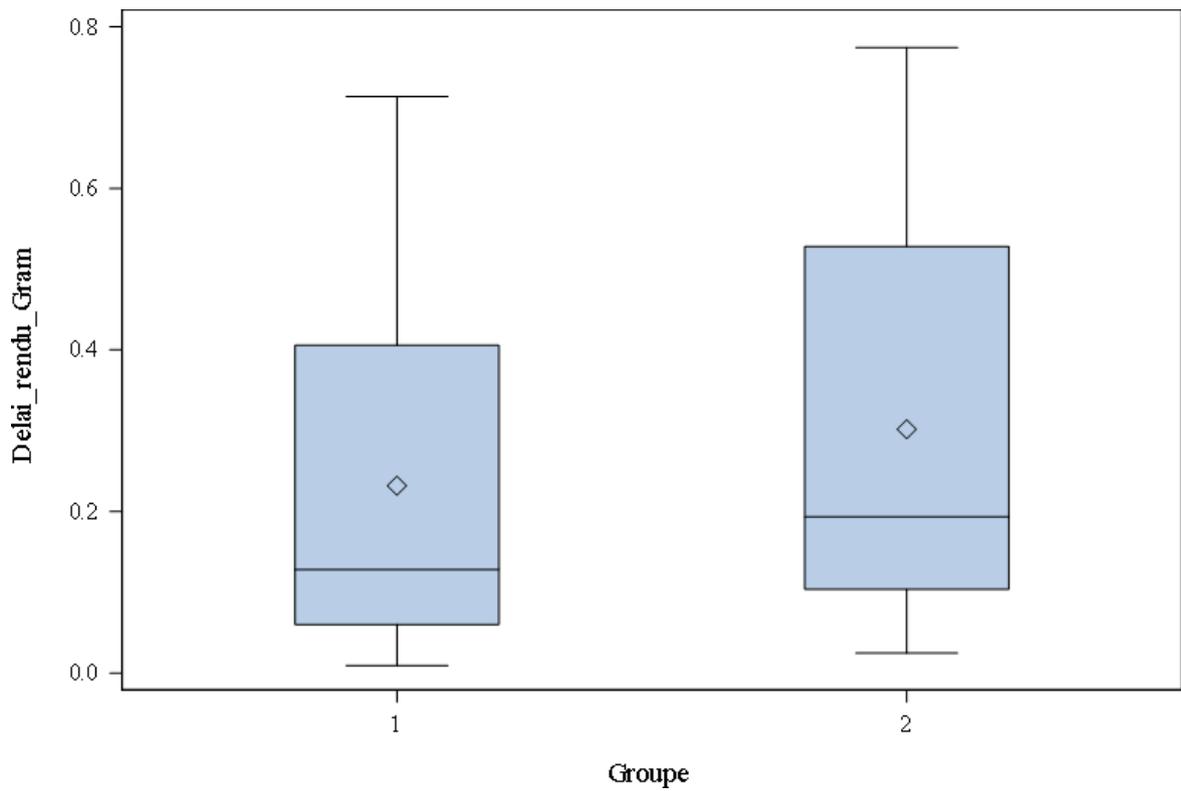
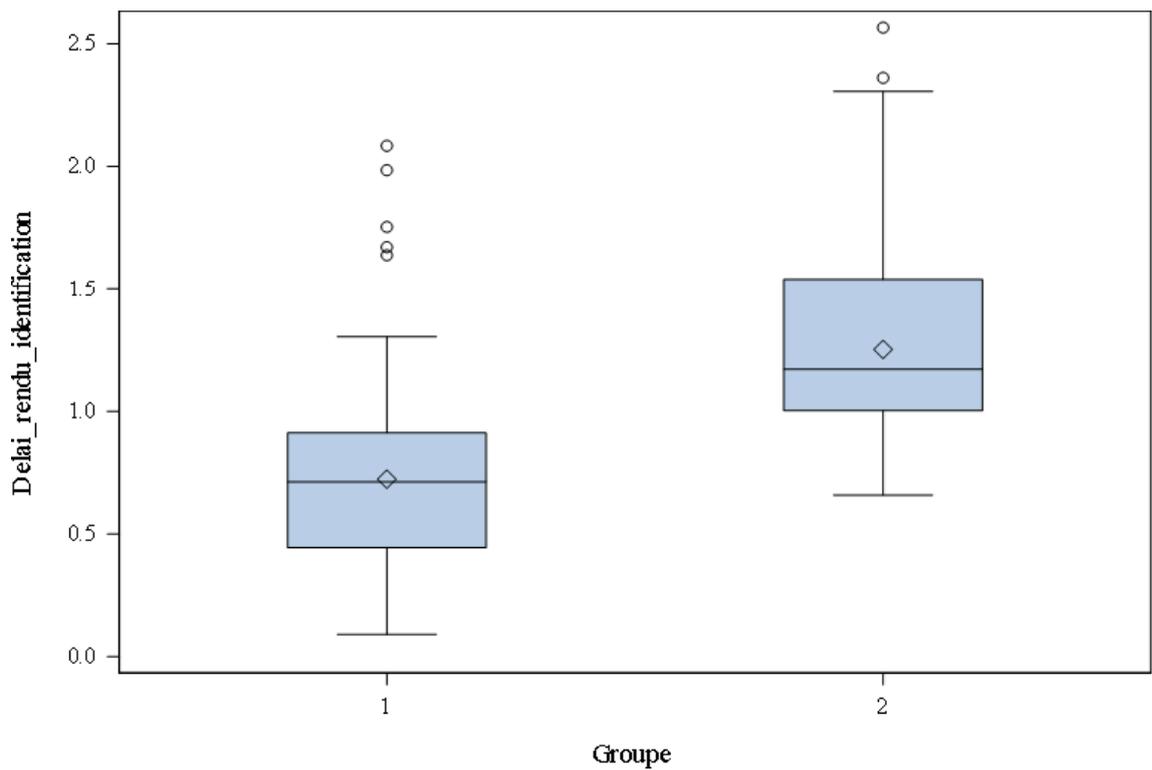
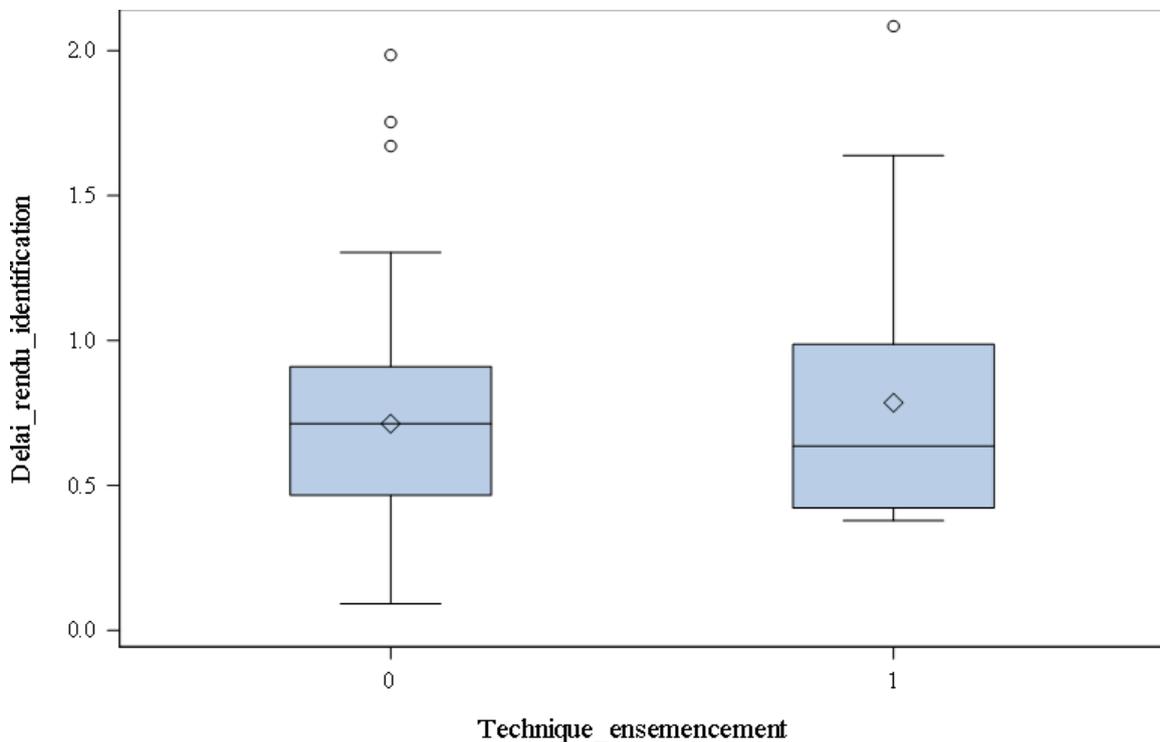


Figure 10 : Description du délai de rendu de l'identification (en jours) en fonction des deux groupes (groupe 1 et groupe 2)

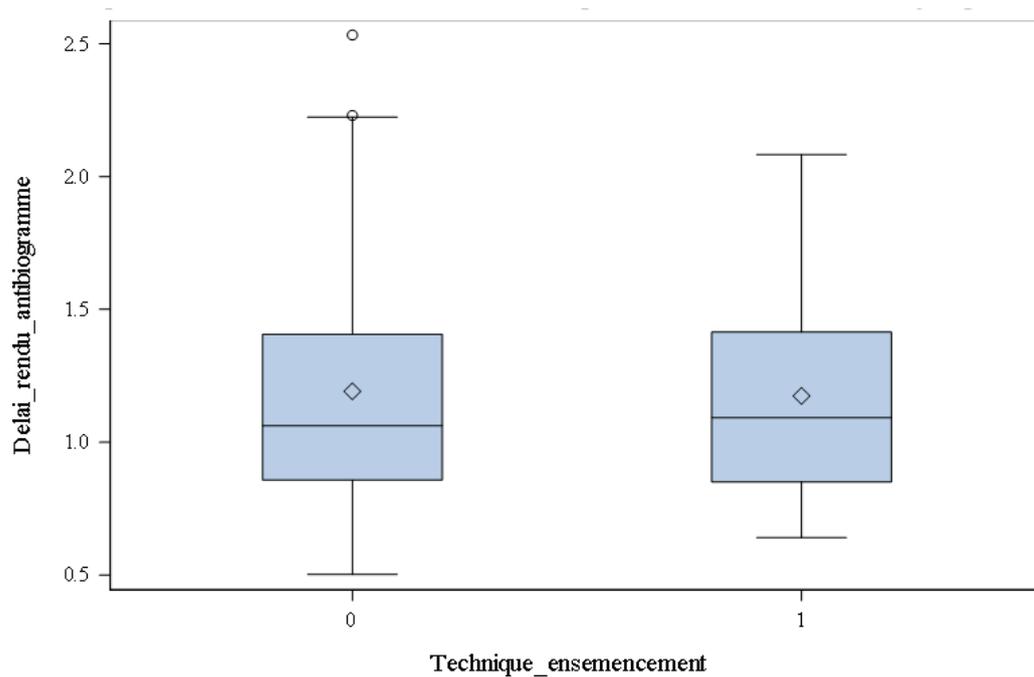


Dans le groupe 1, 16 flacons d'hémocultures positifs ont eu recours à un ensemencement automatisé par WASPLab™ (Copan, Brescia, Italie) et 89 flacons d'hémocultures ont été ensemencés manuellement. Nous n'observons pas de différence significative pour le délai de rendu de l'identification et de l'antibiogramme entre l'ensemencement automatisé et manuel, respectivement 17.04h et 18.96h ( $p=0.346$ ) et 28.56h et 28.08h ( $p=0.86$ ). (Figures 11 et 12).

