



**HAL**  
open science

# Étude d'une prophylaxie quotidienne orale par vitamine C sur la récurrence d'infections urinaires basses chez les femmes âgées résidant en EHPAD

Christophe Costantini

► **To cite this version:**

Christophe Costantini. Étude d'une prophylaxie quotidienne orale par vitamine C sur la récurrence d'infections urinaires basses chez les femmes âgées résidant en EHPAD. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02552936

**HAL Id: dumas-02552936**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02552936>**

Submitted on 23 Apr 2020

**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 2018 - Thèse N°163

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

Présentée et soutenue publiquement le 29 Novembre 2018

Par Christophe COSTANTINI

Né le 28 février 1988 à Antibes

**ETUDE D'UNE PROPHYLAXIE QUOTIDIENNE ORALE PAR VITAMINE C SUR LA RECIDIVE  
D'INFECTIONS URINAIRES BASSES CHEZ LES FEMMES AGEES RESIDANT EN EHPAD**

### **Directeur de thèse**

Madame le Docteur Aurélie LAFARGUE

### **Rapporteur**

Madame le Docteur Claire ROUBAUD

### **Jury**

Madame le Professeur Nathalie SALLES, Présidente

Madame le Docteur Geneviève PINGANAUD

Monsieur le Docteur François PETREGNE

Monsieur le Docteur Christophe ADAM

Madame le Docteur Aurélie LAFARGUE

Madame le Docteur Claire ROUBAUD

## **RESUME :**

Les infections urinaires sont une pathologie fréquente de la femme avec des spécificités chez la femme âgée en EHPAD. Elles ont un impact direct sur la morbi-mortalité de cette population et un coût socio-économique important. La vitamine C possède des propriétés pro et anti-oxydantes favorisant la lutte anti infectieuse.

Le but de notre étude est d'évaluer l'impact d'une prophylaxie empirique par 500 mg/j de vitamine C sur la survenue d'infections urinaires chez des femmes âgées porteuses d'infections urinaires basses à répétition résidant en EHPAD pendant 6 mois. Le critère de jugement principal était la survenue d'une infection urinaire basse confirmée par ECBU durant la période de l'étude.

Une étude prospective observationnelle multi centrique en soins courants a été réalisée de février 2017 à août 2017. Douze patientes correspondant aux critères d'inclusion ont été étudiées dans deux EHPAD différents. Un groupe ayant déjà une prophylaxie des infections urinaires par vitamine C en place et l'autre non. Au bout de 6 mois, le nombre d'infections urinaires prouvées par ECBU a été relevé.

Au terme de l'étude, il n'a pas été retrouvé de différence statistiquement significative entre le groupe traité et le groupe témoin (RR = 1,89, intervalle de confiance 95 % [0,12-37], *p value* = 0.9).

La puissance de notre étude étant sa principale limite, de futurs travaux en intention de traiter avec des recrutements plus importants sont nécessaires afin de statuer sur l'impact de la vitamine C dans la prophylaxie des infections urinaires chez la femme âgée résidant en EHPAD.

## **DISCIPLINE :**

Médecine générale

## **MOTS CLES :**

EHPAD

Gériatrie

Infection urinaire

Prophylaxie

Vitamine C

## **INSTITUT :**

Université de Bordeaux – UFR des Sciences Médicales

146 rue Léo Saignat

33076 BORDEAUX

## **ABSTRACT :**

Urinary tract infections are very common in elderly population, especially women living in nursing homes. They have a direct impact on morbidity and mortality of this population with a significant socio-economic cost. Vitamin C has pro and antioxidant properties improving the fight against infection.

The aim of our study is to evaluate the impact of empirical vitamin C prophylaxis (500 mg daily) treatment during 6 months on the occurrence of urinary tract infections in elderly women suffering from recurrent lower urinary tract infections living in nursing homes. The primary endpoint was the occurrence of urine culture-confirmed lower urinary tract infections during the study period.

A prospective multicenter observational study was conducted from February 2017 to August 2017. Twelve patients were enrolled in two different nursing homes. One group already has vitamin C urinary tract prophylaxis in place and the other did not. After 6 months, the number of urinary infections was raised.

At the end of the study, there was no statistically significant difference between the treated and control groups (RR = 1.89, 95% confidence interval [0.12-37], p value = 0.9).

The lack of power of our study is its main limitation, future work on intention to treat with greater recruitment is needed to rule on the impact of vitamin C in the prophylaxis of urinary tract infections in elderly women living in nursing homes.

## **Remerciements**

### **A Madame le Professeur Nathalie Salles, Présidente du jury,**

Merci de me faire l'honneur de votre présence et de juger ce travail. Avec vos confrères gériatres que j'ai rencontrés en stage, vous m'avez donné goût de la prise en charge spécifique de personne âgée.

### **A Madame le Docteur Claire ROUBAUD, Rapporteur,**

Je vous remercie d'avoir accepté d'être la rapporteur de ma thèse. Merci pour votre disponibilité et vos conseils afin d'améliorer mon travail.

### **A Madame le Docteur Geneviève PINGANAUD,**

Merci d'avoir accepté de juger ce travail alors que nous ne nous connaissons pas.

### **A Monsieur le Docteur Christophe ADAM,**

Je vous remercie d'être présent ce jour. Vos enseignements ont été précieux dans mes études de médecine générale.

### **A Monsieur le Docteur François PETREGNE,**

Vous m'avez aidé durant mes études pour la réalisation de mon portfolio et je vous remercie de votre présence aujourd'hui.

### **A Madame le Docteur Aurélie LAFARGUE, Directrice de thèse,**

Merci de m'avoir proposé un sujet de thèse dès le début de mon internat alors que j'étais le petit nouveau du service. Merci de ne pas m'avoir abandonné tout au long de ce travail, merci pour tes conseils et pour ton aide précieuse. Mais surtout merci d'avoir accepté de continuer de travailler avec moi malgré des débuts difficiles et mon entêtement.

Merci pour tout.

**Merci à toute ma famille, mes amis et en particulier...**

**A mes parents**, qui m'ont toujours soutenu, m'ont laissé user le parquet lorsque je faisais les cent pas pendant mes révisions. Et merci aussi pour vos encouragements, parfois trop nombreux, afin que j'avance sur ma thèse.

**A ma sœur Clémentine**, tu m'as déjà fait une fois la surprise de venir en France à l'improviste. Même si tu n'es pas là physiquement aujourd'hui, je pense fort à toi ainsi qu'à Irvine.

**A mes grands parents**, ceux qui sont encore parmi nous et ceux qui nous ont quittés.

**A mes proches amis**, Mickael et Myriam, Damien, Maxime, Alexandre et Quentin. Merci pour ces précieuses années d'amitié et tous les moments passés ensemble pour se détendre après de dures journées de travail.

**A tous ceux rencontrés pendant mes années d'étude**, co-internes, médecins et professionnels de santé.

**Aux médecins coordonnateurs des EHPAD ayant travaillé avec moi**, rien n'aurait été possible sans vos accords et vos concours pour la réalisation de cette étude.

**Et surtout**

Merci à Anaïs. Pour ta présence, ton soutien et ton aide précieuse. Tu as toujours été là quand j'en avais besoin. Tu m'as suivi depuis le début de ce travail et en a fait partie intégrante à certains moments. Merci pour tout, mais surtout, merci de partager ma vie.

# Table des Matières

<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>8</b>
<b>1 INTRODUCTION.....</b>	<b>10</b>
1.1 INFECTION URINAIRE.....	10
1.1.1 Définitions.....	10
1.1.2 Epidémiologie des infections urinaires en population générale.....	12
1.1.3 Diagnostic des infections urinaires.....	13
1.1.3.1 Bandelette urinaire .....	13
1.1.3.2 ECBU.....	13
1.1.4 Traitement des infections urinaires .....	14
1.2 SPECIFICITES DES INFECTIONS URINAIRES DU SUJET AGE .....	14
1.2.1 Epidémiologie des infections urinaires chez les plus de 75 ans.....	14
1.2.2 Diagnostic chez le sujet âgé.....	15
1.2.2.1 Critères de Loeb .....	16
1.2.2.2 Définition américaine.....	16
1.2.3 Bactériologie des infections urinaires du sujet âgé.....	17
1.2.4 Facteurs favorisant le développement d'infections urinaires chez le sujet âgé .....	17
1.2.5 Traitement des infections urinaires du sujet âgé selon la SPILF.....	21
1.3 PROPHYLAXIE DES INFECTIONS URINAIRES RECIDIVANTES .....	23
1.3.1 Hygiène .....	23
1.3.2 Hormonothérapie.....	23
1.3.3 Antibioprophylaxie .....	23
1.3.4 Vaccin.....	24
1.3.5 Canneberge.....	24
1.3.6 Supplémentation en vitamines / oligo-éléments .....	25
1.4 VITAMINE C .....	26
1.4.1 Historique.....	26
1.4.2 Apports de vitamine C.....	26
1.4.2.1 Source d'apports .....	26
1.4.2.2 Apports recommandés.....	28
1.4.2.3 Facteurs de risque de déficit en vitamine C.....	28
1.4.2.3.1 Diminution des apports.....	28
1.4.2.3.2 Diminution de l'absorption .....	29
1.4.2.3.3 Augmentation des besoins.....	29
1.4.2.3.4 Iatrogénie .....	29
1.4.3 Homéostasie de la vitamine.....	30
1.4.3.1 Absorption de la vitamine C.....	30
1.4.3.2 Distribution de la vitamine C.....	30
1.4.3.3 Elimination de la vitamine C.....	31
1.4.4 Rôles de la vitamine C .....	31
1.4.4.1 Effet pro-oxydant .....	31
1.4.4.2 Effet anti-oxydant .....	32
1.4.5 Vitamine C et infections .....	32
1.4.6 Vitamine C et infections urinaires .....	33
1.5 OBJECTIFS DE L'ETUDE .....	33

<b>2</b>	<b>MATERIEL ET METHODE .....</b>	<b>34</b>
2.1	SCHEMA DE L'ETUDE.....	34
2.1.1	<i>Étude descriptive des prophylaxies des infections urinaires dans les EHPAD du réseau « Télémédecine en EHPAD ».....</i>	34
2.1.1.1	Population étudiée.....	34
2.1.1.2	Elaboration du questionnaire .....	34
2.1.1.3	Récupération des données.....	34
2.1.2	<i>Etude comparative.....</i>	35
2.1.2.1	Consentement.....	35
2.1.2.2	Critères d'inclusion.....	35
2.1.2.3	Critères de non inclusion .....	35
2.1.2.4	Critère de jugement .....	36
2.1.2.5	Critères de jugement secondaire .....	36
2.1.2.6	Recueil des données .....	36
2.2	ANALYSE STATISTIQUE.....	36
<b>3</b>	<b>RESULTATS.....</b>	<b>37</b>
3.1	DESCRIPTION DES PROPHYLAXIES DES INFECTIONS URINAIRES DANS LES EHPAD DU RESEAU .....	37
3.2	CARACTERISTIQUES DES PATIENTES INCLUSES .....	37
3.3	CRITERES DE JUGEMENT PRINCIPAL.....	39
3.4	CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRE.....	39
3.5	EFFETS INDESIRABLES .....	40
<b>4</b>	<b>DISCUSSION .....</b>	<b>41</b>
4.1	INTERET DE L'ETUDE.....	41
4.1.1	<i>Méthode.....</i>	42
4.1.2	<i>Population de l'étude .....</i>	42
4.2	LIMITES .....	43
4.3	RAPPEL DES PRINCIPAUX RESULTATS .....	43
4.4	PERSPECTIVES DE TRAVAIL .....	44
<b>5</b>	<b>CONCLUSION .....</b>	<b>45</b>
<b>6</b>	<b>ANNEXES.....</b>	<b>46</b>
	ANNEXE 1 .....	46
	ANNEXE 2 .....	47
	ANNEXE 3 .....	49
	ANNEXE 4 .....	52
	ANNEXE 5 .....	57
	ANNEXE 6 .....	60
<b>7</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>61</b>
<b>8</b>	<b>SERMENT D'HIPPOCRATE .....</b>	<b>70</b>



## Liste des abréviations

**ANSES** : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail

**AVC** : Accident Vasculaire Cérébral

**BU** : Bandelette Urinaire

**CNIL** : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

**DHA** : Acide Déhydro Ascorbique

**EBLSE** : Entérobactéries sécrétrices de Beta Lactamase à Spectre Etendu

**ECBU** : Examen Cyto Bactériologique des Urines

**EDSS** : Expanded Disability Status Scale

**EHPAD** : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes

**ET** : Ecart type

**GIR** : Groupe Iso Ressources

**GLUT** : Glucose Transport

**IC** : Intervalle de Confiance

**INCA** : Etude individuelle Nationale de Consommations Alimentaire

**IPP** : Inhibiteur de la Pompe à Proton

**IU** : Infection Urinaire

**J** : Jour

**Lymphocyte NK** : Lymphocyte Natural Killer

**N** : Effectif

**NADPH** : Nicotinamide Adénine Dinucléotide PHosphate

**Nb** : Nombre

**NO** : Monoxyde d'azote

**OR** : Odds Ratio

**ORIG** : Observatoire du Risque Infectieux en Gériatrie

**PAC A** : ProAnthoCyanidine de type A

**PGE1** : ProstaGlandine E1

**PNA** : PyéloNéphrite Aigüe

**Quick SOFA** : Quick Sequential Organ Failure Assessment

**RR** : Risque Relatif

**SFU** : Signes Fonctionnels Urinaires

**SPILF** : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

**SVCT1** : Sodium Vitamine C Transport 1

**Ttt** : Traitement

**VitC** : Vitamine C

**Vs** : Versus

# 1 INTRODUCTION

Les infections urinaires sont fréquentes dans la population âgée, notamment chez les femmes. La prise en charge de ces infections au sein de cette population constitue un enjeu de santé publique de par la fragilité des sujets concernés, les effets secondaires liés aux antibiotiques dont l'émergence de souches bactériennes résistantes.

