

Intérêt des « bundles » dans la prise en charge du choc septique

Qu'est ce qu'un « bundle » ?

▶ Définition selon l'Institute of Healthcare Improvement (IHI):

- ▶ Méthode structurée pour améliorer le processus de soins
- ▶ Donc le **pronostic** des patients
- ▶ Composé d'éléments **simples, liés et cohérent**
- ▶ Bien définis
- ▶ Fondées sur des **preuves solides**
- ▶ Mis en œuvre correctement et **ensemble**, améliorent le pronostic des patients, plus que lorsque chaque élément est utilisé seul

Qu'est ce qu'un « bundle » ?

▶ Ensemble:

- ▶ Si on oublie un item ou remplace l'un d'entre eux
- ▶ Résultats différents
- ▶ Série d'étapes qui doivent **toutes** être complétées pour mener au succès.

▶ Items:

- ▶ Issus d'essais contrôlés randomisés (Level 1 evidence)

**TO BE COMPLETED
WITHIN 3 HOURS:**

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

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

**TO BE COMPLETED
WITHIN 6 HOURS:**

- 5) Apply vasopressors (for hypotension that does not respond to initial fluid resuscitation) to maintain a mean arterial pressure (MAP) ≥ 65 mm Hg.
- 6) In the event of persistent hypotension after initial fluid administration (MAP < 65 mm Hg) or if initial lactate was ≥ 4 mmol/L, re-assess volume status and tissue perfusion and document findings according to Table 1.
7. Re-measure lactate if initial lactate elevated.

TABLE 1
DOCUMENT REASSESSMENT OF VOLUME STATUS AND
TISSUE PERFUSION WITH:

EITHER:

- Repeat focused exam (after initial fluid resuscitation) including vital signs, cardiopulmonary, capillary refill, pulse, and skin findings.

OR TWO OF THE FOLLOWING:

- Measure CVP.
- Measure ScvO².
- Perform bedside cardiovascular ultrasound.
- Perform dynamic assessment of fluid responsiveness with passive leg raise or fluid challenge.

Intérêt des bundles

La Surviving Sepsis Campaign (SCC) créée en 2002

- But: Création de guidelines pour la prise en charge du choc septique

Première étude : **Intensive Care Med (2010)** The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline based performance program targeting severe sepsis.

- ▶ Durée de 2ans
- ▶ 15,022 patients
- ▶ Pas de différence significative sur la mortalité

Intérêt des bundles

- ▶ **Intensive Care Medicine (2014):** Surviving Sepsis Campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study. Mitchell et al.
- ▶ Objectif principal:
 - ▶ - Association entre SCC sepsis bundles et mortalité
- ▶ Objectifs secondaires:
 - ▶ Compliance au bundle
 - ▶ Définie comme: Tous les items réalisés au cours de la prise en charge sur les 6heures (réanimation) et 24heures (prise en charge)
 - ▶ Association entre mortalité et durée d'implantation du bundle
- ▶ *NB: Bundles associés en temps réel au contrôle de leur compliance*

Intérêt des bundles

▶ **Méthode:**

Inclusion:

- ▶ Patients suspects de sepsis ou de choc septique
- ▶ > 2 critères de SRIS
 - ▶ T° >38° C or <36° C;
 - ▶ FC>90min, FR>20 Leuco >12,000/mm³, <4,000/mm³,
 - ▶ **HypoTA:** PAS < 90mmHg. Expansion volémique: 30ml/kg
- ▶ 1 ou plusieurs dysfonction d'organe
- ▶ Base de donnée de la SSC
- ▶ Durée de l'étude sur 7,5 ans. Divisée en 16 quarters

Intérêt des bundles

- ▶ **Méthode:**

- ▶ Deux variables étudiées:

- ▶ **Compliance** des bundles et mortalité.

- ▶ Compliance -> réalisation de TOUS les items du bundle

- > dans le temps imparti (6heures pour bundle réanimation, 24h pour bundle soins)

- ▶ **Durée de participation à l'étude** : < 2ans, entre 2 et 3ans ou > 3ans

Intérêt des bundles

▶ **Résultats:**

- ▶ 29,470 patients inclus
- ▶ Durée étude de 2005 à 2012
- ▶ Multicentrique: Europe, USA et Amérique du Sud

- ▶ Haute compliance: 46,8% des cas bundle réanimation (6heures)
- ▶ Haute compliance: 47,2% des cas bundle soins (24heures)

Intérêt des bundles

► Association entre bundle et mortalité:

Table 3 Hospital mortality across low- and high-compliance sites for resuscitation management bundles