**Figure 11 : Comparaison des délais de rendu de l'identification (en jours) en fonction de la technique d'ensemencement dans le groupe 1 : 0 = technique manuelle et 1 = technique automatisée**



**Figure 12 : Comparaison des délais de rendu de l'antibiogramme (en jours) en fonction de la technique d'ensemencement dans le groupe 1 : 0 = technique manuelle et 1 = technique automatisée**



## **Description de l'impact sur la prise en charge thérapeutique des patients en soins critiques au CH de Valenciennes**

La durée d'hospitalisation moyenne à partir de la première hémoculture positive était de 15.24 jours en 2019-2021 et de 13.19 jours en 2016-2018 ( $p = 0.45$ ).

La durée moyenne d'antibiothérapie à large spectre à partir de la première hémoculture positive était de 10.6 jours en 2019-2021 et de 8.4 jours en 2016-2018 ( $p = 0.09$ ).

Nous avons comparé le taux de modification de l'utilisation d'antibiothérapie à large spectre à partir de la première hémoculture positive par la méthode de Kaplan-Meier. En 2019-2021, 29.7 % des patients étaient encore sous antibiothérapie à large spectre à 15 jours contre 27 % en 2016-2018 ( $p = 0.17$ ) (Figure 13).

Nous avons évalué les délais de modification de l'antibiothérapie par les services de soins critiques à partir de l'incubation positive de l'hémocultures.

Le délai moyen en 2019-2021 et en 2016-2018 est respectivement de 26.8h (1.12j) et de 33.3h (1.39j) (Tableau 7). Le gain estimé est de 6.54h (0.27j), cependant la différence observée n'est pas significative ( $p = 0.285$ ).

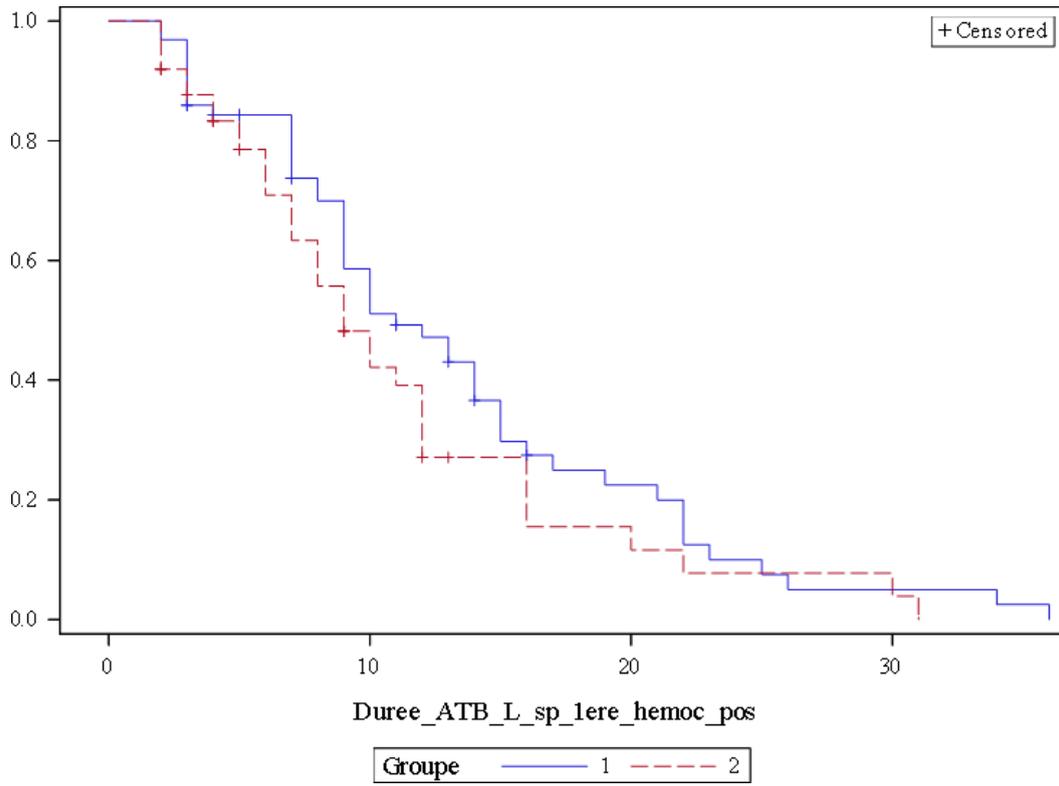
*Tableau 7 : Comparaison du délai de modification de l'antibiothérapie par le service entre les deux groupes*

<b>Délai</b>	<b>Groupe 1 (n = 32)</b>	<b>Groupe 2 (n = 25)</b>	<b>Gain estimé (heures)</b>	<b>p-value</b>
<b>Délai moyen de modification de l'antibiothérapie à partir de l'incubation positive (heures)</b>	<b>26.8</b>	<b>33.3</b>	<b>6.54</b>	<b>0.285</b>

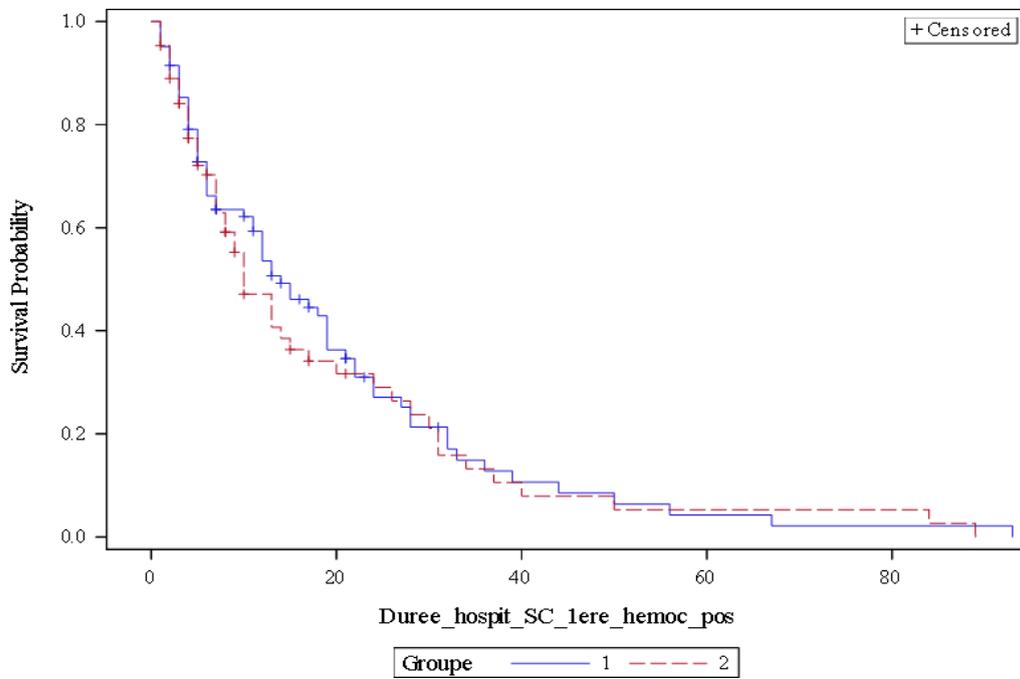
Nous avons également comparé la durée d'hospitalisation en soins critiques depuis la première hémoculture positive à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier.

Après modification de la gestion des hémocultures, 21.3 % des patients étaient encore hospitalisés à 30 jours et 21.1 % en 2016-2018 ( $p = 0.6$ ) (Figure 14).

**Figure 13 : Comparaison de la durée d'ATB large spectre (en jours) depuis la première hémoculture positive entre les 2 périodes**



**Figure 14 : Comparaison de la durée d'hospitalisation en soins critiques (en jours) depuis la première hémoculture positive entre les 2 périodes**



# Discussion

## Principaux résultats

L'objectif de cette étude était de montrer une réduction du délai d'obtention des résultats des hémocultures en modifiant le flux de travail au laboratoire de microbiologie du Centre hospitalier de Valenciennes par ajout d'une étape d'identification et de rendu d'antibiogramme supplémentaire en début d'après-midi. Cette modification a permis de réduire de manière significative le délai de rendu de l'antibiogramme de 3 heures et 43 minutes pour les patients hospitalisés dans les services de soins critiques. Cette modification du flux est également marquée par un raccourcissement du délai d'identification significatif de 12 heures et 36 minutes.

Le délai de rendu du Gram n'était pas significativement différent entre les deux groupes malgré des changements internes qui auraient pu être impactants. Le SIL a été modifié en mars 2021 et s'accompagne d'un arrêt de l'utilisation de documents en papier qui ajoutait une étape dans le traitement du rendu des résultats (Scan'Bac, 3 SI, France). En effet, la saisie du résultat du Gram s'effectue, dès lors, directement sur le dossier informatique après lecture au microscope. Le double rendu des identifications et des antibiogrammes est aussi un point pouvant impacter la fluidité du traitement des Gram d'hémoculture. Avant modification du flux, l'accumulation des dossiers à traiter le matin entraînait *de facto* une surcharge de travail pour le technicien au poste influençant négativement les différentes étapes à réaliser individuellement par dossier.