La prévention des cystites récidivantes chez la femme âgée constitue l'une des pistes de réflexion en vue d'une diminution de la morbi-mortalité : surconsommation d'antibiotiques, hospitalisation, iatrogénie liée aux soins...

Il a été constaté sur le terrain la mise en place de façon empirique d'une administration de vitamine C chez les femmes âgées dans le cadre de la prévention des cystites récidivantes.

Des études ont montré l'impact de la vitamine C dans les pathologies cardiovasculaires, dans la prévention des cancers, sur le système immunitaire ainsi que sur l'inhibition de la croissance des bactéries responsables des infections urinaires. Nous prendrons ainsi appui sur ces deux derniers points pour étudier l'effet de l'administration de vitamine C en prévention de la récurrence d'infections urinaires basses.

## 1.1 Infection urinaire

### 1.1.1 Définitions

Le terme infection urinaire (IU) se réfère aux infections du système urinaire associant des signes cliniques (locaux et régionaux) associés à des signes biologiques selon les recommandations de la SPILF 2017.

Les IU sont classées en différentes catégories selon les recommandations de la SPILF 2015, mises à jour en 2017 (1)(2) et du PILLY 2018 (3). On distingue les IU simples des IU à risque de complication. Les IU à risque de complication sont les IU avec au moins un des facteurs de risque suivants :

- existence d'une anomalie organique ou fonctionnelle du système urinaire (résidu vésical, tumeur, lithiase ...),
- grossesse,
- sujet âgé de plus de 75 ans ou femme de plus de 65 ans avec au moins 3 critères de fragilité selon Fried (cf Annexe n°1),
- immunodépression sévère,
- insuffisance rénale chronique sévère (clairance < 30 mL/min),
- sexe masculin, en lien avec des anomalies anatomiques ou fonctionnelles. Appelée "prostatite", cette IU associe fièvre, douleur pelvienne, SFU et dysurie.

Le diabète n'est plus considéré comme un facteur de risque de complications toujours selon la SPILF.

#### **a. Cystites**

➤ Cystite aigüe ou cystite simple

La cystite aigüe se caractérise par des signes fonctionnels urinaires (SFU) tels que des brûlures mictionnelles, une gêne ou douleur sus-pubienne, une pollakiurie, des impériosités, des urines troubles et parfois une hématurie ; le tout sans fièvre, ni douleur lombaire, ni syndrome inflammatoire.

➤ Cystite récidivante

Les cystites récidivantes correspondent à la survenue d'au moins 4 épisodes pendant 12 mois consécutifs.

➤ Cystite à risque de complication

La cystite à risque de complication associe les SFU de la cystite simple à un des facteurs de risque de complication détaillé précédemment.

#### **b. La PyéloNéphrite Aigüe (PNA)**

➤ PyéloNéphrite Aigüe sans élément de gravité

- PNA simple

La PNA aigüe associe de la fièvre, des SFU et de façon caractéristique, une douleur lombaire. Celle-ci est souvent unilatérale et majorée à la palpation lombaire. Elle peut être accompagnée d'une irradiation vers les organes génitaux externes.

- PNA avec facteur de risque de complication

La PNA avec facteur de risque de complication associe les signes de la PNA simple aux facteurs de risque de complications détaillés précédemment.

➤ PyéloNéphrite Aigüe avec éléments de gravité

Elle associe les signes cliniques de la PNA avec l'un des éléments de gravité suivants :

- geste urologique urgent,
- quick SOFA  $\geq 2$ , à partir de 2 ce score prévoit un risque de mortalité hospitalière aux environs de 10% (4).

#### **c. Infection urinaire masculine**

L'IU masculine est aussi appelée prostatite, elle est toujours à risque de complications du fait de la fréquence des anomalies anatomiques ou fonctionnelles sous jacentes.

Elle doit être évoquée devant les signes suivants chez un homme : syndrome infectieux avec fièvre, frissons, syndrome pseudo grippal. Il peut s'y associer des SFU ainsi que des douleurs pelviennes, périnéales, péniennes ou rectales.

Les infections urinaires masculines graves se caractérisent par une prostatite associée à un sepsis grave voire un choc ou une nécessité de drainage.

#### **d. Colonisation bactérienne**

La colonisation bactérienne, ou bactériurie asymptomatique, correspond à la présence de bactéries dans les urines sans signes cliniques associés.

### **1.1.2 Epidémiologie des infections urinaires en population générale**

D'après l'Association Française d'Urologie, le système urinaire représente le second site d'infection bactérienne après l'arbre respiratoire (5)(6).

Selon une étude américaine de 2003, l'infection urinaire est une des infections bactériennes les plus fréquentes. Cette étude retrouve une incidence annuelle de 12% chez les femmes interrogées. Suite à un premier épisode, 20 à 30 % des femmes sont sujettes à une récurrence (7).

Une nette prédominance est retrouvée chez la femme de 20 à 50 ans, puis l'incidence augmente nettement chez l'homme, du fait des pathologies prostatiques, ramenant le ratio à 2/1 chez les sujets âgés (8).

L'Observatoire de la Médecine Générale estimait à 34 le nombre médian de consultations pour cystite ou cystalgie par an et par omnipraticien. Pour les pyélonéphrites, le nombre médian est égal à 2. En France, plus de 2 millions de consultations pour la cystite ou la cystalgie ont été enregistrées en 2009 (9). Ces infections sont majoritairement causées par des entérobactéries avec une prédominance d'*Escherichia coli* (*E. coli*) dans 70 à 80 % des cas (10)(11).

Même si la mortalité de cette pathologie est faible, du fait de sa fréquence et de sa morbidité, son coût socio-économique ainsi que son impact sur les résistances bactériennes aux antibiotiques sont majeurs (12)(13)(14).

### 1.1.3 Diagnostic des infections urinaires

#### 1.1.3.1 Bandelette urinaire

Il s'agit d'une bandelette présentant différentes zones réagissant chimiquement à différents paramètres des urines : leucocyturie, pH, taux nitrites, protéinurie, glycosurie et cétonurie (1)(5).

C'est le seul examen recommandé dans la cystite aiguë simple. Elle a une valeur prédictive négative de plus de 95 % chez la femme symptomatique. Sa valeur prédictive positive est de plus de 90 % chez l'homme en cas de positivité. En revanche, une BU négative chez l'homme ne permet pas d'éliminer le diagnostic.

#### 1.1.3.2 ECBU

L'ECBU (Examen Cyto Bactériologique des Urines) consiste en l'analyse cytologique et bactériologique réalisée en laboratoire d'un échantillon d'urine. Il permet de déterminer la présence de leucocytes, pathogènes, hématies et cristaux. Son interprétation dépend de seuils précis : leucocyturie  $>10^4$  / mL, bactériurie dépendant du pathogène (cf : tableau n° 1).

**Tableau n° 1 : Définitions des seuils de bactériurie selon le pathogène identifié (recommandations SPILF 2015 MAJ 2018)**

	Seuil de significativité	Sexe
<i>E. coli</i> , <i>S. saprophyticus</i>	$10^3$ UFC/mL	Homme ou femme
Entérobactéries autres que <i>E. coli</i> , entérocoques, <i>Corynebacterium urealyticum</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	$10^3$ UFC/mL	Homme
	$10^4$ UFC/mL	Femme

L'ECBU sera réalisé pour les cystites aiguës à risque de complications, pour le diagnostic de la cystite récidivante et devant une pyélonéphrite aiguë ou une infection urinaire masculine.

Une fois le pathogène isolé, un antibiogramme est réalisé permettant d'adapter le traitement.

En cas de discordance entre le tableau clinique et les seuils de positivité de l'examen, le tableau clinique prime.

#### 1.1.4 Traitement des infections urinaires

Il repose sur l'antibiothérapie sauf en cas de colonisation bactérienne. Si un antibiogramme a été réalisé, l'antibiothérapie est adaptée secondairement (5)(15).

Un traitement monodose par fosfomycine est recommandé pour la cystite aiguë sans ECBU. En présence de risques de complications, une antibiothérapie probabiliste est mise en place. Celle-ci sera secondairement adaptée à l'ECBU avec un traitement prolongé de 5 à 7 jours selon les recommandations.

Chez les hommes ou en cas de PNA, une antibiothérapie probabiliste par céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération ou une fluoroquinolone est recommandée en première intention. Si des signes de gravité y sont associés, un aminoside est ajouté. Le traitement sera secondairement adapté à l'antibiogramme pour une durée de 10 à 14 jours.

## 1.2 Spécificités des infections urinaires du sujet âgé

### 1.2.1 Epidémiologie des infections urinaires chez les plus de 75 ans

Les infections urinaires sont 20 fois plus fréquentes chez le sujet âgé que chez le sujet jeune (16). Elles constituent un problème infectieux fréquent en gériatrie, en lien avec sa prévalence qui augmente avec l'âge, la présence de comorbidités favorisantes (néoplasie, traitement immunosuppresseur, résidu post mictionnel, diabète) et de facteurs de risque pouvant renforcer une immunoscénescence (17).

La fréquence des infections urinaires est encore plus élevée en milieu hospitalier et institutionnel. La colonisation bactérienne est de 10 % chez les 70-80 ans, voire 20 % chez les femmes de plus de 80 ans (18). En institution, la colonisation bactérienne atteint 20 à 50 % (19).

Ces pourcentages ont été confirmés par l'étude de Nicolle et *al.* (20). Ils sont résumés dans le tableau suivant :

**Tableau n° 2 : Prévalence des infections urinaires en fonction de l'âge, du sexe et du lieu de vie (20)**

Résidents de la communauté	Prévalence
Femmes 60-70 ans	5-10 %
Femmes > 70 ans	15-20 %
Hommes > 65 ans	5-10 %

Résidents institutionnalisés	Prévalence
Femmes	25-50 %
Hommes	15-40 %
Sondage à demeure	100 %

Selon l'enquête PRIAM menée entre 2006 et 2007, relative à la prévalence des infections des sujets âgés dans les EHPAD (Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes), les infections urinaires représentent 24 % des infections avec une prévalence de 2,64 % chez 44 870 résidents inclus âgés en moyenne de  $85,5 \pm 8$  ans. Les infections urinaires ont un taux de létalité de 6,25 % et un taux d'hospitalisation de 12,83 % (21).

Une étude rétrospective américaine a été réalisée sur près de 200 patients entre 75 et 105 ans en hôpital gériatrique. Il a été récupéré pendant 29 mois les résultats des examens sanguins et urinaires positifs pour une infection bactérienne. Selon les résultats, 80,1 % des sujets présentaient des infections bactériennes communautaires. 87,6 % de ces infections étaient à Gram négatif dont 46,1 % d'*E. coli* (22).

Les pathogènes retrouvés dépendent cependant du lieu de vie du sujet (institution, domicile, hôpital). Une plus grande prévalence d'infections urinaires nosocomiales est alors observée dans cette population par rapport aux sujets jeunes (23). Cette constatation se retrouve aussi dans la population qui nous intéresse à savoir les sujets âgés en maison de retraite (EHPAD) (24). Selon Smith et *al.*, la prévalence d'infections urinaires est en moyenne de 17,8 % dans les maisons de retraite (25). L'infection urinaire est la plus fréquente des infections retrouvées en maison de retraite (26). 35 % à 50 % des résidents de maison de retraite aux Etats Unis présentent une colonisation urinaire (27). En 2013, les infections urinaires représentaient quant à elles entre 5,6 % et 8,1 % des infections chez les résidents de maison de retraite aux Etats Unis (28). En France il est retrouvé en 2016, 12,1% d'*E.coli* BLSE en EHPAD contre 3,3% en ambulatoire (29).

### 1.2.2 Diagnostic chez le sujet âgé

La spécificité du diagnostic de l'infection urinaire chez le sujet âgé est qu'il n'y a pas de signes spécifiques. C'est un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques. Sa symptomatologie est souvent frustrante ou atypique (confusion, chutes, décompensation de pathologies générales...).

En l'absence de données suffisantes dans la littérature, la démarche diagnostic est le résultat d'un accord professionnel.

Le diagnostic d'infection urinaire chez le sujet âgé est évoqué sur des signes cliniques avec signes fonctionnels urinaires associés. L'IU chez le sujet de plus de 75 ans faisant partie des IU à risque de complications, un ECBU doit donc systématiquement être réalisé chez la femme âgée.

Parmi les définitions existantes, nous pouvons citer les critères de Loeb et la définition américaine.



### 1.2.2.1 Critères de Loeb

Ils sont résumés dans le tableau ci-après. Ils doivent être associés à un ECBU positif.

**Tableau n° 3 : Critères de Loeb (30)**

Signes cliniques	Associés à au moins un symptôme parmi
Dysurie	Urgence mictionnelle, impériosité
Fièvre > 37.9°C ou augmentation de plus de 1,5°C par rapport à la température habituelle	Pollakiurie Hématurie macroscopique Douleur fosse lombaire ou sus-pubienne Incontinence urinaire

La valeur prédictive positive des critères de Loeb est de 52 % et la valeur prédictive négative de 60 % (31).

### 1.2.2.2 Définition américaine

La définition de l'IU pour les patients en long séjour a été révisée en 2012 aux Etats Unis (32). Il s'agit d'une définition utilisée pour la surveillance épidémiologique contrairement aux critères de Loeb qui sont une aide au diagnostic clinique.

