

Année 2025

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Blandine CAMBOU

Née le 29 mars 1995 à AGEN (Lot-et-Garonne, 47)

TITRE

Durée des soins préhospitaliers et mortalité au 30^{ème} jour chez les patients en
choc septique

Présentée et soutenue publiquement le 28/10/2025 devant un jury composé de :

Président du Jury :

Professeur Fabien ESPITALIER, Anesthésiologie et réanimation, PUPH, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Professeur Romain JOUFFROY, Physiologie, PUPH, CHU – Orléans

Docteur Thomas MOUMNEH, Médecine d'urgence, MCU-PH, Faculté de Médecine – Tours

Directeur de thèse :

Docteur Vincent GARROUSTE, Médecine d'urgence, PH, CHU - Orléans

RÉSUMÉ

Introduction : Le sepsis représente une réponse inflammatoire disproportionnée de l'organisme secondaire à une infection responsable de défaillance(s) d'organe(s). Pathologie fréquente dans le Monde elle est source d'une morbi-mortalité importante. Des recommandations internationales ont été établies, afin d'améliorer la prise en charge du sepsis au centre desquelles, la précocité de la reconnaissance et l'instauration des thérapeutiques ayant fait preuve de leur efficacité sont des éléments clés afin d'améliorer le pronostic des patients. Du fait de la survenue fréquente du sepsis en extrahospitalier, nous avons souhaité investiguer l'association entre la durée de prise en charge préhospitalière, reposant notamment sur l'antibiothérapie précoce et l'optimisation hémodynamique, et la mortalité au 30^{ème} jour chez les patients présentant un choc septique pris en charge par un SMUR.

Méthode : De mai 2016 à décembre 2024 tous les patients pris en charge en préhospitalier dans 10 centres pour choc septique ont été analysés rétrospectivement. L'association entre la durée de prise en charge préhospitalière et la mortalité à 30 jours a été analysée par le score de propension avec pondération IPTW.

Résultats : 587 patients avec une durée moyenne de prise en charge pré hospitalière de 71 ± 34 minutes ont été analysées. Lors de la 1^{ère} heure de prise en charge préhospitalière 156 patients ont reçu une antibiothérapie et 174 ont reçu de la noradrénaline. La mortalité au 30^{ème} jour était de 31%. L'analyse multivariée par régression logistique a retrouvé une association entre la mortalité au 30^{ème} jour de la prise en charge préhospitalière et la durée de la prise en charge préhospitalière : ORa = 1,01 [1,00-1,02], $p = 0,006$. Après ajustement par le score de propension avec pondération IPTW, la régression logistique a mis en évidence une baisse significative de la mortalité à 30 jours lorsque l'antibiothérapie et l'optimisation hémodynamique étaient initiées dans la première heure de prise en charge : RRa = 0,87 [0,83-0,91], $p < 0,10^{-3}$. Une analyse en sous-groupe, plus spécifiquement de la population prise en charge par le SAMU 45, a été conduite, comptant 110 patients retrouvant des résultats comparables, avec une diminution significative de la mortalité à 30 jours chez les patients ayant bénéficié d'une antibiothérapie et d'une optimisation hémodynamique lors de la prise en charge avec un RRa = 0,71 [0,64-0,80], $p < 10^{-3}$.

Conclusion : Dans ce travail s'intéressant à la prise en charge préhospitalière de chocs septiques par un SMUR, la durée de prise en charge préhospitalière est associée à une majoration de la mortalité à 30 jours. Alors que l'administration précoce, au cours de la première heure, d'une antibiothérapie combinée à une optimisation hémodynamique, est associée à une diminution de la mortalité, l'absence d'antibiothérapie et d'optimisation hémodynamique sont en revanche associées à une augmentation de la mortalité au 30^{ème} jour de la prise en charge.

Mots-clés : Choc septique, antibiothérapie, optimisation hémodynamique, mortalité préhospitalière

Duration of prehospital care and mortality at 30 days in patients with septic shock

ABSTRACT

Introduction: Sepsis is defined as a disproportionate inflammatory response of the body to an infection, leading to organ failure. It is a common condition worldwide and a significant cause of morbidity and mortality. International guidelines have been established to improve sepsis management, emphasizing the early recognition and initiation of evidence-based therapeutic interventions as key elements to improving patient outcomes. Given the frequent occurrence of sepsis in out-of-hospital settings, we aimed to investigate the association between prehospital management duration, particularly early antibiotic administration and hemodynamic optimization and 30-day mortality in patients with septic shock managed by a Mobile Emergency and Resuscitation Service (SMUR).

Methods: From May 2016 to December 2024, all patients treated for septic shock in a prehospital setting were retrospectively analyzed from 10 centers. The association between 30-day mortality and the duration of prehospital management was assessed using propensity score analysis with inverse probability weighting (IPTW).

Results: A total of 587 patients were analyzed. The average prehospital management duration was 71 ± 34 minutes. During the first hour of prehospital management, 156 patients received antibiotic therapy and 174 received norepinephrine. The 30-day mortality rate was 31%. Multivariate logistic regression analysis showed an association between 30-day mortality and the duration of prehospital management: ORa = 1.01 [1.00-1.02], $p=0.006$. After adjustment using propensity score analysis with the IPTW method, a multivariate logistic regression revealed a significant reduction in 30-day mortality when antibiotic therapy and hemodynamic optimization were initiated within the first hour: RRa = 0.87 [0.83-0.91], $p<0,10^{-3}$. A subgroup analysis, specifically of the population managed by SAMU 45, was conducted, including 110 patients and showing comparable results, with a significant reduction in 30-day mortality among patients who received antibiotic therapy and hemodynamic optimization during initial management, RRa = 0.71 [0.64–0.80], $p < 10^{-3}$.

Conclusion: In this study investigating prehospital management of septic shock patients by a SMUR, prehospital management duration was associated with increased 30-day mortality. While early administration—within the first hour—of combined antibiotic therapy and hemodynamic optimization was linked to reduced mortality, the absence of these interventions was associated with increased 30-day mortality.

Keywords: Septic shock, antibiotic therapy, hemodynamic optimisation, pre-hospital, mortality.

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN
Pr Denis ANGOULVANT

VICE-DOYEN
Pr David BAKHOS

ASSESSEURS
Pr Philippe GATAULT, *Pédagogie*
Pr Alexandra AUDEMARD-VERGER, *Relations internationales*
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*
Pr Pierre-Henri DUCLUZEAU, *Formation Médicale Continue*
Pr Hélène BLASCO, *Recherche*
Pr Pauline SAINT-MARTIN, *Vie étudiante*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE
Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES
Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972
Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014
Pr Patrice DIOT – 2014-2024

PROFESSEURS EMERITES
Pr Gilles BODY
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Patrice DIOT
Pr Luc FAVARD
Pr Bernard FOUQUET
Pr Yves GRUEL
Pr Gilles PAINAUD
Pr Frédéric PATAT
Pr Loïc VAILLANT

PROFESSEURS HONORAIRES
D.ALISON – P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – M. AUPART – A. AUTRET – D. BABUTY – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – G. CALAIS – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – P. DUMONT – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – G. LORETTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – D. PERROTIN – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – P. ROSSET – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AMELOT Aymeric	Neurochirurgie
ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel	Immunologie
AUDEMARD-VERGER Alexandra.....	Médecine interne
BACLE Guillaume.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe.....	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BISSON Arnaud	Cardiologie
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique.....	Physiologie
BOULOUIS Grégoire	Radiologie et imagerie médicale
BOURGUIGNON Thierry.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRUNAULT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo.....	Rhumatologie
CHAUMIER François.....	Médecine palliative
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
DE LUCA Arnaud.....	Nutrition
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESMIDT Thomas.....	Psychiatrie
DESOUBEAUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DI GUISTO Caroline	Gynécologie obstétrique
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
ELKRIEF Laure	Hépatologie – gastroentérologie
ESPITALIER Fabien.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FOUGERE Bertrand	Gériatrie et biologie du vieillissement
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
GATAULT Philippe	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice.....	Physiologie
JOUAN Youenn.....	Médecine intensive-réanimation
KERVAREC Thibault.....	Anatomie et cytologie pathologiques
LABARTHE François.....	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie

LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LE NAIL Louis-Romée	Cancérologie, radiothérapie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LEDUCQ Sophie	Dermatologie
LEFORT Bruno	Pédiatrie
LEGRAS Antoine	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Éric	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MOREL Baptiste	Radiologie pédiatrique
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PARE Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PASI Marco	Neurologie
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET-BIGOT Bénédicte	Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre
PAUTRAT Maxime

PROFESSEURS ASSOCIES

BARBEAU Ludivine Médecine Générale || LIMA MALDONADO Igor | Anatomie |
MALLET Donatien	Soins palliatifs
SAMKO Boris	Médecine générale
RUIZ Christophe	Médecine générale

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

CANCEL Mathilde	Cancérologie, radiothérapie
CHESNAY Adélaïde	Parasitologie et mycologie
DE FREMINVILLE Jean-Baptiste	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
EYMIEUX Sébastien	Biologie cellulaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GARGOT Thomas	Pédopsychiatrie
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
HOARAU Cyrille	Immunologie
KHANNA Raoul Kanav	Ophtalmologie
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LE TILLY Olivier	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEJEUNE Julien	Hématologie, transfusion
LEROY Victoire	Médecine interne
MORICE Anne	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MOUMNEH Thomas	Médecine d'urgence
PASTUSZKA Adeline	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
PIVER Éric	Biochimie et biologie moléculaire
RAVALET Noémie	Hématologie, transfusion
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl	Bactériologie
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VALLET Nicolas	Hématologie, transfusion
VAYNE Caroline	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
AUBRY Jean-Denis	Sciences infirmières
BLANC Romuald	Orthophonie
EL AKIKI Carole	Orthophonie
NICOGLU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain	Médecine Générale
BALAND Thierry	Médecine Générale
CHALEIX Lysiane	Médecine Générale
CHAMANT Christelle	Médecine Générale
DUMAS Adrien	Médecine Générale
ETTORI Isabelle	Médecine Générale
MOLINA Valérie	Médecine Générale
PHILIPPE Laurence	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BLOCH Solal	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUTIN Hervé.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoit.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOMOT Marie	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR Inserm 1100
GUEGUINOU Maxime	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HAASE Georg.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
HENRI Sandrine	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LABOUTE Thibaut.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LATINUS Marianne	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LE MERRER Julie	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
SECHER Thomas.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille	Directeur de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
TANTI Arnaud	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
WARDAK Claire	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'éthique médicale