Il a été déjà montré que les résultats de la coloration de Gram ont moins d'impact sur la modification de l'antibiothérapie, par rapport aux résultats de l'identification et de l'antibiogramme (111). Cela peut s'expliquer par l'emploi d'antibiothérapies à large spectre couvrant statistiquement beaucoup de genres bactériens. Cependant dans

notre étude, nous remarquons que la coloration de Gram et le rendu de l'antibiogramme entraînent un pourcentage proche de modification de l'antibiothérapie initiale. La couverture la plus souvent inappropriée concerne les entérocoques avec une résistance naturelle aux céphalosporines, fréquemment employées en traitement probabiliste (Annexe 8).

L'emploi de l'identification directe sur culot bactérien d'hémocultures positives selon un algorithme précis permet d'obtenir un délai moyen d'identification de 10.5 heures et un délai moyen de 32.5 heures pour l'antibiogramme (112). Une autre étude a montré également une amélioration significative du délai de rendu des résultats des hémocultures positives en ajoutant une étape de lecture et de validation l'après-midi (113). Ces études corroborent les résultats obtenus dans notre étude tout en utilisant un processus technique simple (en excluant l'automate WASPLab™ qui n'a pas engendré de biais notable dans notre étude). Le délai médian de rendu de l'identification était de 20.2 heures et 39 % des antibiogrammes étaient rendu dans les 36 heures dans une étude basée sur un flux s'apparentant à notre gestion avant modification (114).

Dans cette étude, la technique d'ensemencement automatisé par la WASPLab™ n'a pas permis de réduire les délais de rendu des analyses à la suite d'un manque important d'effectif pour les comparer. Des études à plus grande échelle pourraient être effectuées afin d'évaluer son intérêt dans la réduction des délais de rendu des hémocultures.

La prévalence de diabétiques dans le groupe 1 significativement plus importante par rapport au groupe 2 pourrait être expliquée par le fait que ces sujets sont plus susceptibles de faire une forme sévère de la maladie de la Covid-19 et d'être hospitalisés en soins critiques (115).

La répartition des bactéries retrouvées dans cette étude pourrait être comparable aux

données de la littérature (34,37,59,64,65), française (33) et européenne (63) et à l'épidémiologie des services de soins critiques du Centre Hospitalier de Valenciennes pour la période étudiée (données non publiées).

Un traitement initial inapproprié est associé à un risque accru de décès (16,47).

Dans cette étude, 17.4 % des patients dans le groupe 1 et 20.8 % dans le groupe 2 recevaient un traitement initial inapproprié avant le retour des résultats des hémocultures positives. Ces données sont comparables aux données de la littérature où un taux entre 20 à 40 % de traitement initial inapproprié est décrit (46,47).

Le motif d'admission pour défaillance respiratoire était significativement plus important pendant la période de 2019 – 2021 ainsi que le pourcentage de patients diabétiques alors que les patients atteints de pathologies respiratoires chroniques étaient moins représentés, reflet de la pandémie de la Covid-19 sur l'épidémiologie des soins critiques au CH de Valenciennes. En effet, le diabète est un des facteurs de risque d'admission en soins critiques en cas de Covid-19 (116,117), alors que les pathologies respiratoires chroniques sont un des facteurs de risque de mortalité décrits dans la littérature (117). La diminution du nombre de patients atteints de maladies respiratoires chroniques et éthyliques chroniques aux soins critiques du CH de Valenciennes s'explique par une gravité plus importante et une limitation thérapeutique des soins invasifs en lien avec des recommandations de la SFAR et de la SRLF en raison de la gravité de ces patients avant admission (118,119).

Nous avons également voulu évaluer l'impact clinique de ces délais de rendu, notamment sur le délai d'adaptation du traitement malgré le caractère rétrospectif de l'étude. Nous n'observons pas de différence significative pour la durée d'hospitalisation des patients en soins critiques ni pour la durée d'antibiothérapie à large spectre.

Une étude a travaillé sur l'impact d'un flux rapide de rendu des hémocultures positives à bacille Gram négatif, par rapport à la prise en charge conventionnelle de 48 – 72

heures, sur les délais d'adaptation de l'antibiothérapie. Une diminution significative a été observée pour les patients hospitalisés dans les services de chirurgie et de médecine conventionnelle. Cependant, cette diminution n'était pas significative dans les services de soins critiques. La durée d'hospitalisation n'était également pas significativement différente entre les deux groupes. La durée de l'antibiothérapie à large spectre n'a pas été étudiée dans cette étude (114). Nos observations sont cohérentes avec les leurs.

Nous relevons une diminution du délai de 6.54h entre l'incubation positive de l'hémoculture et l'adaptation thérapeutique par les services de soins critiques, liée au rendu des résultats par le laboratoire de microbiologie. Cette diminution n'est statistiquement pas significative. Ceci est probablement dû à un manque d'effectif chez les patients ayant reçu une modification de l'antibiothérapie dans le groupe 1 (n = 32) et le groupe 2 (n = 25). Ce manque d'effectif pourrait être expliqué par le fait que certains patients nécessitaient le maintien de l'antibiothérapie initiale pour une autre cause infectieuse concomitante non liée aux résultats de l'hémoculture. Dans certains cas, l'hypothèse d'une infection décapitée par une antibiothérapie préalable était évoquée par le service. Dans ce cas, l'antibiothérapie était maintenue malgré la possibilité théorique de désescalade pour ne pas traiter un autre pathogène couvert par le(s) antibiotique(s) mais non retrouvé par les hémocultures.

Il reste donc possible que l'impact de la modification du flux de travail sur le bon usage des antibiotiques pourrait être plus important mais biaisé par la complexité des patients hospitalisés en soins critiques.

## Perspectives

Certaines études ont évalué l'implémentation de l'Accelerate Pheno System dans leur flux de travail. *Dare et al.* ont évalué cette technique et ont montré une réduction de la

durée d'hospitalisation hors réanimation et du délai d'instauration d'une antibiothérapie appropriée pour les patients avec des hémocultures positives à bactéries Gram négatif (120). *Banerjee et al.* ont récemment montré une réduction des délais vers une antibiothérapie adaptée comparée à l'utilisation du MALDI-TOF-MS pour les hémocultures positives à bactéries Gram négatif sans différence significative pour la durée d'hospitalisation (121). *Babowicz et al.* ont montré également une diminution du délai d'instauration d'une antibiothérapie adaptée ainsi qu'une diminution de la mortalité à 30 jours chez les patients en sepsis avec des hémocultures positives à bactéries Gram négatif (122).

D'autres études ont évalué l'implémentation de PCR multiplexes dans leur flux de travail. Il est observé une désescalade thérapeutique plus rapide et une instauration plus rapide d'une antibiothérapie adaptée (123,124). Une autre étude a retrouvé des résultats similaires chez les patients hospitalisés en unité de soins critiques, cependant aucun bénéfice sur la durée d'hospitalisation et la mortalité a pu être établi (125).

Une technologie récente peut-être pratiquée sans réalisation de culture, directement sur prélèvement de sang total : la résonance magnétique en phase T2 (T2 Magnetic Resonance, T2MR). Une méta-analyse a décrit que les patients recevaient une antibiothérapie adaptée plus rapidement que dans la prise en charge conventionnelle des hémocultures, ainsi qu'une durée d'hospitalisation plus courte en unité de soins critiques. Cependant la mortalité n'était pas significativement différente en utilisant le T2MR pour le diagnostic des hémocultures positives. Le T2Bacteria Panel aurait une sensibilité et une spécificité d'environ 90%. Les hémocultures sont toujours nécessaires pour tester la résistance/susceptibilité aux antibiotiques malgré l'utilisation de cette technique, entérinant l'utilisation des hémocultures comme pilier du diagnostic de la bactériémie (126) (127).

Les laboratoires de microbiologie peuvent améliorer leur flux de travail pour réduire les

délais de rendu des résultats des hémocultures positives et ainsi, de contribuer à réduire la durée d'initiation d'une antibiothérapie appropriée, la durée d'administration des antibiotiques à large spectre et la durée d'hospitalisation en soins critiques. Les techniques de biologie moléculaire sont des moyens intéressants pour accélérer de manière plus importante le rendu des résultats des hémocultures. Cependant, ces techniques sont coûteuses et ne peuvent remplacer complètement la prise en charge actuelle des hémocultures. Néanmoins, l'instauration de tests diagnostics rapides pour l'identification bactérienne directement dans les flacons d'hémocultures ne peut s'affranchir d'une bonne intégration transversale au sein de l'institution, notamment une bonne entente clinico-biologique (26,128).

# Conclusion

A notre connaissance, le flux de travail évalué dans cette étude n'a pas encore été étudié dans la littérature. Ce flux de travail permet un rendu encore plus rapide des hémocultures positives, ce qui n'est pas négligeable notamment pour les patients en sepsis nécessitant un traitement antibiotique adapté au plus vite et pour lesquels la porte d'entrée suspectée n'est pas toujours identifiée cliniquement. La réduction du délai de rendu de l'identification de 12 heures et 36 minutes et la réduction du délai de rendu de l'antibiogramme de 3 heures et 43 minutes semblent réduire le délai d'adaptation thérapeutique de 6 heures et 32 minutes. L'impact clinique réel de ce flux de travail pourrait être démontré avec un effectif de patients plus important notamment pour les délais de modification de l'antibiothérapie. Une étude peut également s'intéresser aux patients en dehors des soins intensifs qui présentent moins de facteurs confondants microbiologiques. Enfin, d'autres axes d'amélioration simples peuvent être évalués comme la réduction du délai d'incubation pour obtenir une identification correcte précoce et plus fréquemment en heure ouvrée (par exemple trois temps d'identification par jour). Le développement de l'automatisation, au laboratoire de microbiologie, permettrait également d'étudier l'utilisation des étuves dites intelligentes pour un rendu standardisé d'un antibiogramme rapide ciblé selon le Gram directement sur bouillon d'hémoculture par l'utilisation du système de caméra avec un protocole dédié.