Characteristic	Low compliance resuscitation			High compliance resuscitation			Total			<i>p</i> ^a
	Total (n)	Died (n)	%	Total (n)	Died (n)	%	Total (n)	Died (n)	%	
Overall	11,609	4,475	38.6	17,861	5,185	29.0	29,470	9,660	32.8	<0.001
Location of severe sepsis identification										<0.001
ED	5,984	1,850	30.9	10,465	2,421	23.1	16,449	4,271	26.0	
Ward	3,970	1,800	45.3	5,532	2,032	36.7	9,502	3,832	40.3	
ICU	1,655	825	49.8	1,864	732	39.3	3,519	1,557	44.2	
Site duration										<0.001
<2 years	4,960	1,896	38.2	3,352	992	29.6	8,312	2,888	34.7	
2 to <3 years	1,611	600	37.2	6,557	1,895	28.9	8,168	2,495	30.5	
≥3 years	5,038	1,979	39.3	7,952	2,298	28.9	12,990	4,277	32.9	
Characteristic	Low management compliance			High management compliance			Total			<i>p</i> ^a
	Total (n)	Died (n)	%	Total (n)	Died (n)	%	Total (n)	Died (n)	%	
Overall	13,813	4,611	33.8	15,657	5,049	32.3	29,470	9,660	32.8	0.038
Location where severe sepsis identified										<0.001
ED	7,958	2,127	26.7	8,491	2,144	25.3	16,449	4,271	26.0	
Ward	4,219	1,737	41.2	5,283	2,095	39.7	9,502	3,832	40.3	
ICU	1,636	747	45.7	1,883	810	43.0	3,519	1,557	44.2	
Site duration										<0.001
<2 years	5,103	1,766	34.6	3,209	1,122	35.0	8,312	2,888	34.7	
2 to <3 years	2,524	894	35.4	5,644	1,601	28.4	8,168	2,495	30.5	
≥3 years	6,186	1,951	31.5	6,804	2,326	34.2	12,990	4,277	32.9	

ED emergency department

^a *p* values are based on Pearson Chi square test

Intérêt des bundles

- Association entre bundle et mortalité:

Table 3 Hospital mortality across low- and high-compliance sites for resuscitation management bundles

Characteristic	Low compliance			High compliance			Total			<i>p</i> ^a
	Total (n)	Died (n)	%	Total (n)	Died (n)	%	Total (n)	Died (n)	%	
Overall	11,609	4,475	38.6	17,861	5,185	29.0	29,470	9,660	32.8	<0.001
<2 years	4,960	1,896	38.2	3,352	992	29.6	8,312	2,888	34.7	
2 to <3 years	1,611	600	37.2	6,557	1,895	28.9	8,168	2,495	30.5	
≥3 years	5,038	1,979	39.3	7,952	2,298	28.9	12,990	4,277	32.9	
Characteristic	Low management compliance			High management compliance			Total			<i>p</i> ^a
	Total (n)	Died (n)	%	Total (n)	Died (n)	%	Total (n)	Died (n)	%	
Overall	13,813	4,611	33.8	15,657	5,049	32.3	29,470	9,660	32.8	0.038
Location where severe sepsis identified										<0.001
ED	7,958	2,127	26.7	8,491	2,144	25.3	16,449	4,271	26.0	
Ward	4,219	1,737	41.2	5,283	2,095	39.7	9,502	3,832	40.3	
ICU	1,636	747	45.7	1,883	810	43.0	3,519	1,557	44.2	
Site duration										<0.001
<2 years	5,103	1,766	34.6	3,209	1,122	35.0	8,312	2,888	34.7	
2 to <3 years	2,524	894	35.4	5,644	1,601	28.4	8,168	2,495	30.5	
≥3 years	6,186	1,951	31.5	6,804	2,326	34.2	12,990	4,277	32.9	

ED emergency department

^a *p* values are based on Pearson Chi square test

Intérêt des bundles

- Association entre bundle et mortalité:

Table 3 Hospital mortality across low- and high-compliance sites for resuscitation management bundles

Characteristic	Low compliance			High compliance			Total			<i>p</i> ^a
	Total (n)	Died (n)	%	Total (n)	Died (n)	%	Total (n)	Died (n)	%	
Overall	11,609	4,475	38.6	17,861	5,185	29.0	29,470	9,660	32.8	<0.001
<2 years	4,960	1,896	38.2	3,352	992	29.6	8,312	2,888	34.7	
2 to <3 years	1,611	600	37.2	6,557	1,895	28.9	8,168	2,495	30.5	
≥3 years	5,038	1,979	39.3	7,952	2,298	28.9	12,990	4,277	32.9	