Elle associe au moins un critère clinique et un critère microbiologique (cf. tableau n° 4) :

**Tableau n° 4 : Définition américaine de l'infection urinaire chez le sujet âgé (32)**

	Critères microbiologiques
<ul style="list-style-type: none"> <li>dysurie aiguë, douleur aiguë ou œdème testiculaire, de l'épididyme ou de la prostate,</li> <li>fièvre ou hyperleucocytose associée à au moins un des symptômes suivants : douleur lombaire / sus-pubienne, hématurie macroscopique, apparition ou aggravation d'une incontinence urinaire / impériosités / pollakiurie,</li> <li>absence de fièvre ou d'hyperleucocytose et au moins deux des symptômes précédents.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>ECBU sans sondage :</b> &gt;10<sup>5</sup> UFC/mL d'une ou deux espèces bactériennes,</li> <li><b>ECBU avec sondage aller-retour :</b> &gt; 10<sup>2</sup> UFC/mL d'une ou plusieurs espèces bactériennes.</li> </ul>

### 1.2.3 Bactériologie des infections urinaires du sujet âgé

La plupart des infections du sujet âgé sont dues à des pathogènes à pyogènes, notamment les infections urinaires (29).

Contrairement à la population jeune décrite plus haut, l'écologie microbienne du sujet âgé est plus variée, souvent plus résistante et donc plus difficile à traiter (33). Cependant, *E. coli* est retrouvée de manière prédominante dans près de 68,1% des IU. On retrouve souvent chez le sujet âgé des pathogènes différents du sujet jeune, notamment *Proteus spp*, *Klebsiella spp* et des *Cocci* Gram+. Cette hétérogénéité bactérienne est retrouvée par Levenkrohn et al. en 2010 avec une prédominance d'*E. coli*, *Proteus mirabilis* et *Klebsiella pneumoniae* (34).

Une étude américaine plus récente, portant sur 140 patients âgés hospitalisés pour infection urinaire, a retrouvé une prédominance de *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae* (35).

D'après le réseau Epiville-France, en 2010 58% des IU en EHPAD étaient dues à *E.coli*, 24% à des entérobactéries puis venaient ensuite *S.aureus*, des entérocoques et d'autres bactéries (36).

Selon une étude française de 2013, la prévalence des infections urinaires à *E. coli* multi résistante (*E. coli* porteuse de Béta Lactamase à Spectre Elagri - EBLSE) chez les plus de 80 ans est de 5.4 % ( $p<0,001$ ) (37). Cette prévalence augmente avec l'âge par différents facteurs cités ci après (29).

### 1.2.4 Facteurs favorisant le développement d'infections urinaires chez le sujet âgé

Il existe de nombreux facteurs intervenant dans l'augmentation de l'incidence des infections urinaires chez les sujets âgés. Ils sont résumés dans le tableau ci-après.

**Tableau n° 5 : Facteurs favorisant le développement d'infections urinaires chez le sujet âgé**

	<b>Facteurs favorisant le résidu post mictionnel</b>	<b>Facteurs favorisant la colonisation</b>
<b>Vieillesse vésico sphinctérien</b>	vessie hypoactive sclérose du col hypertrophie de prostate	atrophie uréthrale augmentation du pH vaginal
<b>Facteurs iatrogènes</b>	anticholinergiques traumatisme du bassin	sonde, lithiase chirurgie urologique
<b>Terrain</b>	alitement fécalome atteinte neurologique	incontinence fécale diabète, déshydratation hygiène

Les facteurs de risque favorisant le développement des infections urinaires chez la femme âgée ont notamment été décrits par Gonthier (38) :

- **Carence hormonale**

La carence hormonale est responsable d'une disparition des lactobacilles et d'une alcalinisation du pH ayant pour conséquence une colonisation par les pathogènes. Les œstrogènes locaux, en jouant sur l'acidification du pH, diminuent cette colonisation (39).

- **Vieillesse vésico-sphinctérien**

Avec l'âge, l'augmentation des fibres de collagène et la diminution des fibres musculaires lisses altèrent l'élasticité du détrusor, entraînant une hypoactivité vésicale. Par sclérose et angulation du trajet, la compliance urétérale diminue. Les personnes âgées perçoivent moins le besoin d'uriner.

Tous ces mécanismes réunis provoquent une stase vésicale et une augmentation du résidu post-mictionnel favorisant la prolifération bactérienne (40).

- **Stagnation des urines (41)**

Gavazzi et al. a montré que la diminution de la fréquence des mictions et les épisodes de rétention aiguë d'urine favorisent la stagnation des urines et donc la prolifération bactérienne (29).

- **Pathologies de voisinage**

L'alitement prolongé entraîne une réduction de tonus des sphincters et des releveurs favorisant la stagnation des urines et la pullulation microbienne. Cela a notamment été montré chez des sujets atteints de sclérose en plaques avec un score EDSS élevé (42).

L'incontinence fécale et le fécalome sont deux facteurs de risque d'infections urinaires bien identifiés dans la littérature gériatrique. De même, les escarres, les maladies neurologiques (séquelles d'AVC) et la diverticulose colique sont identifiées comme des facteurs de risque d'IU.

- **Comorbidités**

La première comorbidité est le diabète. En effet, la neuropathie périphérique, l'immunosuppression et la glycosurie favorisent le résidu post-mictionnel et la pullulation (43). Le diabète, même insulino-requérant, n'est plus considéré comme un facteur de risque de complication (1); bien que les IU soient plus fréquentes chez les patients diabétiques, les données de la littérature sont contradictoires en ce qui concerne leur gravité .

La dénutrition protéino-énergétique, souvent rencontrée chez les sujets âgés, altère la réponse immunitaire (44). La dénutrition est non seulement un facteur de risque d'infection mais l'infection est facteur de risque de dénutrition. Cette cause étant potentiellement curable, il faut la traquer et s'évertuer à la corriger.

La sensation de soif se retrouve altérée notamment dans les pathologies démentielles mais aussi de façon générale chez le sujet âgé.

Les personnes âgées ont un plus grand risque de dépendance pour les actes de la vie quotidienne et une plus grande fréquence de maladies chroniques (41). Ces deux paramètres contribuent à augmenter le risque d'infections urinaires.

La iatrogénie, notamment avec les médicaments anticholinergiques, est responsable de stase vésicale mais aussi de constipation et fécalomes.

La iatrogénie liée aux soins, notamment la présence d'une sonde urinaire, favorise les IU. 95 % des infections urinaires nosocomiales étaient liées à des patients sondés selon Richards (45). En effet, la pose d'une sonde est un acte invasif, modifiant l'arbre urinaire et créant une porte d'entrée aux bactéries (46).

- **Immunosénescence**

Il a été montré en étudiant la réponse immunitaire vaccinale que les personnes âgées ont des difficultés à produire une réaction immunitaire suffisante pour faire face à de nouveaux antigènes mais également face à des antigènes connus (47). La réponse immunitaire se produit donc, mais plus lentement que chez le sujet jeune. Il existe une détérioration globale de l'immunité innée et adaptative. Avec l'âge, on note une diminution des capacités des cellules souches à se multiplier, une baisse du nombre des progéniteurs lymphoïdes et une hausse des progéniteurs myéloïdes (48). L'involution du thymus est responsable d'une baisse de l'immunité cellulaire tandis que d'autres mécanismes touchent l'immunité humorale.

Concernant l'immunité innée, même si elle est peu affectée par le vieillissement, il existe des modifications notables. La phagocytose est diminuée avec une moindre production de radicaux libres sous l'effet de certaines protéines et de facteurs d'opsonisation bactériens (49)(50). Les polynucléaires neutrophiles sont moins sensibles à leurs facteurs de croissance, ce qui diminue leur renouvellement (51).

La réponse macrophagique semble elle aussi altérée avec l'âge (52).

Concernant l'immunité adaptative, elle regroupe l'immunité humorale et l'immunité à médiation cellulaire.

La synthèse de certaines interleukines et de leurs récepteurs est diminuée avec l'âge, la réponse humorale est donc touchée. Un taux plus élevé d'antagonistes de cytokines a été retrouvé en population âgée comparativement à des sujets jeunes. Ceci a pour effet une baisse de la synthèse d'Interleukine-2, responsable de la prolifération des lymphocytes T. Les sujets peuvent donc se retrouver en état d'immunodépression lorsqu'ils doivent faire face à une infection même minime (53).

L'immunité humorale repose essentiellement sur la fonction des lymphocytes T, or celle-ci est très influencée par l'âge (54). De nombreux travaux sur le sujet ont montré une diminution du nombre de cellules T naïves (en partie en lien avec l'involution du thymus), une augmentation des lymphocytes mémoire et une altération de la signalisation cellulaire au cours de l'inflammation (55).

De plus, il existe un état d'inflammation chronique de bas niveau par modification du fonctionnement des macrophages et une hyperproduction de cytokines pro-inflammatoire (56).

Le sujet âgé est donc en état inflammatoire permanent avec une réponse immunitaire diminuée et plus lente à mettre en place de manière efficace.

- **Particularités de la personne âgée résidant en EHPAD**

En 2016, l'étude Prév'Ehpad, une enquête nationale de prévalence a été réalisée en France sur un échantillon représentatif de résidents d'EHPAD. Cette étude a inclus 28 277 résidents au niveau national (57).

Il en ressort une prévalence moyenne de résidents présentant au moins une infection active le jour de l'étude de 2,93 % (IC 95 % [2,57 : 3,29]).

Les infections urinaires arrivaient en première place avec 36,9 % des infections, suivi des infections respiratoires basses avec 24,0 % puis les infections cutanées à 20,4 %.

Les pathogènes principalement retrouvés dans les IU confirmées par ECBU sont *E. coli* à 68,8 %, puis *Proteus mirabilis* et *Klebsiella pneumoniae*.

Les sujets en EHPAD sont donc fréquemment infectés. Il en découle une utilisation majeure d'antibiotiques, en effet selon l'étude Prév'Ehpad, il a été retrouvé 2,76 % (IC 95 % [2,46 : 3,07]) de prévalence nationale de résidents avec au moins un antibiotique en cours le jour de l'enquête. Les traitements curatifs sont administrés sur de trop longues durées (34,4 % dépassent 7 jours) et la réévaluation systématique à 3 jours n'est effectuée que dans 31,4 % des cas. Ceci favorise la iatrogénie, mais aussi l'émergence de Bactéries Multi Résistantes (BMR) (58). Selon des chiffres de 2013, 12,1 % ( $p < 0,001$ ) des résidents d'EHPAD étaient porteurs d'*E. coli* BLSE (37).

La vie en communauté, a fortiori, en EHPAD, est aussi un facteur de risque d'infection urinaire notamment, concernant les EBLSE. Ce type de bactéries a un potentiel épidémique important du fait de sa capacité de survie importante en dehors d'un organisme mais aussi de sa résistance aux

méthodes classiques de désinfection des surfaces favorisant sa dissémination, les mesures d'hygiène dans les établissements de soins sont primordiales pour éviter la dissémination de ces pathogènes (59).

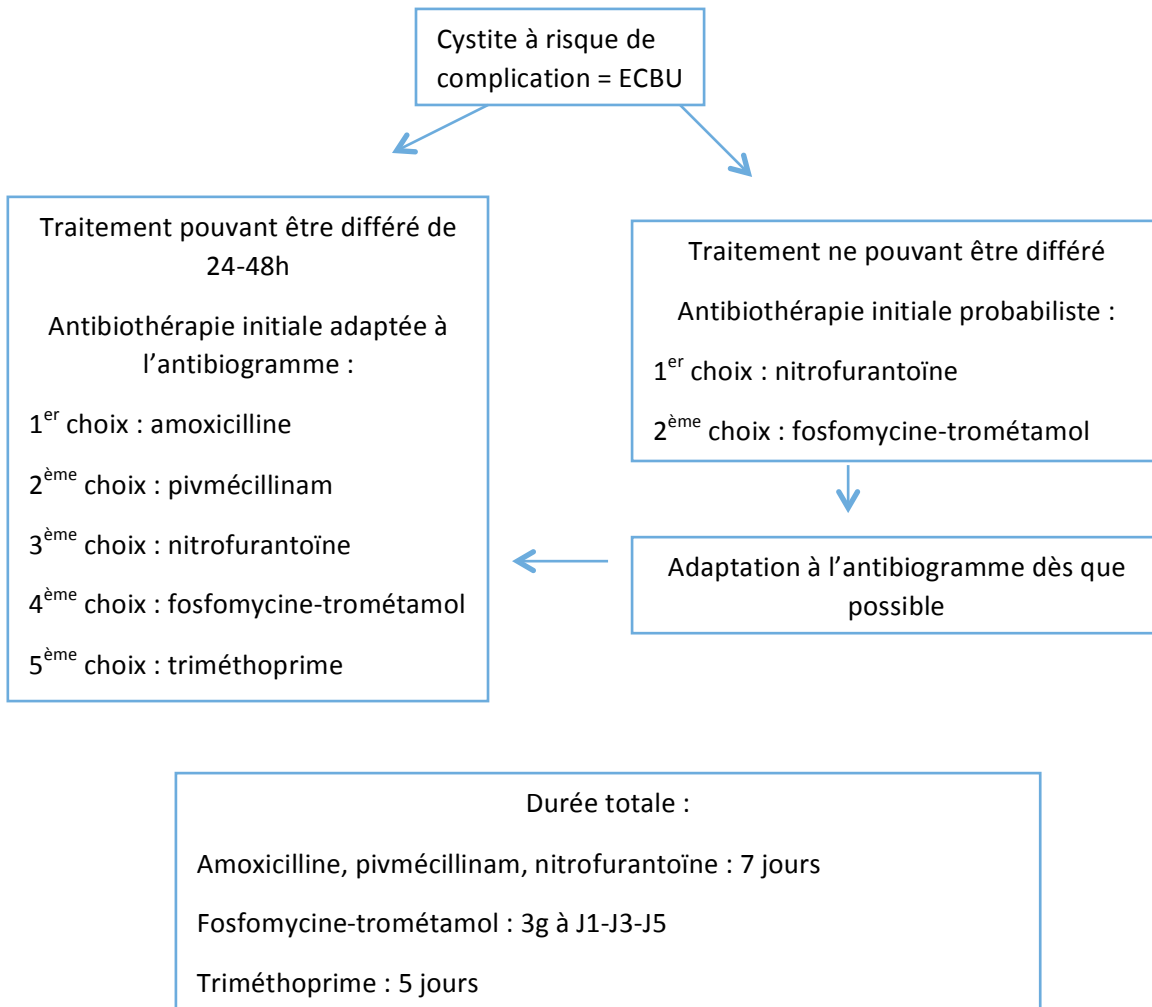
#### 1.2.5 Traitement des infections urinaires du sujet âgé selon la SPILF

La durée des traitements varie de 7 jours pour une cystite de la femme âgée à 3 semaines pour un homme en cas de prostatite. Le traitement sera si besoin adapté à l'ECBU réalisé systématiquement.