# Bibliographies

1. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* nov 2021;47(11):1181-247.
2. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* mars 2017;43(3):304-77.
3. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 23 févr 2016;315(8):775-87.
4. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 23 févr 2016;315(8):762-74.
5. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 23 févr 2016;315(8):801-10.
6. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 17 avr 2003;348(16):1546-54.
7. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* juill 2001;29(7):1303-10.
8. Dellinger RP. Cardiovascular management of septic shock. *Crit Care Med.* mars 2003;31(3):946-55.
9. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Lond Engl.* 18 janv 2020;395(10219):200-11.
10. Prévention et prise en charge du sepsis - Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. [cité 15 août 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/article/prevention-et-prise-en-charge-du-sepsis>
11. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med.* août 2014;42(8):1749-55.
12. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo 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.* juin 2006;34(6):1589-96.

13. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo JE, et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest*. nov 2009;136(5):1237-48.
14. Barie PS, Hydo LJ, Shou J, Larone DH, Eachempati SR. Influence of antibiotic therapy on mortality of critical surgical illness caused or complicated by infection. *Surg Infect*. 2005;6(1):41-54.
15. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest*. juill 2000;118(1):146-55.
16. Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob Agents Chemother*. nov 2010;54(11):4851-63.
17. Liang SY, Kumar A. Empiric antimicrobial therapy in severe sepsis and septic shock: optimizing pathogen clearance. *Curr Infect Dis Rep*. juill 2015;17(7):493.
18. Guo Y, Gao W, Yang H, Ma C, Sui S. De-escalation of empiric antibiotics in patients with severe sepsis or septic shock: A meta-analysis. *Heart Lung J Crit Care*. oct 2016;45(5):454-9.
19. Arulkumaran N, Routledge M, Schlebusch S, Lipman J, Conway Morris A. Antimicrobial-associated harm in critical care: a narrative review. *Intensive Care Med*. févr 2020;46(2):225-35.
20. Tabah A, Bassetti M, Kollef MH, Zahar JR, Paiva JA, Timsit JF, et al. Antimicrobial de-escalation in critically ill patients: a position statement from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) and European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Critically Ill Patients Study Group (ESGCIP). *Intensive Care Med*. févr 2020;46(2):245-65.
21. Prescott HC, Angus DC. Enhancing Recovery From Sepsis: A Review. *JAMA*. 2 janv 2018;319(1):62-75.
22. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 29 août 2013;369(9):840-51.
23. Lagu T, Rothberg MB, Shieh MS, Pekow PS, Steingrub JS, Lindenauer PK. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Crit Care Med*. mars 2012;40(3):754-61.
24. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2 déc 2009;302(21):2323-9.
25. Opal SM, Garber GE, LaRosa SP, Maki DG, Freebairn RC, Kinasevitz GT, et al. Systemic host responses in severe sepsis analyzed by causative microorganism and treatment effects of drotrecogin alfa (activated). *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 juill 2003;37(1):50-8.

26. Référentiel en microbiologie Médicale [Internet]. Société Française de Microbiologie. [cité 5 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.sfm-microbiologie.org/boutique/referentiel-en-microbiologie-medicale-remic/>
27. Bloodstream Infections. 2022;48.
28. Albur MS, Bowker K, Weir I, MacGowan A. Factors influencing the clinical outcome of methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteraemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. mars 2012;31(3):295-301.
29. Laupland KB, Gregson DB, Church DL, Ross T, Pitout JDD. Incidence, risk factors and outcomes of Escherichia coli bloodstream infections in a large Canadian region. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. nov 2008;14(11):1041-7.
30. van Hal SJ, Jensen SO, Vaska VL, Espedido BA, Paterson DL, Gosbell IB. Predictors of mortality in Staphylococcus aureus Bacteremia. *Clin Microbiol Rev*. avr 2012;25(2):362-86.
31. Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, Mirrett S, Reimer LG, Parmigiani G, et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. avr 1997;24(4):584-602.
32. MacGowan A, Grier S, Stoddart M, Reynolds R, Rogers C, Pike K, et al. Impact of rapid microbial identification on clinical outcomes in bloodstream infection: the RAPIDO randomized trial. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. oct 2020;26(10):1347-54.
33. 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*. févr 2017;74(2):131-41.
34. Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, Sherry N, Taori GC, Crozier TM, et al. Acquired bloodstream infection in the intensive care unit: incidence and attributable mortality. *Crit Care Lond Engl*. 2011;15(2):R100.
35. Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP. Update on detection of bacteremia and fungemia. *Clin Microbiol Rev*. juill 1997;10(3):444-65.
36. Timsit JF, Ruppé E, Barbier F, Tabah A, Bassetti M. Bloodstream infections in critically ill patients: an expert statement. *Intensive Care Med*. févr 2020;46(2):266-84.
37. Tabah A, Koulenti D, Laupland K, Misset B, Valles J, Bruzzi de Carvalho F, et al. Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: the EUROACT International Cohort Study. *Intensive Care Med*. déc 2012;38(12):1930-45.
38. Zahar JR, Timsit JF, Garrouste-Orgeas M, Français A, Vesim A, Descorps-Declere A, et al. Outcomes in severe sepsis and patients with septic shock: Pathogen species and infection sites are not associated with mortality\*: *Crit Care Med*. août 2011;39(8):1886-95.

39. Timsit JF, Bassetti M, Cremer O, Daikos G, de Waele J, Kallil A, et al. Rationalizing antimicrobial therapy in the ICU: a narrative review. *Intensive Care Med.* févr 2019;45(2):172-89.
40. Bassetti M, Peghin M, Vena A, Giacobbe DR. Treatment of Infections Due to MDR Gram-Negative Bacteria. *Front Med.* 2019;6:74.
41. Calandra T, Roberts JA, Antonelli M, Bassetti M, Vincent JL. Diagnosis and management of invasive candidiasis in the ICU: an updated approach to an old enemy. *Crit Care Lond Engl.* 27 mai 2016;20(1):125.
42. Abbas M, Paul M, Huttner A. New and improved? A review of novel antibiotics for Gram-positive bacteria. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* oct 2017;23(10):697-703.
43. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 févr 2011;52(3):e18-55.
44. Martínez JA, Aguilar J, Almela M, Marco F, Soriano A, López F, et al. Prior use of carbapenems may be a significant risk factor for extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella* spp. in patients with bacteraemia. *J Antimicrob Chemother.* nov 2006;58(5):1082-5.
45. Chen SC, Sorrell TC, Chang CC, Paige EK, Bryant PA, Slavin MA. Consensus guidelines for the treatment of yeast infections in the haematology, oncology and intensive care setting, 2014. *Intern Med J.* déc 2014;44(12b):1315-32.
46. Timsit JF, Soubirou JF, Voiriot G, Chemam S, Neuville M, Mourvillier B, et al. Treatment of bloodstream infections in ICUs. *BMC Infect Dis.* 28 nov 2014;14:489.
47. Retamar P, Portillo MM, López-Prieto MD, Rodríguez-López F, de Cueto M, García MV, et al. Impact of inadequate empirical therapy on the mortality of patients with bloodstream infections: a propensity score-based analysis. *Antimicrob Agents Chemother.* janv 2012;56(1):472-8.
48. Banerjee R, Özenci V, Patel R. Individualized Approaches Are Needed for Optimized Blood Cultures. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 nov 2016;63(10):1332-9.
49. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr.* avr 2016;4(2).
50. De Bus L, Depuydt P, Steen J, Dhaese S, De Smet K, Tabah A, et al. Antimicrobial de-escalation in the critically ill patient and assessment of clinical cure: the DIANA study. *Intensive Care Med.* juill 2020;46(7):1404-17.
51. Kollef MH. Optimizing antibiotic therapy in the intensive care unit setting. *Crit Care Lond Engl.* août 2001;5(4):189-95.
52. Kollef MH. Hospital-acquired pneumonia and de-escalation of antimicrobial treatment. *Crit Care Med.* juill 2001;29(7):1473-5.

53. Antonelli M, Mercurio G, Di Nunno S, Recchioni G, Deangelis G. De-escalation antimicrobial chemotherapy in critically III patients: pros and cons. *J Chemother Florence Italy*. nov 2001;13 Spec No 1(1):218-23.
54. Tabah A, Cotta MO, Garnacho-Montero J, Schouten J, Roberts JA, Lipman J, et al. A Systematic Review of the Definitions, Determinants, and Clinical Outcomes of Antimicrobial De-escalation in the Intensive Care Unit. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 avr 2016;62(8):1009-17.
55. Goto M, Al-Hasan MN. Overall burden of bloodstream infection and nosocomial bloodstream infection in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. juin 2013;19(6):501-9.
56. Deku JG, Dakorah MP, Lokpo SY, Orish VN, Ussher FA, Kpene GE, et al. The Epidemiology of Bloodstream Infections and Antimicrobial Susceptibility Patterns: A Nine-Year Retrospective Study at St. Dominic Hospital, Akwatia, Ghana. *J Trop Med*. 2019;2019:6750864.
57. Reddy EA, Shaw AV, Crump JA. Community-acquired bloodstream infections in Africa: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. juin 2010;10(6):417-32.
58. Laupland KB, Church DL. Population-based epidemiology and microbiology of community-onset bloodstream infections. *Clin Microbiol Rev*. oct 2014;27(4):647-64.
59. Corona A, Bertolini G, Lipman J, Wilson AP, Singer M. Antibiotic use and impact on outcome from bacteraemic critical illness: the BActeraemia Study in Intensive Care (BASIC). *J Antimicrob Chemother*. juin 2010;65(6):1276-85.
60. McCarthy KL, Paterson DL. Community-acquired *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection: a classification that should not falsely reassure the clinician. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. avr 2017;36(4):703-11.
61. Diekema DJ, Hsueh PR, 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*. juill 2019;63(7):e00355-19.
62. De Angelis G, Fiori B, Menchinelli G, D'Inzeo T, Liotti FM, Morandotti GA, et al. Incidence and antimicrobial resistance trends in bloodstream infections caused by ESKAPE and *Escherichia coli* at a large teaching hospital in Rome, a 9-year analysis (2007-2015). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. sept 2018;37(9):1627-36.
63. Wittekamp BH, Plantinga NL, Cooper BS, Lopez-Contreras J, Coll P, Mancebo J, et al. Decontamination Strategies and Bloodstream Infections With Antibiotic-Resistant Microorganisms in Ventilated Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 27 nov 2018;320(20):2087-98.
64. Noto MJ, Domenico HJ, Byrne DW, Talbot T, Rice TW, Bernard GR, et al. Chlorhexidine bathing and health care-associated infections: a randomized clinical trial. *JAMA*. 27 janv 2015;313(4):369-78.

