



HAL
open science

Intérêt d'un traitement adjuvant par vitamine C dans les infections respiratoires basses de la personne âgée hospitalisée

Fanny Rideau

► **To cite this version:**

Fanny Rideau. Intérêt d'un traitement adjuvant par vitamine C dans les infections respiratoires basses de la personne âgée hospitalisée. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01198936

HAL Id: dumas-01198936

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01198936>

Submitted on 14 Sep 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2015 - Thèse N°69

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 16 Juin 2015

Par Fanny RIDEAU

Née le 14 Janvier 1986 à Montpellier

INTERET D'UN TRAITEMENT ADJUVANT PAR VITAMINE C
DANS LES INFECTIONS RESPIRATOIRES BASSES DE LA
PERSONNE AGEE HOSPITALISEE

Directeur de thèse

Madame le Docteur Aurélie LAFARGUE

Rapporteur

Monsieur le Professeur Fabrice BONNET

Jury

Madame le Professeur Muriel RAINFRAY, Présidente

Madame le Professeur Nathalie SALLES

Monsieur le Docteur Christophe ADAM

Madame le Docteur Geneviève PINGANAUD

Madame le Docteur Aurélie LAFARGUE

MERCI

A Madame le Professeur Rainfray, Présidente du jury

Vous me faites l'honneur de présider ce jury, et de juger ce travail. Vous avez été la première personne que j'ai rencontrée lors de mon semestre d'internat à l'hôpital Xavier Arnoz. Votre bienveillance m'a aidé à aborder ce semestre au CHU de Bordeaux que je ne connaissais pas, de manière plus sereine.

Veillez trouver ici l'expression de mon respect et de ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Fabrice Bonnet, Rapporteur

Je vous remercie d'avoir accepté d'être le Rapporteur de ma thèse. Merci pour votre disponibilité.

Soyez assuré de mon profond respect

A Madame le Professeur Nathalie Salles

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Vous nous avez donné de nombreux conseils lors de la mise en place de ce projet. Merci également pour tous les enseignements reçus pendant mon semestre dans votre service.

Trouvez dans cette thèse le témoignage de ma gratitude et de mon respect.

A Monsieur le Docteur Christophe Adam,

Vous étiez déjà présent le jour de la présentation de mon port-folio, je vous remercie maintenant d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse. Merci pour vos enseignements, toujours appréciés, dans le cadre du DES de médecine générale.

Soyez assuré de mon respect et de ma reconnaissance.

A Madame le Docteur Geneviève Pinganaud,

Vous m'avez fait le plaisir de juger ce travail. Merci pour tous vos enseignements notamment concernant les soins palliatifs, et votre disponibilité pour répondre à nos nombreuses questions pendant le stage. J'ai beaucoup appris à vos côtés.

Soyez assurée de ma gratitude et de ma considération.

MERCI à Madame le Docteur Lafargue, Directrice de thèse,

Aurélié, sans toi cette thèse n'aurait pas été possible. Je ne pouvais rêver mieux pour me diriger dans ce travail. Merci pour ta présence à toutes les étapes, et pour ta patience au moment de la correction, même si tu n'en pouvais plus de voir mes « en effet », « souvent », et « par conséquent » !

Plus qu'une chef de clinique, j'ai rencontré une amie durant ce stage.

Merci pour tout et voit dans ce travail toute mon admiration et mon amitié.

MERCI à toute ma famille, et en particulier...

A Papa et Maman, qui m'ont toujours soutenu, même à distance, notamment avec cet immanquable appel du Dimanche soir. Je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous m'avez donné.

A Camille, Romain et Matthieu, nous nous sommes un peu éparpillés en Europe, heureusement que whatsapp nous rapprochent ! Merci pour votre bonne humeur, et vous pouvez continuer à vous moquer de toutes ces abréviations médicales que j'utilise...et que Matts utilisera très prochainement!

Aux représentants de la profession médicale de cette grande famille :

Manou et Bon-Papa,

Vous m'avez apporté votre soutien et une grande qualité de vie pendant mon externat à Montpellier. Vous avez toujours été là pour m'écouter, me donner votre avis, débattre. La médecine a bien changé depuis le temps où vous avez fait vos études, mais votre avis a toujours été important pour moi. Merci pour tout.

Béné, ou plutôt Marraine Béné, ma néphrologue préférée, toujours prête pour de longues conversations téléphoniques. Merci pour tous tes conseils, et ton attention quand Arthur a de la fièvre ! Et merci à Hazem, et ses livres d'anatomie !

Patrick, et Marie-Christine évidemment, pour tous ces déjeuners du Dimanche à Assas, qui me remontaient toujours le moral !

Philippe Godard, pour tout ce que tu m'as appris en pneumologie. Ton dernier message me disait qu'il fallait surtout aimer ses patients ; j'essaie de m'y tenir. Tu es parti beaucoup trop tôt.

Merci à tous ceux rencontrés au cours de mes études :

Tous les médecins, les équipes para-médicales, et secrétaires rencontrés et appréciés au cours de mes stages et de mes remplacements : notamment, dans le désordre ; Dr Ritz-Quillacq, Dr Marcé, Dr Demarcy, Dr Berger, Dr Marcotte, Dr Delmas-Saint Hilaire, Dr Comby, Dr Soloy, et Françoise Jaugin, Dr Marimbordes, Dr Guilhon, Sabrina, Leïla, Christiane et Muriel.

Mes amis de Montpellier,

Surtout Marianne (Ricard), Annabelle (Avé Gutirus), Pauline, Aurélie, Amandine, Charlotte, Mathilde et tous vos conjoints : nos vies ont bien changé depuis qu'on s'est rencontré en PCEM 2. Vous êtes déjà toutes Docteurs, quelques-unes sont Mamans, d'autres sont parties vivre ailleurs, mais quand on se retrouve c'est comme avant (à part que je me couche encore plus tôt... !).

Et ceux rencontrés lors de mes années d'internat à Bordeaux,

En particulier Marion B, Marion D, Guillaume B, Guillaume Z, Matthieu et Marie, Charline, Stéphane et Laetitia, Didier, Florent, Kushmee, et tous vos conjoints. Merci pour tous ces bons moments en stage ou à l'internat.

Et surtout

Merci à Julien. Pour ta présence et ton soutien tout au long de ce travail. Merci surtout d'avoir supporté le désordre que j'ai pu mettre sur le bureau (et ailleurs !) pendant la rédaction cette thèse, je sais que c'était dur pour toi !

Ces 5 dernières années ont été riches en émotion, avec en plus l'arrivée, l'année dernière, de notre petit garçon. Je suis très fière de notre famille. Je t'aime.

Table des matières

Liste des abréviations	11
CONTEXTE	13
1. ETAT DES LIEUX DES INFECTIONS RESPIRATOIRES BASSES.....	14
1.1. EPIDEMIOLOGIE ET DEFINITIONS DES INFECTIONS RESPIRATOIRES BASSES.....	14
1.1.1. <i>Bronchites aiguës</i>	14
1.1.2. <i>Exacerbation de BPCO</i>	14
1.1.3. <i>Pneumopathie aiguës</i>	16
1.2. INFECTIONS RESPIRATOIRES BASSES ET GERIATRIE.....	18
1.2.1. <i>Epidémiologie</i>	18
1.2.2. <i>Facteurs de risque d'infections respiratoires basses au sein de la population gériatrique</i>	18
1.2.3. <i>Diagnostic des infections respiratoires basses en gériatrie</i>	20
1.2.4. <i>Epidémiologie microbienne des infections respiratoires basses de la personne âgée</i>	21
1.2.5. <i>Prise en charge de l'infection respiratoire basse de la personne âgée</i>	21
1.2.6. <i>Morbidité et mortalité des infections respiratoires basses chez la personne âgée</i> ..	23
1.2.7. <i>Prévention des infections respiratoires basses en gériatrie</i>	24
1.2.7.1. <i>Vaccination antigrippale</i>	24
1.2.7.2. <i>Vaccination antipneumococcique</i>	24
1.2.7.3. <i>Prévention des infections respiratoires en collectivité</i>	25
2. VITAMINE C	27
2.1. HISTORIQUE.....	27
2.2. HOMEOSTASIE.....	28
2.2.1. <i>Absorption de la vitamine C</i>	28
2.2.2. <i>Transport de la vitamine C</i>	29
2.2.3. <i>Stockage de la vitamine C</i>	29
2.2.4. <i>Elimination de la vitamine C</i>	30
2.3. VITAMINE C : BESOINS ET FACTEURS DE RISQUE.....	30
2.3.1. <i>Apports recommandés en vitamine C</i>	30
2.3.2. <i>Facteurs de risque de déficit en vitamine C</i>	31
2.4. PROPRIETES DE LA VITAMINE C.....	33
2.4.1. <i>Effets anti-oxydants de la vitamine C</i>	33
2.4.2. <i>Effets pro-oxydants de la vitamine C</i>	34

3. VITAMINE C ET INFECTIONS RESPIRATOIRES	35
3.1. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA VITAMINE C DANS LES INFECTIONS.....	35
3.2. VITAMINE C DANS LA PREVENTION ET LE TRAITEMENT DES INFECTIONS RESPIRATOIRES BASSES	36
3.2.1. <i>Vitamine C et prévention des infections respiratoires basses</i>	36
3.2.2. <i>Vitamine C et traitement des infections respiratoires basses</i>	36
MATERIEL ET METHODE	39
1. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE.....	40
1.1. CRITERES D'INCLUSION	40
1.2. CRITERES DE NON-INCLUSION	40
2. CRITERE DE JUGEMENT	41
2.1. CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL.....	41
2.2. CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES	41
3. SCHEMA DE L'ETUDE	42
3.1. CONSENTEMENT	42
3.2. RANDOMISATION.....	43
3.3. INTERVENTION : SUPPLEMENTATION EN VITAMINE C.....	43
3.4. RECUEIL DES DONNEES	44
3.5. METHODE D'ANALYSE STATISTIQUE	46
RESULTATS	47
1. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS.....	48
1.1. REPARTITION DES PATIENTS.....	48
1.2. DESCRIPTION DES PATIENTS INCLUS	48
1.3. DONNEES PHARMACOLOGIQUES A L'INCLUSION.....	50
2. CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL.....	50
3. CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES A J2.....	51
4. CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES A J4.....	53
5. CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES A J7.....	55
6. EFFETS INDESIRABLES.....	57
DISCUSSION.....	58
1. INTERET DE L'ETUDE.....	59
2. METHODE	59
3. POPULATION DE L'ETUDE	60

4. RESULTATS.....	60
5. LIMITES DE NOTRE ETUDE.....	61
6. OUVERTURE ET PROPOSITION.....	62
ANNEXES	63
Annexe n°1	64
Annexe n°2	65
Annexe n°3	66
Annexe n°4	67
Annexe n°5	67
Annexe n°6	68
Annexe n°7	70
Annexe n°8	71
Annexe n°9	72
Annexe n°10	72
Annexe n°11	73
Annexe n°12	74
Annexe n°13	74
Annexe n°14	75
Annexe n°15	77
Annexe n°16	77
Annexe n°17	78
Annexe n°18	79
Annexe n°19	80
Annexe n°20	81
Annexe n°21	83
Annexe n°22	84
Annexe n°23	86
BIBLIOGRAPHIE.....	87
SERMENT D’HIPPOCRATE	96

Liste des abréviations

AA : Acide Ascorbique

ADL : Activities of Daily Living

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ARA2 : Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine 2

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BPCO : BronchoPneumopathie Chronique Obstructive

CIRS-G : Cumulative Illness Rate Scale-Geriatric

CPP : Comité de Protection des Personnes

CRP : C Reactive Protein

DHA : Acide DéHydroascorbique

ECBC : Examen CytoBactériologique des Crachats

CAM : échelle Confusion Assessment Method

EVA dyspnée : Echelle Visuelle Analogique de la dyspnée

FQAP : FluoroQuinolone AntiPneumococcique

FC : Fréquence Cardiaque

FR : Fréquence Respiratoire

G6PD : Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase

g/j : gramme/jour

IDE : Infirmier Diplômé d'Etat

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

IM : Intra-Musculaire

IMC : Indice de Masse Corporelle

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons

IV : Intra-Veineuse

IVD : Intra-Veineuse Directe

JO : jour de l'inclusion

J2 : deuxième jour

J4 : quatrième jour

J7 : septième jour

NFS : Numération Formule Sanguine

PAS : Pression Artérielle Systolique

PAD : Pression Artérielle Diastolique

PNNS : Programme National Nutrition Santé

PO : Per Os

PSDP : Pneumocoque de Sensibilité Diminuée à la Pénicilline

RP : Radiographie Pulmonaire

SC : Sous-Cutanée

Score NYHA : score de la New-York Heart Association

SHA : Solution Hydro-Alcoolique

SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

SpO2 en AA : Saturation périphérique en oxygène en Air Ambient

SVCT : Sodium Vitamin C Transporter

VS : Vitesse de Sédimentation

CONTEXTE

1. ETAT DES LIEUX DES INFECTIONS RESPIRATOIRES BASSES

1.1. EPIDEMIOLOGIE ET DEFINITIONS DES INFECTIONS RESPIRATOIRES BASSES

Les infections respiratoires basses regroupent 3 situations cliniques : les bronchites aiguës, les pneumopathies aiguës, et les exacerbations de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) [1,2].

1.1.1. *Bronchites aiguës*

Les bronchites aiguës correspondent à une inflammation aiguë des bronches et bronchioles survenant chez des sujets indemnes de bronchite chronique [1]. Elles sont fréquentes, environ 10 millions de cas par an en France [2]. Dans 50 à 90% des cas, l'origine est virale [1].

Elles sont favorisées par l'âge, la pollution atmosphérique, le tabac, une dénutrition sous-jacente, et la période de l'année (épidémiques en hiver) [3,4].

Très peu nécessitent une hospitalisation [2]. Il n'existe aucun test en pratique pour différencier une bronchite d'origine virale d'une d'origine bactérienne. Aucun traitement antibiotique n'a fait la preuve de son efficacité [3]. La plupart des bronchites aiguës guérissent seules. Un traitement symptomatique permet une résolution des symptômes en 10 jours. Il peut persister une toux pendant 3 semaines, surtout s'il existe une pathologie prédisposante telle que l'asthme [3].

1.1.2. *Exacerbations de BPCO*

La prévalence des exacerbations de BPCO est estimée à 2 millions de cas par an dans le monde. Elles conduisent souvent à des hospitalisations : environ 40 000 à 60 000 par an [2]. Le plus souvent la BPCO est connue auparavant.

Le diagnostic des exacerbations est compliqué de par sa difficulté à différencier cliniquement les signes de la BPCO de ceux de l'exacerbation. La SPILF (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française) et l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) définissent les exacerbations comme une : « *majoration ou apparition d'un ou plusieurs des symptômes de la maladie (toux, dyspnée, expectoration), sans préjuger de la gravité de l'épisode* » [2].

La cause de l'exacerbation est infectieuse dans 50 à 70% des cas, qu'elle soit virale ou bactérienne [2]. Dans 10% des cas l'exacerbation est liée à la pollution domestique et/ou industrielle. Dans 30% des cas aucune cause n'est retrouvée [5,6].

Cliniquement la fièvre est inconstante, et la radiographie pulmonaire n'est souvent pas contributive quant à l'étiologie.

Les critères d'Anthonisen ont été définis pour diagnostiquer les exacerbations de BPCO comme suit :

- aggravation de la dyspnée,
- augmentation de la purulence de l'expectoration, et
- augmentation du volume des expectorations.

Parmi ces critères, seule la franche purulence de l'expectoration est en faveur d'une origine infectieuse bactérienne [2].

Des critères de gravité des exacerbations de BPCO ont été définis (annexe n°1). Leurs présences nécessitent une hospitalisation du patient. La majorité des exacerbations de BPCO peut être traitée en ambulatoire avec une réévaluation dans les 48 heures [2].

Le traitement repose sur des mesures symptomatiques : oxygénothérapie en cas de désaturation, bronchodilatateurs de courte durée d'action, corticothérapie en cure courte devant une augmentation nette de la dyspnée ou en cas de VEMS<50%, leur intérêt restant discuté [6,7].

L'antibiothérapie n'est pas systématique. Elle dépend du stade de la BPCO du patient, et de son état clinique. Elle est indiquée en cas de dyspnée au moindre effort ou de repos ou d'une expectoration verdâtre franche. En première intention, la pénicilline est recommandée :

- amoxicilline s'il existe une dyspnée d'effort et une expectoration verdâtre,
- amoxicilline + acide clavulanique en cas de dyspnée au moindre effort ou de repos [2],
- en cas d'allergie à la pénicilline, une fluoroquinolone antipneumococcique ou de la pristinamycine peuvent être prescrits [2].

1.1.3. Pneumopathies aiguës

Les pneumopathies aiguës sont des infections du parenchyme pulmonaire d'évolution aiguë dont la prévalence est estimée entre 400 000 et 600 000 cas par an en France [2].

Elles représentent 10% des infections respiratoires basses, et génèrent plus de 12 millions de consultations en France par an aboutissant le plus souvent à des prescriptions d'antibiotiques. Les pneumopathies sont source de 130 000 hospitalisations par an en France [1]. Leur morbi-mortalité est élevée. Elles seraient responsables selon l'OMS (Organisme Mondial de la Santé) de 3,5 millions de décès par an dans le monde en 2008 notamment dans les pays à faibles ressources économiques [1]. Aux Etats-Unis, c'est la première cause infectieuse de décès, et la 6^{ème} toute cause confondue. En France, en 2001, 10500 décès étaient dus à une pneumopathie [4,8]. Leur prise en charge représente un coût élevé. En Europe, le coût annuel des hospitalisations pour pneumopathies est estimé à 10 milliards d'euros [19].

Dans 60 à 80% des cas, l'origine des pneumopathies est bactérienne, mais la bactérie n'est identifiée que dans un tiers à la moitié des cas [1].