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
LEONARD Thomas.....	Praticien Hospitalier

Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale

LAMANDE Marc	Praticien Hospitalier
--------------------	-----------------------

Pour l'orthophonie

BATAILLE Magalie.....	Orthophoniste
CABANNE-Hardy Marie-Charlotte	Orthophoniste
CLOUTOUR Nathalie	Orthophoniste
CORBINEAU Mathilde	Orthophoniste
GLAIE Axelle	Orthophoniste
HARIVEL OUALLI Ingrid	Orthophoniste
IMBERT Mélanie	Orthophoniste
MORIN Eléonore.....	Orthophoniste
NAL Emmanuel.....	Praticien Hospitalier
PILLER Anne-Gaëlle.....	Orthophoniste
PUJOLE Dorine.....	Orthophoniste
ROUVRE Olivier	Orthophoniste
SIZARET Eva	Orthophoniste
TAMIATTO Zinaïda	Orthophoniste

Pour l'orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....	Orthoptiste
SALAME Najwa.....	Orthoptiste

Pour la santé au travail

MONMOUSSEAU Fanny	Praticien Hospitalier
NGUYEN Duc Qui	Dirigeant d'entreprise

Pour la Médecine Générale

LOISON Clotilde.....	Médecin Généraliste
----------------------	---------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des enseignants et enseignantes
de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits aux indigents,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis(e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux(euse) et reconnaissant(e) envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs parents.

Que les hommes et les femmes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert(e) d'opprobre
et méprisé(e) de mes confrères et consœurs
si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Au Professeur Fabien ESPITALIER, merci pour votre présence et de juger ce travail.

Au Professeur Romain JOUFFROY, merci de m'avoir proposé ce sujet et un grand merci également pour ton aide et ton implication, pour ta disponibilité et pour ton travail ayant permis l'aboutissement de ce travail.

Au Docteur Vincent GOURROUSTE, merci pour avoir accepté de continuer à être mon directeur de thèse malgré les difficultés, pour ton implication, ta disponibilité et ton aide tout au long de cette thèse.

Au Docteur Thomas MOUMNEH, merci de votre intérêt pour ce travail et de vous être rendu disponible pour juger cette thèse.

Au Docteur Sophie NARCISSE et à Mme Aline LUTZ, merci de l'aide apportée indispensable pour la réalisation de ce travail.

Aux médecins rencontrés au fil des années, pour leur pédagogie et les connaissances qui m'ont transmise et m'ont permis de progresser à chaque semestre.

A mes meilleures amies Manon et Elise, mes acolytes depuis toutes ces années, merci d'avoir été là depuis l'externat et d'avoir rendus toutes ces années plus simples et surtout plus drôles, à ses soirées et ses voyages et à ceux à venir.

A Marie, merci pour ses fous rires depuis plus de 15ans et pour ses 6 années de colloc incroyables. Et dire que tout à commencer par un livre d'anglais.

A mes parents, qui m'ont toujours soutenu pour que je puisse continuer dans cette voie dont je rêvais dès le plus jeune âge, merci pour votre présence, vos encouragements et les sacrifices que cela a pu demander. Merci pour tout.

A ma sœur et mon frère Carine et Aurélien d'avoir toujours été là, de votre soutien et de votre présence.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES	13
LISTE DES ABREVIATIONS	14
INTRODUCTION	15
1- Définition du sepsis.....	15
2- Épidémiologie et pronostic socio-économique du sepsis	18
3- Prise en charge du sepsis : impact d'une prise en charge précoce.....	19
4- La spécificité de la France : le SAMU-SMUR	20
OBJECTIFS DU TRAVAIL DE THESE.....	22
METHODE	23
1- Type et lieu d'étude.....	23
2- Population de patients	23
3- Recueil de données.....	24
a. Caractéristiques des patients.....	24
b. Prise en charge préhospitalière.....	24
c. Autres données	25
4- Analyse statistique	25
5- Aspect éthique.....	26
RESULTATS	27
1- Analyse de la population globale	27
a. Analyse descriptive de la population globale	27

b. Analyse multivariée sur population non appariée	29
c. Analyse multivariée sur population appariée par score de propension selon la méthode de pondération du traitement de probabilité inverse	31
2- Analyse du sous-groupe de la population du SAMU 45	31
a. Analyse descriptive de la population globale issue du SAMU 45	31
b. Analyse multivariée sur population issue du SAMU 45 non appariée.....	34
c. Analyse multivariée sur population issue du SAMU 45 appariée par score de propension selon la méthode de pondération du traitement de probabilité inverse	34
DISCUSSION	36
CONCLUSION	40
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	41
ANNEXE	47

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Tableau 1 :	17
Score SOFA (sepsis-related organ failure assessment)	
Tableau 2 :	27
Porte d'entrée suspectée du sepsis en préhospitalier	
Tableau 3 :	27
Caractéristiques de la population générale	
Figure :	30
Impact de la durée de prise en charge préhospitalière sur la mortalité à 30 jours	
Tableau 4 :	31
Porte d'entrée suspectée du sepsis en préhospitalier de la population du SAMU 45	
Tableau 5 :	32
Caractéristiques de la population du SAMU 45	
Annexe :	46
Simplified acute physiology score second version	

LISTE DES ABREVIATIONS

ACCP : American College of Chest Physicians

APHP : Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

BPCO : Bronchopathie Pulmonaire Chronique Obstructive

Bpm : Battements par minute

CMI : Cardiomyopathie ischémique

ESICM : European Society of Intensive Care Medicine

FC : Fréquence cardiaque

FR : Fréquence respiratoire

HTA : Hypertension artérielle

ICC : Insuffisance cardiaque chronique

IMC : Indice de masse corporelle

IPTW : Inverse probability of treatment weighting

IRC : Insuffisance rénale chronique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAD : Pression artérielle diastolique

PAM : Pression artérielle moyenne

PAS : Pression artérielle systolique

SAMU : Service d'aide médicale urgente

SAPS II : Simplified acute physiology score 2nd version

SCCM : Society of Critical Care Medicine

SIRS : Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique

SMUR : Structure Mobile d'Urgence et de Réanimation

SOFA : Sepsis related organ failure assessment

SpO2 : Saturation pulsée en oxygène

INTRODUCTION

1- Définition du sepsis

Depuis 2016 et la conférence sepsis-3, le sepsis est défini par une réponse inflammatoire dérégulée de l'organisme face à une infection responsable de défaillance(s) d'organe(s) pouvant mettre en jeu le pronostic vital (1). Du fait d'une incidence élevée, il est à l'origine d'une morbidité majeure et de millions de décès chaque année à travers le Monde (2).

En réalité, sa définition est complexe, ne s'agissant pas d'une maladie spécifique mais plutôt d'un syndrome dont la physiopathologie n'est pas encore complètement élucidée, mettant en jeu de nombreux mécanismes anti et pro-inflammatoires responsables de modifications majeures sur les systèmes cardiovasculaire, neuronal, autonome, hormonal, métabolique ou encore sur les voies de la coagulation (3). Le sepsis traduit les multiples interactions entre les micro-organismes infectieux pathogènes et l'hôte. La compréhension de ces interactions, la reconnaissance des agents pathogènes et l'activation cellulaire qui en résulte sont fondamentales pour la compréhension des cibles thérapeutiques (4). En raison de la difficulté d'établir une définition consensuelle précise du sepsis, cette dernière a été révisée depuis la fin des années 1990 jusqu'en 2016, au fil des avancées des connaissances de sa physiopathologie et des thérapeutiques (1,4-6). Ainsi en 1992, la conférence de consensus de *l'American College of Chest Physicians (ACCP)* et de la *Society of Critical Care Medicine (SCCM)* à Northbrook, définissait le sepsis comme l'association d'une infection présumée ou identifiée à une réponse inflammatoire de l'organisme : le Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique ou SIRS.

C'est au cours de cette conférence que les concepts de sepsis grave ou sévère et de choc septique ont été proposés et définis (6). Le terme de sepsis sévère se définissait alors par l'association d'un sepsis à au moins une défaillance d'organe, une hypotension artérielle ou

une hypoperfusion tissulaire. Le choc septique lui était défini par un sepsis sévère avec une hypotension artérielle persistante malgré une expansion volémique adaptée.

Lors de ce premier consensus international, le SIRS était défini de façon précise par la présence d'au moins deux des critères suivants : une température $> 38^{\circ}\text{C}$ ou $< 36^{\circ}\text{C}$, une fréquence cardiaque > 90 battements par minute, une fréquence respiratoire $> 20/\text{min}$ ou hyperventilation se traduisant par une $\text{PaCO}_2 < 32\text{mmHg}$ ($< 4,3\text{ kPa}$) en air ambiant, et des leucocytes $> 12000/\text{mm}^3$ ou $< 4000/\text{mm}^3$ ou la présence de plus de 10% de cellules immatures en l'absence d'autres causes identifiables (6).

Cependant, bien que relativement simple, cette définition restait imprécise pour identifier précisément et exhaustivement le sepsis. En effet le SIRS est une réaction aspécifique qui se retrouve dans de nombreuses situations pathologiques infectieuses, mais aussi non infectieuses, et concernerait près de 90% des patients admis en réanimation (7-9).