Une étude française a montré une supériorité du traitement par fluoroquinolones (ciprofloxacine) en comparaison au cotrimoxazole (60). Ainsi aux États-Unis, le traitement de première intention repose sur les fluoroquinolones. Cependant, les effets secondaires du traitement par fluoroquinolones sont connus depuis longtemps (rupture tendineuse, confusion) et doivent être pris en compte lors de l'instauration d'un traitement. Chez le sujet âgé, les effets secondaires peuvent se manifester par des complications spécifiques, par exemple une confusion, avec un risque iatrogénique important en fonction des traitements habituels du patient.

La nitrofurantoïne engendre peu de résistances bactériennes et *E.coli* présente une sensibilité de 98,7% à son action (61). C'est pour cela qu'en France il est recommandé, en cas de cystite, de débiter par la nitrofurantoïne, sous réserve d'une fonction rénale suffisante pour son administration (clairance de la créatinine selon Cockcroft > 45 ml/min), selon la SPILF chez la femme âgée (2).

Figure n° 1 : Diagramme de prise en charge des cystites à risque de complications selon la SPILF 2017 (2)



## 1.3 Prophylaxie des infections urinaires récidivantes

### 1.3.1 Hygiène

Un bon état d'hydratation doit être maintenu pour augmenter le flux urinaire et diminuer la charge bactérienne. Il est aussi recommandé d'uriner lorsque le besoin s'en fait sentir ou à heures régulières et de ne pas retenir trop longtemps sa miction du fait de la stagnation des urines résultante.

Pour les femmes, l'irrigation vaginale est à éviter lors de la toilette intime. De même, l'essuyage après les selles doit se faire d'avant en arrière.

### 1.3.2 Hormonothérapie

La carence hormonale étant une des causes d'infection urinaire chez le sujet âgé, il a été proposé une supplémentation en œstrogènes en application locale chez la femme ménopausée, après avis gynécologique (39).

Selon Raz, une administration intra vaginale d'œstrogènes permet de diminuer la fréquence de récurrence des infections urinaires chez la femme ménopausée, probablement par restauration de la flore vaginale (62). Selon une méta analyse de 2008, la supplémentation oestrogénique a bien montré une efficacité sur la réduction du nombre d'infections urinaires. Cependant, il s'agit de femmes ménopausées jeunes et non de sujets âgés (63).

Les études ne sont pas parvenues à recommander un type ou une forme d'œstrogènes vaginaux (63) (64). Ils sont à prescrire selon les préférences de la patiente et selon les effets indésirables inhérents à leur forme galénique. Les crèmes sont moins coûteuses mais plus difficiles à appliquer et responsables de certains effets indésirables (démangeaisons, brûlures). Les comprimés sont plus chers et mieux tolérés. L'anneau vaginal, lui aussi coûteux, peut nécessiter l'aide d'un professionnel formé pour sa mise en place.

### 1.3.3 Antibio prophylaxie

Une méta analyse, menée en 2004 par Albert et *al.*, a étudié 19 études incluant 1120 femmes. Il a été démontré que dans le cadre des infections urinaires récidivantes chez les femmes, une antibio prophylaxie permettait de diminuer la fréquence des récurrences d'un facteur 8. Le risque relatif d'avoir une infection urinaire récidivante était de 0,21 (IC 95 % [0,13 : 0,34]) chez les femmes prenant une antibio prophylaxie contre 1,65 chez celles prenant un placebo. Ce traitement doit être de 6 à 12 mois pour être optimal (65).

Selon les dernières recommandations de la SPILF, une antibio prophylaxie ne doit être proposée que chez les patientes présentant au moins une cystite par mois et chez qui les autres mesures ont échoué (1). Un ECBU négatif une à deux semaines avant le traitement est nécessaire pour le débiter.



En première intention, il s'agit de triméthoprime 1 fois par jour. En seconde intention, une dose de fosfomycine trométamol tous les 7 jours.

#### 1.3.4 Vaccin

Il a été développé en Suisse un vaccin oral Uro-Vaxom<sup>®</sup>, composé de 18 souches de *Colibacilles* uropathogènes, dont les premières études sont prometteuses avec une bonne tolérance clinique et une diminution de récurrence des IU à *E. coli* (66). Après 6 mois de traitement par Uro-Vaxom<sup>®</sup>, 67,2 % des sujets n'ont pas présenté de récurrence d'infection urinaire ( $p < 0,0005$ ) comparativement à un placebo (67).

Une autre thérapie par voie vaginale, OM-39<sup>®</sup>, a elle aussi été étudiée (68). Les études réalisées ne concernaient malheureusement pas les sujets âgés.

Cependant, ces vaccins ne sont pas disponibles en France étant actuellement en cours de validation.

#### 1.3.5 Canneberge

Cette baie est depuis longtemps connue de façon empirique comme traitement des gênes urinaires.

Ce n'est que récemment que son mode d'action a été révélé. Un tanin, propre à la canneberge, la "ProAnthoCyanidine de type A" (PAC A), se fixe sur les filaments d'adhésine d'*E. coli*, l'empêchant d'adhérer à l'urothélium. La bactérie est alors éliminée dans la miction (69)(70)(71).

L'efficacité d'une cure de canneberge a été cliniquement prouvée (72). En 2004, Jepson et al. a réalisé une revue de la littérature des études randomisées sur la prévention des infections urinaires chez la femme par canneberge versus placebo. Ce travail a montré une réduction significative du nombre d'infections urinaires à douze mois contre placebo (RR 0,61 ; IC 95 % [0,40 : 0,91])  $p < 0,02$ .

Une autre méta analyse de 2017 a elle aussi retrouvé une réduction du risque relatif d'infection urinaire chez les femmes prenant de la canneberge contre placebo RR 0,67 (IC 95 % [0,55 : 0,79],  $p < 0,0001$ ) (73).

Cependant chez la personne âgée ces résultats sont controversés. En 2016 une étude a été menée en double aveugle avec randomisation. Un groupe recevait quotidiennement de la canneberge et l'autre un placebo. Le critère étudié était la présence de bactériurie ainsi que de pyurie. Au bout d'un an il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative entre les groupes (29.1% vs 29.0% ; OR=1.01; IC 95% [0.61-1.66],  $P = 0.98$ ) (74).

### 1.3.6 Supplémentation en vitamines / oligo-éléments

Une étude a montré l'intérêt d'une supplémentation en vitamines et oligo-éléments chez les sujets âgés au domicile dans la réduction du nombre de jours de "maladie infectieuse" et sur la consommation d'antibiotiques (75). Quarante vingt six sujets âgés avaient été randomisés en deux groupes, l'un recevant une supplémentation en vitamine et oligo-éléments, l'autre un placebo. Les capacités immunitaires ont été relevées au début puis à douze mois ainsi que le nombre de jours d'infections durant cette période. Les sujets traités ont alors montré une plus grande quantité de lymphocytes T et NK (Natural Killers), une production accrue d'interleukines 2 et une meilleure réponse antigénique que le groupe placebo. De plus, le nombre de jours d'infections était significativement moindre dans le groupe traité (23 vs 48 jours par an,  $p=0,002$ ).

Une autre étude était plus en faveur de l'impact des oligo-éléments par rapport aux vitamines pour la diminution de nombre d'infections, notamment urinaires (76).

Bien que non recommandée, du fait de manque de preuves, une étude norvégienne retrouvait que 32 % des sujets en maison de retraite étaient mis sous vitamine C comme prophylaxie des infections urinaires récidivantes (77).

## 1.4 Vitamine C

### 1.4.1 Historique

L'acide ascorbique, plus connu sous le nom de vitamine C, n'a été formellement identifié qu'au début du XX<sup>ème</sup> siècle. Le nom "ascorbique" vient du grec "a" (privatif) et scorbut, signifiant littéralement "anti-scorbut", qui est la pathologie résultant d'une carence en vitamine C.

Les symptômes du scorbut sont décrits depuis l'Antiquité mais les premières preuves formelles de la maladie sur les hommes ne remontent qu'au XVI<sup>ème</sup> siècle.

Ce n'est qu'au XVIII<sup>ème</sup> siècle que l'on découvre que la consommation de citron prévient le scorbut. On le doit au médecin écossais James Lind qui effectue une expérience contre placebo chez des marins atteints de scorbut ; seuls ceux ayant reçu du citron dans leur alimentation ont rapidement guéri (78).

En 1919, Jack Cecil Drummond montre à partir de l'étude de la croissance de jeunes rats, soumis ou non à un régime contenant ou non du jus d'orange, qu'un "facteur anti-scorbutique" est indispensable au développement. Il renomme ce facteur "water soluble C" puis vitamine C (79).

Ce n'est qu'en 1930, qu'Albert Szent-Gyorgyi précise la structure de la vitamine C et la nomme "acide ascorbique". Il obtient le prix Nobel de médecine en 1937 pour ses travaux.

Entre 1933 et 1934, Tadeus Reichstein puis Sir Walter Norman Haworth réussissent à synthétiser de la vitamine C. Sir Walter Norman Haworth reçoit le prix Nobel de chimie pour ce travail en 1937.

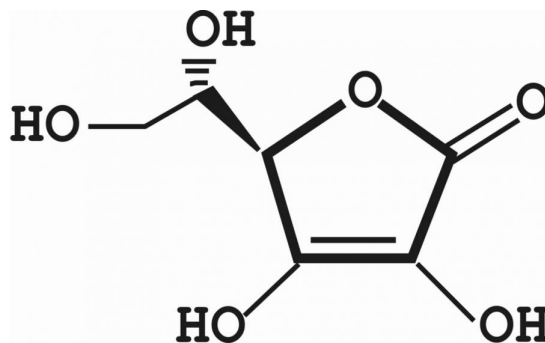


Figure n<sup>o</sup> 2 : Formule chimique de l'Acide Ascorbique

### 1.4.2 Apports de vitamine C

#### 1.4.2.1 Source d'apports

La majeure partie des apports (70 %) provient des fruits (agrumes essentiellement) et des légumes.

D'après les résultats de l'étude INCA2, les fruits sont la principale source d'apports (27 %) chez les adultes, puis les légumes (22 %) à égalité avec les boissons fraîches sans alcool (jus de fruits) (22 %). Ce sont ces boissons qui constituent la principale source de vitamine C chez les enfants (37 %), suivi des fruits (17 %) puis des légumes (14 %) (80).

La vitamine C, hydrosoluble, est très instable. Elle est détruite par l'exposition à l'air (oxydation) ou à la lumière (rayons ultraviolets), la chaleur accélérant ce processus. Ceci explique que la cuisson ou un stockage trop prolongé détruit une grande partie de la vitamine C contenue dans les aliments.

Il est donc recommandé de consommer ses fruits et légumes frais, les peler le moins possible et les faire cuire à la vapeur. En ce qui concerne les jus de fruits, les jus fraîchement pressés sont plus qualitatifs que les jus de fruits industriels.

Les différentes sources (liste non exhaustive) d'apport de vitamine C sont résumées dans le tableau ci-dessous.

**Tableau n° 6: Teneur en vitamine C des aliments selon l'ANSES (81)**

Aliments	Teneur en vitamine C
Acérola (100 g)	1000 mg
Baie d'églantier (100 g)	750 mg
Argousier (100 g)	700 mg
Goyave (100 g)	200 mg
Cassis (100 g)	200 mg
Poivron rouge (100 g)	190 mg
Persil (100 g)	170 mg
Jus d'orange (250 mL)	100 mg
Orange (1)	95 mg
Poivron vert (100 g)	90 mg
Citron (1)	85 mg
Brocolis cuits (100 g)	75 mg
Chou-fleur (100 g)	60 mg
Choux de Bruxelles cuits (100 g)	60 mg
Fraises (100 g)	55 mg

#### 1.4.2.2 Apports recommandés

Les apports moyens recommandés en France sont de 100 mg/j (82). Ils ont été calculés afin de bénéficier de l'action anti-scorbutique mais aussi du pouvoir anti-oxydant de la vitamine C.

Selon l'étude INCA2, les apports moyens en vitamine C dans la population sont de 77 mg/j chez les enfants de 3 à 17 ans et de 93 mg/j chez les adultes de 18 à 79 ans. (80). Ces apports sont identiques entre la population masculine et féminine.