Le diagnostic d'infection respiratoire basse est complexe. Afin de faciliter son diagnostic des critères ont été définis par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) (tableau n°1) [2].

Des scores évaluant la gravité des pneumopathies sont définis dans la littérature : le score de Fine (annexe n°2), le CRB 65 (annexe n°3), le score de l'American Thoracic Society (annexe n°4), et les règles de la British Thoracic Society (annexe N°5).

Tableau n°1 : Critères diagnostiques d'infection respiratoire basse, pneumopathie et identification des critères de gravité selon l'ANSM et la SPILF [2]

<p>Signes évocateurs d'infection respiratoire basse</p>	<ul style="list-style-type: none"> - toux souvent grasse - au moins un signe fonctionnel ou physique d'atteinte respiratoire basse : dyspnée, douleur thoracique, sifflement, signes auscultatoires récents diffus ou foyer - au moins un signe général suggestif d'infection : fièvre, sueurs, céphalées, arthralgies, mal de gorge, « rhume »
<p>Signes évocateurs de pneumopathie</p>	<ul style="list-style-type: none"> - fièvre > 38,5°C - fréquence cardiaque (FC) > 100/min - fréquence respiratoire (FR) > 25/min - douleur thoracique - absence d'infections des voies respiratoires hautes - impression globale de gravité - signes auscultatoires en foyer (râles crépitants, souffle tubaire) - radiographie pulmonaire (RP) (retard diagnostic) : opacité (s) parenchymateuse (s)
<p>Critères de gravité et d'évolutivité de la pathologie</p>	<ul style="list-style-type: none"> - altération de la conscience : confusion (échelle confusion assessment method-CAM) - PAS inférieure à 90 mm Hg et/ou FC supérieure à 120/minute et/ou FR supérieure à 30/minute - température inférieure à 35° ou supérieure à 40° - néoplasie associée (autre que basocellulaire, et diagnostiquée dans l'année ou actif) - pneumonie d'inhalation ou sur obstacle trachéo-bronchique connu ou suspecté

1.2 INFECTIONS RESPIRATOIRES BASSES ET GERIATRIE

1.2.1 *Epidémiologie*

En France, l'incidence des pneumopathies aiguës communautaires est de 15/1000 chez les personnes âgées de 65 à 74 ans, et augmente à 34/1000 chez les plus de 75 ans. C'est la 3^{ème} cause d'hospitalisation chez les plus de 65 ans. L'incidence des pneumopathies entraînant une hospitalisation est de 11,6/1000 patients après 75 ans [1].

1.2.2 *Facteurs de risque d'infections respiratoires basses au sein de la population gériatrique*

- *L'âge* : selon l'étude de Koivula, chaque année passée 65 ans multiplierait le risque de pneumopathie par 1,07 [10].
- *Le vieillissement physiologique* est en lui-même un facteur de risque d'infection respiratoire [11,12]. Les modifications anatomiques et métaboliques suivantes ont été identifiées au cours du vieillissement :
 - une inefficacité de la toux par diminution de la force musculaire,
 - une perte d'élasticité pulmonaire, avec diminution du calibre des bronchioles et diminution de l'efficacité du système muco-ciliaire,
 - une modification de la flore oro-pharyngée, avec colonisation bactérienne plus importante,
 - une hypochlorhydrie gastrique : le vieillissement gastrique s'accompagne d'une diminution l'acidité gastrique favorisant une pullulation microbienne. L'hypotonie du sphincter œsophagien inférieur liée au vieillissement va induire un reflux gastro-œsophagien modifiant à son tour la flore oro-pharyngée,
 - des troubles de la déglutition avec micro-inhalations de sécrétions oro-pharyngées.

- *Les traitements médicamenteux :*
 - immunosuppresseurs et corticothérapie au long cours entraînant une immunodépression, et donc une susceptibilité accrue aux infections,
 - médicaments sédatifs pourvoyeurs de fluctuation de la conscience (neuroleptiques, benzodiazépines, hypnotiques) source d'une inefficacité de toux, et constituant des facteurs précipitants de risque de fausse route et donc de pneumopathie d'inhalation [12],
 - inhibiteurs de la pompe à protons augmentant l'hypochlorhydrie gastrique, favorisant la prolifération bactérienne [11].

- *La difficulté dans la prise en charge des pathologies bucco-dentaires de la personne âgée* source de foyers infectieux [12].

- *La vie en collectivité et ses facteurs de risque:*
 - promiscuité des résidents : nombre élevé de résidents, hébergement en chambre double, activités en groupe (repas, animation, rééducation),
 - lieu ouvert avec visites nombreuses : familles, médecins, personnels paramédicaux
 - résidents déments déambulants, ne pouvant respecter les règles d'hygiène et les mesures d'isolement,
 - vaccination antigrippale insuffisante chez les soignants : en 2008 le taux de couverture vaccinale antigrippale des soignants en EPHAD était de 26%. Selon l'étude de Gavazzi, les raisons identifiées pour expliquer cette insuffisance de couverture vaccinale étaient : l'absence de vaccination sur le lieu de travail ou pendant le temps de travail, le manque de temps, la peur des effets secondaires, l'idée que la grippe est une maladie bénigne [13].
 - hospitalisations fréquentes des résidents : sources potentielles d'infection nosocomiale et de portage de bactéries multi-résistantes,
 - utilisation importante d'antibiotiques, souvent non adaptée, avec comme corolaire une augmentation du risque de sélection de bactéries résistantes aux antibiotiques [9].

1.2.3 Diagnostic des infections respiratoires basses en gériatrie

Si les critères diagnostiques validés par l’Afssaps et la SPILF sont valables pour l’ensemble de la population, le diagnostic n’est pas toujours évident chez les personnes âgées. La symptomatologie est difficile et trompeuse [2]. Les personnes de plus de 65 ans atteintes de pneumopathie se plaignent 3 fois moins de symptômes respiratoires que les patients âgés de 18 à 44 ans [1].

Cliniquement les symptômes généraux « gériatriques » sont au premier plan [1,14] :

- *la confusion* : sa prévalence était de 44% chez des patients âgés hospitalisés pour une pneumopathie dans l’étude de Riquelme & al. [15],
- *les troubles de la marche* majorant le risque de chute,
- *l’anorexie*,
- *les malaises*, à type de lipothymies
- *l’incontinence urinaire*,
- *les troubles digestifs* : douleurs abdominales, vomissement, constipation,
- *la décompensation de pathologies chroniques* : poussée d’insuffisance cardiaque aigue chez l’insuffisant cardiaque, insuffisance rénale aigue chez l’insuffisant rénal chronique...

A contrario des signes généraux et symptômes gériatriques, les symptômes infectieux et respiratoires sont atténués [1,14]. La fièvre est souvent absente, le syndrome grippal (céphalées, myalgies) est atténué, les douleurs pleurales sont moins présentes, la toux est inefficace induisant peu d’expectoration spontanée. Les foyers de crépitants sont moins perçus en partie lié à un défaut d’inspiration profonde.

Biologiquement, aucune différence significative n’est notée entre un groupe de patients de plus de 80 ans et ceux de moins de 80 ans au décours d’une pathologie infectieuse [14].

La radiographie pulmonaire est plus fréquemment réalisée chez la personne âgée devant des données cliniques peu évocatrices [1].

Les examens bactériologiques ne sont pas systématiques. En milieu hospitalier, des hémocultures, les recherches d’antigènes solubles urinaires de pneumocoque ou de légionnelle et l’examen cytobactériologique des crachats (ECBC) peuvent être réalisés [1].

1.2.4 Epidémiologie microbienne des infections respiratoires basses chez la personne âgée

Les agents pathogènes fréquemment rencontrés dans les infections respiratoires basses de la population gériatrique sont par ordre de fréquence : *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, les virus respiratoires, les entérobactéries, et *Staphylococcus aureus*. *Pseudomonas aeruginosa* est fréquemment associé à une dilatation des bronches [11].

Dans l'étude de Sousa en 2013, *Streptococcus pneumoniae* est retrouvé chez 29% des patients de plus de 65 ans hospitalisés pour une pneumopathie aiguë communautaire [16].

1.2.5 Prise en charge de l'infection respiratoire basse chez la personne âgée

L'hospitalisation est conditionnée par la présence ou non de critères de gravité définis précédemment mais également du terrain (pathologies chroniques à risque de décompensation). L'environnement de vie est également un facteur facilitant ou non à la prise en charge ambulatoire des patients âgés atteints d'une infection respiratoire basse.

La prise en charge thérapeutique se base sur un traitement étiologique reposant sur l'antibiothérapie. La voie per os ou parentérale est fonction de l'état clinique du patient. L'antibiothérapie est initialement probabiliste, secondairement adaptée au(x) germe(s) et antibiogramme(s) en fonction des résultats bactériologiques si ces derniers sont réalisés et réalisables (cf tableau n°2). La durée du traitement est de 7 à 10 jours.

En France en 2004 environ 48% des pneumocoques étaient de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) ou résistant à la pénicilline. L'amoxicilline reste utilisable, mais à une dose minimale de 3g/j [2].

Une bithérapie peut être instaurée d'emblée en cas de signe de gravités (pénicilline + macrolide) [1,2]

Un traitement symptomatique est conditionné par les signes cliniques (antipyrétique, antalgique, oxygénothérapie, aérosols de β_2 mimétiques \pm corticoïdes, kinésithérapie respiratoire...).

Tableau n°2 : antibiothérapie des infections respiratoires basses des personnes âgées, prise en charge ambulatoire, selon les recommandations de la SPILF [2]

Antibiothérapie recommandée	Pas de comorbidité	Présence de comorbidité(s)*	Patients vivant en EPHAD
En première ligne	amoxicilline 3g/j	amoxicilline + acide clavulanique 3g/j ou ceftriaxone 1g/j	amoxicilline + acide clavulanique 1 g x 3/j ou ceftriaxone 1 g/j ou FQAP = lévofloxacine 500 mg/j
Allergie à la pénicilline	pristinamycine 3g/j ou télithromycine 800mg/j	fluoroquinolone antipneumococcique (FQAP) (lévofloxacine 500 mg/j)	FQAP
Réévaluation au bout de 48 heures, absence d'amélioration	macrolide ou pristinamycine ou télithromycine	bi-antibiothérapie : ajout d'un macrolide	FQAP

*insuffisance cardiaque chronique, insuffisance respiratoire chronique, BPCO, troubles de la déglutition, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, néoplasie, diabète décompensé, état grabataire.

1.2.6 Morbidités et mortalité des infections respiratoires basses chez la personne âgée

La mortalité des infections respiratoires basses chez la personne âgée en phase hospitalière est de 10% [17, 18]. Plus de 90% des décès de patients hospitalisés pour une infection respiratoire basse concernent des patients âgés de plus de 65 ans [19]. La mortalité en période post-hospitalière précoce (mois suivant l'hospitalisation) est de 5 à 33% pour les patients vivant à domicile, ou 20 à 40% pour les personnes vivant en institution [9]. Une mortalité tardive dans les 12 mois suivant une pneumopathie aigüe communautaire est évaluée entre 11 et 25% chez la personne âgée [17]. Vergis et al. ont montré que cette mortalité persistait jusqu'à deux ans après l'épisode infectieux [20].

L'hospitalisation des personnes âgées affectées d'une infection respiratoire basse est source de complications. Une étude française portant sur 9003 patients âgés hospitalisés retrouvait comme principales complications cliniques: une déshydratation associée à une dénutrition (chez 19% des patients), une décompensation d'une maladie cardio-vasculaire (16%) [19].

La perte d'autonomie est fréquente après une pneumopathie [14]. Kovinsky a évalué la perte d'autonomie chez les personnes âgées hospitalisées pour une maladie infectieuse. La perte d'autonomie était définie comme une perte d'un point des ADL du patient par rapport à son niveau d'ADL habituel (Activities of Daily Living). Cette perte d'autonomie était significativement croissante avec l'âge : l'ADL diminuait de 23% chez les 70-74 ans, de 28 % chez les 75-79 ans, de 38%, chez les 80-84 ans, de 50 % chez les 85-90 ans et de 63% au-delà de 90 ans ($p < 0,001$) [21].

L'hospitalisation est également source d'anxiété, d'émergence de symptomatologie dépressive et de dégradation de l'état cognitif. Wilson et al. ont suivi de 1993 à 2007 une cohorte de 1870 patients âgés de plus de 65 ans d'une même ville. Les fonctions cognitives des patients étaient évaluées systématiquement tous les 3 ans et après chaque hospitalisation par une série de tests et un score global était défini. Après chaque hospitalisation on retrouvait une accélération significative du déclin cognitif $p < 0,01$ [22].

1.2.7 *Prévention des infections respiratoires basses en gériatrie*

1.2.7.1 *Vaccination antigrippale*

La grippe est une infection virale du tractus respiratoire habituellement bénigne. Elle survient par épidémie de Novembre à Février. Un vaccin viral inactivé est disponible : sa composition est adaptée chaque année en fonction des souches circulantes (3 souches sont intégrées dans le vaccin). Une injection annuelle est nécessaire (SC ou IM) [23].

Le risque de complications liées à la grippe augmente dans certaines populations : les personnes âgées de plus de 65 ans en font partie. Chaque année en France 7600 décès chez les plus de 75 ans sont imputés à la grippe [24]. Le comité technique des vaccinations du Haut Conseil de la Santé Publique recommande la vaccination antigrippale chez tous les patients de plus de 65 ans. D'autres recommandations du vaccin antigrippal existent (voir annexe n°6) [25].

Tous ces patients reçoivent chaque année un rappel écrit de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie. Le vaccin est alors gratuit. La vaccination réduit de 30 à 50 % la mortalité toutes causes confondues [24].

La couverture vaccinale est insuffisante en France. Une étude de 2008 a montré un taux de vaccination chez les plus de 65 ans de 65% dans 20 pays développés dont la France. En France en 2011, l'étude d'une cohorte de 903 patients hospitalisés en gériatrie a retrouvé un taux de vaccination de 58%, taux insuffisant par rapport aux recommandations, l'OMS recommandant une couverture vaccinale antigrippale de 75%. Les raisons les plus fréquemment rencontrées pour expliquer l'absence de vaccination étaient majoritairement : le refus du patient, ou le vaccin n'était pas proposé par le médecin traitant [51]. En EPHAD la couverture vaccinale est plus importante, selon les études de Gavazzi et al. elle est supérieure à 85% [9,26].

1.2.7.2 *Vaccination antipneumococcique*

Streptococcus pneumoniae est la bactérie la plus fréquemment rencontrée chez les patients âgés hospitalisés pour une infection respiratoire basse. La vaccination antipneumococcique existe. Elle est indiquée en France chez les patients présentant au moins un facteur de risque d'infection à pneumocoque (cf. tableau n°3). Le vaccin recommandé est le vaccin polyosidique 23-valent. Il est recommandé de proposer ce vaccin à tous les patients rentrant dans ces indications, notamment lors

de leurs admissions en structures de soins ou d'hébergement [9,25]. Il doit être renouvelé tous les 5 ans [25]. Aux Etats-Unis et dans le reste de l'Europe, ce vaccin est proposé à tous les patients de plus de 65 ans.

En 2011, sur une cohorte de 903 patients de plus de 75 ans hospitalisés pour problème médical aigu dans des services de médecine, seulement 10% étaient vaccinés contre le pneumocoque alors que 38% des patients avaient au moins une indication à ce vaccin [27].

Tableau n° 3: Facteurs de risque d'infection à *Streptococcus pneumoniae*

Pathologies chroniques	Insuffisance respiratoire chronique, insuffisance cardiaque chronique
Baisse des défenses immunitaires	Infection à VIH, asplénisme (fonctionnel ou post splénectomie), exogénose active avec maladie hépatique chronique, syndrome néphrotique
Antécédent d'infection respiratoire à pneumocoque	

La réponse immunitaire aux vaccins est plus faible chez les personnes âgées. Le vieillissement physiologique ainsi que les maladies chroniques conduisent à une altération du système immunitaire. La réponse immune est moins efficace, avec une moindre capacité des lymphocytes T à contrôler l'agent infectieux. On estime que seulement 50% des personnes âgées vaccinées sont efficacement protégés [28].

1.2.7.3 *Prévention des infections respiratoires en collectivité*

La prévention des infections respiratoires aiguës en collectivités a fait l'objet d'un rapport du Haut Conseil de la Santé publique en Juillet 2012 [9]. Les vaccinations antigrippales et antipneumococques des résidents sont recommandées. La couverture vaccinale antigrippale des résidents en EHPAD est estimée à 85% [9].

La prévention des infections respiratoires basses des patients âgés vivant en collectivité passe également par une couverture vaccinale des personnels soignants et visiteurs habituels. La vaccination

antigrippale doit être proposée aux personnels soignants des EHPAD. Elle permet une réduction de la transmission du virus aux sujets âgés poly-pathologiques et souvent atteints de maladies chroniques. En 2004, l'équipe de Gavazzi et al. avait évalué un taux insuffisant de couverture vaccinale antigrippale de 26% au sein du personnel soignant [64].

Les mesures d'hygiène visant à limiter la transmission d'agents infectieux ont également une place prépondérante dans ces lieux de vie (cf tableau n°4).

Tableau n°4 : mesures d'hygiène visant à limiter la transmission d'agents infectieux en EPHAD en cas de suspicion d'infection respiratoire aiguë [9]

Chez les résidents	<ul style="list-style-type: none"> - lavage des mains régulier par savon doux ou solution hydro-alcoolique (SHA), - port d'un masque de soin, - maintien en chambre, en particulier pour les repas et les activités de groupe
Chez le personnel soignant	<ul style="list-style-type: none"> - lavage des mains avant et après les soins par savon doux ou SHA, - port d'un masque de soin
Chez les visiteurs	<ul style="list-style-type: none"> - information des visiteurs, - limitation des visites, - hygiène des mains, port d'un masque pendant la visite

2. VITAMINE C

2.1. HISTORIQUE

Si l'acide ascorbique, ou vitamine C, n'a été découvert et isolé qu'au XX^{ème} siècle, le scorbut, maladie signant sa carence, est décrit depuis plus de 3000 ans.