Depuis cette première définition internationale du sepsis jusqu'à 2016, les successives recommandations internationales de la Surviving Sepsis Campaign n'ont eu cesse de faire évoluer la définition du sepsis prenant en compte l'expérience acquise dans la prise en charge hospitalière de ces patients (1).

En 2016, la 3^{ème} conférence de consensus internationale « Sepsis-3 » regroupant les sociétés savantes nord-américaine (*Society of Critical Care Medicine - SCCM*) et européenne (*European Society of Intensive Care Medicine - ESICM*) a abouti à l'actuelle définition du sepsis (1). Ce nouveau consensus définit le sepsis comme une dysfonction d'organe mettant potentiellement en jeu le pronostic vital en raison d'une dérégulation de la réponse de l'hôte en réponse à une infection. Ce concept de dysfonction(s) d'organe(s) est traduit par une augmentation du score de SOFA (*sepsis related organ failure assessment*) d'au moins 2 points par rapport à sa valeur antérieure au développement de l'infection (1). Au-delà de la définition pure et littéraire du sepsis, elle traduit l'association à une augmentation de la

mortalité hospitalière de plus de 10%. Ce risque de mortalité augmentant avec le score de SOFA (Tableau 1).

Le choc septique est quant à lui défini par la persistance d'une hypotension artérielle malgré une expansion volémique adéquate nécessitant alors l'utilisation d'un traitement vasopresseur pour maintenir une pression artérielle moyenne (PAM) ≥ 65 mmHg et la présence de lactates sanguins > 2 mmol.l⁻¹. Il est associé à risque de mortalité hospitalière supérieure à 40% (1).

Tableau 1 : Score SOFA (sepsis-related organ failure assessment)
Valeur totale entre 0 et 24 points

Défaillance	0 point	1 point	2 points	3 points	4 points
Respiratoire					
PaO ₂ /FiO ₂	≥ 400 mmHg	< 400 mmHg $\pm$ VM	< 300 mmHg $\pm$ VM	< 200 mmHg et VM	< 100 mmHg et VM
Hémodynamique					
PAM ≥ 70 mmHg		PAM ≤ 70 mmHg	Dopamine ≤ 5 μ g/kg/min et/ou dobutamine	Dopamine > 5 μ g/kg/min ou adrénaline/noradrénaline ≤ 0.1 μ g/kg/min	Dopamine > 15 μ g/kg/min ou adrénaline/noradrénaline > 0.1 μ g/kg/min
Rénale					
Créatininémie	< 110 μ mol/L	110-170 μ mol/L	171-299 μ mol/L	300-440 μ mol/L	> 440 μ mol/L
Diurèse				< 500 mL/ 24h	< 200 mL/24h
Hépatique					
Bilirubinémie	< 20 μ mol/L	22-32 μ mol/L	33-101 μ mol/L	102-204 μ mol/L	> 204 μ mol/L
Neurologique					
Score de Glasgow	15	13 – 14	10 – 12	6 – 9	< 6
Hématologique					
Plaquettes	> 150 G/L	< 150 G/L	< 100 G/L	< 50 G/L	< 20 G/L

VM= Ventilation mécanique

Le score de SOFA représente ainsi l'un des principaux scores prédictifs de mortalité utilisés dans un contexte de sepsis notamment du fait de sa simplicité. D'autres scores prédictifs ont été développés afin d'évaluer ce risque comme le score SAPS II très largement utilisé en milieu hospitalier et notamment dans les unités de réanimations (Annexe 1). Ces indices de gravité permettent de stratifier les patients en fonction de leur pronostic et sont donc prédictifs du risque de mortalités. Ils sont établis dans les 24 premières heures de prise en charge hospitalières (10).

2- Épidémiologie et impact socio-économique du sepsis

Le sepsis représente un véritable enjeu socio-économique du fait de sa gravité et de sa fréquence.

Ainsi d'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le sepsis est une des pathologies les plus fréquentes dans le Monde bien que le recueil de données exhaustives fiables reste difficile à obtenir à ce jour, notamment dans les pays en voie de développement (11).

Selon des données extraites en 2017, il avait été estimé que le nombre de décès dans le Monde imputables au sepsis avoisinait les 11 millions, soit 20% des décès mondiaux pour 48,9 millions de cas enregistrés. De plus il avait été estimé qu'un tiers voire la moitié des décès hospitaliers sont liés à un sepsis avec une mortalité d'environ 25% et allant jusqu'à 50% en cas de choc septique (11). L'infection source du sepsis est le plus souvent contractée avant l'admission à l'hôpital (12).

Les études tendent également à montrer une hausse de l'incidence des cas de sepsis (13-17). Ainsi aux États-Unis, l'incidence annuelle du sepsis a augmenté de 8,6% entre 1980 à 2001 passant respectivement de 82,7 à 240,4 cas pour 100 000 habitants (15). Toujours aux États-Unis plus de 1,1 million de patients ont été hospitalisés en 2008 pour un état septique, correspondant à une incidence de 32,7/10 000 patients, soit une augmentation de 70% par rapport à 2000 (11).

En France plusieurs études rapportent également cette hausse de l'incidence du sepsis (16,17). Entre 2015 et 2019, l'incidence est passée de 345 à 403 pour 100 000 habitants, avec notamment une augmentation marquée chez les sujets âgés de plus de 75 ans (17).

Au-delà de la mortalité importante imputable au sepsis, sa morbidité est marquée puisqu'il est à l'origine de dépenses sociétales majeures, même si là encore les données manquantes des pays en voie de développement limitent la généralisation des résultats observés dans les pays

développés. Des études réalisées aux États Unis indiquent que la charge financière associée au sepsis dépasse 24 milliards de dollars, soit 6,2 % des dépenses hospitalières totales en 2013 (11). Une autre étude de 2016 rapportait un coût estimé à plus de 32 000 dollars par patient (18).

Des études en Europe et au Canada ont estimé que les frais journaliers pour les soins hospitaliers d'un patient souffrant d'un sepsis se situaient entre 710€ et 1033€ en 2000 (11).

Si la plupart des cas de sepsis se déclarent en extrahospitalier, un retour immédiat à domicile n'est possible que dans la moitié des cas, environ 15% des patients nécessitant des soins longue durée (unité de soins de suite ou de réadaptation, soins longue durée ou hospitalisation à domicile) (17).

De plus, le sepsis est responsable de séquelles fonctionnelles importantes chez les survivants, touchant à la fois les fonctions cognitives, psychologiques et physiques. Il est également lié à une augmentation de la mortalité à long terme, en particulier de causes cardiovasculaires (19).

3- Prise en charge du sepsis : impact d'une prise en charge précoce

Le sepsis et le choc septique constituent des urgences médicales dont les recommandations internationales soulignent l'importance d'une prise en charge précoce faisant suite à une identification et à une évaluation de la sévérité également précoces (20). Au-delà d'une simple thérapeutique, une prise en charge globale du sepsis est recommandée reposant sur un ensemble de mesures dont les plus importantes sont l'identification précoce du sepsis, la mesure du lactate sanguin et l'initiation d'une antibiothérapie rapide avec une optimisation hémodynamique visant à obtenir une PAM d'au moins 65mmHg (1). L'optimisation hémodynamique par expansion volémique avec des cristalloïdes voire le recours à la noradrénaline doit être instaurée dès la prise en charge initiale pour obtenir une PAM égale ou supérieure à 65mmHg (1,20). L'administration d'une antibiothérapie précoce est recommandée, dans l'heure idéalement en présence de signe de choc et dans les 3 heures

après la reconnaissance d'un état septique (1,5,20). En effet l'impact pronostique délétère du retard à l'initiation de l'antibiothérapie a été rapportée dans différentes cohortes de patients. Ces études retrouvent une augmentation significative de la mortalité hospitalière et de la durée d'hospitalisation ainsi qu'une aggravation des défaillances initiales ou l'apparition de nouvelles défaillances chez les patients traités avec retard (21-24).

Dans une cohorte multicentrique internationale incluant 28 150 patients de réanimation présentant un sepsis ou choc septique, la surmortalité attribuable à un retard d'initiation de l'antibiothérapie augmentait de façon quasi-linéaire pour un délai supérieur à 1 heure (de +7% pour un délai de 1 à 2 heures à +52% pour un délai supérieur à 6 heures) (23). Dans une autre étude, l'administration d'une antibiothérapie efficace moins d'une heure après la constatation d'une hypotension artérielle documentée avait un effet bénéfique sur la survie chez les patients présentant un choc septique (24).

4- La spécificité de la France : le SAMU-SMUR

La spécificité de la France repose sur une organisation à part des soins préhospitaliers du fait de l'existence du SAMU qui dispose si nécessaire d'équipes mobiles appelées SMUR constituées d'un ambulancier, d'une infirmière et d'un médecin formé aux techniques de réanimation permettant de délivrer des soins intensifs si nécessaire, ce dès la phase préhospitalière de la prise en charge (25). Cette organisation est habituellement décrite sous le terme de « stay and play » s'opposant au concept du « scoop and run » anglosaxon.

Une étude réalisée au Royaume-Uni a rapporté la faiblesse de la reconnaissance clinique du sepsis par les équipes de secours préhospitalières non médicales « paramedics » (26). Une autre étude, menée en Allemagne possédant un système de prise en charge préhospitalière lui aussi basé essentiellement sur des paramédicaux a également mis en évidence ce défaut de reconnaissance du sepsis préhospitalier (27).

Dans le cadre d'un choc septique, pour lequel les données hospitalières ont souligné l'importance de la précocité de l'optimisation hémodynamique et de l'antibiothérapie, l'intervention d'une équipe de SMUR en préhospitalier devrait donc, en théorie, contribuer à améliorer la prise en charge et le pronostic de ces patients. Cette spécificité française propre explique également le manque de données de masse sur le sujet. En effet bien que certaines études suggèrent l'intérêt de l'administration d'une antibiothérapie en préhospitalier comme cette méta analyse de 2022 qui montrait que l'administration précoce d'antibiotiques dès la prise en charge préhospitalière réduisait significativement la mortalité chez les patients présentant un sepsis (28), d'autres études ont pu notamment mettre en évidence les difficultés d'utilisation notamment des vasopresseurs par les paramédicaux, autre élément pourtant majeur dans la prise en charge d'un état de choc septique (29).