65. Climo MW, Yokoe DS, Warren DK, Perl TM, Bolon M, Herwaldt LA, et al. Effect of daily chlorhexidine bathing on hospital-acquired infection. *N Engl J Med.* 7 févr 2013;368(6):533-42.
66. Gonzalez MD, Chao T, Pettengill MA. Modern Blood Culture: Management Decisions and Method Options. *Clin Lab Med.* déc 2020;40(4):379-92.
67. 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.* févr 1983;5(1):35-53.
68. 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.* 15 oct 2019;171(8):547-54.
69. Weinstein MP. Blood culture contamination: persisting problems and partial progress. *J Clin Microbiol.* juin 2003;41(6):2275-8.
70. Rupp ME, Cavalieri RJ, Marolf C, Lyden E. Reduction in Blood Culture Contamination Through Use of Initial Specimen Diversion Device. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 juill 2017;65(2):201-5.
71. Doern GV, Carroll KC, Diekema DJ, Garey KW, Rupp ME, Weinstein MP, et al. Practical Guidance for Clinical Microbiology Laboratories: A Comprehensive Update on the Problem of Blood Culture Contamination and a Discussion of Methods for Addressing the Problem. *Clin Microbiol Rev.* 18 déc 2019;33(1):e00009-19.
72. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am.* 31 août 2018;67(6):813-6.
73. Cockerill FR, Wilson JW, Vetter EA, Goodman KM, Torgerson CA, Harmsen WS, et al. Optimal testing parameters for blood cultures. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 juin 2004;38(12):1724-30.
74. Lee A, Mirrett S, Reller LB, Weinstein MP. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? *J Clin Microbiol.* nov 2007;45(11):3546-8.
75. Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP, Richter SS, Gilligan PH, Thomson RB, et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM)(a). *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* août 2013;57(4):e22-121.
76. Li J, Plorde JJ, Carlson LG. Effects of volume and periodicity on blood cultures. *J Clin Microbiol.* nov 1994;32(11):2829-31.
77. Chen IH, Nicolau DP, Kuti JL. Effect of Clinically Meaningful Antibiotic Concentrations on Recovery of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Isolates from Anaerobic

- Blood Culture Bottles with and without Antibiotic Binding Resins. *J Clin Microbiol.* déc 2019;57(12):e01344-19.
78. Chen IH, Nicolau DP, Kuti JL. Recovery of Gram-Negative Bacteria from Aerobic Blood Culture Bottles Containing Antibiotic Binding Resins after Exposure to  $\beta$ -Lactam and Fluoroquinolone Concentrations. *J Clin Microbiol.* oct 2019;57(10):e00849-19.
  79. Flayhart D, Borek AP, Wakefield T, Dick J, Carroll KC. Comparison of BACTEC PLUS blood culture media to BacT/Alert FA blood culture media for detection of bacterial pathogens in samples containing therapeutic levels of antibiotics. *J Clin Microbiol.* mars 2007;45(3):816-21.
  80. Clerc O, Prod'hom G, Vogne C, Bizzini A, Calandra T, Greub G. Impact of matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry on the clinical management of patients with Gram-negative bacteremia: a prospective observational study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* avr 2013;56(8):1101-7.
  81. Seifert H. The clinical importance of microbiological findings in the diagnosis and management of bloodstream infections. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 mai 2009;48 Suppl 4:S238-245.
  82. Huang AM, Newton D, Kunapuli A, Gandhi TN, Washer LL, Isip J, et al. Impact of rapid organism identification via matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight combined with antimicrobial stewardship team intervention in adult patients with bacteremia and candidemia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* nov 2013;57(9):1237-45.
  83. Dubourg G, Lamy B, Ruimy R. Rapid phenotypic methods to improve the diagnosis of bacterial bloodstream infections: meeting the challenge to reduce the time to result. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* sept 2018;24(9):935-43.
  84. Rule R, Paruk F, Becker P, Neuhoff M, Chausse J, Said M. Diagnostic accuracy of the BioFire FilmArray blood culture identification panel when used in critically ill patients with sepsis. *J Microbiol Methods.* oct 2021;189:106303.
  85. Carroll KC, Reid JL, Thornberg A, Whitfield NN, Trainor D, Lewis S, et al. Clinical Performance of the Novel GenMark Dx ePlex Blood Culture ID Gram-Positive Panel. *J Clin Microbiol.* 25 mars 2020;58(4):e01730-19.
  86. 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.
  87. Wolk DM, Young S, Whitfield NN, Reid JL, Thornberg A, Carroll KC, et al. A Multicenter Clinical Study To Demonstrate the Diagnostic Accuracy of the GenMark Dx ePlex Blood Culture Identification Gram-Negative Panel. *J Clin Microbiol.* 18 août 2021;59(9):e0248420.
  88. Rand KH, Delano JP. Direct identification of bacteria in positive blood cultures: comparison of two rapid methods, FilmArray and mass spectrometry. *Diagn Microbiol Infect Dis.* juill 2014;79(3):293-7.

89. Huang TD, 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.* févr 2019;57(2):e01597-18.
90. Fiori B, D'Inzeo T, Giaquinto A, Menchinelli G, Liotti FM, de Maio F, et al. Optimized Use of the MALDI BioTyper System and the FilmArray BCID Panel for Direct Identification of Microbial Pathogens from Positive Blood Cultures. *J Clin Microbiol.* mars 2016;54(3):576-84.
91. Payne M, Champagne S, Lowe C, Leung V, Hinch M, Romney MG. Evaluation of the FilmArray Blood Culture Identification Panel compared to direct MALDI-TOF MS identification for rapid identification of pathogens. *J Med Microbiol.* sept 2018;67(9):1253-6.
92. Verhoeven PO, Haddar CH, Rigail J, Fonsale N, Carricajo A, Grattard F, et al. Comparison of the Fully Automated FilmArray BCID Assay to a 4-Hour Culture Test Coupled to Mass Spectrometry for Day 0 Identification of Microorganisms in Positive Blood Cultures. *BioMed Res Int.* 2018;2018:7013470.
93. Spencer DH, Sellenriek P, Burnham CAD. Validation and implementation of the GeneXpert MRSA/SA blood culture assay in a pediatric setting. *Am J Clin Pathol.* nov 2011;136(5):690-4.
94. Scohy A, Noël A, Boeras A, Brassinne L, Laurent T, Rodriguez-Villalobos H, et al. Evaluation of the Bruker® MBT Sepsityper IVD module for the identification of polymicrobial blood cultures with MALDI-TOF MS. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* nov 2018;37(11):2145-52.
95. Morgenthaler NG, Kostrzewa M. Rapid Identification of Pathogens in Positive Blood Culture of Patients with Sepsis: Review and Meta-Analysis of the Performance of the Sepsityper Kit. *Int J Microbiol.* 2015;2015:827416.
96. Grinberg S, Schubert S, Hochauf-Stange K, Dalpke AH, Narvaez Encalada M. Saving Time in Blood Culture Diagnostics: a Prospective Evaluation of the Qvella FAST-PBC Prep Application on the Fast System. *J Clin Microbiol.* 18 mai 2022;60(5):e0253321.
97. Kuo P, LeCrone K, Chiu M, Realegeno S, Pride DT. Analysis of the FAST™ system for expedited identification and antimicrobial susceptibility testing of bloodborne pathogens. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 30 juill 2022;115783.
98. Chapot V, Effenberg L, Dohmen-Ruetten J, Buer J, Kehrmann J. Evaluation of the Accelerate Pheno System for Rapid Identification and Antimicrobial Susceptibility Testing of Positive Blood Culture Bottles Inoculated with Primary Sterile Specimens from Patients with Suspected Severe Infections. *J Clin Microbiol.* 20 avr 2021;59(5):e02637-20.
99. Lutgring JD, Bittencourt C, McElvania TeKippe E, Cavuoti D, Hollaway R, Burd EM. Evaluation of the Accelerate Pheno System: Results from Two Academic Medical Centers. *J Clin Microbiol.* avr 2018;56(4):e01672-17.
100. Gherardi G, Angeletti S, Panitti M, Pompilio A, Di Bonaventura G, Crea F, et al. Comparative evaluation of the Vitek-2 Compact and Phoenix systems for rapid

- identification and antibiotic susceptibility testing directly from blood cultures of Gram-negative and Gram-positive isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis.* janv 2012;72(1):20-31.
101. Infante A, Ortiz de la Tabla V, Martín C, Gázquez G, Buñuel F. Rapid identification and antimicrobial susceptibility testing of Gram-negative rod on positive blood cultures using MicroScan panels. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* janv 2021;40(1):151-7.
  102. Anton-Vazquez V, Adjepong S, Suarez C, Planche T. Evaluation of a new Rapid Antimicrobial Susceptibility system for Gram-negative and Gram-positive bloodstream infections: speed and accuracy of Alfred 60AST. *BMC Microbiol.* 29 nov 2019;19(1):268.
  103. Hogan CA, Watz N, Budvytiene I, Banaei N. Rapid antimicrobial susceptibility testing by VITEK®2 directly from blood cultures in patients with Gram-negative rod bacteremia. *Diagn Microbiol Infect Dis.* juin 2019;94(2):116-21.
  104. Dupieux C, Trouillet-Assant S, Tasse J, Freydière AM, Raulin O, Roure-Sobas C, et al. Evaluation of a commercial immunochromatographic assay for rapid routine identification of PBP2a-positive *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci. *Diagn Microbiol Infect Dis.* nov 2016;86(3):262-4.
  105. Delpont JA, Mohorovic I, Burn S, McCormick JK, Schaus D, Lannigan R, et al. Rapid detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia using combined three-hour short-incubation matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight MS identification and Alere Culture Colony PBP2a detection test. *J Med Microbiol.* juill 2016;65(7):626-31.
  106. Heraud S, Freydière AM, Doleans-Jordheim A, Bes M, Tristan A, Vandenesch F, et al. Direct Identification of *Staphylococcus aureus* and Determination of Methicillin Susceptibility From Positive Blood-Culture Bottles in a Bact/ALERT System Using Binax Now *S. aureus* and PBP2a Tests. *Ann Lab Med.* juill 2015;35(4):454-7.
  107. Durand C, Boudet A, Lavigne JP, Pantel A. Evaluation of Two Methods for the Detection of Third Generation Cephalosporins Resistant Enterobacterales Directly From Positive Blood Cultures. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:491.
  108. Millièrè L, Duployez C, Loïez C, Wallet F. Evaluation of the new BL-RED ( $\beta$ -Lactamase Rapid Electrochemical Detection) test in positive blood culture broths. *New Microbiol.* juill 2021;44(3):161-3.
  109. 2021 AWaRe classification [Internet]. [cité 4 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/2021-aware-classification>
  110. saisine-dgs-atb-critique-9-fev-22-v3 [Internet]. Google Docs. Disponible sur: [https://docs.google.com/document/d/1Alw7w4J4l-ZldNDsXqsXue3kzgzolAXwisQI8Ij\\_dwAk/edit?usp=drive\\_web&ouid=114461392850340812753&usp=embed\\_facebook](https://docs.google.com/document/d/1Alw7w4J4l-ZldNDsXqsXue3kzgzolAXwisQI8Ij_dwAk/edit?usp=drive_web&ouid=114461392850340812753&usp=embed_facebook)
  111. Meda M, Clayton J, Varghese R, Rangaiah J, Grundy C, Dashti F, et al. What are the critical steps in processing blood cultures? A prospective audit evaluating current practice of reporting blood cultures in a centralised laboratory serving secondary care hospitals. *J Clin Pathol.* avr 2017;70(4):361-6.