- *Epoque Egypte ancienne*

Les signes cliniques du scorbut ont été pour la première fois décrits dans le papyrus d'Ebers en 1550 avant J-C. En plus des symptômes, un traitement était proposé : régime à base d'oignons et de légumes, aliments riches en vitamine C [29].

- *Epoque gréco-romaine*

De nombreux médecins grecs, romains et persans dont Avicenne, ont proposé des descriptions de cette maladie. C'est à Hippocrate que l'on doit la première description des symptômes : « *Ceux qui sont atteints, ont une haleine puante, les gencives mollasses et sont sujets à l'hémorragie du nez ; ils ont parfois des ulcères de jambes* » [30]. A cette époque, la maladie était identifiée sous le terme d' « *ileos ematitis* » [31]. Les premières épidémies ont été décrites à partir du premier siècle après J-C, au sein des troupes romaines, lors de guerres en Arabie.

- *Epoque des grands explorateurs et navigation*

Entre le XV^{ème} et le XVIII^{ème} siècle, le scorbut a décimé les équipages des grandes explorations. Le régime des marins étant quasi exclusivement basé sur la pêche, les légumes et fruits étaient rares dans ces expéditions. La mortalité était alors estimée entre 50 et 80% des cas. Vasco de Gama rapportait que nombre des hommes de son équipage avaient des difficultés de mastication, perdaient leurs dents, et présentaient des douleurs importantes dans les jambes et les bras. Il notait également que ces symptômes s'atténuaient lorsqu'ils mangeaient des oranges [30]. En 1593, un capitaine anglais a prévenu l'épidémie en faisant boire chaque jour du jus de citron à son équipage. En 1556, Johannus Ectius, médecin danois, a employé le terme « scorbut » pour la première fois pour désigner cette maladie [29].

- *XVI^{ème} et XVIII^{ème} siècles*

De nombreuses descriptions du scorbut ont été retrouvées au sein de la littérature médicale à cette période. La recherche sur cette maladie avançait avec le premier essai randomisé. En 1753, James

Lind, chirurgien de la Royal Navy, a publié un traité du scorbut mettant en évidence le rôle des oranges et du citron dans le traitement du scorbut lors de l'une de ses expéditions [31].

- *XIX^{ème} siècle*

Des épidémies de scorbut ont été rapportées au XIX^{ème} siècle, notamment au cours des grandes famines en Angleterre et en Irlande, les grandes campagnes napoléoniennes et la guerre de Sécession aux Etats-Unis. Les liens entre les privations de fruits et légumes et la maladie ont alors été clairement mis en évidence.

- *XX^{ème} siècle*

L'acide ascorbique, ou vitamine C, a été découvert au début du XX^{ème} siècle. La formule chimique définitive de l'acide ascorbique a été publiée en 1933 par l'équipe de R. Helbert à Birmingham. Au même moment une équipe anglo-suisse avait réussi à synthétiser de la vitamine C in vitro [29].

Les années 30 ont été marquées par la mise en évidence du lien entre vitamine C et scorbut [29,31].

La seconde partie du XX^{ème} siècle a été marquée par un intérêt du monde scientifique sur les propriétés de cette vitamine.

2.2. HOMEOSTASIE

2.2.1. Absorption de la vitamine C

La vitamine C est apportée par l'alimentation. Trois mécanismes d'absorption de la vitamine C sont connus : diffusion simple, transport facilité et transport actif [32].

L'absorption débute dans la cavité buccale par diffusion simple, mécanisme mineur. L'acide ascorbique est libéré ensuite dans l'estomac : à l'abri de la lumière et dans le pH gastrique physiologique, l'acide ascorbique est stable et ne peut pas s'oxyder. Si le pH gastrique devient plus alcalin, comme en cas de traitement par inhibiteur de la pompe à proton (IPP), l'acide ascorbique se réduit et ne peut plus être transporté [47]. La diffusion simple existe aussi dans l'estomac et se termine dans l'intestin grêle.

Le transport facilité est possible grâce à des transporteurs de glucose au niveau de la bordure en brosse des entérocytes. Ces derniers captent la vitamine C sous sa forme oxydée (acide

déhydroascorbique - DHA). Le DHA est réduit immédiatement après son passage de la membrane en acide ascorbique. Un excès d'apport de glucose sature les transporteurs et inhibe ce transport facilité.

Le transport actif de la vitamine C est le mécanisme d'absorption majoritaire. Dans 90% des cas il s'effectue dans l'iléon, avec un coefficient d'absorption de 85%. Des transporteurs spécifiques SVCT 1 et 2 (Sodium Vitamin C Transporters) sont nécessaires [32]. Le mécanisme de transport actif est saturable au-delà de 180 mg par jour (70 μ mol/l). Passé ce seuil, le transport actif est saturé, et seule une diffusion passive de vitamine C dans l'organisme est possible [33].

2.2.2. Transport de la vitamine C

Après l'absorption, l'acide ascorbique est transporté vers tous les tissus et organes de notre organisme, grâce aux 2 transporteurs: SVCT 1 et SVCT 2. SVCT 1 transporte la vitamine C vers tous les organes, notamment vers le foie, les reins et l'intestin. SVCT 2 a une plus grande affinité pour l'acide ascorbique le transportant vers les organes hautement consommateurs de vitamine C : cerveau, cristallin, fibroblastes, glandes surrénales.

2.2.3. Stockage de la vitamine C

La concentration en vitamine C n'est pas la même selon les différents constituants du sang. Elle est basse dans le plasma et les globules rouges (5 à 15 mg/l) et environ 80 fois plus élevée dans les leucocytes et les plaquettes [2]. La concentration intra-leucocytaire en vitamine C est représentative de sa concentration intra-tissulaire. Le dosage de la vitamine C intra-leucocytaire serait plus représentatif de la réelle concentration intra-tissulaire en vitamine C que l'ascorbémie [30]. Coûteux, il est très peu réalisé en pratique courante.

Les reins, le cerveau, la rate et le foie stockent la majorité de l'acide ascorbique, de l'ordre de 30 à 50 μ g par gramme de tissus. Malgré tout, il n'existe pas de réelle forme de stockage, car en l'absence d'apports, les réserves s'amenuisent en deux à trois semaines [35].

2.2.4. Elimination de la vitamine C

L'élimination de l'acide ascorbique se fait principalement au niveau rénal, elle augmente lorsque la concentration plasmatique d'acide ascorbique devient supérieure à 70 $\mu\text{mol/l}$. La vitamine C absorbée est alors éliminée dans les urines sous deux formes : sa forme native et ses métabolites (principalement l'acide oxalique). L'élimination est aussi fécale [32].

2.3. VITAMINE C : BESOINS ET FACTEURS DE RISQUE

2.3.1. Apports recommandés en vitamine C

La vitamine C est une vitamine hydrosoluble, non synthétisée dans notre organisme, sensible à la chaleur, aux ultraviolets et à l'oxygène. Sa demi-vie est de 10 à 20 jours. Sa concentration plasmatique oscille entre 150 à 250 mg/l (40 à 80 $\mu\text{mol/l}$), et l'utilisation quotidienne par notre organisme est de 45 à 60 mg par jour [30,36].

Comme vu précédemment, il n'existe pas de synthèse ni de réelle capacité de stockage de la vitamine C au sein de l'organisme humain. Un apport quotidien minimal par l'alimentation est donc nécessaire [35]. Il est essentiellement assuré par les légumes et fruits frais.

La vitamine C est fragile, la cuisson influe sur sa concentration dans les aliments : seule la cuisson aux micro-ondes préserve la vitamine C, les autres modes de cuisson la détruisent. En cas de cuisson, la moitié de la teneur d'un aliment en vitamine C peut être perdue en 24 heures [34,35].

Le besoin minimal en vitamine C pour prévenir le scorbut est de 10 mg/jour , permettant le maintien d'un pool total dans l'organisme de 350 mg [30, 55].

Les apports recommandés en vitamine C diffèrent selon les pays [37]. En France, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) recommande des apports différents en fonction de l'âge et du sexe (annexe n°7). Dans la population gériatrique les apports recommandés sont de 120 mg/j . Les apports moyens constatés en vitamine C dans la

population française sont de 93 mg/j chez les adultes de 18 ans-79 ans, homme ou femme, insuffisants par rapport aux recommandations [39].

Les apports conseillés tiennent compte de la couverture des besoins en vitamine C dans le cadre de son double rôle : pouvoir antiscorbutique et pouvoir antioxydant.

Ces apports visent à obtenir une concentration plasmatique optimale de 60 $\mu\text{mol/l}$ chez l'adulte. Pour obtenir cette concentration plasmatique optimale, il est recommandé de consommer quotidiennement 500 g de fruits et/ou légumes/jour. Cela correspond aux 5 fruits et/ou légumes/jour recommandés par le Plan National Nutrition Santé (PNNS 2011-2015) [38]. Les principales sources d'apport en vitamine C sont : les fruits (27%), les légumes - hors pommes de terre (22%), les boissons fraîches sans alcool - essentiellement les jus de fruits (22%) (annexe n°8) [39].

2.3.2. Facteurs de risque de déficit en vitamine C

La revue de la littérature a permis d'identifier des facteurs de risque de déficit ou de carence en vitamine C tels que :

- *L'âge supérieur à 65 ans.* Le déficit en vitamine C est de 15% chez les hommes de plus de 65 ans et de 25% chez les femmes âgées de plus de 65 ans [30]. Plusieurs causes de carence en vitamine C ont été identifiées dans cette population : perte d'appétit, problèmes dentaires, altération des fonctions cognitives, perte de revenus versus coût élevé des fruits et légumes frais, isolement social [40,42].
- *Le mode de vie :*
 - *la consommation active tabagique* est source d'une augmentation du stress oxydant impliquant une consommation accrue de vitamine C par l'organisme. Chez les personnes fumant plus de 10 cigarettes par jour, un supplément de 20% d'apport en vitamine C est conseillé [34, 41],
 - *l'alcool* : le métabolisme de l'alcool entraîne la formation de radicaux libres. La vitamine C peut les neutraliser grâce à son action anti-oxydante. Les besoins en vitamine C augmentent donc en cas de consommation d'alcool [41,43].

- *Les comorbidités :*
 - *diabète de type 2, surpoids et obésité :* dans l'étude américaine NHANES 2003-2006, large cohorte de personnes en surpoids, l'ascorbémie était significativement inversement associée à l'hémoglobine glyquée chez les diabétiques ($p=0,02$) et à l'indice de masse corporelle (IMC) chez les patients obèses ($p=0,05$) [44]. Des résultats similaires ont été retrouvés par J.Vioque & al en 2007 [45].
 - *dialyse :* le stress oxydant est accrue chez les patients porteurs d'une insuffisance rénale chronique, augmentant ainsi leur besoin en acide ascorbique. Des apports quotidiens de 75 à 90 mg par jour sont conseillés pour les patients dialysés. La vitamine C ayant un faible poids moléculaire, elle est facilement épurée lors de la dialyse. De plus fortes doses sont à proscrire en raison du risque de dépôts d'oxalates sériques dans les reins [46].

- *L'hospitalisation et les maladies infectieuses :* le déficit en vitamine C est élevé chez les patients âgés hospitalisés. En 2011, une étude française menée dans un service de gériatrie aigue, retrouvait chez les patients hospitalisés une prévalence de 63% du déficit en vitamine C (ascorbémie entre 2,5 et 5 mg/l). 29% de ces patients avaient une ascorbémie inférieure au seuil scorbutique (ascorbémie inférieure à 2,5 mg/l). Cette étude notait aussi une association significative entre carence en vitamine C et carence en vitamine B9 ($p<0,0001$) [40]. En 2003, O.Fain et al. ont mis en évidence une prévalence significativement plus élevée de carence en vitamine C chez les patients hospitalisés pour maladie infectieuse comparativement aux patients hospitalisés pour un autre motif ($p=0,002$) [41].

- *Iatrogénie médicamenteuse*
 - *les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)* diminuent l'absorption de la vitamine C dans le tube digestif en augmentant le pH gastrique. En cas de pH supérieur à 4 l'acide ascorbique n'est plus stable, précipitant sous forme d'un acide non absorbable par la muqueuse gastrique [47].
 - *l'acide acétylsalicylique* diminue également l'absorption de la vitamine C. Il aurait les mêmes récepteurs leucocytaires que la vitamine C d'où un antagonisme, même si ces mécanismes restent mal élucidés. L'acide acétylsalicylique diminue de 10% la concentration en vitamine C plasmatique [47].

2.4. PROPRIETES DE LA VITAMINE C

La vitamine C est impliquée dans de nombreuses réactions chimiques au sein de l'organisme. Elle existe sous deux formes : la forme réduite - acide ascorbique (AA), et la forme oxydée - acide déhydroascorbique (DHA) [48].

2.4.1. Effet anti-oxydant de la vitamine C

Le passage de la forme réduite à la forme oxydée lui donne ses propriétés anti-oxydantes [35]. L'acide ascorbique s'auto-oxyde spontanément en présence de dioxygène. Au cours de cette réaction chimique, des électrons sont libérés. Ces électrons peuvent alors neutraliser des espèces réactives oxygénées (les ROS). Ce processus en équilibre limite le vieillissement cellulaire et favorise son renouvellement. Ce mécanisme d'auto-oxydation est favorisé et accéléré par la présence d'ions métalliques tels que le fer ou le cuivre.

Pour un individu en bonne santé, la concentration moyenne de vitamine C dans le plasma se situe entre 40 et 80 $\mu\text{mol/l}$. À cette concentration, la vitamine C agit comme un antioxydant.

Par ces réactions d'oxydation, la vitamine C participe [49] :

- à la formation de collagène,
- à la synthèse de carnitine,
- à la synthèse de dopamine,
- à la synthèse d'adrénaline,
- à la synthèse de thyroxine,
- au métabolisme de l'histamine,
- à l'inhibition de la formation endogène de nitrosamine,
- au métabolisme du cholestérol : augmentation du HDL-cholestérol, diminution du cholestérol total, du LDL-cholestérol et des triglycérides [48].

2.4.2. Effet pro-oxydant de la vitamine C

La vitamine C est également connue pour un effet pro-oxydant. Pour des concentrations plasmatiques élevées d'acide ascorbique, de l'ordre de 1 mmol/l elle se réduit produisant alors du peroxyde d'hydrogène, ROS toxique pour les cellules. Ces quantités plasmatiques de vitamine C ne peuvent être atteintes que par voie intra veineuse. Cette accélération de l'apoptose cellulaire a été étudiée in vitro sur des cellules cancéreuses [50]. Certaines équipes d'oncologie utilisent la vitamine C en IV à fortes doses comme traitement adjuvant de chimiothérapies [50,51].

Les propriétés pro- ou anti-oxydantes de la vitamine C dépendent de sa concentration plasmatique, mais également de la présence d'ions métalliques (fer ou cuivre). En présence de fortes concentrations de fer (1 à 10 $\mu\text{mol/l}$), l'acide ascorbique agit comme un pro-oxydant. En présence de faible concentration de métaux, il retrouve son action anti-oxydante [33,52].

3. VITAMINE C ET INFECTIONS RESPIRATOIRES

Dès la découverte de la vitamine C, les chercheurs se sont intéressés à son rôle dans les infections respiratoires. Au début du XX^{ème} siècle, Alfred Hess a mené une étude observationnelle sur des autopsies de patients décédés souffrant de scorbut. Il existait une prévalence élevée d'infections respiratoires au sein de cette population.

3.1. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA VITAMINE C DANS LES INFECTIONS

Grâce à son activité anti-oxydante, la vitamine C joue un rôle dans la défense de l'organisme face à un agent infectieux [34].

Plusieurs études expérimentales sur modèles animaliers ont identifié les mécanismes d'action de la vitamine C dans la réponse anti-infectieuse [33,52]:

- limitation des dommages tissulaires, en maintenant notamment l'intégrité de l'endothélium vis à vis des agents extérieurs,
- augmentation de l'activité des phagocytes à l'intérieur desquels elle est retrouvée à une concentration élevée,
- augmentation de la réplication des lymphocytes T où la concentration intra-cellulaire d'acide ascorbique est également élevée,
- augmentation de la production d'interféron,
- diminution de la réplication virale.

En corollaire de son action au niveau cellulaire, la vitamine C a également un impact sur les marqueurs biologiques de l'inflammation. Goya et al. ont mené une étude observationnelle chez des hommes âgés de plus de 60 ans, en situation clinique stable, sans pathologie pourvoyeuse de stress oxydant. Leurs résultats montraient une association inverse significative entre la moyenne plasmatique de la CRP (C reactiv-protein) et l'ascorbémie ($p=0,02$) (résultats non significatifs pour la vitesse de sédimentation, et pour le fibrinogène plasmatique, respectivement $p=0,54$ et $p=0,75$) [33].

3.2. VITAMINE C DANS LA PREVENTION ET LE TRAITEMENT DES INFECTIONS RESPIRATOIRES BASSES

En 2013, la revue Cochrane a publié une méta analyse concernant l'intérêt de la vitamine C dans la prévention et le traitement des pneumopathies [8].

3.2.1. Vitamine C et prévention des infections respiratoires basses

3 études prophylactiques ont été identifiées. Une seule était randomisée en double aveugle contre placebo. Les études de Kimbaroswki (1967) et de Pitt (1979) portaient sur des militaires : dans la première, ils recevaient 0.3g/j de vitamine C PO, dans la seconde 2g/j de vitamine C pendant 2 mois La troisième étude portait sur des garçons de 15 à 20 ans, issus des classes populaires, dans un pensionnat en Angleterre pendant la seconde guerre mondiale (Glazebrook 1942 : 0,3 g/j de vitamine C pendant 6 mois).