Le sepsis survenant fréquemment en milieu extrahospitalier (12) avec un délai moyen d'une heure avant l'admission à l'hôpital (30), la question de l'impact de l'antibiothérapie en préhospitalier et de l'optimisation hémodynamique mérite d'être clarifiée.

OBJECTIF DU TRAVAIL DE THESE

Dans cette étude nous nous sommes attachés à décrire chez des patients présentant un choc septique nécessitant une prise en charge pré hospitalière par un SMUR, l'association entre la durée de prise en charge préhospitalière, comportant notamment antibiothérapie précoce et optimisation hémodynamique, et la mortalité au 30^{ème} jour de la prise en charge dans 10 centres hospitaliers différents en France.

Nous avons retenu comme critère diagnostique préhospitalier du choc septique la définition de la conférence sepsis-2 (31) du fait de son opérationnalité en préhospitalier, soit les patients présentant une hypotension artérielle réfractaire à l'expansion volémique ou une normotension associée à des signes d'hypoperfusion périphérique dans un contexte évocateur d'infection.

L'objectif principal était de rechercher une association significative entre la durée de prise en charge préhospitalière par une équipe du SMUR, comportant antibiothérapie précoce et optimisation hémodynamique, et la mortalité au 30^{ème} jour de la prise en charge.

Le critère de jugement principal était la mortalité au 30^{ème} jour de la prise en charge.

METHODE

1- Type et lieu d'étude

De mai 2016 à décembre 2024 tous les patients pris en charge en préhospitalier par un SMUR au sein de 10 centres hospitaliers français pour un choc septique selon la conférence sepsis-2 ont été analysés de façon rétrospective.

Il s'agit d'un recueil effectué au sein de 10 centres hospitaliers français (Hôpital Necker Enfants, Hôpital Lariboisière, Hôpital La Pitié Salpêtrière, Hôpital Hôtel Dieu, Brigade de Sapeurs-Pompiers de Paris, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Centre Hospitalier Universitaire de Martinique Fort de France, Centre hospitalier de Castre et Centre Hospitalier Universitaire d'Orléans).

2- Population de patients

Ont été inclus tous les patients présentant un choc septique, pris en charge en préhospitalier par le SMUR de mai 2016 à décembre 2024. Les patients de moins de 18 ans, les femmes enceintes, les patients sous tutelle ou curatelle ont été exclus.

Comme indiqué précédemment nous nous sommes appuyées sur la définition issue du Sepsis-2 en considérant en préhospitalier un choc septique comme une hypotension artérielle réfractaire au remplissage vasculaire ou une normotension associée à des signes d'hypoperfusion périphérique compte tenue de l'impossibilité de mesurer la lactatémie en préhospitalier dans la plupart des équipes de SMUR dans un contexte évocateur d'infection (31).

3- Recueil de données

a. Caractéristiques des patients

Les caractéristiques démographiques des patients (âge, poids, taille, genre) ainsi que leurs principales comorbidités telles que l'hypertension artérielle (HTA), une cardiopathie ischémique (CMI), une insuffisance cardiaque (IC), une insuffisance rénale chronique (IRC), une bronchopathie pulmonaire chronique obstructive (BPCO), un diabète ou un antécédent de cancer ont été recueillies (32).

La porte d'entrée présumée en préhospitalier du sepsis a également été répertoriée.

Les signes vitaux initiaux et finaux en préhospitalier (lors du premier et dernier contact avec l'équipe du SMUR) ont également été recueillis à savoir : la pression artérielle systolique, diastolique et moyenne (PAS, PAD, PAM), la fréquence cardiaque (FC), la fréquence respiratoire (FR), saturation artérielle pulsée en oxygène (SpO2), la température, le score de coma de Glasgow et la glycémie capillaire.

b. Prise en charge préhospitalière

En ce qui concerne la prise en charge par le SMUR, les paramètres étudiés incluaient la durée totale des soins préhospitaliers, ainsi que les traitements administrés durant cette période. Cela comprenait le type et la dose d'antibiothérapie administrée, le type et la quantité de cristaalloïdes utilisés pour l'expansion volémique, ainsi que l'utilisation ou non de catécholamines et sa dose.

Ces données ont été extraites des fiches de recueil du SAMU, qui font partie du dossier médical des patients.

c. Autres données

Pour finir la durée d'hospitalisation en réanimation ainsi que la durée totale d'hospitalisation et la mortalité au 30^{ème} jour ont été recueillis à partir du dossier médical informatisé de chaque patient.

4- Analyse statistique

Les résultats sont présentés de la manière suivante : les variables quantitatives suivant une distribution normale sont exprimées en moyenne avec écart-type, tandis que les paramètres à distribution non normale sont exprimés sous forme de médiane accompagnée de l'intervalle interquartile [1^{er} quartile - 3^{ème} quartile]. Les variables qualitatives sont exprimées en valeur absolue avec pourcentage.

Le critère de jugement principal est la mortalité à 30 jours de la prise en charge préhospitalière.

Des analyses multivariées ont été réalisées afin d'évaluer l'association entre chaque covariable et la mortalité à 30 jours. Ainsi l'âge, l'hypertension artérielle (HTA), la cardiopathie ischémique, l'insuffisance cardiaque chronique, l'insuffisance rénale chronique, la BPCO, le diabète, les antécédents de cancer, ainsi que, l'administration d'antibiotiques, la réalisation d'une expansion volémique et le recours à la noradrénaline en préhospitalier ont été identifiés comme des facteurs de confusion potentiels. Les résultats sont exprimés en odds ratio ajusté (ORa) avec un intervalle de confiance à 95% [IC 95].

La durée de prise en charge préhospitalière a été analysée d'une part, comme une variable continue et d'autre part, comme une variable catégorielle, répartie en quartiles (1^{er}, 2^{ème}, 3^{ème} quartile, avec le 4^{ème} quartile servant de référence). Une analyse en régression logistique multivariée a été réalisée, sur une population appariée, en incluant les facteurs de confusion suivant : l'âge, la BPCO, l'HTA, l'insuffisance rénale chronique, la cardiopathie ischémique,

l'insuffisance cardiaque, le diabète, les antécédents de cancer, l'expansion volémique préhospitalière et le centre SMUR.

Pour prendre en compte les facteurs confondants potentiels en raison du caractère rétrospectif de l'analyse, un appariement par score de propension utilisant la méthode IPTW a été effectuée. Les covariables prises en compte dans l'analyse comprenaient : l'âge, la BPCO, l'HTA, l'insuffisance rénale chronique, la cardiopathie ischémique, l'insuffisance cardiaque, le diabète sucré, les antécédents de cancer, l'expansion volémique préhospitalière.

L'utilisation de la méthode IPTW vise à équilibrer les poids relatifs entre les patients ayant reçu une antibiothérapie et une optimisation hémodynamique préhospitalières au cours de la première heure, comparativement à ceux qui n'ont pas bénéficié de ces interventions, afin de réduire les biais de confusion liés à l'attribution non randomisée des traitements (33). Par ailleurs une analyse en sous-groupe portant spécifiquement sur la population du SAMU 45 a également été réalisée dans le but d'évaluer la reproductibilité des résultats observés.

Les résultats ont été exprimés en risque relatif ajusté (RRa) avec un intervalle de confiance à 95% [IC 95]. Tous les tests étaient bilatéraux avec une valeur statistiquement significative $p\text{-value} < 0,05$.

Toutes les analyses ont été réalisées à l'aide de R 3.4.2 (<http://www.R-project.org> ; the R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

5- Considérations éthiques

Cette étude a été approuvée par le comité d'éthique de la société française d'anesthésie et soins intensifs du 12 décembre 2017 (Numéro de référence : IRB 00010254-2017-026) (34).

RESULTATS

1- Analyse de la population globale

a. Analyse descriptive de la population globale

Cinq cent quatre-vingt-sept patients ont été analysés entre mai 2016 et décembre 2024, parmi lesquels on comptait 370 (63%) hommes ; l'âge moyen était de 69 ± 15 ans.

La porte d'entrée suspectée du sepsis en préhospitalier était principalement : pulmonaire (42%), digestive (26%) et urinaire (17%). L'origine était indéterminée dans 6% des cas soit 34 patients (*Tableau 2*).

Tableau 2 : Porte d'entrée suspectée du sepsis en préhospitalier

<i>Origine</i>	<i>n (pourcentage)</i>
Pulmonaire	244 (42%)
Digestive	150 (26%)
Urinaire	101 (17%)
Cutanée	38 (6%)
Méningée	12 (2%)
Gynécologique	4 (0,5%)
ORL	2 (0,25%)
Cardiaque	2 (0,25%)
Indéterminée	34 (6%)

La durée moyenne de la prise en charge préhospitalière était de 71 ± 34 minutes sans différence entre les patients vivant à 30 jours et ceux décédés (69 ± 32 min vs 75 ± 36 min respectivement, $p=0,070$; *Tableau 3*).

Tableau 3 : Caractéristiques de la population générale

Les résultats sont exprimés par la moyenne et l'écart type pour les paramètres quantitatifs de distribution normale, par la médiane et l'écart interquartile pour les paramètres quantitatifs de distribution non gaussienne et en valeur absolue avec pourcentage pour les paramètres qualitatifs.

La p-value correspond à la comparaison entre les patients décédés et vivants au 30^{ème} jour de la prise en charge préhospitalière.