6heures

Characteristic	Low management compliance			High management compliance			Total			<i>p</i> ^a
	Total (n)	Died (n)	%	Total (n)	Died (n)	%	Total (n)	Died (n)	%	
Overall	13,813	4,611	33.8	15,657	5,049	32.3	29,470	9,660	32.8	0.038
<2 years	4,111	1,411	34.3	3,607	1,166	32.3	7,718	2,577	33.4	
2 to <3 years	2,524	894	35.4	5,644	1,601	28.4	8,168	2,495	30.5	
≥3 years	6,186	1,951	31.5	6,804	2,326	34.2	12,990	4,277	32.9	

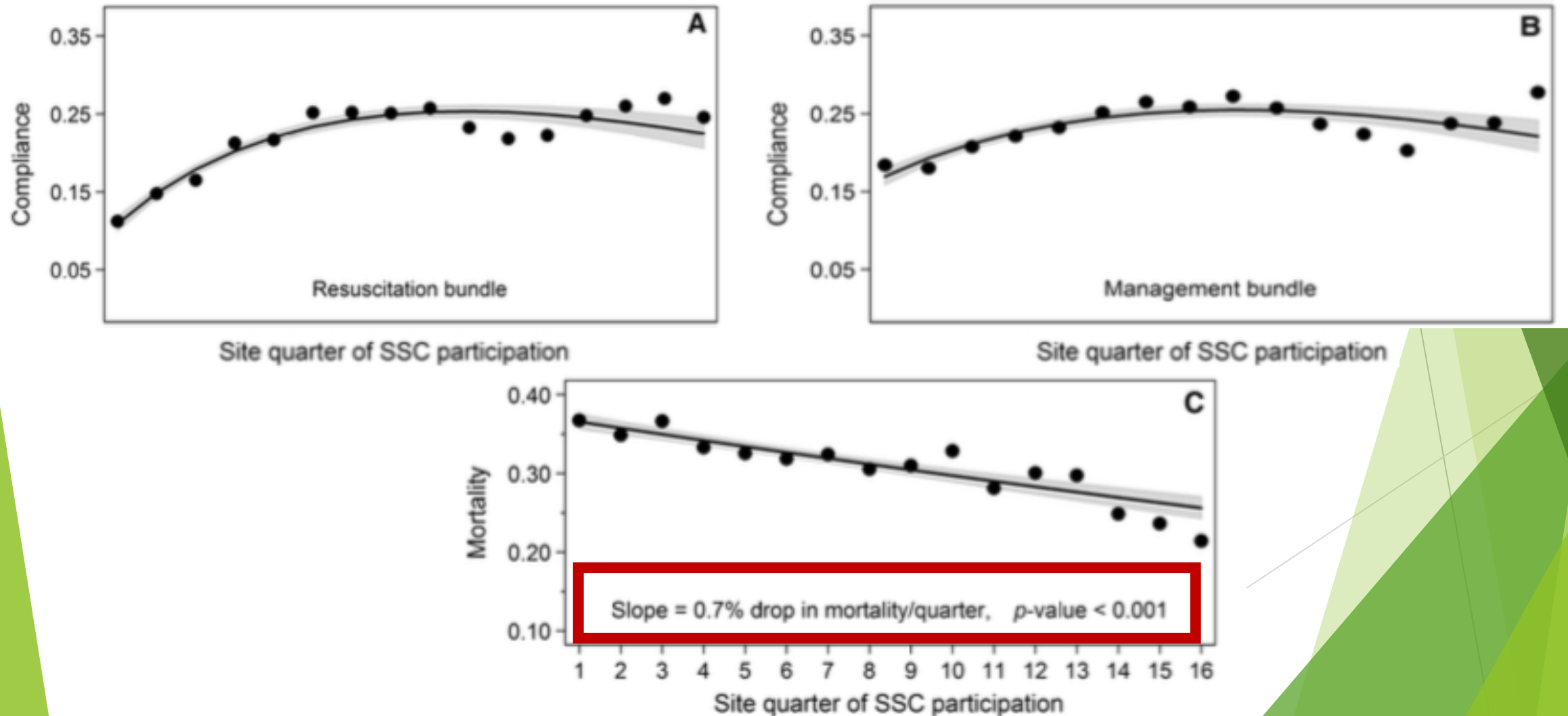
24 heures

ED emergency department

^a *p* values are based on Pearson Chi square test

Intérêt des bundles

- Association entre bundle et mortalité en fonction du temps:



Intérêt des bundles

► Association entre bundle et mortalité:

Table 5 Hospital mortality adjusted odds ratio modeled individually for each element in bundle compliance using a generalized estimating equation population-averaged logistic regression