Le critère de jugement principal était l'incidence des pneumopathies. Chez les 2335 individus randomisés, 37 cas de pneumopathies ont été décrits.

Dans chacun de ces essais une réduction significative de l'incidence des pneumopathies était notée équivalent à au moins 80% ou plus (OR de 0,23 à 0,27 selon les études) (annexe n°9). Un effet dose-dépendant n'a pu être mis en évidence.

Les biais identifiés dans ces études étaient : l'absence de définition stricte des critères diagnostiques cliniques et radiologiques, les populations étudiées étaient peu représentatives de la population générale.

3.2.2. Vitamine C dans le traitement des infections respiratoires basses

Deux études randomisées ont été sélectionnées: Mochalkin 1970 et Hunt 1994.

- Mochalkin 1970

150 patients atteints d'une pneumopathie ont été inclus dans cette étude russe. Il n'y avait pas de description des caractéristiques de ces patients. Les patients étaient répartis en 3 groupes : un groupe témoin, et deux groupes recevant pendant 10 jours de la Vitamine C PO, en traitement adjuvant, à différentes doses : un groupe « basses doses » (0,25 -0,8 g/j (gramme/jour)) et un groupe « hautes doses » (0,5 -1,6 g/j). 16 patients avaient plus de 60 ans.

Il existait une différence significative de la moyenne de la durée d'hospitalisation entre le groupe « hautes doses » de vitamine C et celui « basses doses » (RR : -4.00, IC [-4,32, -0,44], $p < 0,0001$) (annexe n°10).

Concernant les critères de jugement secondaires : la normalisation de la VS ($p < 0,001$), de la radiographie pulmonaire ($p = 0,003$) et l'obtention de l'apyrexie ($p = 0,002$) étaient significativement plus précoces dans les groupes traités par vitamine C comparativement au groupe témoin (annexe n°11).

- Hunt 1994

57 patients âgés de 66 à 94 ans hospitalisés pour une infection respiratoire basse, pneumopathie ou bronchite aiguë, ont été inclus pendant 3 mois durant l'automne dans cet essai randomisé, en double aveugle contre placebo. Les patients inclus dans le groupe vitamine C recevaient PO 0,2 g /jour d'acide ascorbique et ce jusqu'à 4 semaines après leur hospitalisation.

Le critère de jugement principal était la différence du score clinique TOTRESP entre l'inclusion et la 4^{ème} semaine après l'hospitalisation. Ce score clinique a été créé par l'équipe médicale de l'étude et évaluait la sévérité de l'infection respiratoire, score évoluant de 3 à 10 (décès). Il était calculé en début d'hospitalisation, puis à 2 et 4 semaines après la fin de l'hospitalisation. Des sous-groupes étaient constitués à l'intérieur de chaque groupe, en fonction du score respiratoire initial.

Dans le groupe vitamine C, il existait une baisse plus importante du score TOTRESP à la 4^{ème} semaine post hospitalisation comparativement au groupe placebo. Ces résultats n'étaient significatifs que dans le sous-groupe de patients présentant en début d'hospitalisation un score moyen de 8 ou 9 ($p = 0,05$). La baisse du score moyen était de 4,25 points dans le groupe vitamine C contre 1,87 dans le groupe placebo, soit une différence significative de 2,38 entre les 2 groupes (IC 95% [-4,32, -0,44], $p = 0,053$) (annexe n°12).

Hunt 1994 retrouvait également une réduction de 85% de la mortalité dans le groupe vitamine C, mais cette comparaison non significative ne se basait que sur 6 patients (annexe n°13).

Cette méta-analyse est la base sur laquelle nous nous sommes appuyés pour construire cette étude. En effet les résultats des 5 études retenues étaient tous en faveur d'un effet bénéfique de la vitamine C dans la prévention ou le traitement des pneumopathies.

La vitamine C semblerait avoir un impact sur la morbidité en tant que traitement adjuvant dans les infections pulmonaires. Bien tolérée et de coût faible, elle constitue une option intéressante à évaluer dans la prise en charge des patients hospitalisés pour une pathologie infectieuse, ce d'autant plus chez les patients à risque de carence en acide ascorbique tels que les personnes âgées. Son rôle a été étudié dans d'autres pathologies (annexe n°14).

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer chez des patients âgés de plus de 75 ans hospitalisés pour pneumopathie l'efficacité d'un traitement adjuvant par vitamine C sur la fréquence respiratoire, au deuxième jour de jour (J2) du traitement.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'efficacité de la vitamine C en traitement adjuvant d'infections respiratoires basses, sur des critères respiratoires, fonctionnels et biologiques, chez ces mêmes patients, aux deuxièmes (J2), quatrièmes (J4) et septièmes (J7) jour de l'étude.

MATERIEL ET METHODE

Une étude continue, randomisée, prospective, monocentrique, a été réalisée de Janvier 2013 à Septembre 2013 dans le service de médecine interne gériatrique -3^{ème} Nord de l'hôpital Xavier Arnoz - CHU de Bordeaux. J'avais informé oralement, lors d'une réunion, les infirmières (IDE) du service et rédigé un schéma du protocole, affiché dans la salle de soin. J'avais également expliqué le protocole aux internes du service lors de chaque changement de stage.

1. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE

La population de l'étude était constituée de patients admis via les urgences de l'hôpital ou directement du domicile.

1.1. CRITERES D'INCLUSION

- patient hospitalisé présentant, entre le jour de son admission dans le service et son septième jour d'hospitalisation, les critères diagnostiques d'infection respiratoire basse selon la SPILF [2],
- patient perfusé ou pouvant être perfusé.

1.2. CRITERES DE NON INCLUSION

- patient pris en charge en soins palliatifs,
- patient présentant une deuxième infection concomitante,
- patient bénéficiant d'un traitement antibiotique depuis plus de 24 heures,
- patient présentant des troubles sévères de la déglutition, interdisant toute prise orale de médicaments,
- patient présentant une pneumopathie après le septième jour d'hospitalisation,
- patient grabataire, ne réalisant pas de transfert seul depuis au moins 15 jours,
- patient présentant une dyspnée chronique au stade IV du NYHA depuis au moins 15 jours,
- patient présentant une contre-indication à un traitement adjuvant par vitamine C :
 - *hémochromatose (primaire ou secondaire)* : la vitamine C augmentant la réabsorption du fer, elle accroîtrait la surcharge en fer chez ces patients [30, 36],

- *déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD)* : risque d'augmentation du risque d'hémolyse en cas de traitement par vitamine C chez ces patients [30]. Très peu de cas ont été décrits, et seulement en cas de supplémentation par de fortes doses de vitamine C [69],
- *antécédents de lithiase oxalo-calcique* : risque de précipitation et formation de lithiases oxalo-calciques chez les patients aux antécédents de lithiases [30].

2. CRITERES DE JUGEMENT

2.1. CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL

Notre critère de jugement principal était la différence de la fréquence respiratoire à J2 entre les 2 groupes.

Nous avons déterminé ce critère de jugement principal à partir de la méta-analyse Cochrane qui a servi de base à notre étude : 2 des études analysées montraient une amélioration de la dyspnée et de la toux chez les patients recevant un traitement adjuvant par vitamine C [8]. La fréquence respiratoire est le paramètre clinique le plus objectif et le moins opérateur-dépendant pour évaluer la dyspnée (le score NYHA étant d'abord un score évaluant la dyspnée chez les insuffisants cardiaques, et l'EVA dyspnée étant très difficile à comprendre par les personnes âgées).

2.2. CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES

Les critères de jugement secondaires étaient d'évaluer la différence des variables suivantes entre les deux groupes :

- Critères respiratoires :
 - score NYHA (New-York Heart Association) (annexe n°15),
 - saturation périphérique en oxygène en air ambiant (SpO2 en AA),
 - fréquence respiratoire par minute,

- échelle visuelle analogique de la dyspnée (EVA dyspnée). L'EVA dyspnée est un score où le patient évalue son essoufflement en plaçant le curseur au niveau souhaité. La lecture s'effectue par l'investigateur au dos de la règlette (annexe n°16).
 - critères de gravité des infections respiratoires basses. La confusion était évaluée par l'échelle CAM (confusion assessment method) (annexe n°17).
- Critères fonctionnels :
 - notion d'asthénie ressentie par le patient,
 - autonomie des patients avec l'ADL (Activities of Daily Living) (annexe n°18) et possibilité de réaliser seul les transferts.
- Critères biologiques :
 - marqueurs sanguin de l'infection : numération-formule sanguine (NFS) et protéine-C-réactive (CRP en mg/l),
 - fonction rénale : créatininémie ($\mu\text{mol/l}$) et clairance de la créatinine (ml/min) par la formule de Cockcroft et Gault (annexe n°19),
 - ascorbémie (mmol/l) : le dosage plasmatique de vitamine C nécessitait un conditionnement particulier dans un tube hépariné mis dans de la glace et protégé de la lumière, avant d'être envoyé rapidement au laboratoire d'analyse. Le prélèvement était fait maximum 30 minutes avant le passage du coursier. Il devait être rapidement centrifugé, décanté et mis à l'abri de la lumière (dans l'heure suivant le prélèvement). La vitamine C était quantifiée dans le plasma hépariné par détection chromatographique sur une chaîne HPLC isocratique couplée à un détecteur UV (245 nm) (kit diagnostic commercialisé par la société Chromosystems).

Les bilans biologiques étaient prélevés le matin à jeun par les IDE du service, et analysés dans le laboratoire du service de biochimie du CHU de Bordeaux qui avait accepté de participer à cette étude. Afin de simplifier le travail des IDE, j'avais préalablement préparé toutes les demandes de bilans biologiques (bons de biochimie et hématologie remplis, et nombres de tubes nécessaires pour chaque prélèvement).

Ces critères cliniques et paracliniques étaient tous recueillis à j2, j4 et j7, excepté pour le dosage de la vitamine C réalisé le jour de l'inclusion et à j7.

3. SCHEMA DE L'ETUDE

3.1. CONSENTEMENT

L'étude a été expliquée oralement à chaque patient présentant les critères d'inclusion. Une note d'information écrite était également remise aux patients (annexe n°20). Le consentement oral était nécessaire, le consentement écrit, quand il était possible, était également requis (annexe n°21). Le patient pouvait à tout moment sortir de l'étude s'il le désirait. Le Comité de Protection des Personnes (CPP) avait donné son accord (dans le cadre de projet de recherche clinique qui sera mené ultérieurement) (annexe n°22).

3.2. RANDOMISATION

Chaque patient inclus était randomisé dans un des deux groupes suivants : le groupe numéro 1 recevant de la vitamine C et le groupe contrôle, numéro 2, ne recevant pas de vitamine C. La randomisation était effectuée au hasard par une table de Kendall.

3.3. INTERVENTION : SUPPLEMENTATION EN VITAMINE C

Pour chaque patient la durée de l'étude était de 7 jours.

Le groupe numéro 1, groupe « vitamine C » recevait 500 milligrammes de vitamine C par voie intraveineuse directe, le matin et le midi pendant 3 jours, puis 500 milligrammes par jour de vitamine C par voie per os, matin et midi pendant les 4 jours suivants.

Le groupe numéro 2, groupe contrôle, ne recevait pas de supplémentation vitaminique.

Dans les 2 groupes, les patients recevaient une antibiothérapie selon les recommandations de traitement des pneumopathies de la SPILF, ainsi que tout autre traitement symptomatique nécessaire.

3.4. RECUEIL DES DONNEES

J'avais rédigé un document pour le recueil des données cliniques et para-cliniques. Ce recueil était effectué par le même opérateur le jour de l'inclusion (J0), puis au 2^{ème}, 4^{ème} et 7^{ème} jour de l'étude (cf tableau n°5). Lorsque le recueil était complet, je rentrais les données, de façon anonyme sur un fichier Excel.

Tableau n°5 : tableau de recueil des données

	J0	J2	J4	J7
Consentement	×			
Données sociales*	×			
Antécédents, calcul du CIRS-G**	×			
Données pharmacologiques***	×			
ADL 15 jours avant l'hospitalisation****	×			
Examen clinique	×	×	×	×
Etat respiratoire : FR, SpO2 en AA, NYHA, EVA dyspnée	×	×	×	×
Autonomie du patient : ADL, transfert	×	×	×	×
Recherche des critères de gravité dont la confusion	×	×	×	×
Effets indésirables de la vitamine C		×	×	×
Examens biologiques (NFS, CRP)	×	×	×	×
Dosage de la vitamine C	×			×
Radiographie pulmonaire	×			

*âge, sexe, mode de vie (domicile ou collectivité).

**CIRS-G : cumulative illness rate scale-geriatric (annexe n°23).

***recueil des traitements pouvant avoir un effet sur la biodisponibilité de la vitamine c : IPP, acide acétylsalicylique, fer, acide folique.

****donnée vérifiée rétrospectivement auprès du médecin traitant du patient.

3.5. METHODE D'ANALYSE STATISTIQUE

Etaiant pris en compte dans l'analyse statistique tous les patients ayant été au bout des 7 jours de l'étude.

Une première analyse a porté sur une étude descriptive de la population par calcul de moyennes et écart-types pour les données quantitatives et par calcul de pourcentages pour les variables catégorielles. Les données des deux groupes à l'inclusion ont été comparées par un test de Student pour les données quantitatives avec analyse de variance au préalable, et par un test de Fischer pour les données catégorielles étant donné des effectifs théoriques attendus inférieurs à 3.

Pour chaque jour ciblé de recueil de données dans l'étude, les mêmes outils statistiques ont été utilisés selon le type de variable.

Les données statistiques étaient jugées significatives pour un p-value < 0,05, avec un seuil α à 5%.

Les données ont été analysées via l'utilisation du logiciel SPSS.

RESULTATS

1. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS

1.1. REPARTITION DES PATIENTS

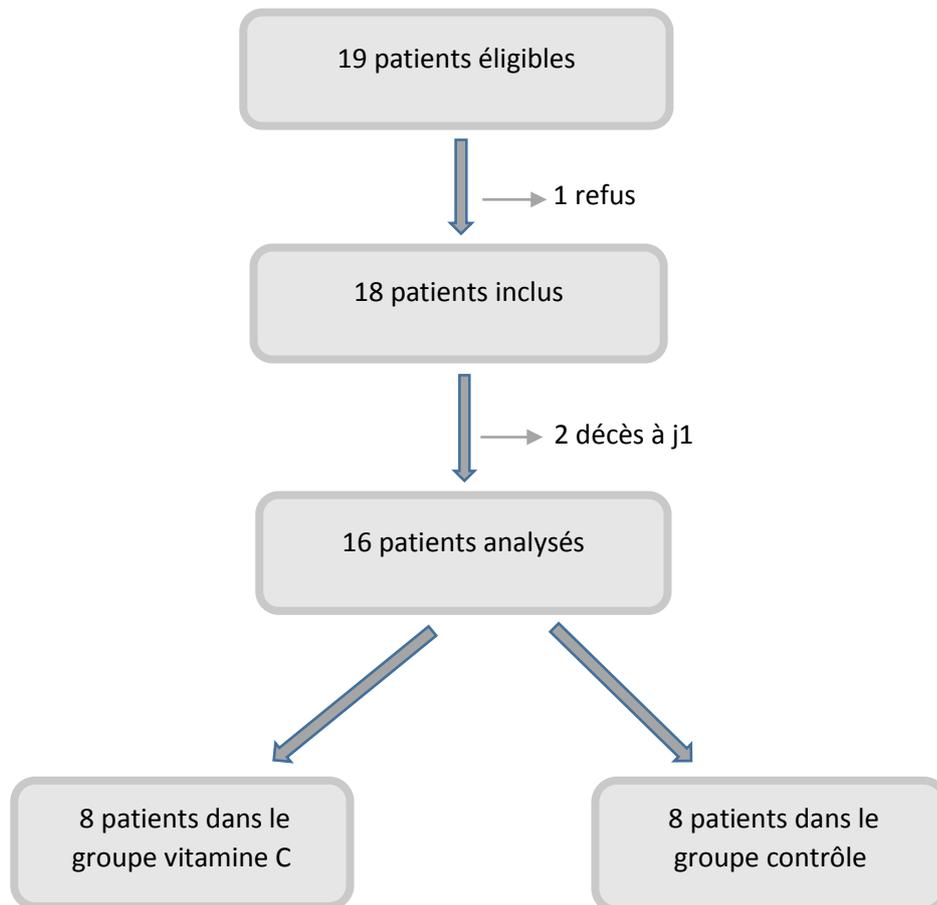


Figure n° 1: Flow chart des patients inclus dans l'étude

1.2. DESCRIPTION DES PATIENTS INCLUS

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes de patients concernant les données sociales, les antécédents, les traitements, l'autonomie antérieure et le statut vaccinal (tableau n°6). 56,25% des patients inclus étaient vaccinés contre la grippe, et 25% avaient bénéficiés du vaccin anti-pneumococcique.