112. Verroken A, Defourny L, le Polain de Waroux O, Belkhir L, Laterre PF, Delmée M, et al. Clinical Impact of MALDI-TOF MS Identification and Rapid Susceptibility Testing on Adequate Antimicrobial Treatment in Sepsis with Positive Blood Cultures. *PloS One*. 2016;11(5):e0156299.
113. Van den Poel B, Klak A, Desmet S, Verhaegen J. How small modifications in laboratory workflow of blood cultures can have a significant impact on time to results. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. sept 2018;37(9):1753-60.
114. López-Pintor JM, Sánchez-López J, Navarro-San Francisco C, Sánchez-Díaz AM, Loza E, Cantón R. Real Life Clinical Impact of Antimicrobial Stewardship Actions on the Blood Culture Workflow from a Microbiology Laboratory. *Antibiotics*. 9 déc 2021;10(12):1511.
116. Al-Salameh A, Lanoix JP, Bennis Y, Andrejak C, Brochot E, Deschasse G, et al. Characteristics and outcomes of COVID-19 in hospitalized patients with and without diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. mars 2021;37(3):e3388.
117. Kim L, Garg S, O'Halloran A, Whitaker M, Pham H, Anderson EJ, et al. Risk Factors for Intensive Care Unit Admission and In-hospital Mortality Among Hospitalized Adults Identified through the US Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization Surveillance Network (COVID-NET). *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 4 mai 2021;72(9):e206-14.
118. Lesieur O, Quenot JP, Cohen-Solal Z, David R, De Saint Blanquat L, Elbaz M, et al. Admission criteria and management of critical care patients in a pandemic context: position of the Ethics Commission of the French Intensive Care Society, update of April 2021. *Ann Intensive Care*. 26 avr 2021;11(1):66.
119. Priorisation des traitements de réanimation pour les patients en état critique, en situation d'épidémie de COVID-19, avec capacités d'accueil de réanimation limitées [Internet]. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. [cité 30 sept 2022]. Disponible sur: <https://sfar.org/download/priorisation-des-traitements-de-reanimation-pour-les-patients-en-etat-critique-en-situation-depidemie-de-covid-19-avec-capacites-limitees/>
120. Dare RK, Lusardi K, Pearson C, McCain KD, Daniels KB, Van S, et al. Clinical Impact of Accelerate Pheno Rapid Blood Culture Detection System in Bacteremic Patients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 6 déc 2021;73(11):e4616-26.
121. Banerjee R, Komarow L, Virk A, Rajapakse N, Schuetz AN, Dylla B, et al. Randomized Trial Evaluating Clinical Impact of RAPid IDentification and Susceptibility Testing for Gram-negative Bacteremia: RAPIDS-GN. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 juill 2021;73(1):e39-46.
122. Babowicz F, LaPlante R, Mitchell C, O'Donnell JN, Tobin E, George M, et al. Impact of Accelerate Pheno and BacT/Alert Virtuo on Clinical Processes and Outcomes in Patients with Sepsis and Concurrent Gram-Negative Bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 18 mai 2021;65(6):e02364-20.
123. Banerjee R, Teng CB, Cunningham SA, Ihde SM, Steckelberg JM, Moriarty JP, et al. Randomized Trial of Rapid Multiplex Polymerase Chain Reaction-Based Blood Culture Identification and Susceptibility Testing. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 oct 2015;61(7):1071-80.

124. MacVane SH, Nolte FS. Benefits of Adding a Rapid PCR-Based Blood Culture Identification Panel to an Established Antimicrobial Stewardship Program. *J Clin Microbiol.* oct 2016;54(10):2455-63.
125. Schumann J, Johanns U, Ahmad-Nejad P, Ghebremedhin B, Wobker G. The Impact of the FilmArray-Based Detection of Microbial Pathogens from Positive Blood Culture Vials on the Time to Optimal Antimicrobial Regimen in Intensive Care Units of the Helios University Clinic Wuppertal, Germany. *J Clin Med.* 15 déc 2021;10(24):5880.
126. Giannella M, Pankey GA, Pascale R, Miller VM, Miller LE, Seitz T. Antimicrobial and resource utilization with T2 magnetic resonance for rapid diagnosis of bloodstream infections: systematic review with meta-analysis of controlled studies. *Expert Rev Med Devices.* mai 2021;18(5):473-82.
127. Nguyen MH, Clancy CJ, Pasculle AW, Pappas PG, Alangaden G, Pankey GA, et al. Performance of the T2Bacteria Panel for Diagnosing Bloodstream Infections: A Diagnostic Accuracy Study. *Ann Intern Med.* 18 juin 2019;170(12):845-52.
128. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 janv 2017;64(1):15-23.

# Annexes

**Annexe 1 : Panel de détection du BioFire FilmArray BCID, du Biofire FilmArray BCID2 et de l'ePlex BCID (130,131)**

	BCID 1 Panel	BCID 2 Panel	ePlex Panel
<b>Gram négatif</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Acinetobacter baumannii</i></li> <li>- <i>Enterobacter cloacae</i> complex</li> <li>- <i>Enterobacteriaceae</i></li> <li>- <i>Escherichia Coli</i></li> <li>- <i>Haemophilus influenzae</i></li> <li>- <i>Klebsiella oxytoca</i></li> <li>- <i>Klebsiella pneumoniae</i></li> <li>- <i>Neisseria meningitidis</i></li> <li>- <i>Proteus spp.</i></li> <li>- <i>Pseudomonas aeruginosa</i></li> <li>- <i>Serratia marcescens</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Acinetobacter calcoaceticus-baumannii</i> complexe</li> <li>- <i>Bacteroides fragilis</i></li> <li>- <i>Enterobacterales</i></li> <li>- <i>Enterobacter cloacae</i> complexe</li> <li>- <i>Escherichia coli</i></li> <li>- <i>Klebsiella aerogenes</i></li> <li>- <i>Klebsiella oxytoca</i></li> <li>- <i>Klebsiella pneumoniae</i> groupe</li> <li>- <i>Proteus</i></li> <li>- <i>Salmonella</i></li> <li>- <i>Serratia marcescens</i></li> <li>- <i>Haemophilus influenzae</i></li> <li>- <i>Neisseria meningitidis</i></li> <li>- <i>Pseudomonas aeruginosa</i></li> <li>- <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Acinetobacter baumannii</i></li> <li>- <i>Bacteroides fragilis</i></li> <li>- <i>Citrobacter</i></li> <li>- <i>Cronobacter sakazakii</i></li> <li>- <i>Enterobacter</i></li> <li>- <i>Enterobacter cloacae</i> complexe</li> <li>- <i>Escherichia coli</i></li> <li>- <i>Fusobacterium nucleatum</i></li> <li>- <i>Fusobacterium necrophorum</i></li> <li>- <i>Haemophilus influenzae</i></li> <li>- <i>Klebsiella oxytoca</i></li> <li>- <i>Klebsiella pneumoniae</i></li> <li>- <i>Morganella morganii</i></li> <li>- <i>Neisseria meningitidis</i></li> <li>- <i>Proteus</i></li> <li>- <i>Proteus mirabilis</i></li> <li>- <i>Pseudomonas aeruginosa</i></li> <li>- <i>Salmonella</i></li> <li>- <i>Serratia</i></li> <li>- <i>Serratia marcescens</i></li> <li>- <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></li> </ul>
<b>Gram positif</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Enterococcus spp.</i></li> <li>- <i>Listeria monocytogenes</i></li> <li>- <i>Staphylococcus spp.</i></li> <li>- <i>Staphylococcus aureus</i></li> <li>- <i>Streptococcus spp.</i></li> <li>- <i>Streptococcus agalactiae</i></li> <li>- <i>Streptococcus pneumoniae</i></li> <li>- <i>Streptococcus pyogenes</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Enterococcus faecalis</i></li> <li>- <i>Enterococcus faecium</i></li> <li>- <i>Listeria monocytogenes</i></li> <li>- <i>Staphylococcus</i></li> <li>- <i>Staphylococcus aureus</i></li> <li>- <i>Staphylococcus epidermidis</i></li> <li>- <i>Staphylococcus lugdunensis</i></li> <li>- <i>Streptococcus</i></li> <li>- <i>Streptococcus agalactiae</i></li> <li>- <i>Streptococcus pyogenes</i></li> <li>- <i>Streptococcus pneumoniae</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Bacillus cereus</i> groupe</li> <li>- <i>Bacillus subtilis</i> groupe</li> <li>- <i>Corynebacterium</i></li> <li>- <i>Cutibacterium acnes</i></li> <li>- <i>Enterococcus</i></li> <li>- <i>Enterococcus faecalis</i></li> <li>- <i>Enterococcus faecium</i></li> <li>- <i>Lactobacillus</i></li> <li>- <i>Listeria</i></li> <li>- <i>Listeria monocytogenes</i></li> <li>- <i>Micrococcus</i></li> <li>- <i>Staphylococcus</i></li> <li>- <i>Staphylococcus aureus</i></li> <li>- <i>Staphylococcus epidermidis</i></li> <li>- <i>Staphylococcus lugdunensis</i></li> <li>- <i>Streptococcus</i></li> <li>- <i>Streptococcus agalactiae</i></li> <li>- <i>Streptococcus anginosus</i> groupe</li> <li>- <i>Streptococcus pneumoniae</i></li> <li>- <i>Streptococcus pyogenes</i></li> </ul>
<b>Levures</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Candida albicans</i></li> <li>- <i>Candida glabrata</i></li> <li>- <i>Candida krusei</i></li> <li>- <i>Candida parapsilosis</i></li> <li>- <i>Candida tropicalis</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Candida albicans</i></li> <li>- <i>Candida auris</i></li> <li>- <i>Candida glabrata</i></li> <li>- <i>Candida krusei</i></li> <li>- <i>Candida parapsilosis</i></li> <li>- <i>Candida tropicalis</i></li> <li>- <i>Cryptococcus neoformans/gattii</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Candida albicans</i></li> <li>- <i>Candida auris</i></li> <li>- <i>Candida dubliniensis</i></li> <li>- <i>Candida famata</i></li> <li>- <i>Candida glabrata</i></li> <li>- <i>Candida guilliermondii</i></li> <li>- <i>Candida kefyr</i></li> <li>- <i>Candida krusei</i></li> <li>- <i>Candida lusitanae</i></li> <li>- <i>Candida parapsilosis</i></li> <li>- <i>Candida tropicalis</i></li> <li>- <i>Cryptococcus gattii</i></li> <li>- <i>Cryptococcus neoformans</i></li> <li>- <i>Fusarium</i></li> <li>- <i>Rhodotorula</i></li> </ul>
<b>Mécanismes de résistance</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>mecA</i></li> <li>- <i>vanA</i></li> <li>- <i>vanB</i></li> <li>- <i>KPC</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>mecA</i></li> <li>- <i>mecC</i></li> <li>- <i>vanA</i></li> <li>- <i>vanB</i></li> <li>- <i>CTX-M</i></li> <li>- <i>IMP</i></li> <li>- <i>KPC</i></li> <li>- <i>NDM</i></li> <li>- <i>OXA</i></li> <li>- <i>VIM</i></li> <li>- <i>Mcr-1</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>mecA</i></li> <li>- <i>mecC</i></li> <li>- <i>vanA</i></li> <li>- <i>vanB</i></li> <li>- <i>CTX-M</i></li> <li>- <i>IMP</i></li> <li>- <i>KPC</i></li> <li>- <i>NDM</i></li> <li>- <i>OXA</i></li> <li>- <i>VIM</i></li> </ul>