Initial care bundle (First 6 h of presentation)	Participation in SSC (years)	Hospital mortality OR ^a	95 % CI	<i>p</i>
Measured lactate	<2	0.80	0.73–0.89	<0.001
	2 to <3	0.67	0.59–0.76	<0.001
	≥3	0.69	0.63–0.75	<0.001
Blood cultures before antibiotics	Not applicable ^b	0.82	0.77–0.87	<0.001
Broad-spectrum antibiotics	Not applicable ^b	0.85	0.81–0.90	<0.001
Fluids and vasopressors	<2	0.86	0.73–1.01	0.074
	2 to <3	0.63	0.48–0.81	<0.001
	≥3	0.74	0.62–0.88	0.001
CVP >8 mm Hg	Not applicable ^b	0.84	0.78–0.91	<0.001
Scvo ₂ >70 %	Not applicable ^b	0.83	0.76–0.90	<0.001
All resuscitation measures	Not applicable ^b	0.79	0.73–0.85	<0.001
Management bundle (first 24 h after presentation)				
Steroid policy	<2	0.96	0.84–1.09	0.527
	2 to <3	0.76	0.64–0.89	0.001
	≥3	0.88	0.79–0.99	0.031
rhAPC policy	Not applicable ^b	0.93	0.87–1.00	0.061
Glucose policy	Not applicable ^b	0.71	0.68–0.75	<0.001
All management measures	Not applicable ^b	0.74	0.69–0.79	<0.001

Baisse de mortalité de 26%: OR à 0,74 à IC 95% (0,69-0,79) *p* < 0,001 quand à l'utilisation de l'ensemble des mesure

Intérêt des bundles

► Discussion:

Utilisation bundle associé à un baisse de mortalité dans le choc septique:

- Baisse de mortalité de 26%: OR à 0,74 à IC 95% (0,69-0,79) $p < 0,001$ quand à l'utilisation de l'ensemble des mesure sur une durée > 4 ans

Intêret:

- Adhésion et conformité
- Augmente avec le temps, expérience
- Relation **dose-effet** + + +

Intérêt des bundles

► Discussion:

Validité externe:

- Plus grande étude prospective de ce genre (30 000 patients)
- En accord avec les autres études étudiant bundles et mortalité

-Validité interne:

- Etude puissante, prospective
- Non randomisée

Intérêt des bundles

NEJM 2017, Christopher W. Seymour, M.D. et all.

Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis

Objectif: Etudier relation entre mortalité et application de bundles dans le choc septique

Méthode:

Etude rétrospective, multicentrique (185 hôpitaux)

Avril 2014 à Juin 2016

Inclusion:

Patients > 18ans

Choc septique ou > 2 critères de SRIS

Intérêt des bundles

Protocoles:

« 3hour bundle »:

- Obtenir des hémocultures avant administration d'ATB
- Lactate
- Administration ATB