Tableau n°6 : Caractéristiques des 2 groupes de patients

Caractéristiques	groupe « vitamine C » n=8	groupe contrôle n=8	p- value
Age -moyenne en années ± écart-type	84,5 ± 5,9	85,62 ± 5,53	0,67
Sexe féminin -n(%)	5 (62,5)	4 (50)	0,35
Vie à domicile -n(%)	5 (62,5)	3 (37,5)	0,35
ADL de Katz j-15 avant l'hospitalisation -moyenne/ ± écart-type	4,5 ± 1,3	4 ± 1,3	0,85
CIRS-g : nombre de catégorie 3 -moyenne ± écart-type	1,62 ± 1,2	1,75 ± 1,5	0,87
CIRS-g : nombre de catégorie 4 -moyenne ± écart-type	0,5 ± 0,5	0,4 ± 0,41	0,64
IMC -moyenne en kg/m ² ± écart-type	23,9 ± 3,5	25,8 ± 3,5	0,29
Diabète -n(%)	2 (25)	3 (37,5)	0,62
Tabagisme n(%)	1 (12,5)	2 (25)	0,55
Vaccination anti-grippale dans l'année -n(%)	4 (50)	5 (67,5)	0,64
Vaccination anti- pneumococcique dans les 5 ans -n(%)	2 (25)	2 (25)	1
Antécédent de pneumopathie dans l'année -n(%)	1 (12,5)	2 (25)	0,55
Ascorbémie initiale -moyenne en mmol/l ± écart-type	102,5 ± 149	14,4 ± 11,3	0,77

1.3. DONNEES PHARMACOLOGIQUES A L'INCLUSION

Aucune différence significative n'était notée entre les deux groupes concernant les traitements à l'inclusion ayant un potentiel effet sur la biodisponibilité de la vitamine C (cf tableau n°7).

Tableau n°7 : Répartition des traitements ayant un impact potentiel sur l'ascorbémie à l'inclusion des patients

Traitements (nombre de patients n, pourcentage %)	Groupe « vitamine C » n = 8	Groupe contrôle n = 8	<i>p – value</i>
IPP, n(%)	2 (25)	3 (37,5)	0,62
Acide folique, n (%)	0	0	0
Aspirine, n (%)	5 (62,5)	1 (12,5)	0,05
Fer, n (%)	2 (25)	1 (12,5)	0,55

2.CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL

A J2, la fréquence respiratoire dans le groupe « vitamine C » était significativement plus basse que celle du groupe contrôle ($p=0,007$) cf. tableau n°8.

Tableau n°8 : fréquence respiratoire à J2 dans les deux groupes

J2	Groupe « vitamine C »	Groupe contrôle	<i>p-value</i>	<i>IC 95 %</i>
Fréquence respiratoire / min moyenne ± écart-type	16,25 ± 1,91	20.75 ± 6.13	0,04	[0.30 ; 0.82]

3. CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRE A J2

Aucune différence significative n'était notée entre les deux groupes à j2 concernant les données des critères de jugement secondaires, cf tableau n°9.

Tableau n°9 : Données cliniques et biologiques à J2

A J2	Groupe « vitamine C »	Groupe contrôle	p-value	IC 95 %
SpO2 en AA % (moyenne ± écart-type)	91,5 ± 4,60	89.62 ± 3.78	0,40	[-6.39 ; 2.64]
Score NYHA /4 (moyenne ± écart-type)	2,25 ± 0,70	2,63 ± 0,74	0,32	[-0.40 ; 1.15]
EVA dyspnée /100 mm (moyenne ± écart-type)	47,6 ± 24,7	70 ± 11,4	0,07	[-0.80 ; 3.45]
Critères de gravité (n)	3	6	0.61	[0.02 ; 4.02]
ADL / 6 (moyenne ± écart-type)	2,5 ± 1,78	2,13 ± 2,03	0,70	[-0.40 ; 1.15]
Transfert possible (n)	3	3	1	-
Asthénie (n)	8	8	1	-
Confusion (n)	3	5	0.62	[0.03 ; 3.91]
Leucocytose G/l (moyenne ± écart-type)	11,743 ± 5,46	7,700 ± 3,36	0,50	[-6437.39 ; 3224.89]
CRP mg/l (moyenne ± écart-type)	56 ± 36,50	65.25 ± 28.95	0,58	[-26.08 ;44.58]
Créatininémie µmol/l (moyenne ± écart-type)	88,75 ± 41,50	104.00 ± 46.65	0,50	[-32.13 ;62.63]
Clairance de la créatinine ml/min (moyenne ± écart-type)	75,63 ± 28,60	75.63 ± 28.59	0,23	[-43.60 ; 11.60]

4. CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRE A J4

A J4, la fréquence respiratoire était significativement plus basse dans le groupe « vitamine C » que dans le groupe contrôle ($p = 0,007$). Aucune autre différence significative n'était notée entre les deux groupes à J4 concernant les données des critères de jugement secondaire, cf. tableau n°10.

Tableau n°10 : Données cliniques et biologiques à J4

A J4	Groupe « vitamine C »	Groupe contrôle	p-value	IC 95 %
FR /min (moyenne ± écart-type)	13,25 ± 1,9	18,62 ± 4,7	0,007	[2.085 ; 18.56]
SpO2 en AA % (moyenne ± écart-type)	92.88 ± 3,68	91,38 ± 2,56	0,36	[-4.90 ; 1.90]
Score NYHA /4 (moyenne ± écart-type)	1,50 ± 0,54	1,75 ± 0,50	0,33	[-0.29 ; 0.79]
EVA dyspnée /100 mm (moyenne ± écart-type)	44 ± 24	51,33 ± 21	0,6	[-0.58 ; 2.85]
Critères de gravité (n)	3	3	1	-
ADL / 6 (moyenne ± écart-type)	3,4 ± 1,7	3 ± 1,6	0,66	[-2.18 ; 1.44]
Transfert possible (n)	6	4	0,61	[0.02 ; 4.02]
Asthénie (n)	8	7	0,92	[0.02 ; 15.77]
Confusion (n)	2	2	1	-
Leucocytose G/l (moyenne ± écart-type)	10,750 ± 6,303	10,025 ± 2,901	0,77	[-5987.03 ; 4537.03]
CRP mg/l (moyenne ± écart-type)	42 ± 31	41 ± 17	0,93	[-27.75 ; 25.50]
Créatininémie µmol/l (moyenne ± écart-type)	81,4 ± 24,3	101,25 ± 37	0,23	[-14.21 ; 53.96]
Clairance de la créatinine ml/min (moyenne ± écart-type)	77,4 ± 28,6	60 ± 24,1	0,17	[-58.02 ; -21.21]

5. CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRE A J7

Il existait une différence significative entre la moyenne de l'ascorbémie du groupe n°1 (57 ± 21 mmol/l) et celle du groupe n°2 (14.7 ± 11.9 mmol/l) – $p = 0.001$ Aucune différence significative n'était notée entre les deux groupes à J7 concernant les données des critères de jugement secondaire, cf. tableau n°11.

Tableau n°11 : Données cliniques et biologiques à J7

A J7	Groupe « vitamine C »	Groupe contrôle	p-value	IC 95 %
Fréquence respiratoire min (moyenne ± écart-type)	14,25 ± 3	16,4 ± 4,7	0,28	[-2.15 ; 6.40]
SpO2 en AA % (moyenne ± écart-type)	95,4 ± 2	92 ± 5,4	0,32	[-40.54 ; 15.29]
Score NYHA /4 (moyenne ± écart-type)	1,437 ± 0,46	1,75 ± 0,46	0,07	[-0.06 ; 0.81]
EVA dyspnée /100 mm (moyenne ± écart-type)	21,4 ± 12	47,17 ± 26,3	0,1	[-18.75 ; 26.36]
Critères de gravité (n)	1	3	0.09	[1.25;4.87]
ADL / 6 (moyenne ± écart-type)	3,12 ± 1,5	3,75 ± 1,6	0,42	[-2.35 ; 1.10]
Transfert possible (n)	6	6	1	-
Asthénie (n)	7	3	0,28	[0.41 ; 3.91]
Confusion (n)	1	3	0.12	[0.01 ; 1.47]
Leucocytose G/l (moyenne ± écart-type)	10,275 ± 2,28	9,475 ± 1,80	0,69	[-5.40 ; 3.82]
CRP mg/l (moyenne ± écart-type)	34,5 ± 12	30,31 ± 24	0,79	[-40.78 ; 32.53]
Créatininémie µmol/l (moyenne ± écart-type)	74 ± 19,3	106 ± 48,2	0,11	[-9.31 ; 73.31]
Clairance de la créatinine ml/min (moyenne ± écart-type)	86,25 ± 30,4	58,9 ± 23,2	0,06	[-56.22 ; 1.47]
Ascorbémie mmol/l (moyenne ± écart-type)	57 ± 21	14,7 ± 11,9	0,0001	[-55.67 ; -29.08]

6.EFFET INDESIRABLE

Aucun effet indésirable de la vitamine C n'a été signalé chez les patients inclus durant la période de traitement. Il n'a pas eu non plus d'allergie au traitement.

DISCUSSION

1. INTERET DE L'ETUDE

Les infections respiratoires basses sont les infections les plus fréquentes chez les personnes âgées. Leurs conséquences sont plus sévères que dans la population générale : augmentation de la morbi-mortalité, augmentation de la fréquence et de la durée des hospitalisations, impliquant une perte d'autonomie et un risque de dénutrition chez ces patients fragiles. La durée d'hospitalisation des personnes âgées doit être courte pour favoriser la reprise d'autonomie du patient.

La vitamine C est un anti-oxydant puissant ayant un rôle dans la réponse anti-infectieuse. Au cours d'une infection, les besoins en vitamine C augmentent et l'ascorbémie diminue de part une plus grande consommation en acide ascorbique de l'organisme face à ce stress oxydant. Son intérêt dans le traitement des infections respiratoires basses est discuté dans plusieurs études. La conclusion des auteurs de la méta-analyse du réseau Cochrane recommande d'étudier l'efficacité de la vitamine C dans le traitement des infections respiratoires basses au sein des populations à risque de carence. La population gériatrique est à risque de déficit en acide ascorbique : les apports en vitamine C sont, en moyenne, insuffisants (93 mg/j), et leurs besoins sont augmentés (120 mg/j). Les raisons du risque de carence en vitamine C dans la population gériatrique sont multiples : modifications physiologiques du tractus digestif avec répercussion sur l'absorption, iatrogénie médicamenteuse, problèmes dentaires, isolement, perte d'appétit, raisons économiques (coût des fruits et légumes) ...

La vitamine C est un traitement peu onéreux et bien toléré. Ses contre-indications sont restreintes, et les effets indésirables rares.

Il était donc intéressant d'étudier l'efficacité de la vitamine C en traitement adjuvant des infections respiratoires basses dans la population gériatrique, sur le plan respiratoire et fonctionnel : une amélioration plus rapide des symptômes permettrait de réduire la durée d'hospitalisation et de limiter la perte d'autonomie des patients. Peu d'études existent sur ce sujet mal connu, rendant ce travail original.

2. METHODE

Les patients inclus dans notre étude étaient randomisés dans deux groupes. La supplémentation en vitamine C dans le premier groupe était administrée par voie IVD pendant 3 jours puis PO pendant 4 jours. La supplémentation par voie IV permet d'atteindre plus rapidement le pic plasmatique optimal

de vitamine C favorisant son rôle dans la réponse anti-infectieuse par ses propriétés anti-oxydantes plus rapidement efficaces [70]. Une fois le pic plasmatique atteint, l'apport par voie IV n'est pas plus efficace que l'apport par voie PO puisqu'il n'existe pas de forme de stockage de la vitamine C dans l'organisme (au-delà de 70 $\mu\text{mol/l}$, la vitamine C est éliminée dans les urines). Le maintien d'une voie veineuse périphérique durant les 7 jours de l'étude n'était pas nécessaire, d'autant plus que le but n'était pas d'entraver l'autonomie des patients, et de pouvoir transposer ce protocole en prise en charge ambulatoire.

3. POPULATION DE L'ETUDE

Les patients inclus dans notre étude étaient représentatifs des patients hospitalisés dans les services de médecine gériatrique: ils étaient dépendants dans les actes de la vie quotidienne et présentaient au moins une comorbidité sévère ou très sévère (catégorie 3 et 4 du CIRS-G).

Dans notre étude, la moitié des patients inclus vivait en collectivité. Pourtant en 2013 l'INSEE publiait les statistiques suivantes : A 75 ans, 3% des séniors vivent en collectivité, à 87 ans ils sont environ 14%, à 92 ans environ 26% et à 97 ans, environ 29%. Mais les populations vivant en collectivités sont plus fragiles et plus à risque d'infection lors d'épidémie : en EPHAD, l'incidence des pneumopathies est 30 fois plus élevée que dans la population générale [9]. Les hospitalisations des patients vivant en collectivités sont donc plus fréquentes [15].

Seulement 56,25% des patients inclus avaient été vaccinés contre la grippe l'année précédente et seulement 25% contre le pneumocoque dans les cinq ans : cette couverture vaccinale était inférieure à la moyenne nationale. Le vaccin antigrippal est recommandé chez tous les patients inclus [25]. Afin d'optimiser la couverture vaccinale de nos patients hospitalisés, les vaccins recommandés étaient systématiquement mentionnés dans le courrier de sortie des patients, à l'attention de leur médecin traitant.

4. RESULTATS

Le but de notre étude était d'évaluer l'efficacité d'un traitement adjuvant par vitamine C sur les plans respiratoire et fonctionnel de patients âgés hospitalisés pour une infection respiratoire basse. Nous

avons trouvé un résultat significatif sur la fréquence respiratoire à J2 ($p=0,04$) et J4 ($p=0,007$). Il n'y avait pas d'autre résultat significatif sur le plan respiratoire. Nos résultats sont en accord avec ceux de la méta-analyse du réseau Cochrane sur laquelle nous nous sommes appuyés pour construire cette étude. Sur le plan fonctionnel nous n'avons trouvé aucun résultat significatif.

A j7, l'ascorbémie était significativement plus élevée dans le groupe ayant reçu de la vitamine C ($p=0,0001$). La supplémentation IV puis PO est efficace sur l'ascorbémie au décours d'une pneumopathie.

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative sur les marqueurs de l'inflammation : nous ne pouvons pas conclure, dans notre étude, à un effet de la vitamine C sur la réponse infectieuse biologique.

La fonction rénale n'était pas altérée dans le groupe recevant de la vitamine C, alors que certaines études retrouvaient une augmentation de la créatininémie en cas de supplémentation en vitamine C (pour des doses supérieures à 2 g/j) [71].

5. LIMITES DE NOTRE ETUDE

La limite principale de notre étude est son manque de puissance : malgré une période d'inclusion de 9 mois, le nombre de patients de notre étude est faible. Les patients hospitalisés dans les services de gériatrie sont polypathologiques ; plusieurs patients qui auraient pu être inclus étaient grabataires, présentaient une autre infection concomitante (notamment des infections urinaires) ou des troubles de la déglutition, ou leur infection respiratoire était diagnostiquée après plus de 7 jours d'hospitalisation ce qui ne nous permettait pas de les inclure.

L'étude n'a pas été réalisée contre placebo, et donc pas non plus en aveugle.

Le choix du critère de jugement principal était compliqué : il n'existe pas de critère objectif fiable et validé pour évaluer dans sa globalité l'état respiratoire des patients. En 1994, dans son étude Hunt avait défini son propre score TOTRESP qui prenait en compte plusieurs critères respiratoires. Mais ce score n'est pas validé. L'EVA dyspnée, mesurable et basée sur le ressenti des patients est intéressante mais difficile à réaliser chez des patients âgés, à cause des déficiences visuelle et auditive, et de difficultés de compréhension de son concept abstrait.

Notre choix d'une supplémentation par 1 gramme de vitamine C par jour était empirique, puisqu'il n'existe pas de consensus à ce sujet en Europe. Aux Etats-Unis, la Food and Nutrition Board a fixé un apport maximal tolérable en vitamine C de 2 g/j [72]. De plus hautes doses auraient permis d'atteindre plus rapidement le taux plasmatique efficace mais le risque d'effet indésirable augmente (diarrhée, et précipitation de cristaux oxalo-calciques). A la dose de 1 g/j, aucun effet indésirable n'a été rapporté dans notre étude.

Ces limites peuvent avoir un impact sur nos résultats. D'autres investigations sont nécessaires.

6. OUVERTURE ET PROPOSITION

Malgré sa faible puissance et les limites identifiées, notre étude est intéressante via son impact sur le plan respiratoire aux deuxième et quatrième jours de traitement chez les patients âgés atteints d'une pneumopathie. Nous ne pouvons pas conclure à l'efficacité d'un traitement adjuvant par vitamine C dans le traitement des infections respiratoires basses de la personne âgée hospitalisée, d'autres études plus puissantes sont nécessaires.

Dans les suites de notre étude, nous avons établi un projet hospitalier de recherche clinique qui a permis d'obtenir le financement d'un placebo de la vitamine C. Cette nouvelle étude sera réalisée en double aveugle, au sein de l'unité de médecine gériatrique de l'hôpital St André à partir de janvier 2015. Notre étude a permis d'évaluer la faisabilité de ce projet de plus grande ampleur.

ANNEXE

Annexe n°1 : Critères de gravités des exacerbations de BPCO, d'après la SPILF :

- Sujet âgé (> 70 ans),
- Présence de comorbidités,
- BPCO sévère (stade III) ou très sévère (IV),
- Signes cliniques de gravité :
 - troubles ventilatoires : dyspnée de repos, cyanose, SpO₂ < 90 %, tirage sus-claviculaire, respiration abdominale paradoxale (secondaire à la dysfonction diaphragmatique et correspondant à une dépression inspiratoire et à un gonflement expiratoire de l'abdomen), fréquence respiratoire (FR) > 25/min, toux inefficace ;
 - troubles cardiovasculaires : tachycardie > 110/min, troubles du rythme, hypotension, marbrures ;
 - troubles neurologiques : agitation, confusion, obnubilation, coma, astérisis ou *flapping tremor* et sueurs évocateurs d'hypercapnie.
- Signes gazométriques de gravité immédiate : hypoxémie < 55 mmHg et hypercapnie > 45 mmHg avec acidose ventilatoire (pH < 7,35),
- Nécessité d'une oxygénothérapie,
- Dégradation rapide de l'état respiratoire ou général,
- Augmentation marquée des symptômes (dyspnée de repos) ou dégradation majeure par rapport à l'état de base (cyanose, œdèmes des membres inférieurs, troubles de la conscience),
- Exacerbations fréquentes ou épisode récent d'évolution défavorable,
- Difficulté diagnostique,
- Patient isolé, aides à domicile insuffisantes [2].