**Annexe 2 : Panel de détection du Qvella Fast-ID™ BSI en cours de développement**

Bactéries Gram négatif	Bactéries Gram Positif	Levures
<i>Enterobacterales</i>	<i>Staphylococcus spp.</i>	<i>Candida albicans</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida dubliniensis</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Streptococcus spp.</i>	<i>Candida tropicalis</i>
<i>Enterobacter spp.</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Candida krusei</i>
<i>Proteus spp.</i>	<i>Enterococcus spp.</i>	<i>Candida glabrata</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Candida parapsilosis</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		

**Annexe 3 : Panel d'identification et d'antibiotiques testés de l'Accelerate Pheno System (issu du modèle de Cenci et al. 2020)**

Bactéries Gram positif	Ampicilline	Ceftaroline	Daptomycine	Linézolide	Vancomycine	Céfoxitine						
	<i>Staphylococcus aureus</i>		+	+	+	+	+					
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>					+	+						
SCN			+		+	+						
<i>Enterococcus faecalis</i>	+		+	+	+							
<i>Enterococcus faecium</i>	+		+	+	+							
<i>Streptococcus spp.</i>												
Bactéries Gram négatif	Ampicilline-sulbactam	Piperacilline-tazobactam	Cefepime	Ceftazidime	Ceftriaxone	Ertapenem	Meropenem	Amikacine	Gentamicine	Tobramycine	Cipro-	Aztréonam
<i>Escherichia coli</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Klebsiella spp.</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Enterobacter spp.</i>		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Proteus spp.</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
<i>Citrobacter spp.</i>		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
<i>Serratia marcescens</i>		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		+	+	+			+	+	+	+	+	+
<i>Acinetobacter baumannii</i>		+						+				
<b>Levures</b>												
<i>Candida albicans</i>												
<i>Candida glabrata</i>												

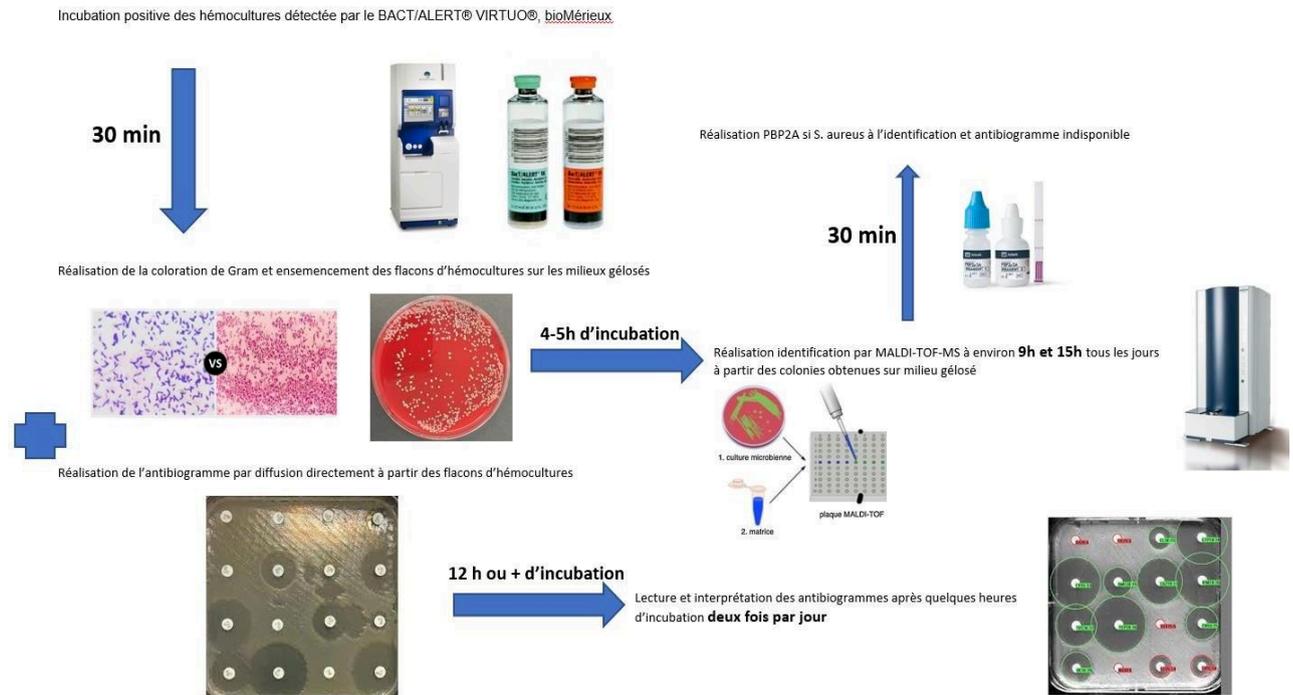
**Annexe 4 : Récapitulatif des techniques d'identification et phénotypes de résistances rapides**

	Avantages	Inconvénients
MALDI-TOF	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prix par test</li> <li>- Spectre large</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Base de données des spectres</li> <li>- Prix du spectromètre</li> <li>- Etapes de préparation</li> </ul>
Panel FilmArray BCID BioFire	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mécanismes de résistance</li> <li>- Avantage dans la détection d'hémoculture plurimicrobienne</li> <li>- Temps de manipulation court</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prix par test élevé</li> <li>- Limitation aux panels disponibles</li> <li>- Cadence limitée</li> </ul>
Accelerate Pheno <sup>®</sup> system	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Identification &lt; 90 min</li> <li>- AntibioGramme &lt; 7 h</li> <li>- Identification et antibioGramme simultané</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Acquisition d'automate</li> <li>- Cadence limitée</li> <li>- Prix par test</li> </ul>
T2Bacteria <sup>®</sup> Panel	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pas d'étape d'incubation</li> <li>- Identification en 3.5 h</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prix par test</li> <li>- Acquisition d'automate</li> <li>- Panel limité</li> </ul>
RAST	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Méthode validée EU-CAST/CASFM</li> <li>- Disponibilité du matériel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lecture et interprétation</li> <li>- Gestion des CIQ</li> </ul>
AST liquide	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Automatisation</li> <li>- Délai standardisé</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sensible à la contamination</li> <li>- Technique à valider en interne</li> </ul>
FAST-Prep <sup>™</sup> Qvella	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Simplification de l'obtention des culots</li> <li>- Prise en main facile, courte manipulation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Acquisition d'automate</li> <li>- Prix par test élevé</li> <li>- Cadence limitée (2 hémocultures/30 min)</li> </ul>
FAST-ID <sup>™</sup> BSI Qvella		<ul style="list-style-type: none"> <li>- En cours de développement</li> </ul>
PCR ciblée (Cepheid <sup>®</sup> Xpert <sup>®</sup> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rapidité</li> <li>- Prise en main facile</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Spectre restreint</li> </ul>
Tests rapides (PLP2a, Blacta Test)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Peu coûteux</li> <li>- Rapide</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Limite de sensibilité</li> </ul>