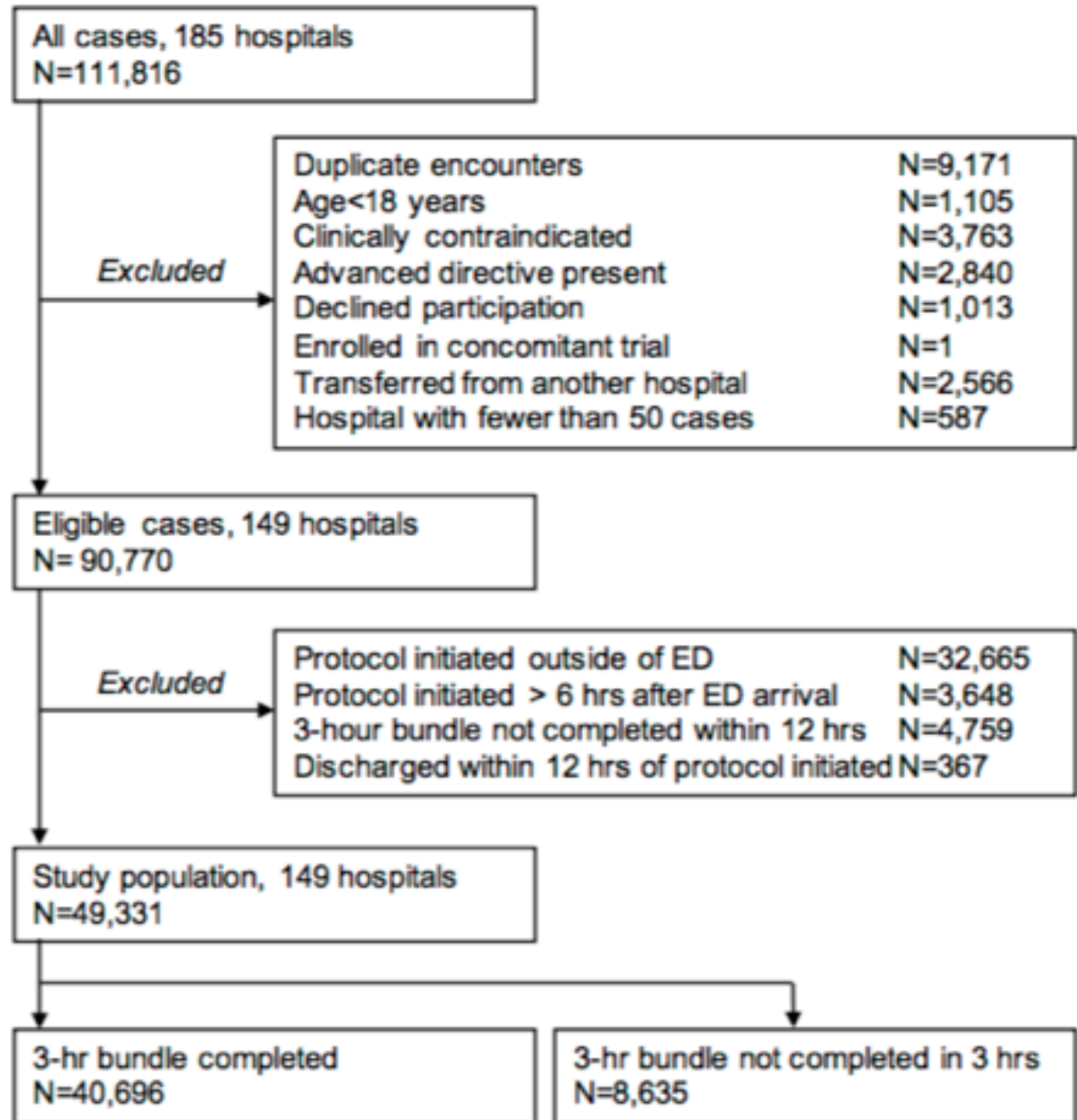
« 6 hour bundle »:

- Expansion volémique de 30ml/Kg de cristalloïdes si lactates $> 4\text{mmol/l}$
- Introduction amines vasoactives
- Nouvelle mesure du lactate

Intérêt des bundles

Résultats:

Figure S1. Patient accrual.



Intérêt des bundles

OR de la mortalité en fonction du délai de réalisation des « **3h bundles** »

- Pour chaque heure supplémentaire à la réalisation des bundles: augmentation de la mortalité de 1,04 par heure à IC 95% (1,02-1,05), $p < 0,001$