Annexe n°2 : score de Fine

Facteurs démographiques	Points	Observé
Age		
Hommes	âge (années)	
Femmes	âge (années – 10)	
Vie en institution		
	+ 10	
Co-morbidités		
Cancer	+ 30	
Maladie hépatique	+ 20	
Insuffisance cardiaque congestive	+ 10	
Maladie vasculaire cérébrale	+ 10	
Maladie rénale	+ 10	
Examen physique		
Trouble des fonctions centrales	+ 20	
Fréquence respiratoire ≥ 30 /min	+ 20	
Pression artérielle systolique < 90 mmHg	+ 20	
Température $< 35^{\circ}\text{C}$ ou $\geq 40^{\circ}\text{C}$	+ 15	
Fréquence cardiaque ≥ 125 /min	+ 10	
Examens complémentaires		
pH $< 7,35$	+ 30	
Urée sanguine ≥ 11 mmol/l	+ 20	
Natrémie < 130 mmol/l	+ 20	
Glycémie ≥ 14 mmol/l	+ 10	
Hématocrite $< 30\%$	+ 10	
PaO ₂ < 60 mmHg ou SatO ₂ $< 90\%$	+ 10	
Épanchement pleural	+ 10	

Total

Stades de risque de décès

Risque	classe	score	mortalité
Bas	I	0-50	0,1%
	II	51-70	0,6%
	III	71-90	0,9%

Modéré	IV	91-130	9,3%
Elevé	V	> 130	27%

Recommandations

Classes I-II : domicile

Classe III : observation

Classes IV-V : hospitalisation

Source : Respir.com, Infections respiratoires basses communautaires, Pneumopathie : Scores de sévérité, 2006.

Annexe n°3 : score CRP 65 simplifié

C: mental confusion

R: respiratory rate ≥ 30 /minutE

B: blood pressure: systolic < 90 mmHg or diastolic ≤ 60 mmHg

65: âge ≥ 65

Ce score est utilisable en pratique de ville : si 0 critère, possibilité de prise en charge ambulatoire, si 1 ou plus d'1 critère, évaluation à l'hôpital [2].

Annexe n°4 : Score de l'American Thoracic Society :

- **Trois critères mineurs :**
 - $PaO_2/FiO_2 < 250$
 - Atteinte plurilobaire
 - $PAS \leq 90$ mmHg

- **Deux critères majeurs**
 - Nécessité d'une ventilation mécanique
 - Choc septique

La présence de deux critères mineurs ou d'un critère majeur prédit la nécessité d'une admission en soins intensifs avec une sensibilité de 78 %, une spécificité de 94 %, VPP 75 % et VPN 95 % [2].

Annexe n°5 : Règles de la British Thoracic Society

- 5 facteurs :
 - Confusion
 - Urea > 7 mmol/l
 - Respiratory rate ≥ 30 /minute
 - Blood pressure: systolic < 90 mmHg or diastolic ≤ 60 mmHg
 - Age ≥ 65

- Un patient présentant au moins deux de ces quatre facteurs multiplie par 36 le risque de mortalité [2].

Annexe n°6 : Recommandations de vaccination antigrippale, selon le HCSP

Recommandations générales :

La vaccination contre la grippe est recommandée chaque année pour les personnes âgées de 65 ans et plus.

Recommandations particulières :

La vaccination est recommandée chez :

- les femmes enceintes, quel que soit le trimestre de la grossesse ;
- les personnes, y compris les enfants à partir de l'âge de 6 mois, atteintes des pathologies suivantes :
 - affections broncho-pulmonaires chroniques répondant aux critères de l'ALD 14 (asthme et BPCO) ;
 - insuffisances respiratoires chroniques obstructives ou restrictives quelle que soit la cause, y compris les maladies neuromusculaires à risque de décompensation respiratoire, les malformations des voies aériennes supérieures ou inférieures, les malformations pulmonaires ou les malformations de la cage thoracique ;
 - maladies respiratoires chroniques ne remplissant pas les critères de l'ALD mais susceptibles d'être aggravées ou décompensées par une affection grippale, dont asthme, bronchite chronique, bronchiectasies, hyper-réactivité bronchique ;
 - dysplasies broncho-pulmonaires⁸ ; - mucoviscidose ; - cardiopathies congénitales cyanogènes ou avec une HTAP et/ou une insuffisance cardiaque ;
 - insuffisances cardiaques graves ;
 - valvulopathies graves ;
 - trouble du rythme grave justifiant un traitement au long cours ;
 - maladies des coronaires ;
 - antécédents d'accident vasculaire cérébral ;
 - formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie, poliomyélite, myasthénie, maladie de Charcot) ;
 - paraplégies et tétraplégies avec atteinte diaphragmatique ;
 - néphropathies chroniques graves ; - syndromes néphrotiques ; - drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalasso-drépanocytose ;

- diabète de type 1 et de type 2 ;
- déficits immunitaires primitifs ou acquis (pathologies oncologiques et hématologiques, transplantations d'organe et de cellules souches hématopoïétiques, déficits immunitaires héréditaires, maladies inflammatoires et/ou auto-immunes recevant un traitement immunosuppresseur), excepté les personnes qui reçoivent un traitement régulier par immunoglobulines ; personnes infectées par le VIH quel que soit leur âge et leur statut immunovirologique ;
- maladie hépatique chronique avec ou sans cirrhose ;
- les personnes obèses avec un indice de masse corporelle (IMC) égal ou supérieur à 40 kg/m², sans pathologie associée ou atteintes d'une pathologie autre que celles citées ci-dessus ;
- les personnes séjournant dans un établissement de soins de suite ainsi que dans un établissement médico-social d'hébergement quel que soit leur âge ;
- patients traités au cours des six mois précédents par ventilation mécanique et/ou oxygénothérapie prolongée et/ou traitement médicamenteux continu (corticoïdes, bronchodilatateurs, diurétiques).
- l'entourage des nourrissons de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque de grippe grave ainsi définis : prématurés, notamment ceux porteurs de séquelles à type de broncho-dysplasie, et enfants atteints de cardiopathie congénitale, de déficit immunitaire congénital, de pathologie pulmonaire, neurologique ou neuromusculaire ou d'une affection de longue durée.

Recommandations en milieu professionnel :

- Professionnels de santé et tout professionnel en contact régulier et prolongé avec des personnes à risque de grippe sévère.
- Personnel navigant des bateaux de croisière et des avions et personnel de l'industrie des voyages accompagnant les groupes de voyageurs (guides) [25].

Annexe n°7 : Apports quotidiens recommandés en vitamine C en fonction de l'âge et du terrain, d'après l'Anses-2013.

Population	Apports recommandés en vitamine C (mg/j)
Nourrissons	50
Enfants 1-3 ans	60
Enfants 4-6 ans	75
Enfants 7-9 ans	90
Enfants 10-12 ans	100
Adolescents 13-19 ans	110
Adulte 20-60 ans	110
Grossesse	120
Allaitement	130
Personnes âgées de plus de 65 ans	120
Fumeurs	140
Diabétiques	140

Annexe n°8 : Teneur de certains aliments en vitamine C

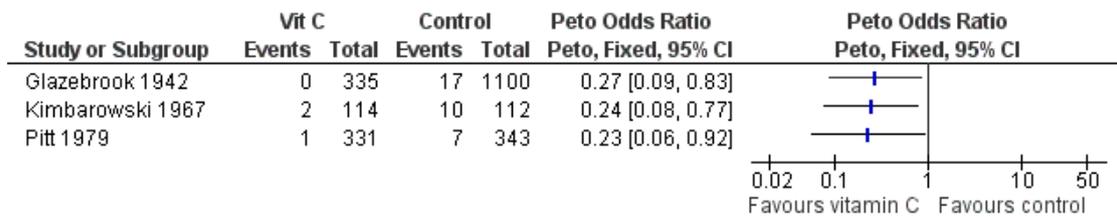
Aliments (pour 100 mg)	Teneur en vitamine C (en mg)
Acérola	1678
Poivron rouge	128
Fraise	59
Orange	53
Brocolis	52
Jus d'orange	50
Choux de Bruxelles	48
Pamplemousse rose	48
Choux fleur	36
Jus de pamplemousse	33
Framboise	29
Asperge	19
Tomate	13

Banane	9
--------	---

Source : national nutrient database for standard reference, et santé et services sociaux du Québec.

Annexe n°9 : Vitamine C en prévention des infections respiratoires basses : incidence des pneumopathies dans les études de Kimbarowski, Pitt et Glazebrook :

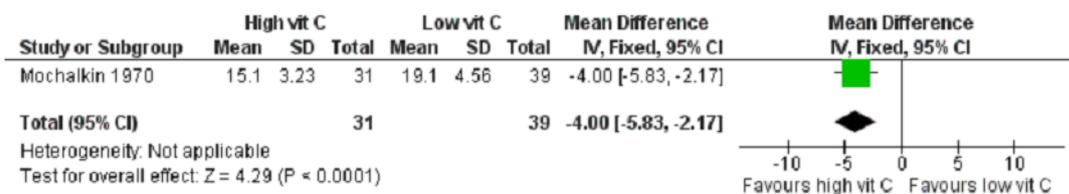
Figure 2. Prophylactic effect of vitamin C against pneumonia in three trials



Sources : Hémilä H. Louhiala.P. Vitamin C for preventing and treating pneumonia (review). The Cochrane Collaboration. 2013.

Annexe n°10 : Durée d’hospitalisation des patients atteints de pneumopathie dans l’étude de Mochalkin, 1970 d’après Cochrane 2013 [8] :

Figure 4. Effect of vitamin C on the duration of hospital stay (days) in Mochalkin 1970



Sources : Hémilä H. Louhiala.P. Vitamin C for preventing and treating pneumonia (review). The Cochrane Collaboration. 2013.

Annexe n°11 : Critères de jugement secondaires dans l'étude de Mochalkin, 1970, d'après Cochrane 2013 [8] :

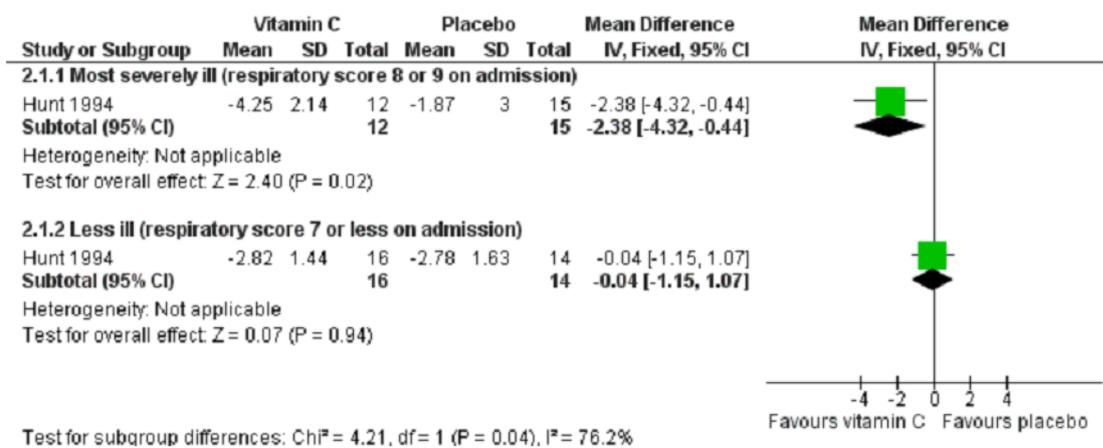
Outcome	Control (no placebo)	Low C group	High C group	P (High versus control)
Participants in the trial arms (N)	70	39	31	
Vitamin C level in plasma				
Initial level ($\mu\text{mol/L}$)	41	41	40	
Level at 10 days ($\mu\text{mol/L}$)	23	35	43	
Outcomes				
Normalisation of erythrocyte sedimentation rate in 16 days (n)	41 (58%)	36 (92%)	31 (100%)	10^{-5}
NNTB, compared with the control		3.0	2.1	
Temperature normal in 10 days (n)	54 (77%)	37 (95%)	31 (100%)	0.002
NNTB, compared with the control		5.5	4.4	
Chest radiograph normal in 16 days (n)	47 (67%)	33 (84%)	29 (93%)	0.003
NNTB, compared with the control		5.9	3.8	
Duration of hospital stay (days) (SD)	23.7 (3.2)	19.1 (4.6)	15.1 (3.3)	10^{-20}
Difference from control, mean (95% CI)		4.6 (3.1 to 6.1)	8.6 (7.2 to 10.0)	

CI = confidence interval
n = number

Sources : Hémilä H, Louhiala P. Vitamin C for preventing and treating pneumonia (review). The Cochrane Collaboration. 2013.

Annexe n°12 : Effet de la vitamine C sur les symptômes respiratoires dans l'étude de Hunt, 1994, d'après Cochrane 2013 [8] :

Figure 3. Effect of vitamin C on the respiratory symptom score (scale 3 to 10) in Hunt 1994



Sources : Hémilä H, Louhiala P. Vitamin C for preventing and treating pneumonia (review). The Cochrane Collaboration. 2013.

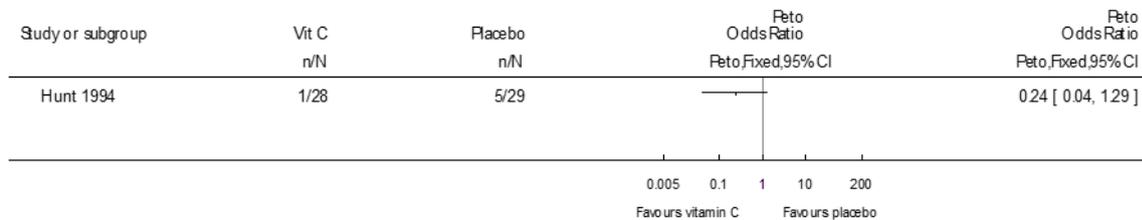
Annexe n°13 : Mortalité dans les deux groupes dans l'étude de Hunt, 1994, d'après Cochrane 2013 [8] :

Analysis 2.2. Comparison 2 Vitamin C for treating community-acquired pneumonia, Outcome 2 Mortality of pneumonia patients.

Review: Vitamin C for preventing and treating pneumonia

Comparison: 2 Vitamin C for treating community-acquired pneumonia

Outcome: 2 Mortality of pneumonia patients



Sources : Hémilä H, Louhiala P. Vitamin C for preventing and treating pneumonia (review). The Cochrane Collaboration. 2013.

Annexe n°14 : Rôle de la vitamine C dans différentes pathologies

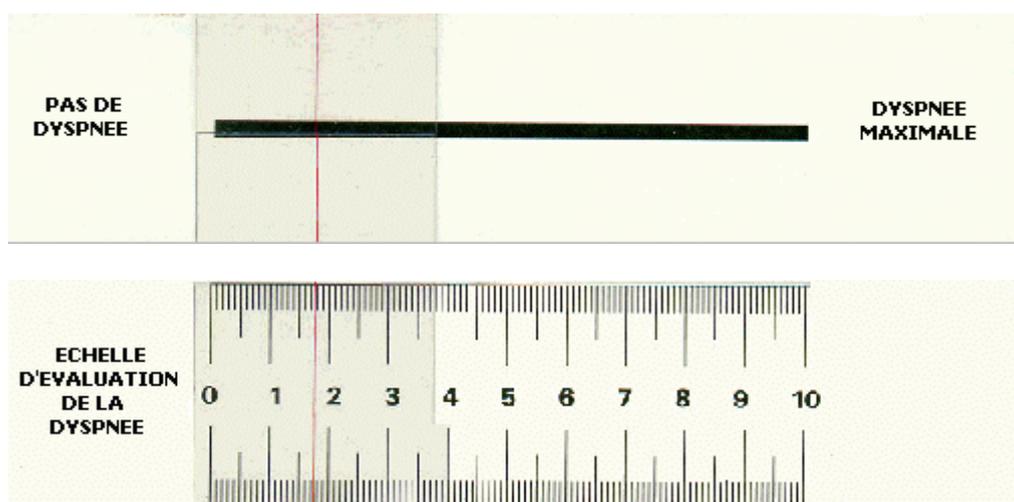
Pathologies	Effets de la vitamine C
Vitamine C et autres infections	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Rhinite infectieuse</i> : faible diminution de l'incidence des rhinites infectieuses dans plusieurs études : risque relatif de 0,95 IC [0,92-0,98], p=0,001 [53]. • <i>Furonculose récidivante</i> : mise en évidence d'un déficit en vitamine C chez ces patients, et amélioration des symptômes en cas de supplémentation [54], • <i>Patients porteurs du VIH</i> : <i>in vitro</i>, l'association « vitamine C + N-acétyl-cystéine » limiterait la perte de lymphocytes T CD4 et donc limiterait l'activation de la maladie [55].
Vitamine C et cancer	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Déficit en vitamine C</i> chez les patients atteints de cancer (inflammation chronique) [56], • <i>Effet cytotoxique – pro oxydant</i> de la vitamine C sur les cellules cancéreuses à fortes doses, avec diminution des marqueurs de l'inflammation [37,50], • <i>Supplémentation en vitamine C</i> : amélioration significative de la tolérance des traitements anti-cancéreux, notamment dans les cancers du sein (p=0,01) [57].
Vitamine C et risque cardio-vasculaire	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Déficit en vitamine C associé à un risque d'évènement cardio-vasculaire</i> [30,58], • <i>En prévention primaire</i> :

	<ul style="list-style-type: none"> - méta-analyse de Knekt (2004): un apport de 700 mg de vitamine C diminuerait significativement de 25 % le risque de maladie coronarienne ($p < 0,001$) [59], - régime riche en vitamine C (500 g de fraise pendant 1 mois) et anomalies lipidiques: réduction du taux de LDL-cholestérol, de triglycérides et amélioration du HDL-cholestérol ($p < 0,05$) [60], - régime riche en vitamine C et HTA : amélioration à court terme de l'HTA (non significatif), mais pas d'étude sur le long terme [61]. • <i>En prévention secondaire</i> : aucun effet [62].
Vitamine C et manifestations rhumatologiques	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Déficit en vitamine C et modifications du remodelage articulaire</i> : altération de la structure du collagène, défaut de formation de la matrice ostéoïde et augmentation de la résorption osseuse [63], • <i>Carence en vitamine C et signes rhumatologiques</i>: arthralgies, myalgies, hémarthrose, hémorragies sous-périostées [63].
Vitamine C et stomatologie	<ul style="list-style-type: none"> • Déficit en vitamine C et signes stomatologiques : gingivite hypertrophique - hémorragique, parodontolyse secondaire, chute des dents [30].
Vitamine C et cataracte	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Effet protecteur de la vitamine C sur le cristallin</i> (cellules riches en vitamine C) [30,64,65,66]. • <i>Apport en vitamine C et cicatrisation post chirurgie de la cataracte</i> : meilleure cicatrisation [67].
Vitamine C et manifestations cutanées	<ul style="list-style-type: none"> • Carence en vitamine C et signes cutanés : hyperkératose, ichtyose pigmentée, purpura vasculaire, ecchymoses, alopecie [30], • <i>Carence en vitamine C et retard de cicatrisation</i> [67].
Vitamine C et syndrome hémorragique	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Scorbut et augmentation du risque de saignement</i> (par défaut d'agrégation plaquettaire) : hémarthroses, purpura, hémorragie des gaines des nerfs conduisant en cas d'évolution à des paralysies douloureuses, hémorragie intra-musculaire jusqu'à un possible syndrome des loges, ecchymoses, hémorragies cérébrales, gynécologiques [30].
Vitamine C et anémie	<ul style="list-style-type: none"> • Carence en vitamine C et anémie hypochrome, normo- ou macrocytaire. Origine pluri-factorielle : carentielle (déficit en folates et fer), secondaires aux hémorragies, et/ou liée à une hémolyse intra-vasculaire [30,48,68].