	<i>Population globale (n=587)</i>	<i>Vivants au 30^{ème} jour (n=403)</i>	<i>Décédés au 30^{ème} jour (n=184)</i>	<i>P value</i>
Age (années)	69 ± 15	67 ± 15	73 ± 14	<10⁻³
Sexe masculin	370 (63%)	262 (65%)	108 (59%)	0,148
Poids (kg)	74 ± 20	76 ± 20	70 ± 20	0,006
Taille (cm)	169 ± 11	170 ± 12	169 ± 9	0,288
<i>Valeurs au début de la prise en charge préhospitalières</i>				
PAS (mmHg)	96 ± 29	97 ± 30	93 ± 28	0,135
PAD (mmHg)	57 ± 19	58 ± 19	56 ± 19	0,202
PAM (mmHg)	70 ± 22	71 ± 22	69 ± 21	0,179
FC (battements.min ⁻¹)	114 ± 29	115 ± 28	112 ± 30	0,408
FR (mouvements.min ⁻¹)	30 [22 – 36]	28 [22 – 35]	32 [25 – 39]	0,008
SpO2 (%)	92 [85 – 96]	93 [87 – 96]	90 [83 – 95]	0,003
Température corporelle (°C)	38,3 [36,6 – 39,1]	38,4 [36,8 – 39,3]	38,1 [35,9 – 39,0]	0,011
Glycémie (mmol.l ⁻¹)	8,5 [6,2 – 12,0]	8,8 [6,5 – 12,2]	7,8 [5,7 – 11,2]	0,023
Score de Glasgow	15 [12 – 15]	15 [13 – 15]	14 [11 – 15]	<10⁻³
Remplissage vasculaire (ml)	965 ± 600	976 ± 605	943 ± 591	0,558
Administration de noradrénaline	174 (30%)	116 (29%)	58 (32%)	0,512
Dose de noradrénaline (mg.h ⁻¹)	1,0 [0,6 – 1,6]	1,0 [0,5 – 2,0]	1,0 [1,0 – 2,0]	0,286
Administration préhospitalière d'AB	156 (27%)	111 (28%)	45 (24%)	0,423
Durée de la prise en charge préhospitalière (min)	71 ± 34	69 ± 32	75 ± 36	0,070
<i>Valeurs à la fin de la prise en charge préhospitalière</i>				
PAS (mmHg)	105 ± 25	107 ± 25	100 ± 24	<10⁻³
PAD (mmHg)	62 ± 18	63 ± 18	60 ± 18	0,057
PAM (mmHg)	76 ± 19	77 ± 19	74 ± 19	0,030
FC (battements.min ⁻¹)	107 ± 25	106 ± 25	109 ± 25	0,313
FR (mouvements.min ⁻¹)	25 [19 – 30]	24 [18 – 30]	26 [20 – 33]	0,004
SpO2 (%)	97 [94 – 99]	97 [95 – 99]	97 [93 – 99]	0,002
Température corporelle (°C)	38,2 [36,1 – 38,9]	38,0 [37,1 – 38,8]	38,1 [36,3 – 39,2]	0,061
Glycémie (mmol.l ⁻¹)	8,0 [6,0 – 10,0]	8,0 [6,0 – 10,0]	8,0 [6,0 – 10,5]	0,491
Score de Glasgow	15 [14 – 15]	15 [14 – 15]	14 [11 – 15]	<10⁻³
Lactatémie (mmol.l ⁻¹)	4,2 ± 3,5	3,4 ± 2,7	6,0 ± 4,3	<10⁻³
Durée de séjour en réanimation (jours)	4 [1 – 8]	4 [2 – 9]	2 [1 – 7]	0,002
Durée de séjour hospitalier (jours)	10 [5 – 18]	14 [8 – 21]	4 [2 – 10]	<10⁻³
SOFA score	6 [3 – 9]	5 [3 – 8]	8 [5 – 10]	<10⁻³

SAPS II score	59 ± 21	53 ± 19	71 ± 21	<10 ⁻³
Comorbidités				
Hypertension artérielle	264 (45%)	178 (44%)	86 (47%)	0,541
Coronaropathie	117 (20%)	71 (18%)	46 (25%)	0,033
Insuffisance cardiaque	144 (25%)	81 (20%)	63 (34%)	<10 ⁻³
Insuffisance rénale chronique	80 (14%)	48 (12%)	32 (17%)	0,076
BPCO	84 (14%)	53 (13%)	31 (17%)	0,241
Diabète	171 (29%)	122 (30%)	49 (27%)	0,359
Cancer	204 (35%)	128 (32%)	76 (41%)	0,022

Légende : PAS=pression artérielle systolique, PAD=pression artérielle diastolique, PAM=pression artérielle moyenne, FC=fréquence cardiaque, FR=fréquence respiratoire, SpO2=saturation pulsée en oxygène, SOFA=sequential organ failure assessment, SAPS II=simplified acute physiology score 2nd version, BPCO=bronchopneumopathie chronique obstructive, AB=antibiotique, min=minutes.

En gras, les valeurs de la P-value lorsqu'elle est inférieure à 0,05 entre les patients vivants et les patients décédés au 30^{ème} jour de la prise en charge préhospitalière.

Cent cinquante-six patients (27%) ont reçu une antibiothérapie en préhospitalier.

Respectivement 111 patients (27%) vs 45 patients (21%) chez les survivants et décédés au 30^{ème} jour sans différence significative observée entre les 2 groupes (p=0,423). Aucun effet indésirable relaté à l'administration de l'antibiothérapie en préhospitalier n'a été rapporté.

Parmi ces patients, 119 (76%) ont reçu une céphalosporine de 3^{ème} génération : 66% de la ceftriaxone et 34% du céfotaxime.

L'expansion volémique était basée sur l'utilisation de cristalloïdes pour tous les patients sans différence significative de volume administré entre les patients survivants et décédés : 976 ± 605 ml vs 943 ± 591 ml respectivement avec p=0,558 (Tableau 3).

Cent soixante-quatorze patients (30%) ont reçu de la noradrénaline dont 116 (29%) chez les patients survivants au 30^{ème} jour vs 58 (32%) (p=0,512) chez les patients décédés avec une dose médiane de 1,0 [0,6 - 1,6] mg.h⁻¹ au cours de la 1^{ère} heure préhospitalière : 1,0 [0,5 - 2,0] vs 1,0 [1,0 - 2,0] mg.h⁻¹, p= 0,286 parmi les patients survivant et décédés au 30^{ème} jour (Tableau 3).

La durée médiane d'hospitalisation en réanimation était de 4 [1 - 8] jours pour une durée médiane hospitalisation totale de 10 [5 - 18] jours.

Le score de SOFA médian était plus élevé chez les patients décédés 8 [5 - 10] vs 5 [3 - 8] chez les survivants à 30 jours de façon significative (p<10⁻³). Le score SAPS II était lui aussi

significativement plus élevé chez les patients décédés avec un score moyen de 71 ± 21 chez les patients décédés vs 53 ± 19 chez les survivants au 30^{ème} jour, $p < 10^{-3}$.

La mortalité au 30^{ème} jour après la prise en charge pré hospitalière était de 31%.

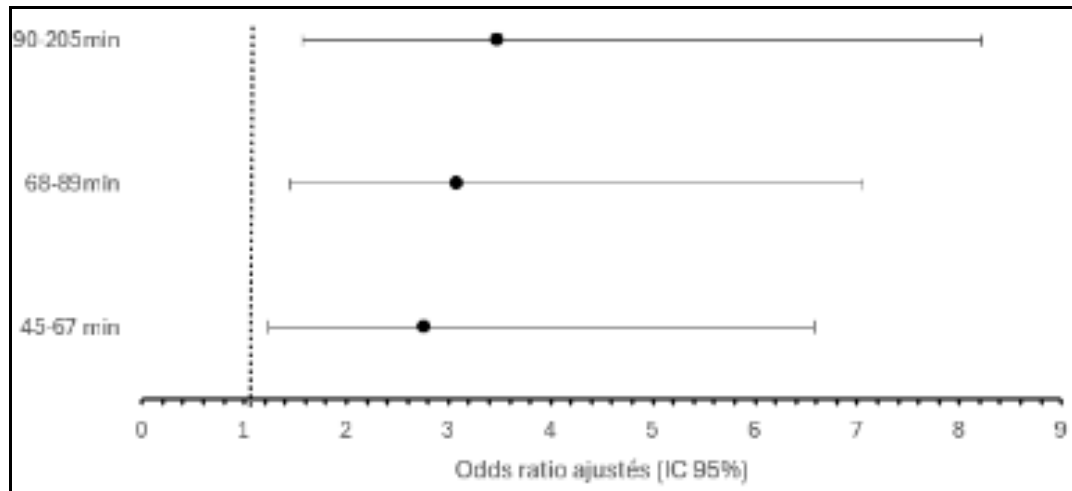
b. Analyse multivariée sur population non appariée

La régression logistique multivariée ajustée sur l'âge, l'HTA, l'existence d'une cardiopathie ischémique, la présence d'une insuffisance cardiaque chronique, la présence d'une insuffisance rénale chronique, l'existence d'une BPCO, l'existence d'un diabète, la présence d'un antécédent de cancer, l'administration d'une antibiothérapie, l'expansion volémique et l'administration de noradrénaline en préhospitalier rapportait une association significative entre la durée de la prise en charge préhospitalière (variable quantitative continue) et la mortalité à 30 jours : ORa=1,01 [1,00-1,02], $p=0,006$.

La régression logistique multivariée ajustée sur l'âge, l'HTA, l'existence d'une cardiopathie ischémique, la présence d'une insuffisance cardiaque chronique, la présence d'une insuffisance rénale chronique, l'existence d'une BPCO, l'existence d'un diabète, la présence d'un antécédent de cancer, l'administration d'une antibiothérapie en préhospitalier, l'expansion volémique et l'administration de noradrénaline en préhospitalier rapportait une association significative entre la mortalité à 30 jours et les quartiles de durée de la prise en charge préhospitalière (référence 1^{er} quartile, c'est à dire 0 – 45 minutes, n=142 patients) : 45 – 67 minutes : ORa=2,77 [1,24-6,58] $p=0,016$ (n=156 patients), 68 – 89 minutes : ORa=3,08 [1,44-7,05] $p=0,005$ (n=155 patients) et 90 – 205 minutes : ORa=3,48 [1,57-8,22] $p=0,003$ (n=134 patients).