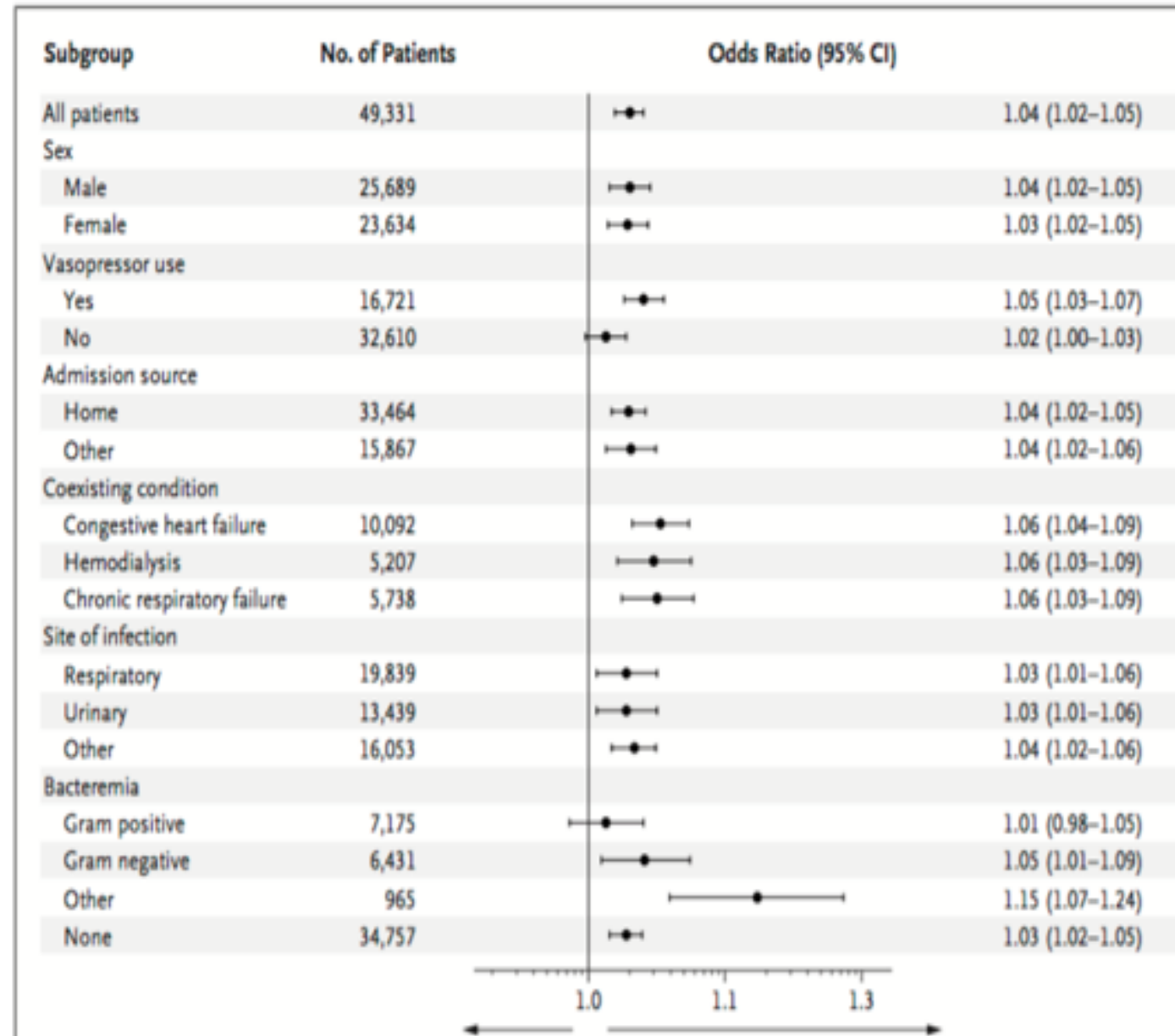


Figure 2. Risk-Adjusted Odds Ratios of In-Hospital Death in the Primary Model and Prespecified Subgroups.

Shown are odds ratios, with 95% confidence intervals, for in-hospital death for each hour that it took to complete the 3-hour bundle. Other site of infection includes gastrointestinal, skin, central nervous system, and unknown.

Intérêt des bundles

OR de la mortalité en fonction du délai de réalisation des « **3h bundles** »

- Pour chaque heure supplémentaire à la réalisation des bundles: augmentation de la mortalité de 1,04 par heure à IC 95% (1,02-1,05) $p < 0,001$