Annexe n°15 : score NYHA de la dyspnée

Stade 1	Pas de limitation de l'activité physique
Stade 2	Dyspnée pour des efforts importants (courir, monter plusieurs étages...)
Stade 3	Dyspnée pour des efforts modérées (ménage, parole...)
Stade 4	Dyspnée de repos

Annexe n°16 : EVA dyspnée



Source : A.Taytard. dyspnée-échelle visuelle analogique. Respir.com, 2006.

Annexe n°17 : Evaluation de la confusion : échelle CAM (Confusion Assessment Method)

D'après S.K. Inouye. Annals of Internal Medicine, vol 113, 1990.

Paramètre n°1 : Début brutal et évolution fluctuante

Ce paramètre est obtenu en interrogeant le malade ou un membre de sa famille. Les questions qui peuvent être posées sont les suivantes :

- Y a-t-il des éléments suggérant un changement aigu récent de l'état mental du malade par rapport à son état de base ?
- Est-ce- que cet état mental nouveau fluctue au cours de la journée ? Est-ce qu'il a tendance à aller et venir, à augmenter ou à diminuer quant à son intensité ?

Paramètre n°2 : Trouble de l'attention

Ce paramètre correspond à une réponse positive à une des questions suivantes :

- Le patient a-t-il des difficultés pour se concentrer ?
- Par exemple est-il facilement distrait ou a-t-il des difficultés pour rester attentif à ce qu'un tiers est en train de lui dire ?

Paramètre n°3 : Pensée désorganisée

Ce paramètre est considéré comme positif si la personne répond à une des questions suivantes de façon positive :

- Est-ce que la pensée du malade est désorganisée ou incohérente, avec par exemple des propos inapplicables à une situation donnée (désorientation) ou avec un enchaînement illogique de la pensée et la possibilité de passer d'un sujet à l'autre sans construction ni raisonnement organisé ?

Paramètre n°4 : Altération du niveau de conscience

Ce paramètre est retenu si une des questions suivantes ou des caractéristiques est retrouvée :

- Est-ce que la conscience du sujet peut être qualifiée de la manière suivante : sujet non vigilant, sujet léthargique, état stuporeux ou coma ?

Le diagnostic par cet outil de dépistage nécessite d'avoir une réponse positive aux paramètres 1 et 2 et au paramètre 3 et/ou 4.

Annexe n°18 : ADL de Katz

1. <u>Bain (bain à l'éponge, bain en baignoire, ou douche)</u> Ne reçoit aucune aide ou reçoit de l'aide uniquement pour se laver une partie du corps	1 = OUI / 0 = NON
	O1 O0
2. <u>Habillement</u> Peut s'habiller sans aide à l'exception de lacer ses souliers	O1 O0
3. <u>Toilettes</u> Se rend aux toilettes, utilise les toilettes, arrange ses vêtements et retourne sans aide (peut utiliser une canne ou un déambulateur, un bassin ou un urinal pendant la nuit)	O1 O0
4. <u>Déplacement</u> Se met au lit et se lève du lit et de la chaise sans aide (peut utiliser une canne ou un déambulateur)	O1 O0
5. <u>Continence</u> Contrôle fécal et urinaire complet (sans accident occasionnel)	O1 O0
6. <u>Alimentation</u> Se nourrit sans aide (sauf pour couper la viande ou beurrer le pain)	O1 O0
Score total ADL (nombre de réponses "oui" sur les 6 possibles)	<input type="text"/>

RÉSULTATS

- Un score de 6 indique une fonction complète.
- Un score de 4 indique une altération modérée.
- Un score de 2, une altération sévère.

Source : Collège National des Enseignants en Gériatrie. Vieillesse 2nde édition. Paris, Masson, 2010.

Annexe n°19 : Clairance de la créatinine, formule de Cockcroft et Gault

$$\text{clairance de la créatinine} = \frac{(140 - \text{âge ans}) \times \text{poids (kg)} \times K}{\text{créatininémie en } \mu\text{mol/l}} \quad \text{en ml/mn/1,73m}^2$$

K = 1,24 chez l'homme et 1,04 chez la femme

Source : www.santé.ujf-grenoble.fr

**INTERET D'UN TRAITEMENT ADJUVANT PAR VITAMINE C DANS LES INFECTIONS RESPIRATOIRES
BASSES DE LA PERSONNE AGEE HOSPITALISEE**

Madame, Monsieur,

Nous vous proposons de participer à une recherche biomédicale. Avant de prendre une décision, il est important que vous lisiez attentivement ces pages qui vous apporteront les informations nécessaires concernant les différents aspects de cette recherche. N'hésitez pas à poser toutes les questions que vous jugerez utiles à votre médecin.

Votre participation est entièrement volontaire. Si vous ne désirez pas prendre part à cette recherche, vous continuerez à bénéficier de la meilleure prise en charge médicale possible, conformément aux connaissances actuelles.

Pourquoi cette étude :

Les infections respiratoires basses sont un motif fréquent d'hospitalisation des personnes âgées et peuvent entraîner une perte d'autonomie rapide du fait d'un alitement prolongé et donc une augmentation des complications cliniques. On a également constaté que les carences en vitamine C étaient fréquentes chez les personnes âgées, notamment hospitalisées. Or des études expérimentales, en laboratoire, ont prouvé un rôle de la vitamine C, dans les infections avec une activité anti-oxydante renforçant les défenses immunitaires. Ce rôle de la vitamine C est encore très débattu, et c'est pour cela que nous proposons cet essai clinique.

But de l'étude :

Cette étude a pour but de démontrer l'impact d'un traitement par vitamine C, en plus d'une antibiothérapie, chez les patients âgés hospitalisés pour des infections respiratoires basses. Ce traitement permet-il une amélioration plus rapide de l'état respiratoire et de l'autonomie, et une amélioration biologique plus rapide ? La morbi-mortalité est-elle améliorée ?

Comment va se dérouler cette étude :

Tous les patients hospitalisés dans le service du 3^{ème} Nord de l'hôpital Xavier Arnoz, et présentant une infection respiratoire basse pourront participer à cette étude. Ils seront répartis au hasard dans deux groupes : l'un ne recevant pas de vitamine C, l'autre recevant par voie intra-veineuse pendant 3 jours puis orale pendant 4 jours, 1 gramme de vitamine C par jour. La durée totale de l'étude est de 7 jours pour chaque patient.

Au cours de ces 7 jours, nous recueillerons des données cliniques et biologiques, qui nous permettront ensuite, grâce à une analyse statistique, de déterminer s'il y a, ou non une efficacité de la vitamine C, dans le traitement des infections respiratoires basses.

Les inconvénients possibles :

Cette étude ne peut se faire qu'en hospitalisation, les 7 jours de traitement et de suivi devront donc se faire à l'hôpital. Mais il faut noter, que la durée moyenne de séjour au 3^{ème} Nord est d'une dizaine de jours.

Les effets indésirables de la vitamine C sont très peu fréquents, et apparaissent principalement pour des doses supérieures à 1g par jour. Il peut s'agir de troubles digestifs (brûlures gastriques, diarrhée) ou de troubles urinaires (calculs rénaux). Il peut également exister des problèmes hématologiques, mais uniquement chez des patients présentant un déficit enzymatique (en G6PD), et qui ne pourront donc pas participer à l'étude.

Quels sont vos droits :

Votre médecin doit vous fournir toutes les explications nécessaires concernant cette recherche.

Si vous souhaitez vous en retirer à quelque moment que ce soit, et quel que soit le motif, vous continuerez à bénéficier du suivi médical et cela n'affectera en rien votre surveillance future.

Dans le cadre de la recherche biomédicale à laquelle le CHU de Bordeaux vous propose de participer, un traitement informatique de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous disposez à tout moment d'un droit d'accès et de rectification des données informatisées vous concernant (loi n° 2004-801 du 6 août 2004 modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés). Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire du médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du code de la santé publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Lorsque cette recherche sera terminée, vous serez tenus informés personnellement des résultats globaux par votre médecin dès que ceux-ci seront disponibles, si vous le souhaitez (art L1122-1 du code de la santé publique). Après avoir lu cette note d'information, n'hésitez pas à poser à votre médecin toutes les questions que vous désirez. Après un délai de réflexion, si vous acceptez de participer à cette recherche, vous devez compléter et signer le formulaire de consentement de participation. Un exemplaire du document complet vous sera remis.

Fanny Rideau (interne de médecine générale) et Docteur Aurélie Lafargue, CCA

**INTERET D'UN TRAITEMENT ADJUVANT PAR VITAMINE C DANS LES INFECTIONS RESPIRATOIRES
BASSES DE LA PERSONNE AGEE HOSPITALISEE.**

Je soussigné(e)(*nom et prénom du patient*), accepte de participer à l'étude sur l'intérêt de la vitamine C dans les infections respiratoires basses chez les personnes âgées hospitalisées.

Les objectifs et modalités de l'étude m'ont été clairement expliqués par le Dr Lafargue.

J'ai lu et compris la fiche d'information qui m'a été remise.

J'accepte que les documents de mon dossier médical qui se rapportent à l'étude puissent être accessibles aux responsables de l'étude et éventuellement aux autorités de santé. A l'exception de ces personnes, qui traiteront les informations dans le plus strict respect du secret médical, mon anonymat sera préservé.

J'accepte que les données nominatives me concernant recueillies à l'occasion de cette étude puissent faire l'objet d'un traitement automatisé par les organisateurs de la recherche. Je pourrai exercer mon droit d'accès et de rectification auprès du Dr Lafargue.

J'ai bien compris que ma participation à l'étude est volontaire.

Je suis libre d'accepter ou de refuser de participer, et je suis libre d'arrêter à tout moment ma participation en cours d'étude. Cela n'influencera pas la qualité des soins qui me seront prodigués.

Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de cette étude de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Après en avoir discuté et avoir obtenu la réponse à toutes mes questions, j'accepte librement et volontairement de participer à la recherche qui m'est proposée.

Fait à,

le

Docteur Aurélie Lafargue

Signature du sujet

COMITÉ DE PROTECTION DES PERSONNES
SUD-OUEST ET OUTRE MER III

Président : Professeur Emmanuel CUNY

RECU LE

10 AVR. 2014

DOSSIER ENREGISTRÉ CPP N° : 2014/22
Numéro EudraCT : 2014-000788-42

RECHERCHE CLINIQUE

DESTINATAIRE : CHU de Bordeaux
Sébastien MARCHI
DRCI
12 rue Dubernat
33404 Talence cedex

Vos réf. : projet CHUBX 2013/09 étude PENUMO-VITA-C

Bordeaux, le 3 avril 2014.

PROMOTEUR : CHU de Bordeaux
12 rue Dubernat
33404 Talence cedex

COORDONNATEUR : Docteur Aurélie LAFARGUE
Médecine gériatrique
Hôpital Xavier Arnoz
Avenue du Haut Lévêque
33604 Pessac cedex

En date du **26 MARS 2014**, conformément aux dispositions du Code de la Santé Publique, le Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre-mer III a examiné le protocole de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain intitulé :

"INTERET DU TRAITEMENT PAR VITAMINE C DANS LES INFECTIONS RESPIRATOIRES BASSES CHEZ LA PERSONNE AGE E HOSPITALISEE."

Le comité à l'unanimité des membres votant émet un

AVIS FAVORABLE

Le Président du Comité



Professeur Emmanuel CUNY.

Conformément à l'article R. 1123-28 du code de la santé publique, si dans un délai d'un an suivant le présent avis la recherche biomédicale n'a pas débutée, cet avis devient caduc.

Service de Pharmacologie clinique – Groupe Hospitalier Pellegrin – Bât. 1A
Place Amélie Raba Léon – 33076 BORDEAUX CEDEX
TÉL/FAX : 33-(0)5.57.81.76.07 – E-mail : cpp.soom3@u-bordeaux2.fr
Site Internet : www.cpp-soom3.u-bordeaux2.fr

COMITÉ DE PROTECTION DES PERSONNES
SUD-OUEST ET OUTRE MER III

Président : Professeur Emmanuel CUNY

DOSSIER ENREGISTRÉ CPP N° : 2014/22
Numéro EudraCT : 2014-000788-42

DOCUMENTS EXAMINÉS PAR LE COMITÉ

- > Courrier de soumission du promoteur en date du 5 mars 2014 ;
- > Formulaire de demande d'avis complété et signé ;
- > Document additionnel complété, signé et daté du 5 mars 2014 ;
- > Reçu de confirmation du numéro EudraCT ;
- > Copie de l'attestation d'assurance en date du 4 mars 2014 ;
- > Protocole de recherche version 1.0 du 5 mars 2014 ;
- > Résumé en français du protocole version 1.0 du 5 mars 2014 ;
- > Résumés des caractéristiques des produits ;
- > Dossiers techniques des médicaments expérimentaux ;
- > Note d'information et formulaire de consentement destinés au patient version 1.0 du 5 mars 2014 ;
- > Note d'information et formulaire de consentement destinés au représentant version 1.0 du 5 mars 2014 ;
- > Liste des investigateurs version 1.0 du 5 mars 2014 ;
- > Curriculum vitae des investigateurs français.

MEMBRES PRESENTS

Catégorie médecins ou personnes qualifiées dans la recherche biomédicale :

- * Professeur Emmanuel CUNY (titulaire)
- * Docteur Igor GALPERINE – pédiatre (titulaire)
- * Professeur Didier LACOMBE - pédiatre (titulaire)
- * Docteur Mélina FATSEAS (suppléante)
- * Docteur Driss BERDAÏ (suppléant)
- * Docteur Antoine BENARD - compétent en matière biostatistique ou d'épidémiologie (suppléant)

Catégorie pharmaciens hospitaliers :

- * Mademoiselle Marie-Claude SAUX (titulaire)

Catégorie personnes qualifiées dans le domaine de l'éthique :

- * Maître Philippe ROGER (suppléant)

Catégorie psychologues :

- * Professeur Pascal-Henri KELLER (titulaire)

Catégorie travailleurs sociaux :

- * Madame Christiane GABORIAU (suppléante)

Catégorie juridique :

- * Professeur Jean-Pierre DUPRAT (titulaire)
- * Monsieur Didier CUGY (titulaire)

Catégorie Représentants des associations agréées de malades et d'usagers du système de santé :

- * Monsieur François DUPUY (titulaire)
- * Monsieur Michel PERDRISSET (titulaire)
- * Madame Jacqueline PRUVOST (suppléante)

Service de Pharmacologie clinique – Groupe Hospitalier Pellegrin – Bât. 1A
Place Amélie Raba Léon – 33076 BORDEAUX CEDEX
TÉL/FAX : 33-(0)5.57.81.76.07 – E-mail : cpp.soom3@u-bordeaux2.fr
Site Internet : www.cpp-soom3.u-bordeaux2.fr

2/2

Annexe n°23 : CIRS-G

D'après F.Salvi. Manuel de directive pour la cotation de l'échelle CIRS. Suisse. Version du 10/2013

Antécédents	Absence de morbidité* (grade 0)	Morbidité légère *(grade 1)	Morbidité modérée* (grade 2)	Morbidité sévère* (grade 3)	Morbidité très sévère* (grade 4)
Cardiaque					
Vasculaire					
Respiratoire					
Ophtalmique ou ORL					
Gastro-intestinal haut					
Gastro-intestinale bas					
Hépatique et pancréas					
Rénal					
Appareil génito-urinaire					
Articulaire, cutané					
Neurologique					
Endocrinien et sein					
Démence et/ou dépression					

Source : F.Salvi. Manuel de directive pour la cotation de l'échelle CIRS. Suisse. Version du 10/2013.