Les besoins en vitamine C varient en cas de pathologie aigüe (fracture, infection), de traitements anti-cancéreux mais également en fonction du mode de vie (activité physique intense, tabagisme ...) (83). Une étude a montré que la réserve plasmatique de vitamine C était épuisée après 6 bouffées de cigarette (84). Ceci explique qu'un supplément de 20% de vitamine C soit conseillé chez le fumeur de plus de 10 cigarettes par jour.

L'Homme est incapable de synthétiser la vitamine C, du fait de la mutation du gène de la L-gluconolactone oxydase. L'apport doit donc être externe, principalement alimentaire.

Au total, pour assurer la couverture des besoins quotidiens en vitamine C, il est recommandé de consommer environ 500 g de fruits et légumes par jour selon l'ANSES.

Si les apports alimentaires sont insuffisants pour couvrir les besoins, il est possible de prendre de la vitamine C pure naturelle ou de synthèse.

#### 1.4.2.3 Facteurs de risque de déficit en vitamine C

##### 1.4.2.3.1 Diminution des apports

La diminution des apports est en relation avec l'environnement socio-économique de l'individu mais aussi ses comorbidités.

- Age de plus de 65 ans

Quinze pourcents des hommes et 25 % des femmes de plus de 65 ans sont carencés en vitamine C (85). Les personnes âgées sont principalement exposées aux carences en vitamine C. Fain a montré que la carence en vitamine C chez les sujets âgés hospitalisés était due à différents facteurs de risque tels que : le sexe masculin ( $p=0,02$ ), l'isolement social ( $p=0,037$ ) et un épisode infectieux aigü au moment de l'étude ( $p=0,002$ ) (86). L'étude Nuage retrouve également une augmentation de la prévalence et de l'incidence de la carence en vitamine C avec l'âge (87).

- Le mode de vie

Le tabac diminue l'absorption et augmente le catabolisme de la vitamine C. Chez les fumeurs de plus de 20 cigarettes par jour, on observe une surconsommation de l'ordre de 40% de vitamine C par rapport à un sujet non-fumeur (88). Selon Schectman, les fumeurs sont trois fois plus carencés en vitamine C que les autres (89).

La précarité est elle aussi un facteur de risque. Une étude française a retrouvé 95 % de carences dans la population de sans domiciles fixes (90).

#### 1.4.2.3.2 *Diminution de l'absorption*

Des carences en vitamine C ont été observées dans le cadre des différentes pathologies intestinales avec malabsorption telle que la maladie de Crohn (91), la maladie de Whipple (92) et la maladie cœliaque (93).

#### 1.4.2.3.3 *Augmentation des besoins*

Les besoins sont augmentés en cas de diabète. Malgré des apports quotidiens conformes aux recommandations, les mesures montrent une carence en vitamine C chez les diabétiques (94).

Par une augmentation du stress oxydatif, les besoins sont augmentés chez les sujets insuffisants rénaux dialysés (95).

#### 1.4.2.3.4 *Iatrogénie*

- Inhibiteurs de la pompe à proton (IPP)

Les IPP par alcalinisation du pH gastrique altèrent la vitamine C et empêchent l'action de GLUT pour son absorption (96).

- Acide acétylsalicylique

L'acide acétylsalicylique induit une carence en vitamine C par un mécanisme mal compris. Les travaux réalisés jusqu'à présent ont constaté de manière empirique une carence après prise d'aspirine. Les hypothèses avancées étant un défaut d'absorption avec augmentation de l'élimination fécale et un antagonisme au niveau des récepteurs leucocytaires de la vitamine C ce qui empêche son absorption (96).

### 1.4.3 Homéostasie de la vitamine

#### 1.4.3.1 Absorption de La vitamine C

Trois mécanismes d'absorption de la vitamine C sont connus : la diffusion simple, le transport facilité et le transport actif.

- Diffusion simple

La diffusion simple commence dans la cavité buccale puis dans l'estomac. A l'abri de l'air et de la lumière, dans l'acidité gastrique la vitamine C reste sous forme stable sans s'oxyder.

- Transport facilité

Le transport facilité aussi appelé transport transmembranaire a lieu au niveau de la bordure en brosse des entérocytes par un transporteur glucose dépendant (GLUT). La vitamine C est captée sous sa forme oxydée (Acide DéHydroAscorbique, DHA) immédiatement réduite après son absorption en acide ascorbique.

- Transport actif

Le transport actif se déroule essentiellement au niveau de l'iléon. Il s'effectue au moyen d'un transporteur sodium-vitamine C spécifique (SVCT1) avec un coefficient d'absorption de 85 % (97).

L'absorption est saturable et le pourcentage absorbé diminue avec la dose ingérée. Ainsi après une prise de 1 g de vitamine C, l'absorption est de 75 % contre 20 % pour une dose de 5 g (98). En cas de saturation, la vitamine C est absorbée par les autres mécanismes.

#### 1.4.3.2 Distribution de La vitamine C

La vitamine C est présente à 85 % sous forme réduite dans le sang. Elle est liée de façon réversible à l'albumine. La norme biologique de vitamine C plasmatique est de plus de 6 mg/L. En dessous de ce seuil, on observe une carence. Le stock total de vitamine C de l'organisme est de 1500 mg.

La concentration en vitamine C varie selon les besoins de l'organe, c'est pourquoi son taux est variable au sein de l'organisme. En l'absence de véritable forme de stockage, la vitamine C est transportée et consommée en permanence jusqu'à épuisement (99).

Les tissus les plus riches en vitamine C sont les rétines, la tige pituitaire, le thymus et les glandes surrénales (100 fois supérieurs à la concentration plasmatique).

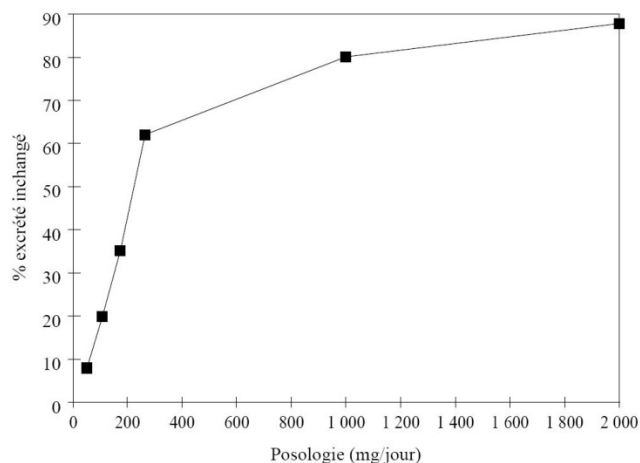
L'acide ascorbique est oxydé dans le milieu extracellulaire en DHA par l'intermédiaire de l'anion ascorbate puis, le produit de cette réaction est capté par les cellules sanguines *via* GLUT 1. Enfin, le DHA subit une réduction en ascorbate dans le milieu intracellulaire grâce au glutathion ou au NADPH, permettant sa rediffusion vers le plasma. Ceci explique que les leucocytes et les plaquettes ont une concentration en vitamine C 80 fois plus élevée que le plasma (85) (100).

Le cerveau, la rate, le poumon, les testicules, la thyroïde et les glandes salivaires ont un taux de 10 à 50 fois plus élevé que dans le plasma.

### 1.4.3.3 Élimination de La vitamine C

Selon le collège universitaire des enseignants en nutrition la vitamine C est éliminée de façon majoritaire dans les urines (101). Ceci se produit lorsque la concentration plasmatique en acide ascorbique dépasse le seuil de saturation de 1500 mg/dL chez l'homme et 1300 mg/dL chez la femme.

A son arrivée dans le rein, l'acide ascorbique peut être réabsorbé par les tubules rénaux en fonction de la dose apportée (102). C'est le seuil de réabsorption rénale qui détermine la concentration plasmatique en vitamine C. La saturation de ce mécanisme permet de prévenir la modification du pH sanguin due à une trop grande quantité d'acide ascorbique. On retrouve dans les urines des métabolites secondaires de l'acide ascorbique, notamment l'oxalate (55 % des métabolites excrétés).



**Figure n°3 : Relation entre l'élimination urinaire de vitamine C et la dose ingérée**  
(d'après Kallner A, Hartman D, Hornig et al. *Am J Clin Nutr* 1979 ; 32 : 530-9)

### 1.4.4 Rôles de la vitamine C

La vitamine C possède deux effets physiologiques importants : un effet pro-oxydant et un effet anti-oxydant.

#### 1.4.4.1 Effet pro-oxydant

L'effet pro-oxydant s'observe pour des quantités importantes de vitamine C. La vitamine C est utilisée par l'organisme comme précurseur du Peroxyde d'Hydrogène qui joue un rôle dans



l'apoptose cellulaire (103). Des thérapies anti-cancéreuses à base de vitamine C sont actuellement à l'étude. En 2016, il a été montré une amélioration de l'état clinique après un apport massif de vitamine C chez des patients atteints d'un cancer du poumon ou du pancréas (104).

#### 1.4.4.2 Effet anti-oxydant

La vitamine C permet de lutter contre le stress oxydatif, néfaste pour l'organisme. Celui-ci est dû à la présence de radicaux libres, atomes ou molécules ayant perdu un électron.

En présence d'oxygène, la vitamine C est oxydée en DHA avec libération d'un électron. Cet atome d'hydrogène est ensuite capté par le radical libre, permettant sa neutralisation et ainsi lutter contre le vieillissement de l'organisme.

Cet effet anti-oxydant est impliqué dans de nombreux processus :

- neutralisation des radicaux libres,
- régénération de la vitamine E,
- activité anti-inflammatoire par la voie acide-linoléique, acide gamma linoléique,
- activité anti-histaminique par stabilisation des mastocytes,
- activité pro-inflammatoire en favorisant la mobilité des macrophages et leucocytes ainsi que la synthèse d'anticorps,
- synthèse de la carnitine permettant le transport des acides gras saturés au muscle cardiaque pour la production d'énergie,
- synthèse du collagène indispensable aux tissus de soutien,
- conversion de dopamine en noradrénaline au niveau surrénalien (action de coenzyme),
- métabolisme du cholestérol en tant qu'activateur de la 7-alpha-hydroxylase et de la lipoprotéine lipase,
- inhibition de la synthèse de l'apo(a) hépatique (facteur de risque cardio vasculaire),
- activité agoniste de l'absorption du fer et de l'acide folique chez le sujet carencé,
- activité antagoniste de la formation de plaques d'athérome au niveau des vaisseaux sanguins.

#### 1.4.5 Vitamine C et infections

Les propriétés pro et anti-oxydantes de la vitamine C ont été utilisées dans de nombreuses études afin de prévenir ou de traiter des infections.

Les effets pro-inflammatoire et immuno-stimulateur ont été étudiés dans la lutte contre le rhume (105)(106). Il en est de même pour la prévention et le traitement de la pneumonie (107). Les résultats de ces études ne sont pas significatifs mais encourageants quant à de futurs travaux sur le sujet.

En réagissant en présence d'oxygène, la vitamine C produit un radical libre, celui-ci attaque les acides nucléiques viraux et empêche leur réplication.



Par son action chez l'homme de renforcement du tissu conjonctif et de prolifération macrophagique, la vitamine C lutte contre les infections virales et épure l'organisme des déchets libérés par les réactions inflammatoires (108).

En augmentant la synthèse de la PGE1 (une prostaglandine), elle permet de réguler la fonction des lymphocytes T et de contrôler la réaction inflammatoire.

L'effet pro-oxydant de la vitamine C permet quant à lui une induction de la synthèse d'interférons.

Enfin, la vitamine C permet de réduire l'inflammation chronique propre aux sujets âgés selon Chandra (109).

#### 1.4.6 Vitamine C et infections urinaires

Il a été montré dans une étude in vitro que la vitamine C permet d'augmenter la production de Monoxyde d'Azote (NO) et diminue la croissance des bactéries responsables des IU notamment *E. coli* (110).

Une étude plus récente a démontré le rôle de la vitamine C dans les infections urinaires chez la femme enceinte avec une dose journalière de 100 mg de vitamine C. La proportion d'IU est significativement plus basse dans le groupe supplémenté (12,7 %), que dans le groupe témoin (29,1 %) ( $p=0,003$ , OR=0,35, IC 95 % [0,13 : 0,91]) (111).

Toujours chez les femmes enceintes ayant des infections urinaires récidivantes, il a été montré une efficacité d'un traitement composé d'une association de cranberries, vitamine C et probiotiques. Sur les 36 femmes traitées, 22 n'ont pas présenté de symptômes ou de culture positive au bout de 6 mois (112). Cependant ce travail n'a pas été mené de manière comparative et doit servir de base pour de futures recherches.

A ma connaissance il n'y a pas eu d'études réalisées sur le traitement des infections urinaires par vitamine C chez le sujet âgé.

Nous formulons l'hypothèse que la vitamine C peut avoir un effet dans la prévention de la récurrence des infections urinaires chez la femme âgée. Afin d'explorer cela nous réalisons une étude observationnelle prospective dans deux EHPAD.

### 1.5 Objectifs de l'étude

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer l'impact d'une prophylaxie empirique par 500 mg/j de vitamine C chez des femmes âgées porteuses d'infections urinaires basses à répétition résidant en EHPAD à 6 mois.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la tolérance clinique de la vitamine C, l'épidémiologie bactérienne des infections urinaires basses dans cette population âgée et la mise en place empirique d'autre(s) prophylaxie(s) par les médecins traitants.

## 2 MATERIEL ET METHODE

### 2.1 Schéma de l'étude

#### 2.1.1 Étude descriptive des prophylaxies des infections urinaires dans les EHPAD du réseau « Télémédecine en EHPAD »

Il existe de nombreuses prophylaxies plus ou moins simples et plus ou moins coûteuses afin de prévenir les infections urinaires (cf chapitre 1.3). Il a été constaté de manière empirique la mise en place de prophylaxie des infections urinaires chez les femmes résidentes dans les EHPAD du réseau « Télémédecine en EHPAD ».