Figure : Impact de la durée de la prise en charge préhospitalière sur la mortalité à J30

La régression logistique multivariée sur les facteurs de confusion potentiels montre une association significative entre l'allongement de la durée de la prise en charge préhospitalière et une augmentation de la mortalité à 30 jours.



Légende : IC = Intervalle de Confiance, Durée de prise en charge exprimées en min = minutes.

- c. Analyse multivariée sur population appariée par score de propension selon la méthode de pondération du traitement de probabilité inverse

La régression logistique multivariée sur population appariée par la méthode IPTW du score de propension retrouve également une diminution significative de la mortalité à 30 jours chez les patients ayant bénéficié de l'administration d'une antibiothérapie et d'une optimisation hémodynamique au cours de la première heure de la prise en charge préhospitalière : $RRa=0,87$ [0,83-0,91], $p<10^{-3}$.

À l'inverse, l'absence d'antibiothérapie et de noradrénaline au cours de la première heure était associée à une augmentation significative de la mortalité sur 30 jours : $RRa=1,84$ [1,38-2,57], $p<10^{-3}$.

2- Analyse du sous-groupe de la population du SAMU 45

a. Analyse descriptive de la population globale issue du SAMU 45

Cent-dix patients, pris en charge entre mai 2016 et décembre 2024 ont été analysés parmi lesquels on comptait 61 (44%) hommes, l'âge moyen était de 66 ± 17 ans. La porte d'entrée suspectée du sepsis en préhospitalier était principalement : pulmonaire (33%), digestive (28%) et urinaire (20%). L'origine était indéterminée dans 2% des cas soit 3 patients (*Tableau 4*).

Tableau 4 : Porte d'entrée suspectée du sepsis en préhospitalier de la population issue du SAMU 45

<i>Origine</i>	<i>n (pourcentage)</i>
Pulmonaire	36 (33%)
Digestive	31 (28%)
Urinaire	22 (20%)
Cutanée	11 (10%)
Méningée	3 (3%)
Gynécologique	2 (2%)
Cardiaque	1 (1%)
Indéterminée	3 (3%)

La durée moyenne de la prise en charge préhospitalière était de 69 ± 26 minutes sans différence entre les patients ayant survécus et ceux décédés (70 ± 24 min vs 67 ± 29 min respectivement, $p=0,614$; (*Tableau 5*).

Tableau 5 : Caractéristiques de la population issue du SAMU 45

Les résultats sont exprimés par la moyenne et l'écart type pour les paramètres quantitatifs de distribution normale, par la médiane et l'écart interquartile pour les paramètres quantitatifs de distribution non gaussienne et en valeur absolue avec pourcentage pour les paramètres qualitatifs. La p-value correspond à la comparaison entre les patients décédés et vivants au 30^{ème} jour de la prise en charge préhospitalière.

	<i>Population globale (n=110)</i>	<i>Vivants au 30^{ème} jour (n=75)</i>	<i>Décédés au 30^{ème} jour (n=35)</i>	<i>P value</i>
Age (années)	66 ± 17	63 ± 17	74 ± 15	0,003
Sexe masculin	61 (44%)	41 (55%)	18 (51%)	0,811
Poids (kg)	78 ± 22	79 ± 21	74 ± 25	0,366
Taille (cm)	168 ± 8	169 ± 7	163 ± 8	0,003
<i>Valeurs au début de la prise en charge préhospitalières</i>				
PAS (mmHg)	90 ± 23	89 ± 26	94 ± 18	0,329
PAD (mmHg)	56 ± 16	54 ± 16	60 ± 15	0,069
PAM (mmHg)	67 ± 18	66 ± 18	70 ± 18	0,239
FC (battements.min ⁻¹)	112 ± 31	112 ± 34	113 ± 26	0,936
FR (mouvements.min ⁻¹)	30 [23 – 38]	30 [22 – 38]	28 [25 – 40]	0,609
SpO2 (%)	89 [81 – 96]	89 [81 – 96]	86 [81 – 96]	0,466
Température corporelle (°C)	38,3 [36,5 – 39,2]	38,5 [37,1 – 39,4]	37,8 [36,0 – 38,9]	0,168
Glycémie (mmol.l ⁻¹)	7,8 [5,0 – 11,0]	8,6 [6,2 – 10,9]	5,8 [6,7 – 12,2]	0,739
Score de Glasgow	14 [12 – 15]	15 [13 – 15]	13 [9 – 15]	0,031
Remplissage vasculaire (ml)	1080 ± 645	1085 ± 617	1062 ± 716	0,865
Administration de noradrénaline	25 (23%)	17 (23%)	8 (23%)	0,949
Administration préhospitalière d'AB	46 (42%)	33 (44%)	13 (37%)	0,535
Durée de la prise en charge préhospitalière (min)	69 ± 26	70 ± 24	67 ± 29	0,614
<i>Valeurs à la fin de la prise en charge préhospitalière</i>				
PAS (mmHg)	101 ± 24	103 ± 26	98 ± 20	0,276
PAD (mmHg)	63 ± 20	64 ± 22	59 ± 17	0,219
PAM (mmHg)	76 ± 21	77 ± 22	72 ± 17	0,213
FC (battements.min ⁻¹)	105 ± 24	103 ± 25	110 ± 24	0,229
FR (mouvements.min ⁻¹)	23 [19 – 28]	20 [18 – 26]	28 [23 – 31]	0,009
SpO2 (%)	97 [95 – 99]	97 [95 – 99]	96 [91 – 99]	0,043
Température corporelle (°C)	37,3 [36,4 – 38,8]	37,5 [36,6 – 38,8]	36,7 [35,6 – 38,8]	0,307
Glycémie (mmol.l ⁻¹)	8,2 [5,2 – 10,3]	8,8 [6,0 – 11,2]	6,2 [6,0 – 12,5]	0,562
Score de Glasgow	15 [13 – 15]	15 [14 – 15]	14 [9 – 15]	0,017
Lactatémie (mmol.l ⁻¹)	4,5 ± 4,2	3,6 ± 3,4	6,8 ± 5,1	0,001
Durée de séjour en réanimation (jours)	3 [0 – 6]	4 [0 – 7]	1 [0 – 3]	0,074
Durée de séjour hospitalier (jours)	9 [4 – 15]	11 [7 – 20]	4 [1 – 8]	<10⁻³
SOFA score	6 [4 – 9]	5 [3 – 8]	8 [6 – 10]	0,001
SAPS II score	51 ± 20	43 ± 15	68 ± 20	<10⁻³
<i>Comorbidités</i>				
Hypertension artérielle	18 (16%)	9 (12%)	9 (26%)	0,138
Coronaropathie	26 (24%)	20 (27%)	6 (17%)	0,293
Insuffisance cardiaque	35 (32%)	23 (31%)	12 (34%)	0,895
Insuffisance rénale chronique	11 (10%)	8 (11%)	3 (9%)	0,751

BPCO	10 (9%)	8 (11%)	2 (6%)	0,419
Diabète	41 (37%)	30 (40%)	11 (31%)	0,417
Cancer	34 (31%)	22 (29%)	12 (34%)	0,783

Légende : PAS=pression artérielle systolique, PAD=pression artérielle diastolique, PAM=pression artérielle moyenne, FC=fréquence cardiaque, FR=fréquence respiratoire, SpO2=saturation pulsée en oxygène, SOFA=sequential organ failure assessment, SAPS II=simplified acute physiology score 2nd version, BPCO=bronchopneumopathie chronique obstructive, AB=antibiotique, min=minutes.

Quarante-six patients (42%) ont reçu une antibiothérapie en préhospitalier. Respectivement 33 patients (44%) chez les survivants et 13 (37%) chez les décédés au 30^{ème} jour sans effet indésirable relaté par son administration en préhospitalier (p=0,535). Parmi les 46 patients ayant reçu une antibiothérapie préhospitalière, 39 (85%) ont reçu du ceftriaxone et 7 (15%) de l'amoxicilline-acide clavulanique.

L'expansion volémique était basée sur l'utilisation de cristalloïdes pour tous les patients sans différence significative entre les patients survivants et décédés : 1085 ± 617 ml vs 1062 ± 716 ml respectivement (p=0,866; *Tableau 5*).

Vingt-cinq patients (23%) ont reçu de la noradrénaline dont 17 (68%) chez les patient vivants et 8 (32%) chez les patients décédés à 30 jours (p=0,949).

La durée médiane hospitalisation en réanimation était de 3 [0 - 6] jours pour une durée médiane hospitalisation totale de 9 [4 - 15] jours.

Le score de SOFA médian était plus élevé chez les patients décédés 8 [6 – 10] vs 5 [3 – 8] chez les survivants à 30 jours de façon significative (p= 0,001). Le score SAPS II était lui aussi significativement plus élevé chez les patients décédés avec un score moyen de 68 ± 20 chez les patients décédés vs 43 ± 15 chez les survivants au 30^{ème} jour, p < 10-3.

La mortalité au 30^{ème} jour après la prise en charge pré hospitalière était de 32%.

b. Analyse multivariée sur population issue du SAMU 45 non appariée

La régression logistique multivariée ajustée sur l'âge, l'HTA, l'existence d'une cardiopathie ischémique, la présence d'une insuffisance cardiaque chronique, la présence d'une

insuffisance rénale chronique, l'existence d'une BPCO, d'un diabète, d'un antécédent de cancer, l'administration d'une antibiothérapie en préhospitalier, l'expansion volémique et l'administration préhospitalière de noradrénaline en préhospitalier ne retrouvait pas d'association significative entre la durée de la prise en charge préhospitalière (variable quantitative continue) et la mortalité à J 30 : ORa=0,70 [0,22-2,29], p=0,828.