***Grade 0** : pas de problème

Grade 1 : problème actuel bénin (ex : asthme traité par bronchodilatateur) ou problème antérieur significatifs (ex : pneumothorax il y a 5 ans) ou chirurgie majeure non compliquée (ex : hystérectomie)

Grade 2 : incapacité ou morbidité modérée et/ou nécessité d'un traitement de première intention (ex : asthme contrôlé par inhalation quotidienne de corticoïdes).

Grade 3 : problème sévère et/ou incapacité permanente significative et/ou problème chronique mal contrôlé (ex : asthme exigeant une corticothérapie orale permanente ; angor symptomatique malgré traitement)

Grade 4 : problème extrêmement sévère et/ou traitement immédiat exigé (ex : angor instable) et/ou insuffisance organique terminale (ex : BPCO oxygène-dépendante) et/ou altération fonctionnelle ou sensorielle sévère (ex : cécité quasi complète) et/ou altération sévère de la qualité de vie.

BIBLIOGRAPHIE

1. E.Catherinot, C.Bron, E.Rivaud, L-J.Couderc. Infections respiratoires basses communautaires. La pneumologie fondée sur les preuves, Société de pneumologie de langue française. 2013 ; 3-40.
2. Société Française de Pathologie Infectieuse de la Langue Française. Prise en charge des infections respiratoires basses de l'adulte immunocompétent.15ème conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse. Médecine et maladies infectieuses. 2006 ; (36) : 235–244.
3. A.Meneau. Bronchite aigüe de l'adulte. Société scientifique de médecine générale. Juillet 2011. Disponible sur l'URL : http://www.ssmg.be/images/ssmg/files/PDF/FichesMGBE/Bronchite_adulte.pdf
4. Smith SM, Fahey T, Smucny J, Becker LA. Antibiotics for acute bronchitis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014 March; Issue 11,1-3.
5. A.Meneau. Exacerbation de BPCO, information aux patients. Société scientifique de médecine générale. Juillet 2011. Disponible sur l'URL : http://www.ssmg.be/images/ssmg/files/PDF/FichesMGBE/BPCO_exacerbation.pdf
6. Bibliomed, UNAFORMEC. Exacerbation des BPCO : les données des études. Société Française de Documentation et de Recherche en Médecine Générale. Sept 2007 ; n°474. disponible sur <http://www.unaformec.org/Bibliomed-No474-du-13-septembre.html>
7. HAS. Bronchopneumopathie obstructive. Guide du parcours de soin. Juin 2014 ; 25-26.
8. Hemilä H, Louhiala L, Vitamin C for preventing and treating pneumonia. Review. The Cochrane Collaboration. 2013 ; Issue 8, 1-45.
9. Haut Conseil de la santé publique – Conduite à tenir devant une ou des infections respiratoires aigües dans les collectivités des personnes âgées. Juillet 2012 ; 1-39.
10. Koivula I, Sten M, Mäkelä PH. Risk factors for pneumonia in the elderly. Am J Med. 1994 Apr; 96(4):313-20.

11. L.Drieux. Caractéristiques des infections respiratoires basses chez les sujets âgés. Antibiotiques. 2010 ; 12 : 190-196.
12. B. de Wazière. Pneumonie infectieuse chez la personne âgée. Rev Mal Respir 2007 ; 24 : 799-802.
13. G.Gavazzi, M. Rothan Tondeur. Vaccination antigrippale chez les professionnels de santé : état des lieux et enjeux. Antibiotiques. 2006 ; 8 : 69-72.
14. Fernandez-Sabé et al, Community-acquired pneumonia in very elderly patients: causative organisms, clinical characteristics, and outcome, Medicine 2003; 82:159-169.
15. R.Riquelme, A.Torres, M.El Biarry et al. Community acquired pneumony in the elderly : a multivariate analysis of risk and pronostic factors. Am J Respir Crit Care Med 1996 ; 154(5) : 1450-5.
16. Sousa D, Justo I, Domínguez A, Manzur A, Izquierdo C, Ruiz L, et al. Community-acquired pneumonia in immunocompromised older patients: incidence, causative organisms and outcome. Clin Microbiol Infect. 2013 Feb ; 19(2):187 192.
17. Torres et al, Outcome predictors of pneumonia in elderly patients: importance of fonctionnel assessment,J Am Geriatr. 11/2004; 52(10):1603-9.
18. Irma Koivula, MD; Marja Stén, MD; Pirjo Helena Mäkelä, MD, PhD. Prognosis After Community-Acquired Pneumonia in the ElderlyA Population-Based 12-Year Follow-up Study . Arch Intern Med. 1999; 159(14):1550-1555.
19. Rothan-Tondeur M, Gavazzi G, Piette F, Lejeune B, de Wazières B. L'Observatoire du Risque Infectieux en Gériatrie. NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie. févr 2005;5(25):20-25.
20. Vergis EN1, Brennen C, Wagener M, Muder RR. Pneumonia in long-term care: a prospective case-control study of risk factors and impact on survival. Arch Intern Med. 2001 Oct 22;161(19):2378-81.

21. Covinsky, K. E., Palmer, R. M., Fortinsky, R. H., Counsell, S. R., Stewart, A. L., Kresevic, D., et al. Loss of independence in activities of daily living in older adults hospitalized with medical illnesses: increased vulnerability with age. *J Am Geriatr Soc*, 2003;51(4), 451-458.
22. R.S.Wilson, L.E.Hebert, ScD, P.A.Scherr. Cognitive decline after hospitalization in a community population of older persons. 2012 Mar 27; 78(13): 950–956.
23. Collège des Maladies Infectieuses et Tropicales. Vaccinations, bases immunologiques, indications, efficacité, complication. *Pilly*. 2014 ; 24-28.
24. Société de pathologie infectieuse de langue française. Prise en charge de la grippe en dehors d'une situation de pandémie – texte court. *Médecine et maladies infectieuses*. 2005 ; 35:237–244.
25. Ministère des Affaires sociales et de la Santé, selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique. Calendrier vaccinal et recommandations vaccinales 2014. 2014 Avr ; 10-11.
26. G.Gavazzi, M. Rothan Tondeur. Vaccination antigrippale chez les professionnels de santé : état des lieux et enjeux. *Antibiotiques*. 2006 ; 8 : 69-72.
27. E.Rouveix, D.Gherissi Cherni, C.Dupont. Couverture vaccinale contre streptococcus pneumoniae des sujets âgés hospitalisés en France. *Médecine et maladie infectieuse*. 2013 ; 43 : 22-27.
28. Haut conseil de la santé publique. Efficacité de la vaccination contre la grippe saisonnière chez les personnes âgées et les professionnels de santé. Rapport. Mars 2014 ; 12-17.
29. E. Magiorkinis, A.Beloukas, A. Diamantis, Scurvy : Past, present and future. Review article. *European Journal of Internal Medicine* 2011 ; 22 : 147-152.
30. O. Fain, Carences en vitamine C. Mise au point. *La revue de médecine interne*. 2004 ;25 : 872-880.
31. M. Kamien, scurvy : old and new. Letters of the Editor. *Internal Medicine Journal*. May 2011 ; 711-12.

32. Lindblad M, Tveden-Nyborg P, Lykkesfeldt J. Regulation of vitamin C homeostasis during deficiency. *Nutrients*. 2013 ; 5(8) : 2860-2879.
33. S. Goya Wannamethee, G. Do Lowe, A. Rumley & al., Associations of vitamin C status, fruit and vegetable intakes, and markers of inflammation and hemostasis. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2006 ; 83 : 567-574.
34. Anses. Vitamine C ou acide ascorbique : présentations, sources alimentaires et besoins nutritionnels. Mise à jour Fév 2013. Disponible sur <http://www.anses.fr/fr/content/vitamine-c-ou-acide-ascorbique>
35. Mark Levine, Steven C. Rumsey, Rushad Daruwala & al., Criteria and recommendations for Vitamin C intake. *JAMA*. 1999 ; 295(15) : 1415-1423.
36. Thierry Chepda, Christian Perrier, Annette Chamson & al., Effets pro et anti oxydants de l'ascorbate. *Nutr. Clin. Métabol*. 1999 ; 13 : 115-120.
37. O.Fain. Monographie : vitamine C. *La revue du praticien*. Oct 2013 ; 63 : 1091-1096.
38. Ministère des affaires sociales et de la santé. Plan Nationale Nutrition Santé 2011-2015. Disponible sur http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/PNNS_2011-2015.pdf
39. Agence française de sécurité sanitaire des aliments. Etude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires 2 (INCA2). Rapports 2006-2007. Publiés en 2009. Disponible sur <http://www.anses.fr/sites/default/files/documents/PASER-Ra-INCA2.pdf>
40. C. Loiseau- Breton, V. Fossey- Diaz, X. Duval & al, Déficit en vitamine C chez des patients âgés hospitalisés : prévalence et facteurs de risque. *Communication orale O3-6 – SFGG* 2011.
41. O.Fain. Pariès J, Jacquart B, Le Moël G, Kettaneh A, Stirnemann J, et al. Hypovitaminosis C in hospitalized patients. *Eur J Intern Med*. Nov 2003; 14(7) : 419-425.
42. Mosdol, B.Erens, E.Brunner : Estimated prevalence and predictors of vitamin C deficiency within UK's low-income population. *Journal of Public Health*. 2008 ; vol 30 (4) : 456-460.

43. Inserm. Consommation d'alcool et statut nutritionnel. Alcool : effets sur la santé. Expertise collective. 2001 ; 13 : 251-266.
44. Kositsawa J, Freeman VL. Vitamin C and A1C relationship in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003-2006. J Am Coll Nutr. 2011 Dec ; 30(6) :477-83.
45. Vioque J, Weinbrenner T, Asensio L, Castelló A, Young IS, Fletcher A. Plasma concentrations of carotenoids and vitamin C are better correlated with dietary intake in normal weight than overweight and obese elderly subjects. British Journal of Nutrition. 2007; 97(05) : 977-986.
46. Fouque D. Dénutrition et carences vitaminiques : support nutritionnel et pharmacologique. Séminaires d'Uro-Néphrologie 2011 ; 4 : 57-58.
47. Dimitrios Samaras, Laurence Genton-Graf, Claude Pichard, Nikolaos Samaras, Pierre-Olivier Lang. Statut en vitamines et en oligo-éléments : impact des médicaments. Rev Med Suisse 2012 ; 8 : 1229-1236.
48. Thierry Chepda, Christian Perrier, Annette Chamson & al., Effets pro et anti oxydants de l'ascorbate. Nutr. Clin. Métabol. 1999 ; 13 : 115-120.
49. De Luna RH, Colley BJ, Smith K, Divers SG. Scurvy: an often forgotten cause of bleeding. Am J Hematol 2003 ; 73 : 85-7.
50. Sebastian J. Padayatty, He Sun, Yaohui Wang & al., Vitamin C pharmacokinetics: implications for oral and intravenous use. Annals of Internal Medicine, 2004 ; 140(7) : 533-538.
51. C.R.Mayland, M.I.Bennett, K.Allan : Vitamin C deficiency in cancer patients. Palliat Med January 2005 ; 19: 17-20.
52. C. Sanchez- Moreno, M. Pilar- Cano, B. de Ancos & al., Effect of orange juice intake on vitamin C concentrations and biomarkers of antioxydant status in humans. The American Journal of Clinical Nutrition. 2003 ; 78 : 454-60.

53. Douglas RM, Hemilä H, Chalker E, D'Souza RRD, Treacy B, Vitamin C for preventing and treating the common cold. Review. The Cochrane Collaboration. 2013.
54. R. Levy, O. Shriker, A. Porath & al., Vitamin C for treatment of recurrent furunculosis in patients with impaired neutrophil functions. *The Journal of Infectious Diseases*. 1996 ; 173 : 1502-1505.
55. S.Mburu, J.L.Marnewick, A.Abayomi. Modulation of LPS-induced CD4+ T-cell activation and apoptosis by antioxidants in untreated asymptomatic HIV infected participants: an in vitro study. *Clin Dev Immunol*. 2013 Nov 21 ; 631063-9.
56. C.R.Mayland, M.I.Bennett, K.Allan : Vitamin C deficiency in cancer patients. *Palliat Med* January 2005 ; 19: 17-20.
57. C.Vollbracht, B.Schneider, Van Leedert, G. Weiss : Intravenous Vitamin C Administration Improves Quality of Life in Breast Cancer Patients during Chemo-/Radiotherapy and Aftercare: Results of a Retrospective, Multicentre, Epidemiological Cohort Study in Germany. *In Vivo : International Journal of Experimental and Clinical Pathophysiology and Drug Research*. November-December 2011 ; vol 25 (6) : 983-990.
58. Myint PK1, Luben RN, Welch AA, Bingham SA, Wareham NJ, Khaw KT. Plasma vitamin C concentrations predict risk of incident stroke over 10 y in 20 649 participants of the European Prospective Investigation into Cancer Norfolk prospective population study. *Am J Clin Nutr*. 2008 Jan ; 87(1) : 64-9.
59. Knekt P, Ritz J, Pereira MA, et al. Antioxidant vitamins and coronary heart disease risk: a pooled analysis of 9 cohorts. *Am J Clin Nutr*. 2004; 80 (6) : 1508–1520.
60. José M. Alvarez-Suarez, Francesca Giampiera, Sara Tulipan. One-month strawberry-rich anthocyanin supplementation ameliorates cardiovascular risk, oxidative stress markers and platelet activation in humans. *Journal of Nutritional Biochemistry*. Nov 2013 ; 25 (3) : 289-94.
61. Sydne Jennifer Newberry. What is the evidence that vitamin C supplements lower blood pressure? *Am J Clin Nutr* May 2012 ; 95 (5) : 997-998.

62. Cook NR, Albert CM, Gaziano JM, et al. A randomized factorial trial of vitamins C and E and Beta Carotene in the secondary prevention of cardiovascular events in women: results from the Women's Antioxidant Cardiovascular Study. *Arch Intern Med* 2007; 167 : 1610-8.
63. O.Fain. Musculoskeletal manifestations of Scurvy. *Revue du rhumatisme*. Mars 2005 ; 72 (3) : 201-206.
64. Mathew MC, Ervin A-M, Tao J, Davis RM. Antioxidant vitamin supplementation for preventing and slowing the progression of age-related cataract. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 6.
65. Simon JA, Hudes ES. Serum ascorbic acid and other correlates of self-reported cataract among older Americans. *J Clin Epidemiol*. 1999 ; 52(12) : 1207–1211.
66. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E and beta carotene for age-related cataract and vision loss: AREDS report no. 9. *Arch Ophthalmol*. 2001; 119(10) : 1439–1452.
67. R. Levy, O. Shriker, A. Porath & al., Vitamin C for treatment of recurrent furunculosis in patients with impaired neutrophil functions. *The Journal of Infectious Diseases*. 1996 ; 173 : 1502-1505.
68. M.Frnech. J.Rinaldi. The relationship between micronuclei in human lymphocytes and plasma levels of vitamin C, vitamin E, vitamin B12 and folic acid. *Carcinogenesis*. Mar 1994 ; 15 (7) : 1405-1411.
69. Rees DC, Kelsey H, Richard JDM. Acute hæmolysis induced by high dose ascorbic acid in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *BMJ*. 1993 ; 306 : 841–2.
70. Padayatty SJ, Sun H. Wang Y. Vitamin C pharmacokinetics : implication for oral and intravenous use. *Ann Intern Med*. 2004 Apr 6 ; 140(7) :533-7.
71. Rumelin A., Humbert T., Luhker O., Drescher A., Fauth U., Metabolic clearance of the antioxidant ascorbic acid in surgical patients. *J Surg Res* , 2005 ; 129 : 46–51.

72. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Vitamin C. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. Washington D.C.: National Academy Press. 2000 : 95–185.

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences.

Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses : que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque. »

RESUME :

Les infections respiratoires basses sont fréquentes. Leur incidence augmente chez les personnes âgées, plus fragiles. Les conséquences de ces infections dans la population gériatrique sont sévères : mortalité, perte d'autonomie, dénutrition...

La vitamine C, puissant anti-oxydant, a un rôle dans la réponse de l'organisme à une infection. Son efficacité dans le traitement des infections respiratoires basses est discutée et doit être étudié dans des populations à risque de carence dont fait partie la population gériatrique.

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer l'efficacité d'un traitement adjuvant par vitamine C, sur la fréquence respiratoire de patients âgés hospitalisés pour une infection respiratoire basse, au deuxième jour du traitement. Nous avons mené une étude interventionnelle, prospective, randomisée, en 2013 dans le service de médecine interne gériatrique-3^{ème} Nord de l'hôpital Xavier Arnoz – CHU de Bordeaux. Les patients inclus dans l'étude étaient répartis de manière aléatoire en 2 groupes, l'un recevant de la vitamine C pendant 7 jours, l'autre ne recevant pas de traitement adjuvant.

L'analyse a porté sur 16 patients, représentatifs de la population gériatrique hospitalisée. A j2, la fréquence respiratoire du groupe recevant de la vitamine C était significativement plus basse que celle du groupe contrôle ($p = 0,04$). A j4 l'amélioration de la FR dans le groupe recevant de la vitamine C était aussi significative ($p = 0,007$). L'ascorbémie était significativement plus élevée à j7 dans le groupe ayant reçu de la vitamine C ($p = 0,001$). Il n'y avait pas d'autre différence significative entre les 2 groupes.

Plusieurs limites étaient identifiables dans notre étude, notamment son manque de puissance. Une étude de plus grand ampleur, contrôlée contre placebo va être menée dans l'unité de médecine gériatrique de l'hôpital Saint André-CHU de Bordeaux. Notre étude a permis d'en évaluer la faisabilité.

TITRE en anglais

Interest of ascorbic acid in low respiratory infection's treatment to elderly inpatients

DISCIPLINE

Médecine gériatrique

MOTS-CLES :

Infection respiratoires basses – Vitamine C –Gériatrie - Anti-oxydant

Université de Bordeaux. UFR des sciences médicales