Afin de savoir quelles thérapeutiques sont mises en place et dans quelle mesure, nous contactons les 43 EHPAD concernés. Cela nous permettra de connaître les prophylaxies en place, notamment par vitamine C, ainsi que de calculer une incidence et une prévalence des infections urinaires. Cette étude pilote a été réalisée en amont de l'étude sur l'administration de vitamine C.

##### 2.1.1.1 Population étudiée

La population étudiée répondait aux critères d'inclusion suivants :

- résident en EHPAD,
- femme âgée de plus de 75 ans,
- infections urinaires basses récidivantes : à savoir au moins 4 ECBU positifs dans les 12 mois précédant l'inclusion.

##### 2.1.1.2 Elaboration du questionnaire

Un questionnaire (cf Annexe n°2) concernant les modalités de prophylaxie mises en place dans les différents EHPAD du réseau a été envoyé par mail aux différents médecins coordonnateurs des établissements.

##### 2.1.1.3 Récupération des données

Les réponses ont été obtenues par retour de mail. Ce recueil était effectué par le même opérateur. Lorsque le recueil a été complet, j'ai rentré les données de façon anonyme dans un fichier Excel.

### 2.1.2 Etude comparative

Une étude prospective observationnelle multi centrique, ambulatoire, a été réalisée de février 2017 à août 2017. L'EHPAD inclus dans le bras vitamine C était celui pour lequel les médecins traitants avaient une habitude de prescription d'acide ascorbique en prophylaxie des infections urinaires basses à raison de 500 mg de vitamine C en une prise par jour. L'autre EHPAD inclus était un établissement pour lequel aucune prophylaxie n'était mise en place. Conformément à la loi Jardé, il s'agit d'une étude de catégorie 3, dite non interventionnelle, où aucun acte ni produit n'a été utilisé de manière inhabituelle ou en supplément des pratiques habituelles.

#### 2.1.2.1 Consentement

Une lettre d'information a été envoyée à chaque participante potentielle et expliquée par l'intermédiaire du médecin coordonnateur, sensibilisé lors d'une visioconférence. L'accord du médecin traitant était également un préalable à l'inclusion (cf Annexes n<sup>o</sup> 3 et 5). Le consentement de la résidente était nécessaire avant toute inclusion (cf Annexe n<sup>o</sup> 4).

#### 2.1.2.2 Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient :

- résident en EHPAD,
- femme âgée de plus de 75 ans,
- infections urinaires basses récidivantes .

#### 2.1.2.3 Critères de non inclusion

Les critères de non inclusion étaient :

- sujet masculin,
- sujet immunodéprimé,
- sujet sous prophylaxie autre que la vitamine C pour infection urinaire basse lors de l'inclusion,
- sujet porteur de sonde à demeure,
- sujet ayant subi une intervention chirurgicale sur l'appareil urinaire.

#### *2.1.2.4 Critère de jugement*

Le critère de jugement principal était la survenue d'une infection urinaire basse confirmée par ECBU durant la période de l'étude.

#### *2.1.2.5 Critères de jugement secondaire*

Les critères de jugement secondaire étaient la tolérance et l'apparition d'éventuels effets secondaires de l'administration quotidienne de vitamine C ainsi que l'écologie bactérienne.

#### *2.1.2.6 Recueil des données*

Pour chaque patient inclus les renseignements à recueillir comportaient : les antécédents médicaux, le traitement de fond, le nombre d'IU survenues durant la période de l'étude avec les ECBU complets. Ces informations ont permis de comparer les populations incluses (établissement du niveau de GIR et du score de Charlson) (cf Annexe n°6) et d'obtenir les résultats de l'étude.

Concernant l'EHPAD recevant une prophylaxie par vitamine C, les données ont été récupérées par mail, auprès du médecin coordonnateur de l'établissement à la fin des 6 mois de traitement. Une fois les données transmises, j'ai rentré les informations de façon anonyme dans un fichier Excel.

Concernant l'EHPAD témoin, j'ai effectué le recueil au sein de l'établissement à la fin des 6 mois de l'étude à l'aide du logiciel de gestion médicale de l'établissement. Une fois les données récupérées, j'ai rentré les résultats de façon anonyme dans un fichier Excel.

## **2.2 Analyse statistique**

Une analyse descriptive a été menée avec calcul de moyennes et écarts-types pour les données quantitatives et calcul de pourcentage pour les données qualitatives.

Il a été réalisé une analyse comparative des données quantitatives, via le test de Mann Whitney, et des données qualitatives, par le test de Fisher, après vérification des conditions d'application respectives.

L'analyse statistique a été réalisable via le logiciel SPSS<sup>®</sup> version 23, après saisie anonymisée des données sur tableur Excel<sup>®</sup>.

## 3 RESULTATS

### 3.1 Description des prophylaxies des infections urinaires dans les EHPAD du réseau

Les réponses reçues étant incomplètes, il est impossible d'en tirer des résultats en termes de prévalence.

Dans un seul EHPAD, une antibioprofylaxie a été mis en place à base de fosfomycine trometamol mensuelle chez 2 résidentes. Les autres établissements privilégiaient une bonne hydratation et une stimulation à la miction régulière.

Au travers des réponses fournies, nous constatons qu'un seul établissement effectue déjà une prophylaxie des infections urinaires par vitamine C. Cet EHPAD regroupera donc les sujets traités par vitamine C dans notre étude.

La vitamine C représente donc une approche originale de prophylaxie des IU récidivantes chez les sujets âgés vivant en EHPAD.

### 3.2 Caractéristiques des patientes incluses

6 patientes ont été incluses dans chaque groupe et suivies pendant 6 mois.

Les caractéristiques de l'échantillon global sont résumées dans le tableau n° 7.

**Tableau n° 7 : Caractéristiques générales des patientes incluses dans l'étude (n=12)**

<b>Caractéristiques des patientes incluses</b>	
GIR moyen $\pm$ ET	1,7 $\pm$ 0,5
GIR1 - n	4
GIR 2 - n	8
âge moyen $\pm$ ET	89 $\pm$ 3
Charlson moyen $\pm$ ET	3,5 $\pm$ 0,9
néoplasie active (n)	3
diabète (n)	3
nb moyen ttt/j $\pm$ ET	6,2 $\pm$ 2
alcool (n)	0
tabac (n)	0
IPP au long cours (n)	4
aspirine au long cours (n)	2
nb moyen IU durant les 6 mois $\pm$ ET	0,8 $\pm$ 0,8

Les pathogènes responsables des infections urinaires à répétition avant inclusion étaient :

- *Escherichia coli* chez 7 patientes,
- *Proteus mirabilis* chez 2 patientes,
- non identifiés (contaminations) chez 3 patientes.

Les patientes étaient comparables en tout point, excepté pour le GIR moyen, significativement plus bas dans le groupe traité (1.3  $\pm$  0.5 vs 2, p value = 0.02) – tableau n°8.

Tableau n°8 : Description des caractéristiques des patientes incluses dans chaque bras

	témoins (n=6)	traités (n=6)	<i>p value</i>
Age moyen ± ET	90 ± 3	89 ± 2	0,6
GIR moyen ± ET	1,3 ± 0,5	2	0,02
Charlson moyen ± ET	3,7 ± 0,7	3,3 ± 0,9	0,5
nb moyen ttt/j ± ET	5,3 ± 2,2	7 ± 1,4	0,21
nb de patientes diabétiques	2	1	1
nb de patientes avec néoplasie active	3	0	0,18
nb de patientes sous IPP	1	3	0,5
nb de patientes sous aspirine	2	0	0,45

### 3.3 Critères de jugement principal

Trois patientes n'ont présenté aucune récurrence d'infection urinaire basse durant les 6 mois d'observation dans le groupe recevant habituellement une dose quotidienne de 500 mg de vitamine C. 2 patientes dans le groupe témoin n'ont présenté aucune récurrence durant ces 6 mois. Il n'existe pas de différence significative entre le groupe traité et le groupe témoin concernant la récurrence d'infection urinaire – tableau n° 9 (RR = 1,89, intervalle de confiance 95 % [0.12-37], *p value* = 0.9).

Tableau n°9 : Comparaison de la fréquence de récurrence d'infection urinaire (IU) à 6 mois

	Aucune récurrence IU	Au moins 1 récurrence
Traités (n=6)	3	3
Témoins (n=6)	2	4

### 3.4 Critères de jugement secondaire

Durant la période de l'étude, la tolérance de l'administration quotidienne de vitamine C a été excellente avec notamment l'absence de troubles digestifs.



Les pathogènes retrouvés étaient *E. coli* et *Proteus Mirabilis* en grande majorité (tableau n° 10).

**Tableau n°10 : Ecologie bactérienne des IU dans la population étudiée au cours des 6 mois**

Pathogène	Nombre de cas confirmés par ECBU
<i>E. coli</i>	4
<i>Proteus Mirabilis</i>	2
<i>Citrobacter ...</i>	1
<i>Streptococcus ...</i>	1
Contamination	3

### 3.5 Effets indésirables

Durant la période de l'étude, il n'a pas été rapporté d'effets indésirables à l'administration quotidienne de vitamine C.

Il n'y a pas eu non plus d'allergie au traitement.

Il est cependant à noter qu'un des sujets du groupe traité a rapporté une amélioration significative de son moral depuis qu'elle avait été mise sous vitamine C et ne souhaitait pas arrêter ce traitement non pas pour son potentiel effet anti-infectieux mais pour son effet bénéfique sur son moral.

## 4 DISCUSSION

### 4.1 Intérêt de l'étude

Les infections urinaires sont fréquentes chez la personne âgée, notamment chez les femmes. De par leurs conséquences plus sévères qu'en population générale, les IU constituent un enjeu de santé publique majeur : augmentation de la morbi-mortalité, résistance bactérienne aux antibiotiques, effets indésirables des traitements, des hospitalisations...

Il a été montré que dans les maisons de retraite européennes, 54,4 % des antibiotiques utilisés l'étaient de manière empirique, 28,8 % de manière prophylactique et seulement 16,1 % sur identification microbiologique (113). Cette prescription importante d'antibiotiques, souvent inadaptée, est la source d'émergence de bactéries résistantes mais aussi d'une iatrogénie importante.

La prévalence des infections chez les sujets âgés en EHPAD est importante, celle-ci est calculée selon les critères internationaux de McGeer. Cependant, une étude française de 2010 sur la prévalence des infections en EHPAD (d'après les critères définis par l'ORIG) a retrouvé une sous-estimation des infections avec les critères de McGeer (4,1% contre 14,5% de prévalence). Cette étude a également montré la forte prévalence des infections urinaires (114). Les infections en EHPAD sont donc un sujet majeur de santé publique encore plus préoccupant que ce qui avait été décrit.

La médecine préventive est une approche qui se développe de plus en plus ces dernières années chez les médecins. Les patients, comme les professionnels de santé, recherchent en permanence des moyens de prévenir l'apparition des maladies. Il a été élaboré de nombreuses recommandations à ce sujet sur différents thèmes aussi bien en ville qu'en institution. Il existe donc beaucoup de mesures de contrôle des infections en EHPAD. En 2010, Chami a montré que l'utilisation de recommandations précises élaborées par des experts, basées sur les recommandations internationales mais aussi des constatations empiriques de terrain, permettait une meilleure prévention des pathologies, notamment infectieuses en EHPAD (115).

La vitamine C, grâce à son activité pro et anti-oxydante, joue un rôle important dans la réponse immunitaire. Lors d'un épisode infectieux, les besoins en vitamine C augmentent et sa consommation en est accrue. Il a été montré que la population gériatrique est plus à risque de carence en vitamine C que la population générale.

L'efficacité de la vitamine C dans la lutte anti-infectieuse a été étudiée dans plusieurs études avec des résultats encourageants (105). Cependant, il n'avait jamais été réalisé de travaux en population gériatrique concernant les infections urinaires.

La vitamine C est un traitement peu coûteux et bien toléré. Ses contre-indications sont limitées et ses effets indésirables rares. Il s'agit donc d'un travail original chez une population peu étudiée de manière générale et qui propose une alternative thérapeutique crédible chez une population fragile avec un impact économique important.

#### 4.1.1 Méthode

Les patients inclus dans notre étude étaient séparés en deux groupes, l'un recevant une prophylaxie par vitamine C de façon chronique, depuis plusieurs mois, et l'autre non.

La supplémentation était effectuée par voie orale et consistait en un cachet à prendre chaque matin. Celui-ci était habituellement intégré au pilulier des sujets par les membres de l'équipe infirmière et pris en même temps que les traitements au long cours. La voie orale était plébiscitée par les médecins prescripteurs car elle représentait la voie la moins invasive, la plus acceptable par les patientes et la moins onéreuse. Ce travail représente une étude de faisabilité en vie réelle pour élaborer par la suite un projet de recherche clinique interventionnelle, visant à définir l'impact de la vitamine C en prophylaxie des récurrences de cystites chez les femmes âgées résidant en EHPAD.

Les résultats ont été obtenus après 6 mois d'observation dans un EHPAD ayant déjà mis en place une prophylaxie par vitamine C et un EHPAD sans supplémentation vitaminique, tous deux, membres du réseau « télémédecine en EHPAD ».

#### 4.1.2 Population de l'étude

Dans notre étude, près de la moitié des sujets étaient sous un traitement interagissant avec la vitamine C (IPP ou aspirine).

Selon plusieurs études, les IPP sont prescrits par excès chez 25 à 86% des sujets âgés (116)(117)(118). Nous avons retrouvé un tiers de patientes traitées par IPP, ce qui correspond à cette fourchette.