La régression logistique multivariée ajustée sur l'âge, l'HTA, l'existence d'une cardiopathie ischémique, la présence d'une insuffisance cardiaque chronique, d'une insuffisance rénale chronique, l'existence d'une BPCO, d'un diabète, d'un antécédent de cancer, l'administration d'une antibiothérapie en préhospitalier, l'expansion volémique et l'administration de noradrénaline en préhospitalier ne retrouvait pas une association significative entre la mortalité à 30 jours et les quartiles de durée de la prise en charge préhospitalière (référence 1^{er} quartile, c'est à dire 0 – 45 minutes, n=19 patients) : 45 – 67 minutes : Ora=0,18 [0,01-2,06] p=0,175 (n=43 patients), 68 – 89 minutes : ORa=1,47 [0,09-2,73] p=0,784 (n=27 patients) et 90 – 205 minutes : ORa=0,94 [0,04-2,51] p=0,972 (n=20 patients).

c. Analyse multivariée sur la population issue du 45 appariée par score de propension selon la méthode de pondération du traitement de probabilité inverse

La régression logistique multivariée sur population appariée par la méthode IPTW du score de propension retrouve une diminution significative de la mortalité à 30 jours chez les patients ayant bénéficié de l'administration d'une antibiothérapie et d'une optimisation hémodynamique au cours de la première heure de la prise en charge préhospitalière : RRa=0,71 [0,64-0,80], p<10⁻³.

À l'inverse, l'absence d'antibiothérapie et de noradrénaline au cours de la première heure était associée à une augmentation significative de la mortalité sur 30 jours : RRa=1,57 [1,49-1,66], p<10⁻³.

DISCUSSION

Les résultats de cette étude montrent une association significative entre la durée de la prise en charge préhospitalière et la mortalité à 30 jours chez les patients présentant un choc septique pris en charge par le SMUR. Cette association met en évidence l'importance d'une intervention précoce et coordonnée pour améliorer les chances de survie, en particulier dans un contexte où le temps avant l'hospitalisation peut être prolongé.

Le sepsis, pathologie fréquente et grave avec d'importantes conséquences socio-économiques (11-18), justifie la recherche d'une optimisation de la prise en charge à tous les stades.

Nos résultats corroborent les recommandations internationales de la Surviving Sepsis Campaign, qui insistent sur la mise en œuvre de traitements spécifiques, dès la première heure suivant le diagnostic de choc septique, notamment l'administration d'une antibiothérapie précoce et l'optimisation hémodynamique précoce par expansion volémique et le recours à la noradrénaline si nécessaire en première intention (1,20).

Ces traitements précoces sont associés à une réduction de la mortalité. Les délais prolongés observés dans notre étude confirment que toute interruption de cette chaîne thérapeutique peut accroître le risque de complications et de décès. Les données hospitalières montrent d'ailleurs une augmentation quasi-linéaire de la mortalité pour chaque heure de retard dans l'initiation de l'antibiothérapie et des soins hémodynamiques, soulignant l'importance d'une gestion accélérée en phase préhospitalière (27, 28, 35-37).

La France se distingue par son SAMU et ses SMUR équipées pour intervenir dès la phase préhospitalière. Contrairement aux systèmes de type « scoop and run », l'approche « stay and play » permet d'initier des soins avancés directement sur le lieu d'intervention (25). De plus le sepsis survenant fréquemment en milieu extra hospitalier (12), avec un délai moyen d'environ 1 heure avant l'arrivée à l'hôpital (30), la prise en charge par une équipe du SMUR offre la possibilité de commencer ces 2 traitements au plus tôt. Nos résultats suggèrent que

cette spécificité française pourrait permettre de réduire les délais de traitement et, par conséquent, la mortalité associée.

Bien que notre étude ait principalement observé les effets de la prise en charge préhospitalière sur la mortalité à 30 jours, les résultats encouragent une exploration plus poussée des impacts à long terme. En effet, des études antérieures ont suggéré que la réduction des délais dans la mise en œuvre de l'antibiothérapie et de l'optimisation hémodynamique pourrait également limiter les complications tardives associées aux chocs septiques, notamment les séquelles fonctionnelles, cognitives et cardiovasculaires fréquentes chez les survivants (35-37). Ces données renforcent l'idée que la prise en charge précoce peut non seulement améliorer le taux de survie à court terme mais aussi réduire la morbidité prolongée de ces patients.

Forces et limites de l'étude

Les principales forces de cette étude résident dans la taille de l'échantillon et l'approche multicentrique qui assurent une représentation plus large et réduisent l'effet-centre, renforçant ainsi la généralisation des résultats. L'utilisation de la méthode IPTW pour le contrôle des variables confondantes contribue également à la robustesse des analyses et limite les biais d'attribution, améliorant la fiabilité des conclusions.

Cette étude souffre cependant de certaines limites. En premier lieu, la nature rétrospective de l'étude limite l'interprétation causale des résultats et ne permet pas d'identifier avec certitude les raisons qui ont motivé le recours à l'antibiothérapie et/ou à la noradrénaline en préhospitalier. La collecte de données basée sur des rapports médicaux préhospitaliers et hospitaliers expose à des biais potentiels de classification en raison d'une variabilité dans la saisie des informations, ce qui pourrait affecter la précision des données recueillies.

Par ailleurs, la spécificité française de la prise en charge préhospitalière basée sur le SAMU/SMUR peut également limiter la validité externe des résultats, en particulier pour les pays dont les systèmes de secours sont fondés sur des modèles type « scoop and run ».

Enfin, bien que l'antibiothérapie probabiliste utilisée repose essentiellement sur l'administration d'une céphalosporine de 3^{ème} génération efficace contre la majorité des pathogènes d'origine communautaire, cela pourrait restreindre la portée des conclusions vis-à-vis d'infections atypiques ou de résistances spécifiques. L'analyse statistique, bien qu'ajustée, ne permet pas de tirer de conclusions causales, ce qui souligne l'intérêt d'études prospectives complémentaires pour affiner ces résultats et explorer d'avantage l'impact de la durée de prise en charge préhospitalière sur le pronostic des patients en choc septiques.

Analyse en sous-groupe SAMU 45

L'analyse en sous-groupe de la population prise en charge par le SAMU 45 montrent des résultats globalement comparables, notamment en termes de durée de prise en charge préhospitalière et de mortalité à 30 jours. Cependant, la taille limitée de cet échantillon réduit la puissance statistique, ce qui pourrait expliquer l'absence d'association significative entre la durée de prise en charge et la mortalité dans ce sous-groupe. En revanche, l'analyse appariée par la méthode IPTW du score de propension met également en évidence de manière significative l'intérêt d'une antibiothérapie précoce et d'une optimisation hémodynamique au cours la première heure de prise en charge préhospitalière sur la réduction de la mortalité à 30 jours.

La porte d'entrée suspectée du sepsis en préhospitalier reste principalement pulmonaire suivie par les origines digestive et urinaire conformément aux observations de la population globale et est en accord avec les données de la littérature (16,38).

Nous pouvons toutefois noter une administration d'antibiotique en préhospitalier proportionnellement plus élevée chez les patients issus du SAMU 45, soit 42% alors que seulement 27% dans la cohorte générale ont bénéficié d'une antibiothérapie préhospitalière. Cette différence pouvant s'expliquer par des protocoles centre spécifique, elle ouvre une réflexion autour d'une harmonisation des pratiques.

CONCLUSION

Il existe une association entre la durée de la prise en charge pré hospitalière et la mortalité à 30 jours de patients atteints de choc septique nécessitant une prise en charge par un SMUR. Une durée de prise en charge préhospitalière prolongée est associée à une majoration de la mortalité, tandis que l'administration précoce, au cours de la première heure, d'une antibiothérapie combinée à une optimisation hémodynamique montre une association avec une réduction de la mortalité. En revanche, l'absence de ces traitements précoces, au cours de la première heure, est, quant à elle, associée à une augmentation du risque de décès à 30 jour. Ces résultats préliminaires soulignent l'importance d'une intervention rapide et structurée dès la phase préhospitalière pour améliorer le pronostic des patients en choc septique. Le système français, avec ses équipes SMUR capables d'initier des soins intensifs sur site, pourrait représenter un avantage structurel majeur dans la gestion du choc septique. Cependant elle appelle à une réflexion organisationnelle sur l'optimisation des protocoles SMUR. Ces observations devront être confirmées par des études prospectives multicentriques plus larges afin de renforcer les recommandations sur la gestion préhospitalière du choc septiques et d'éclairer davantage l'impact de la durée de prise en charge sur la survie et la qualité de vie des patients.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. 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. 2016;315(8):801-10.
2. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. current estimates and limitations. Am J Respir Crit Care Med. 2016;193:259–272. doi: 10.1164/rccm.201504-0781OC.
3. Angus DC, and T. van der Poll. 2013. Severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 369(9):840-51.
4. Salomão R, Ferreira BL, Salomão MC, Santos SS, Azevedo LCP, Brunialti MKC. Sepsis: evolving concepts and challenges. Braz J Med Biol Res. 2019 Apr 15;52(4).
5. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med. 2003;31(4):1250-1256.
6. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest, vol. 101, 1992,pp. 1644–55.