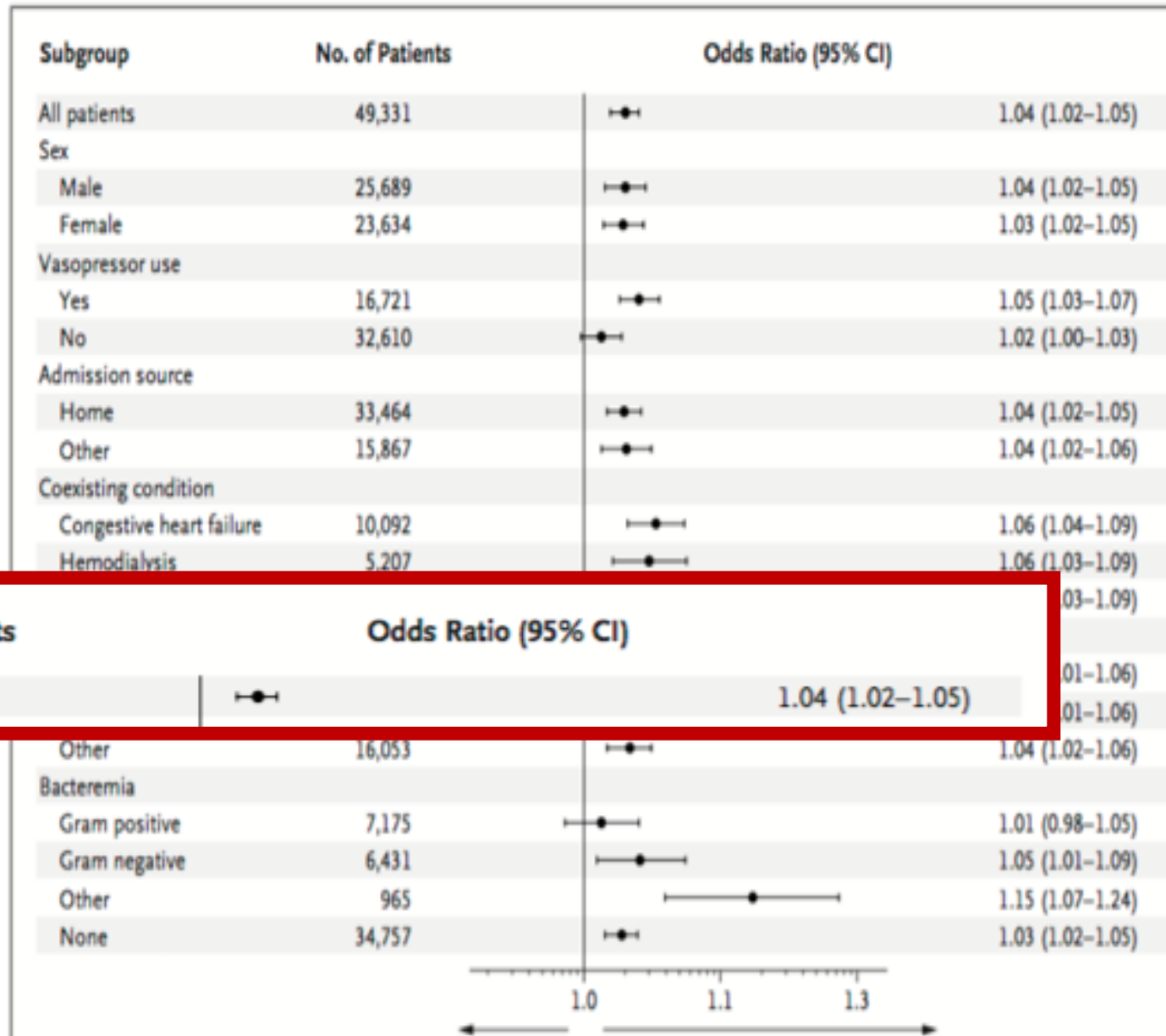
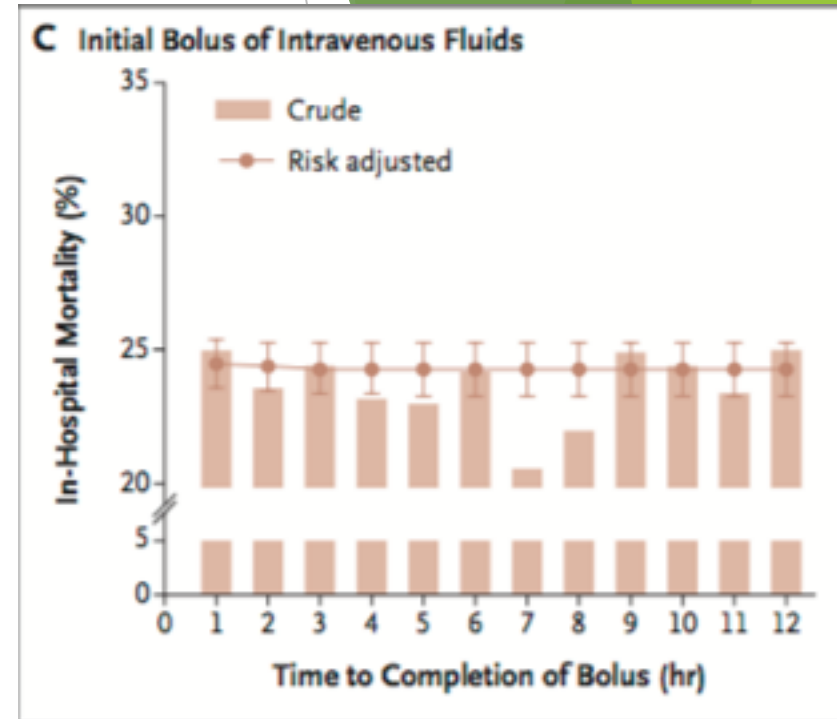
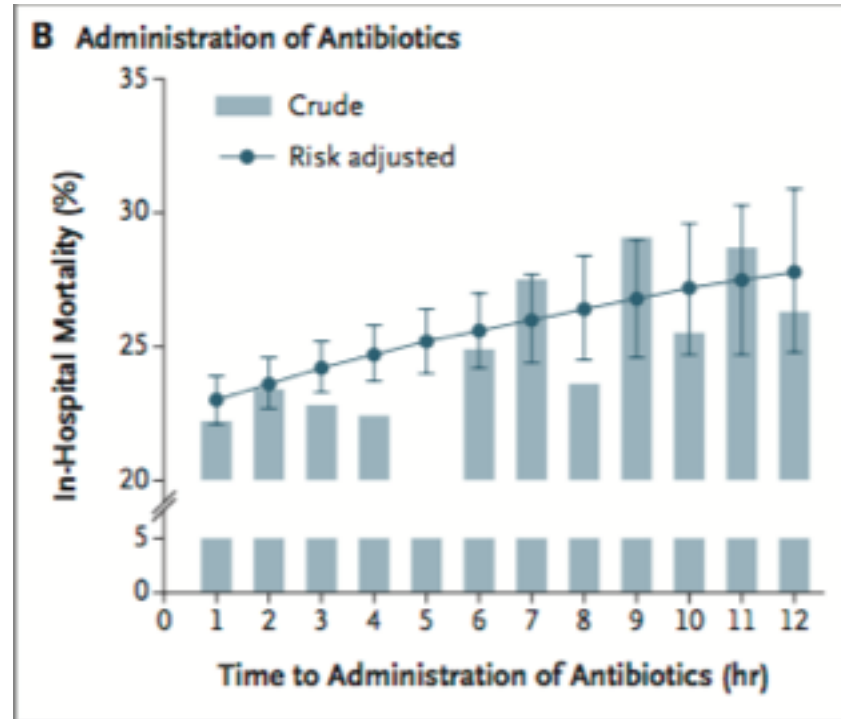
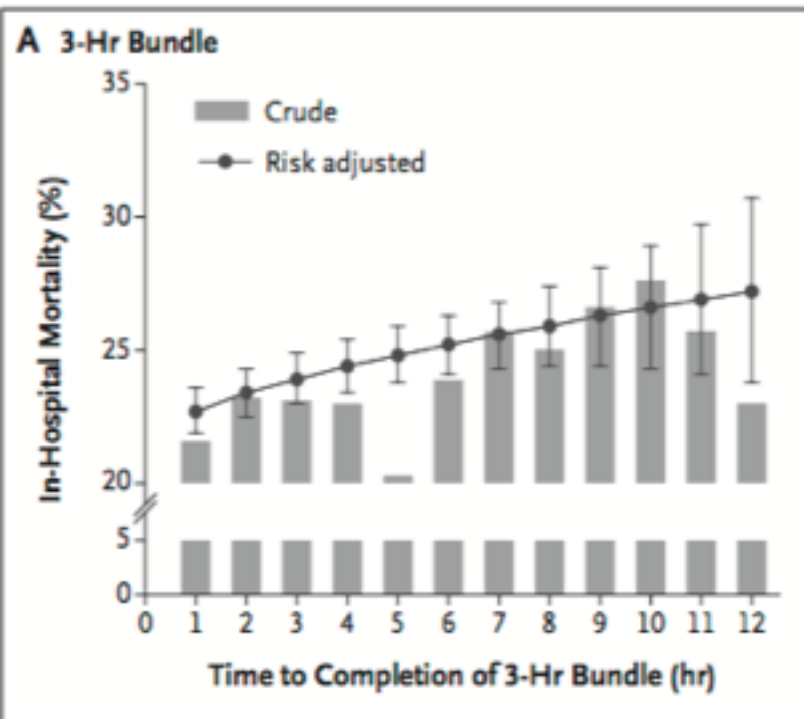