Concernant la prise d'aspirine, un sixième des sujets de l'étude était sous traitement. Cependant en France, l'aspirine est à l'heure actuelle la molécule la plus prescrite dans le cadre des maladies cardiovasculaires (119) et selon une autre étude, 6 à 12% de la population générale est exposée à des doses ponctuelles d'aspirine (antalgie) (120). Il n'y a pas de chiffres précis pour l'instant concernant l'incidence de l'aspirine en population gériatrique. Nous ne pouvons donc pas savoir si notre population est représentative sur ce point.

Les sujets gériatriques ayant une prévalence de maladies cardiovasculaires importante, les sujets inclus dans notre étude semblent être représentatifs des sujets gériatriques même en incluant le traitement par aspirine (121).

Les données les plus récentes montrent qu'en France, un patient diabétique sur deux est âgé de plus de 65 ans et 25% ont plus de 75 ans (122)(123). 3 patients sur 12 étaient diabétiques, proportion cohérente avec ces deux études.

Les groupes inclus étaient comparables entre eux hormis pour le GIR plus bas dans le groupe traité (tableau n°8).

En excluant le traitement par aspirine, les sujets inclus dans notre étude sont représentatifs des sujets gériatriques.

## 4.2 Limites

La principale limite de cette étude est son faible effectif.

Malgré le travail de recherche sur plusieurs EHPAD, seuls deux ont répondu favorablement pour participer à l'étude. Bien que ces deux EHPAD comptaient plus de 100 résidents chacun, le nombre de sujets répondant aux critères d'inclusion est resté faible. Plusieurs patientes qui auraient pu être incluses n'avaient pas les ECBU nécessaires prouvant leurs cystites récidivantes, cette perte de sujets à inclure n'avait pas lieu d'être car selon les recommandations de la SPILF tout sujet âgé doit avoir un ECBU en cas de SFU et avant la mise sous traitements (1). Il serait intéressant de mener des travaux sur le suivi des recommandations en cas de cystites récidivantes chez le sujet âgé. En 1993 Woolf a mis en évidence que les recommandations de soins n'ont qu'un effet limité sur la pratique clinique (124). Ainsi, une étude française de 2012 montre que malheureusement même en service hospitalier gériatrique les recommandations de prise en charge des infections urinaires ne sont pas toujours entièrement suivies (125). Des patientes n'ont pas pu être incluses car porteuses de sondes à demeure ; d'autres sont malheureusement décédées avant le début de l'étude.

L'étude n'a pas été réalisée contre placebo.

L'étude a été menée dans deux établissements différents avec des personnels et des modes de fonctionnement différents. La prise en charge des infections urinaires a pu donc différer entre les EHPAD.

La décision d'administration quotidienne de vitamine C ainsi que son dosage de 500 mg/j est empirique, il n'existe pas de recommandations officielles en Europe à ce sujet. L'absorption de la vitamine C étant saturable rapidement avec un apport de 500 mg par jour, celle-ci est donc éliminée dans les urines et diffuse dans les tissus urinaires (101). Selon les dernières recommandations européennes, les apports de vitamine C inférieurs à 1000 mg/j sont sans risque d'effets indésirables (diarrhées ou lithiases réno-vésicales) (126). Avec cette dose, aucun effet indésirable n'a d'ailleurs été rapporté dans notre étude.

La concentration plasmatique en vitamine C initiale n'a pas été recherchée chez les sujets de l'étude. Les sujets pouvaient donc être carencés ou non durant la période d'observation et cela pouvait donc influencer les résultats. Cependant, ces dosages sont complexes (conditions de transport et conservation rigoureuses), coûteux et invasifs, ils n'ont donc pas été réalisés.

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

## 4.3 Rappel des principaux résultats

Le but de notre étude était d'évaluer l'impact d'une prophylaxie par 500 mg/j de vitamine C pendant 6 mois sur la survenue d'infections urinaires chez des femmes âgées porteuses d'infections urinaires basses à répétition résidant en EHPAD.

Concernant le critère de jugement principal, il n'a pas été retrouvé de différence statistiquement significative entre le groupe traité et le groupe témoin – tableau n° 9 (RR = 1,89, intervalle de confiance 95 % [0.12-37], *p value* = 0.9). Ces résultats sont en accord avec la plus récente étude sur le sujet. En effet, Hemilä a effectué une revue de la littérature concernant l'administration de vitamine C dans différentes infections. Les résultats ne sont pas clairs et ne permettent pas pour le moment de statuer quant à un réel bénéfice de la vitamine C dans les pathologies infectieuses (127).

Concernant les critères de jugement secondaire, aucun effet indésirable n'a été rapporté et tous les sujets ont bien toléré la prophylaxie. Un sujet supplémenté a rapporté une nette amélioration de son moral et de son état général avec le traitement.

Les pathogènes principalement retrouvés sont *E. coli* et *P. Mirabilis*. Ces résultats sont en accord avec l'étude Prév'Ehpad (57).

#### 4.4 Perspectives de travail

Les études réalisées jusqu'à présent n'apportent pas de réponses claires sur l'intérêt de la vitamine C dans les infections (127). Malgré sa faible puissance, notre étude est intéressante par sa démarche et son objectif de prise en charge ambulatoire d'une pathologie fréquente aux conséquences socio-économiques importantes. Nous n'avons pas pu conclure à un intérêt d'une prophylaxie des infections urinaires récidivantes chez les femmes en EHPAD par vitamine C. La puissance de notre étude étant sa principale limite, de futurs travaux en intention de traiter avec des recrutements plus importants permettraient d'apporter une réponse claire. Une étude contre placebo, multicentrique, en double aveugle chez des patientes vierges de toute prophylaxie permettrait d'inclure beaucoup plus de sujets et tenter d'obtenir des résultats probants.

Notre étude concernait les propriétés anti-infectieuses de la vitamine C mais d'autres travaux pourraient être réalisés pour en explorer son effet psychologique. Une étude japonaise de 2009 suggère que des apports en oligo-éléments et vitamine C permettent de réduire les symptômes de dépression chez les sujets âgés (128). Notre étude a retrouvé une amélioration du moral chez un sujet. D'autres investigations sur cet aspect pourraient être menées afin de voir si cet effet est reproductible ou le résultat d'un effet placebo.

## 5 CONCLUSION

Les infections urinaires sont une pathologie fréquente de la femme avec des spécificités chez la femme âgée en EHPAD. Elles ont un impact direct sur la morbi-mortalité de cette population et un coût socio-économique important. La vitamine C possède des propriétés pro et anti-oxydantes favorisant la lutte anti-infectieuse.

Notre étude consistait à étudier une population soumise à une prophylaxie empirique par vitamine C et une population témoin sans prophylaxie. Le critère de jugement principal étant la survenue d'une infection urinaire confirmée par ECBU durant la période de l'étude. Au bout de 6 mois, les résultats n'ont pas montré de différence statistiquement significative entre les deux groupes.

Les études sont contradictoires sur le bénéfice réel de la vitamine C dans la lutte anti infectieuse. A cause de son manque de puissance notre étude ne peut pas statuer clairement sur la question. Il serait intéressant de réaliser de nouveaux travaux en intention de traiter, avec des recrutements plus importants afin d'y apporter une réponse.

## 6 ANNEXES

### Annexe 1

Tableau n° 11 : Critères de Fried (129)

<b>Critères</b>	perte de poids involontaire au cours de la dernière année $\geq$ 5 %  vitesse de marche lente  grip strength anormal  plainte fatigue spontanée  activité physique réduite (aucune activité physique ou moins de 1 à 2 marches par semaine)
<b>Nombre de critères</b>	<b>0 critère : patient non fragile</b>  <b>1 à 2 critères : patient pré-fragile</b>  <b>3 critère ou plus : patient fragile</b>

## Annexe 2

### Questionnaire sur les habitudes de prophylaxie des infections urinaires dans les EHPAD du réseau « Télémédecine en EHPAD »



COSTANTINI Christophe

#### Thèse de Doctorat en Médecine Générale

#### Effet d'une administration quotidienne orale de la vitamine C sur la récurrence d'infections urinaires basses chez les femmes âgées résidant en EHPAD

Bonjour,

Les infections urinaires sont fréquentes dans la population âgée, notamment chez les femmes. La prise en charge de ces infections au sein de cette population constitue un enjeu de santé publique de par la fragilité des sujets concernés, les effets secondaires liés aux antibiotiques dont l'émergence de souches bactériennes résistantes.

Des études ont montré l'impact de la vitamine C dans l'inhibition de la croissance des bactéries responsables des infections urinaires. En prenant appui sur ce point, nous nous proposons d'étudier l'effet de l'administration de vitamine C en prévention de la récurrence d'infections urinaires basses.

- En vue de la réalisation de ce travail veuillez trouver ci-joint un questionnaire sur les infections urinaires basses chez les femmes âgées résidant dans votre établissement ainsi que sur leur prise en charge.
- Population étudiée : Femmes âgées de plus de 75 ans résidant dans un EHPAD de Gironde
- Une fois ce questionnaire complété, merci de le retourner à l'adresse suivante :



1. Combien de sujets appartenant à la population étudiée comptez-vous dans votre établissement ?
  
2. Combien de cas d'infections urinaires basses ont été diagnostiqués sur cette même population dans votre établissement les 12 derniers mois ?
  
3. Une prophylaxie des infections urinaires basses est-elle en place dans votre établissement ?  
Si oui, laquelle ?
  
4. Combien de sujets ont une prophylaxie par vitamine C ? Par antibiothérapie ? Par une autre méthode ?
  
5. Des effets secondaires des prophylaxies mises en place ont-ils été notés ?
  
6. Si une prophylaxie des infections urinaires basses est en cours quel en est le prescripteur originel ? (médecin coordonnateur, médecin traitant, hospitalier...)

Merci de votre participation.

## Annexe 3

### Consentement du médecin traitant à l'étude



COSTANTINI Christophe

#### Thèse de Doctorat en Médecine Générale

#### Effet d'une administration quotidienne orale de la vitamine C sur la récurrence d'infections urinaires basses chez les femmes âgées résidant en EHPAD

Bonjour,

Je suis interne en médecine générale et dans le cadre de ma thèse je souhaiterais faire participer votre patiente Mme XXX résidente de l'EHPAD XXXX à mon étude portant sur la prévention des infections urinaires basses par une administration quotidienne orale de vitamine C.

Les infections urinaires sont fréquentes dans la population âgée, notamment chez les femmes. La prise en charge de ces infections au sein de cette population constitue un enjeu de santé publique de par la fragilité des sujets concernés, les effets secondaires liés aux antibiotiques dont l'émergence de souches bactériennes résistantes.

Des études ont montré l'impact de la vitamine C dans l'inhibition de la croissance des bactéries responsables des infections urinaires. En prenant appui sur ce point, nous nous proposons d'étudier l'effet de l'administration de vitamine C en prévention de la récurrence d'infections urinaires basses.

Le protocole se déroulera sur 6 mois avec administration quotidienne de 500 mg de vitamine C par voie orale. Ceci correspond à la prophylaxie que vous aviez déjà mise en place et n'engendrera pas de frais de la part de votre patiente. Au bout des 6 mois, nous comptabiliserons le nombre d'infections urinaires chez votre patiente survenues pendant ce laps de temps. Les données de la patiente concernée seront comparées à un groupe témoin.

Dans cette optique, j'aurais besoin de votre accord pour débiter cette étude.

Je reste à votre disposition pour tout renseignement complémentaire.

Par avance, merci de votre participation,

Cordialement.

COSTANTINI Christophe

Thèse de Doctorat en Médecine Générale

Effet d'une administration quotidienne orale de la vitamine C sur la récurrence d'infections  
urinaires basses chez les femmes âgées résidant en EHPAD

Je soussigné Docteur .....,

accepte de faire participer ma patiente, Mme XXX, à l'étude menée par Mr COSTANTINI Christophe dans le cadre de sa thèse de médecine générale en l'autorisant à avoir accès aux données médicales relatives à la supplémentation quotidienne de 500 mg de vitamine C par voie orale pendant 6 mois.

Date et signature

## Annexe 4

Lettre d'information destinée aux patientes pour la participation à une recherche biomédicale (groupe supplémenté)

**LETTRE D'INFORMATION**  
**DESTINEE AUX PATIENTS**  
**POUR PARTICIPATION A UNE RECHERCHE BIOMEDICALE**

**Titre de la recherche :**

---

Effet d'une administration quotidienne orale de la vitamine C sur la récurrence d'infections urinaires basses chez les femmes âgées résidant en EHPAD

---

Madame,

Nous vous proposons de participer à une étude de recherche clinique.

Cette lettre d'information vous détaille en quoi consiste cette étude.

Vous pourrez prendre le temps pour lire et comprendre ces informations, pour réfléchir à votre participation, et pour demander au médecin responsable de l'étude de vous expliquer ce que vous n'aurez pas compris.

**BUT DE L'ETUDE**

Une prophylaxie quotidienne par vitamine C permet-elle de diminuer la fréquence de récurrence des infections urinaires basses chez les femmes âgées vivant en EHPAD ?

**BENEFICE(S) ATTENDU(S)**

Le traitement par vitamine C en prévention de cystites à répétition chez les femmes âgées résidant en EHPAD diminue à 6 mois la fréquence des infections urinaires basses et par

conséquent le recours aux antibiotiques.

#### DEROULEMENT DE L'ETUDE

Cette étude se déroulera sur 6 mois. Elle consiste en une prise quotidienne d'un comprimé de 500 mg de vitamine C par voie orale, que vous preniez déjà. Aucun examen particulier n'est nécessaire.