7. Chan, JK, Roth, J, Oppenheim, JJ, et al. Alarmins: awaiting a clinical response. *J Clin Invest* 2012;122:2711-2719.
8. Chakraborty RK, Burns B. Systemic Inflammatory Response Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan [cited 2025 Apr 2].
9. Vincent J-L, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis definitions: time for change. *Lancet*. 2013; 381 (9868) 774–775. [PubMed: 23472921].
10. Le Gall JR, Metnitz P. Quels scores pronostiques dans le sepsis ? *Réanimation*. 2002;11(2):109-115.
11. Organisation Mondiale de la Santé: amélioration de la prévention, du diagnostic et de la prise en charge clinique de la septicémie. Rapport du Secrétariat [Internet]. 9 janvier 2007.
12. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Hospital deaths in patients with sepsis from 2 independent cohorts. *Crit Care Med*. 2006;34(10): 2671-2677.
13. Linde-Zwirble, WT, Angus, DC. Severe sepsis epidemiology: sampling, selection, and society. *Crit Care* 2004;8:222-226.
14. 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* 2001;29:1303-1310.

15. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003;348(16):1546-54.
16. Quenot JP, Pavon A, Fournel I, Barbar SD, Bruyère R. Septic shock in adults in France: 20 years of epidemiological data. *Réanimation*. 2016;24(3):303-309.
17. Pandolfi F, Guillemot D, Brun-Buisson C, Watier L. Évaluation de l'incidence du sepsis en France entre 2015 et 2019 sur base des données du PMSI. *Med Mal Infect*. 2021;51(3): 209-217. doi:10.1016/j.medmal.2021.03.002.
18. Arefian H, Heublein S, Scherag A, Moerer O, Fischer D, Hartmann M. Hospital-related cost of sepsis: a systematic review. *J Infect*. 2020;81(2): 205-213.
19. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, and Langa KM. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA*. 2010;304(16):1787-94.
20. 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*. 2021;47(11):1181-247.
21. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Survival benefit and cost savings from compliance with a simplified 3-hour sepsis bundle in a series of prospective, multisite, observational cohorts. *Crit Care Med*. 2014;42(8):1958-1966.

22. Peltan ID, Brown SM, Bledsoe JR, Sorensen J, Samore MH, Allen TL, Hough CL. ED Door-to-Antibiotic Time and Long-term Mortality in Sepsis. *Chest*. 2019;155(5):938-46.
23. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, 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*. 2014 Aug;42(8):1749-55.
24. Kim RY, Ng AM, Persaud AK, et al. Antibiotic timing and outcomes in sepsis. *Am J Med Sci*. 2018 Jun;355(6):524-529.
25. Adnet F, Lapostolle F. International EMS systems: France. *Resuscitation*. 2004;63(1):7-9.
26. López S, Arrieta J, Garcia M, et al. Identification of adults with sepsis in the prehospital environment: a systematic review. *Prehosp Emerg Care*. 2021;25(6):757-765.
27. Floer M, Ziegler M, Lenkewitz B, Auer A, Meister T. Out-of-hospital sepsis recognition by paramedics improves the course of disease and mortality: A single center retrospective study. *Adv Clin Exp Med*. 2021;30(11):1115-25

28. Varney J, Motawea KR, Kandil OA, Hashim HT, Murry K, Shah J, et al. Prehospital administration of broad-spectrum antibiotics for sepsis patients: a systematic review and meta-analysis. *Health Science Reports*. 2022;5(3):e582.
29. Quinn E, Su J, Fei L, Liu J, Friedman M, Lobel D, et al. Perceptions and barriers to administering vasopressors in the prehospital setting. *Cureus*. 2023;15(6).
30. Jouffroy R, Gilbert B, Tourtier JP, Bloch-Laine E, Ecollan P, Bounes V, et al. Impact of Prehospital Antibiotic Therapy on Septic Shock Mortality. *Prehosp Emerg Care*. 2020;1-8.
31. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013;39(2):165-228.
32. Salvatore F. The shift of the paradigm between ageing and diseases. *Ageing Res Rev*. 2021;69:101354. doi:10.1016/j.arr.2021.101354.
33. Robins JM, Hernan MA, Brumback B. Marginal structural models and causal inference in epidemiology. *Epidemiology*. 2000;11(5):550-60.
34. Jouffroy R, Fabre T, Gilbert B, Travers S, Bloch-Laine E, Ecollan P, et al. Association between prehospital ROX index with 30-day mortality among septic shock. *Eur J Med Res*. 2024;29(1):304.

35. Rivers EP, Kruse JA, Jacobsen G, Shah K, Loomba M, Otero R, Childs EW. The influence of early hemodynamic optimization on biomarker patterns of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2007;35(9):2016-24.
36. 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.* 2006;34(6):1589-96.
37. Sterling SA, Miller WR, Pryor J, Puskarich MA, Jones AE. The impact of timing of antibiotics on outcomes in severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2015;43(9): 1964-1971.
38. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009;302:2323-2329.

ANNEXE

Annexe : Simplified Acurate Physiology Score II (SAPS-2)

SAPS II	0 points	Abnormal value points				
Age (years)	< 40	50–59	60–69	70–74	75–79	≥ 80
		7 points	12 points	15 points	16 points	18 points
Heart rate (bpm)	70–119	40–69	120–159	≥ 160	< 40	
		2 points	4 points	7 points	11 points	
Systolic blood pressure (mmHg)	100–199	≥ 200	70–99	< 70		
		2 points	5 points	13 points		
Body temperature (°C)	< 39	≥ 39				
		3 points				
Only if on mechanical ventilation: PaO ₂ (mmHg/FiO ₂)		≥ 200	100–199	< 100		
		6 points	9 points	11 points		
Urinary output (L/day)	≥ 1	0.5–0.9	< 0.5			
		4 points	11 points			
Blood urea nitrogen (mmol/l)	< 10	10–29.9	≥ 30			
		6 points	10 points			
White blood cells (/mm ³)	1–19.9	≥ 20	< 1.0			
		3 points	12 points			
Potassium (mmol/L)	3–4.9	< 3 or ≥ 5				
		3 points				
Sodium (mmol/L)	125–144	≥ 145	< 125			
		1 points	5 points			
Bicarbonate (mmol/L)	≥ 20	15–19	< 15			
		3 points	6 points			
Bilirubin (μmol/L)	< 68.4	68.4–102.5	≥ 102.6			
		4 points	9 points			
Glasgow Coma Scale	14–15	11–13	9–10	6–8	< 6	
		5 points	7 points	13 points	26 points	
SAPS II	0 points	Abnormal value points				
Chronic disease		Metastatic cancer	Haematological malignancy		AIDS	
		9 points	10 points		17 points	
Type of admission	Scheduled surgical	Medical	Unscheduled surgical			
		6 points	8 points			

Vu, le Directeur de Thèse

A handwritten signature in blue ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke extending to the right.

Vu, le Doyen

De la Faculté de Médecine de Tours

Tours, le

CAMBOU Blandine

50 pages – 5 tableaux – 1 figure – 1 annexe

Résumé

Introduction : Le sepsis représente une réponse inflammatoire disproportionnée de l'organisme secondaire à une infection responsable de défaillance(s) d'organe(s). Pathologie fréquente dans le monde elle est source d'une morbi-mortalité importante. Des recommandations internationales ont été établies, afin d'améliorer la prise en charge du sepsis au centre desquelles, la précocité de la reconnaissance et l'instauration des thérapeutiques ayant fait preuve de leur efficacité sont des éléments clés afin d'améliorer le pronostic des patients. Du fait de la survenue fréquente du sepsis en extrahospitalier, nous avons souhaité investiguer l'association entre la durée de prise en charge préhospitalière, reposant notamment sur l'antibiothérapie précoce et l'optimisation hémodynamique, et la mortalité au 30^{ème} jour chez les patients présentant un choc septique pris en charge par un SMUR.

Méthode : De mai 2016 à décembre 2024 tous les patients pris en charge en préhospitalier dans 10 centres pour choc septique ont été analysés rétrospectivement. L'association entre la durée de prise en charge préhospitalière et la mortalité à 30 jours a été analysée par le score de propension avec pondération IPTW.

Résultats : 587 patients avec une durée moyenne de prise en charge pré hospitalière de 71 ± 34 minutes ont été analysées. Lors de la 1^{ère} heure de prise en charge préhospitalière 156 patients ont reçu une antibiothérapie et 174 ont reçu de la noradrénaline. La mortalité au 30^{ème} jour était de 31%. L'analyse multivariée par régression logistique a retrouvé une association entre la mortalité au 30^{ème} jour de la prise en charge préhospitalière et la durée de la prise en charge préhospitalière : ORa = 1,01 [1,00-1,02], $p = 0,006$. Après ajustement par le score de propension IPTW, la régression logistique a mis en évidence une baisse significative de la mortalité à 30 jours lorsque l'antibiothérapie et l'optimisation hémodynamique étaient initiées dans la première heure de prise en charge : RRa = 0,87 [0,83-0,91], $p < 0,10^{-3}$. Une analyse en sous-groupe, plus spécifiquement de la population prise en charge par le SAMU 45, a été conduite, comptant 110 patients retrouvant des résultats comparables, avec une diminution significative de la mortalité à 30 jours chez les patients ayant bénéficié d'une antibiothérapie et optimisation hémodynamique lors de la prise en charge avec un RRa = 0,71 [0,64-0,80], $p < 10^{-3}$.

Conclusion : Dans ce travail s'intéressant à la prise en charge préhospitalière de choc septique par un SMUR, la durée de prise en charge préhospitalière est associée à une majoration de la mortalité à 30 jours. Alors que l'administration précoce, au cours de la première heure, d'une antibiothérapie combinée à une optimisation hémodynamique, est associée à une diminution de la mortalité, l'absence d'antibiothérapie et d'optimisation hémodynamique est en revanche associée à une augmentation de la mortalité au 30^{ème} jour de la prise en charge.

Mots-clés : Choc septique, antibiothérapie, optimisation hémodynamique, mortalité préhospitalière

Jury :

Président du Jury : Professeur Fabien ESPITALIER

Directeur de thèse : Docteur Vincent GARROUSTE

Membres du Jury : Professeur Romain JOUFFROY

Docteur Thomas MOUMNEH

Date de soutenance : 28 octobre 2025