**Annexe 5 : Groupes d'antibiotiques selon l'OMS (catégorisation AWARe de l'OMS)**

<b>Groupe 1</b> : Molécules à usage courant et à utilisation préférentielle	<b>Groupe 2</b> : Molécules à usage restreint avec impact plus important sur la résistance bactérienne	<b>Groupe 3</b> : Molécules à usage réservé pour préserver leur efficacité
<b>Pénicillines</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Benzathine-benzylpénicilline, Benzylpénicilline, Phénoxydiméthylpénicilline, Procaine-benzylpénicilline</li> <li>- Amoxicilline</li> <li>- Amoxicilline/Ac. Clavulonique</li> <li>- Pivmecillinam</li> <li>- Temocilline</li> <li>- Piperacilline</li> <li>- Cloxacilline</li> <li>- Oxacilline</li> </ul>	<b>Pénicillines</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ticarcilline/Ac. Clavulonique</li> <li>- Piperacilline/Tazobactam</li> </ul>	<b>Céphalosporines</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ceftazidime/avibactam</li> <li>- Ceftolozane/tazobactam</li> <li>- Céfiderocol</li> </ul>
<b>Céphalosporines</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Céfadroxil, céfalexine</li> <li>- Céfaclor, céfuroxime-axétil</li> <li>- Céfixime, céfopodoxime-proxétil</li> </ul>	<b>Céphalosporines</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Céfoxitine</li> <li>- Cefixime, cefpodoxime-proxétil</li> <li>- Céfotaxime, Ceftriaxone, Ceftazidime</li> <li>- Céfépime</li> <li>- Ceftaroline-fosamil, Cefpodoxime-médocaril</li> </ul>	<b>Carbapénèmes</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ertapénème, Imipénème/cilastatine, Méropénème</li> <li>- Imipénème/cilastatine/rélébactam</li> <li>- Méropénème/vaborbactam</li> </ul>
<b>Monobactam</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aztréonam</li> </ul>	<b>Fluoroquinolones</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ciprofloxacine, Lévo-floxacine, Loméfloxacine, Moxifloxacine, Norfloxacine, Ofloxacine</li> </ul>	<b>Fluoroquinolones</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Delafloxacine</li> </ul>
<b>Macrolides et apparentés</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Clarithromycine, Erythromycine, Josamycine, Roxithromycine, Spiramycine</li> <li>- Spiramycine/metronidazole</li> <li>- Azithromycine</li> <li>- Clindamycine</li> <li>- Pristinamycine</li> </ul>	<b>Glycopeptides et dérivés</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Daptomycine</li> </ul>	<b>Glycopeptides et dérivés</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dalbavancine</li> </ul>
<b>Cyclines</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Doxycycline, Tétracycline, Minocycline</li> </ul>	<b>Oxazolidinones</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Linézolide, Tedieolide</li> </ul>	<b>Cyclines</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tigécycline</li> </ul>
<b>Aminoglycosides</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Amikacine, Gentamicine, Tobramycine</li> </ul>	<b>Divers</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Acide fusidique</li> <li>- Thiamphenicol</li> <li>- Rifabutine, Rifampicine</li> </ul>	<b>Divers</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Colistine</li> <li>- Fosfomycine</li> <li>- Streptomycine</li> </ul>
<b>Glycopeptides et dérivés</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Teicoplanine, vancomycine</li> </ul>		
<b>Anti-anaérobies</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Métronidazole, Ornidazole, Tinidazole</li> </ul>		
<b>Divers</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fosfomycine-trométamol</li> <li>- Nitrofurantoïne</li> <li>- Sulfadiazine</li> <li>- Cotrimoxazole, Triméthoprime</li> <li>- Fidaxomicine</li> </ul>		

## Annexe 6 : Flux de travail actuel du laboratoire de microbiologie au Centre Hospitalier de Valenciennes



## Annexe 7 : Récapitulatif des délais de rendu avant et après ajustement sur la variable "type de bactérie" de l'analyse statistique

Analyse concernant les hémocultures positives	Bactéries de pousse plus lente					
	Groupe 1		Groupe 2		p-value	
	Délai avant ajustement	Délai après ajustement	Délai avant ajustement	Délai après ajustement	Avant ajustement	Après ajustement
Identification	17.2h	17.4h	30h	30.03h	< 0.001	< 0.001
Antibiogramme	28.36h	28.56h	32.19h	32.29h	0.0344	0.0376

**Annexe 8 : Récapitulatif des modifications de l'antibiothérapie après réception des résultats par le service**

<b>Bactérie retrouvée</b>	<b>Traitement probabiliste</b>	<b>Traitement modifié</b>
<b>Klebsiella pneumoniae</b>	Carbapénème	Céfotaxime
<b>E. Coli</b>	Cefotaxime + Tiberall	Ceftriaxone
<b>Contamination</b>	Linézolide	Arrêt Linézolide
<b>P. aeruginosa</b>	Cefotaxime	PTZ
<b>SASM</b>	Cefotaxime + Vancomycine	Cefazoline
<b>SASM</b>	/	Orbenine
<b>SASM</b>	Cefepime	Orbenine
<b>SCN méti-R</b>	PTZ + Tiberall	Ciprofloxacine
<b>E. Coli</b>	Imipenem	Ceftriaxone
<b>SCN méti-R</b>	Meropenem + Linézolide	Ceftobiprol
<b>E. Coli</b>	/	Ceftriaxone + Tiberall
<b>Corynebacterie</b>	PTZ	Teicoplanine
<b>P. aeruginosa</b>	Ceftazidime	Cefepime
<b>E. Coli</b>	Cefotaxime + Tiberall	Arrêt Tiberall
<b>Serratia</b>	PTZ	Cefepime
<b>Enterocoque</b>	Cefotaxime + Rovamycine	Vancomycine
<b>SCN méti-R + P. aeruginosa</b>	PTZ	Daptomycine + Cefepime
<b>Enterocoque</b>	/	PTZ + Vancomycine
<b>P. aeruginosa</b>	Ceftriaxone + Tiberall	PTZ
<b>SASM</b>	/	Cefazoline
<b>SCN méti-R</b>	Ceftriaxone + Tiberall	Daptomycine
<b>SNH</b>	Augmentin	Cefotaxime
<b>E. Coli</b>	Ceftriaxone	Cefotaxime
<b>SASM</b>	/	Cefazoline
<b>SARM</b>	/	Vancomycine
<b>SCN méti-R</b>	/	Daptomycine
<b>SASM</b>	Cefotaxime + Vancomycine	Cefazoline
<b>Enterocoque</b>	PTZ	Vancomycine
<b>SARM</b>	Ceftriaxone + Tiberall	Vancomycine
<b>Levure</b>	/	Caspofungine
<b>Enterobacter</b>	Augmentin	PTZ
<b>P. aeruginosa + Enterocoque</b>	Ceftriaxone + Tiberall	PTZ
<b>Enterobacter</b>	Ceftriaxone + Tiberall	Cefepime
<b>E. Coli</b>	PTZ + Linézolide	Céfotaxime
<b>E. Coli</b>	Meropenem	PTZ
<b>SCN méti-R</b>	Céfotaxime + Tiberall	Vancomycine
<b>Anaérobie</b>	Meropenem	Vancomycine + Tiberall
<b>SCN méti-R</b>	PTZ + Tiberall	Ceftobiprol puis Linézolide
<b>Klebsiella pneumoniae</b>	PTZ	Meropenem
<b>SCN méti-R</b>	Ceftriaxone + Tiberall	Vancomycine
<b>SARM</b>	Cefepime + Linézolide	Vancomycine
<b>SARM</b>	Cefotaxime + Tiberall	Vancomycine
<b>SASM + Enterocoque</b>	Cefotaxime + Tiberall	Vancomycine
<b>SARM</b>	Ceftriaxone	Vancomycine
<b>Levure</b>	Caspofungine	Fluconazole
<b>Enterocoque</b>	Meropenem	Vancomycine
<b>Klebsielle pneumoniae</b>	Cefotaxime + Tiberall	Imipenem puis Temocilline
<b>Contamination</b>	Linezolid	Arrêt Linezolid
<b>Enterocoque</b>	Ceftriaxone + Tiberall	Teicoplanine
<b>SARM</b>	PTZ	Vancomycine
<b>Klebsielle pneumoniae</b>	Cefotaxime + Tiberall	Imipenem
<b>Contamination</b>	Imipenem	Arrêt Imipenem
<b>SARM</b>	Cefotaxime	Vancomycine
<b>Contamination</b>	Ceftriaxone	Arrêt Ceftriaxone
<b>Klebsielle pneumoniae</b>	Cefotaxime	Imipenem

**AUTEUR : Nom : EL RASSI**

**Prénom : David**

**Date de soutenance : 28.10.2022**

**Titre de la thèse :** Modification de l'organisation de la gestion des hémocultures positives au centre hospitalier de Valenciennes entre 2016 et 2021 : impact sur les délais de rendu et sur la prise en charge des patients hospitalisés en soins critiques

**Thèse - Médecine - Lille « 2022 »**

**Cadre de classement :** *Microbiologie*

**DES + FST/option :** *Biologie médicale*

**Mots-clés :** Sepsis, bactériémie, flux de travail, hémocultures, délai de rendu, antibiothérapie

**Résumé :** **Contexte :** Le diagnostic rapide des bactériémies est un enjeu majeur de santé publique en raison d'une morbi-mortalité importante chez les patients hospitalisés, notamment en unité de soins critiques. Les bactériémies sont associées à une mortalité accrue chez les patients dont le traitement initial était inadéquat dans les 24 premières heures. L'une des priorités du flux de travail des laboratoires de microbiologie est le diagnostic rapide de celles-ci dans le cadre du sepsis. **Matériels et Méthodes :** L'étude compare les délais de rendu de l'examen direct, de l'identification et de l'antibiogramme des hémocultures positives des patients adultes hospitalisés en soins critiques pendant les mois d'octobre et de novembre des années 2016 à 2021, entre la période 2016-2018 et 2019-2021 à la suite de l'ajout d'une étape additionnelle quotidienne d'identification et de rendu d'antibiogramme. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact sur les délais de rendu de l'identification et de l'antibiogramme et sur la prise en charge des patients en soins critiques du nouveau flux de traitement des hémocultures positives au centre hospitalier de Valenciennes. **Résultats :** Ce nouveau flux de travail a permis un gain de 12.6 heures pour le rendu de l'identification et de 3.72 heures pour le rendu de l'antibiogramme. Pas de différence significative n'a été montrée concernant la durée d'hospitalisation en soins critiques et la durée de l'antibiothérapie à large spectre. Il y a un gain estimé de 6.54 heures, concernant le délai de modification de l'antibiothérapie par le service, statistiquement non significatif. **Conclusion :** Ce flux de travail peut être adopté par les laboratoires de microbiologie possédant un MALDI-TOF pour réduire davantage les délais de rendu des résultats des hémocultures positives. Les techniques de biologie moléculaire sont des moyens intéressants pour accélérer de manière plus importante le rendu des résultats des hémocultures. Cependant, ces techniques sont coûteuses et ne peuvent remplacer complètement la prise en charge conventionnelle des hémocultures.

**Composition du Jury :**

**Président : Pr. Rodrigue DESSEIN**

**Assesseurs :**

**Dr. Gisèle DEWULF**

**Dr. Sylvain KEIGNART**

**Dr. Frédéric WALLET**

**Directeur de thèse :**

**Dr. Maxime PALUCH**