Figure 2. Risk-Adjusted Odds Ratios of In-Hospital Death in the Primary Model and Prespecified Subgroups. Shown are odds ratios, with 95% confidence intervals, for in-hospital death for each hour that it took to complete the 3-hour bundle. Other site of infection includes gastrointestinal, skin, central nervous system, and unknown.

Intérêt des bundles

- ▶ Application bundle <3h vs 12h:
- ▶ Mortalité augmente de 14% OR 1.14; 95% CI, 1.07 to 1.21; P<0.001).

Intérêt des bundles



Augmentation de la mortalité en fonction du délais de réalisation des « 3h bundle » dans la prise en charge du sepsis sévère et du choc septique.

Intérêt des bundles

NEJM 2017, Christopher W. Seymour, M.D. et all.

Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis

Discussion:

Relation entre délai d'application des bundles et mortalité dans la prise en charge du choc septique.

Limites:

Etude non randomisée

Intérêt des bundles

- ▶ **Conclusion:**
- ▶ Utilisation bundles associé à une réduction de mortalité dans le choc septique et le sepsis sévère
- ▶ Baisse mortalité plus importante avec une haute adhésion aux bundles = Réalisation de tous les items
- ▶ Baisse mortalité plus importante plus le temps de réalisation de bundles est précoce
- ▶ Baisse mortalité croissante en fonction du temps et de l'expérience