Au terme des 6 mois, si des infections urinaires ont été diagnostiquées, celles-ci seront comptabilisées.

#### RISQUES POTENTIELS

Dans le cadre d'une posologie quotidienne de 500 mg de vitamine C par voie orale, il n'a pas été relevé d'effets indésirables notables.

#### FRAIS MEDICAUX

Votre collaboration à ce protocole de recherche biomédicale n'entraînera pas de participation financière de votre part. Conformément à la loi, tous les frais liés à l'étude seront pris en charge par le promoteur de l'étude.

#### LEGISLATION - CONFIDENTIALITE

Toute information vous concernant recueillie pendant cet essai sera traitée de façon confidentielle.

Seuls les responsables de l'étude et éventuellement les autorités de Santé pourront avoir accès à ces données. A l'exception de ces personnes -qui traiteront les informations dans le plus strict respect du secret médical-, votre anonymat sera préservé. La publication des résultats de l'étude ne comportera aucun résultat individuel.

Conformément à l'article L 1122-1 du Code de la Santé Publique (loi de Mars 2002 relative aux droits des malades), les résultats globaux de l'étude pourront vous être communiqués si vous le souhaitez.

Si vous avez des questions pendant votre participation à cette étude, vous pourrez contacter le médecin responsable de l'étude, Mr COSTANTINI Christophe.

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette étude. Cela n'influencera pas la qualité des soins qui vous seront prodigués.

Vous pouvez également décider en cours d'étude d'arrêter votre participation sans avoir à vous justifier.

Nous vous remercions d'avoir pris le temps de lire cette lettre d'information. Si vous êtes d'accord pour participer à cette recherche, nous vous invitons à signer le formulaire de consentement ci-joint.

**FORMULAIRE DE CONSENTEMENT  
POUR LA PARTICIPATION A UNE RECHERCHE BIOMEDICALE**

**Titre de la recherche :**

---

Effet d'une administration quotidienne orale de la vitamine C sur la récurrence d'infections urinaires basses chez les femmes âgées résidant en EHPAD.

---

Je soussigné(e) .....(*nom et prénom du sujet*),

accepte de participer à l'étude « Effet d'une administration quotidienne orale de la vitamine C sur la récurrence d'infections urinaires basses chez les femmes âgées résidant en EHPAD ».

Les objectifs et modalités de l'étude m'ont été clairement expliqués par Mr COSTANTINI Christophe.

J'ai lu et compris la fiche d'informations 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'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 .....

*Nom et signature de l'investigateur*

*Signature du sujet*

## Annexe 5

### Consentement du médecin coordonnateur à l'étude



COSTANTINI Christophe

#### Thèse de Doctorat en Médecine Générale

#### Effet d'une administration quotidienne orale de la vitamine C sur la récurrence d'infections urinaires basses chez les femmes âgées résidant en EHPAD

Bonjour,

Je suis interne en médecine générale et dans le cadre de ma thèse je souhaiterais faire participer votre patiente Mme XXX résidente de l'EHPAD XXXX à mon étude portant sur la prévention des infections urinaires basses par une administration quotidienne orale de vitamine C.

Les infections urinaires sont fréquentes dans la population âgée, notamment chez les femmes. La prise en charge de ces infections au sein de cette population constitue un enjeu de santé publique de par la fragilité des sujets concernés, les effets secondaires liés aux antibiotiques dont l'émergence de souches bactériennes résistantes.

Des études ont montré l'impact de la vitamine C dans l'inhibition de la croissance des bactéries responsables des infections urinaires. En prenant appui sur ce point, nous nous proposons d'étudier l'effet de l'administration de vitamine C en prévention de la récurrence d'infections urinaires basses.

Le protocole se déroulera sur 6 mois avec administration quotidienne de 500 mg de vitamine C par voie orale dans un autre établissement. Votre EHPAD constitue le groupe témoin, aucune prophylaxie n'étant en place chez les patientes sélectionnées.

Au bout des 6 mois, nous comptabiliserons le nombre d'infections urinaires chez vos patientes survenues pendant ce laps de temps. Les données obtenues seront comparées à un groupe supplémenté.

Dans cette optique, j'aurais besoin de votre accord pour débiter cette étude.

Je reste à votre disposition pour tout renseignement complémentaire.

Par avance, merci de votre participation,

Cordialement.

COSTANTINI Christophe

Thèse de Doctorat en Médecine Générale

Effet d'une administration quotidienne orale de la vitamine C sur la récurrence d'infections  
urinaires basses chez les femmes âgées résidant en EHPAD

Je soussigné Docteur .....,

accepte de faire participer ma patiente, Mme XXX, à l'étude menée par Mr COSTANTINI Christophe dans le cadre de sa thèse de médecine générale en l'autorisant à avoir accès aux données médicales relatives aux infections urinaires survenues pendant les 6 mois de l'étude.

Date et signature

## Annexe 6

### Score de Charlson (130)

Catégorie	Score
Infarctus du myocarde	1
Insuffisance cardiaque	1
Maladie vasculaire périphérique	1
Accident vasculaire cérébral	1
Démence	1
Maladie pulmonaire chronique	1
Connectivite	1
Ulcère gastroduodéal	1
Maladie hépatique légère	1
Diabète (sans complications)	2
Diabète avec atteinte d'organe cible	2
Hémiplégie	2
Maladie rénale modérée ou sévère	2
Tumeur solide secondaire (non métastatique)	2
Leucémie	2
Lymphome	2
Maladie hépatique modérée ou sévère	3
Tumeur solide secondaire métastatique	6
SIDA	6

Age	Score
0-49 ans	0
50-59 ans	1
60-69 ans	2
70-79 ans	3
80-89 ans	4
90-99 ans	5

Score total	Probabilité de survie à 10 ans
0	99%
1	96%
2	90%
3	77%
4	53%
5	21%
6	2%
>6	0%

## 7 BIBLIOGRAPHIE

1. Infections urinaires: MAJ 2015 - [Internet]. [cité 28 févr 2018]. Disponible sur: [http://www.infectiologie.com/fr/actualites/infections-urinaires-maj-2015\\_-n.html](http://www.infectiologie.com/fr/actualites/infections-urinaires-maj-2015_-n.html)
2. Caron F, Galperine T, Flateau C, Azria R, Bonacorsi S, Bruyère F, et al. Practice guidelines for the management of adult community-acquired urinary tract infections. *Médecine Mal Infect.* août 2018;48(5):327-58.
3. ECN PILLY. UE 6 ITEM 157. Infections urinaires de l'adulte [Internet]. 2018 [cité 3 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/ecn-pilly-2018/ecn-2018-ue6-157-nb.pdf>
4. Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E, Van Laer M, Claessens Y, Avondo A, et al. Critères de SEPSIS-3 aux urgences : étude prospective internationale de validation du qSOFA (the SCREEN study). *Médecine Mal Infect.* juin 2017;47(4):S7.
5. Bruyère F, Cariou G, Boiteux J-P, Hoznek A, Mignard J-P, Escaravage L, et al. [Diagnosis, treatment and follow-up of community-acquired bacterial infections of the urinary system of men and women (acute cystitis and acute pyelonephritis) and of the genital system of men (acute prostatitis): general remarks]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol.* mars 2008;18 Suppl 1:4-8.
6. Michel JP, DECREY H, MAC GEE W. Actualité en pathologie infectieuse chez la personne âgée. *Année Gérologique.* 1991;87-95.
7. Foxman B, Brown P. Epidemiology of urinary tract infections: transmission and risk factors, incidence, and costs. *Infect Dis Clin North Am.* juin 2003;17(2):227-41.
8. Cudennec T, Chauvin C, Faucher N. [Management of a urinary tract infection in the elderly]. *Soins Gerontol.* juin 2004;(47):39-42.
9. OMG - Observatoire de la Médecine Générale [Internet]. [cité 24 avr 2018]. Disponible sur: <http://omg.sfm.org/index.php>
10. Etienne M, Lefebvre E, Frebourg N, Hamel H, Pestel-Caron M, Caron F, et al. Antibiotic treatment of acute uncomplicated cystitis based on rapid urine test and local epidemiology: lessons from a primary care series. *BMC Infect Dis.* 11 mars 2014;14:137.
11. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Recommandations de bonne pratique diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte. 2008;
12. Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol.* nov 2008;54(5):1164-75.
13. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 18 mai 2010;340:c2096.

14. Keating KN, Perfetto EM, Subedi P. Economic burden of uncomplicated urinary tract infections: direct, indirect and intangible costs. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* août 2005;5(4):457-66.
15. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 mars 2011;52(5):e103-120.
16. Nicolle LE. Urinary tract infection in geriatric and institutionalized patients. *Curr Opin Urol.* janv 2002;12(1):51-5.
17. Faucher T et Cudennec T. Les infections urinaires bactériennes. MF 16-2003. - Recherche Google [Internet]. [cité 24 avr 2018]. Disponible sur: <https://www.google.com/search?client=safari&rls=en&q=Faucher+T+et+Cudennec+T.+Les+infections+urinaires+bacte%CC%81riennes.+MF+16-2003.&ie=UTF-8&oe=UTF-8>
18. Abrutyn E, Mossey J, Berlin JA, Boscia J, Levison M, Pitsakis P, et al. Does asymptomatic bacteriuria predict mortality and does antimicrobial treatment reduce mortality in elderly ambulatory women? *Ann Intern Med.* 15 mai 1994;120(10):827-33.
19. Monane M, Gurwitz JH, Lipsitz LA, Glynn RJ, Chodnovskiy I, Avorn J. Epidemiologic and diagnostic aspects of bacteriuria: a longitudinal study in older women. *J Am Geriatr Soc.* juin 1995;43(6):618-22.
20. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria in the elderly. *Infect Dis Clin North Am.* sept 1997;11(3):647-62.
21. Chami K, Gavazzi G, Piette F, Wazieres B de, Lejeune B, Rothan-Tondeur M. Enquête PRIAM – prévalence des infections dans les établissements d’hébergement pour personnes âgées dépendantes. /data/revues/03987620/005605SS/08004562/ [Internet]. 9 août 2008 [cité 26 avr 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/181981>
22. Tal S, Guller V, Levi S, Bardenstein R, Berger D, Gurevich I, et al. Profile and prognosis of febrile elderly patients with bacteremic urinary tract infection. *J Infect.* mai 2005;50(4):296-305.
23. Emori TG, Banerjee SN, Culver DH, Gaynes RP, Horan TC, Edwards JR, et al. Nosocomial infections in elderly patients in the United States, 1986-1990. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med.* 16 sept 1991;91(3B):289S-293S.
24. Garibaldi RA. Residential care and the elderly: the burden of infection. *J Hosp Infect.* 1 déc 1999;43:S9-18.
25. Smith PW, Seip CW, Schaefer SC, Bell-Dixon C. Microbiologic survey of long-term care facilities. *Am J Infect Control.* févr 2000;28(1):8-13.
26. Nicolle LE. Urinary Tract Infections in the Older Adult. *Clin Geriatr Med.* août 2016;32(3):523-38.
27. Jump Robin L. P., Crnich Christopher J., Mody Lona, Bradley Suzanne F., Nicolle Lindsay E., Yoshikawa Thomas T. Infectious Diseases in Older Adults of Long-Term Care Facilities: Update on Approach to Diagnosis and Management. *J Am Geriatr Soc.* 66(4):789-803.

28. Herzig CTA, Dick AW, Sorbero M, Pogorzelska-Maziarz M, Cohen CC, Larson EL, et al. Infection Trends in US Nursing Homes, 2006-2013. *J Am Med Dir Assoc*. 1 juill 2017;18(7):635.e9-635.e20.
29. Gueudet T. Sensibilité des entérobactéries en ville [Internet]. 18èmes Journées Nationales d'Infectiologie; 2017 juin 21 [cité 26 sept 2018]; Saint Malo. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/jni/2017/com/jni2017-bgn-r-ville-gueudet.pdf>
30. Loeb M, Brazil K, Lohfeld L, McGeer A, Simor A, Stevenson K, et al. Effect of a multifaceted intervention on number of antimicrobial prescriptions for suspected urinary tract infections in residents of nursing homes: cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 24 sept 2005;331(7518):669.
31. Juthani-Mehta M, Tinetti M, Perrelli E, Towle V, Van Ness PH, Quagliarello V. Diagnostic accuracy of criteria for urinary tract infection in a cohort of nursing home residents. *J Am Geriatr Soc*. juill 2007;55(7):1072-7.
32. Stone ND, Ashraf MS, Calder J, Crnich CJ, Crossley K, Drinka PJ, et al. Surveillance definitions of infections in long-term care facilities: revisiting the McGeer criteria. *Infect Control Hosp Epidemiol*. oct 2012;33(10):965-77.
33. Shortliffe LMD, McCue JD. Urinary tract infection at the age extremes: pediatrics and geriatrics. *Am J Med*. 8 juill 2002;113 Suppl 1A:55S-66S.
34. Levenkrohn S, Fleissig Y, Kopel B, Arad M, Klid R, Kimyagarov S, et al. [The bacteriological profile of bacteriuria in residents of a long-term geriatric facility]. *Harefuah*. juin 2010;149(6):340-3, 405.
35. Alpay Y, Aykin N, Korkmaz P, Gulduren HM, Caglan FC. Urinary tract infections in the geriatric patients. *Pak J Med Sci*. févr 2018;34(1):67-72.
36. Quentin C, Andre C, Arpin C, Coulange L, les membres du réseau Epiville-France. Bactéries responsables d'infections, résistantes aux antibiotiques et bactéries multi-résistantes dans les établissements hébergeant des personnes âgées en France en 2010 [Internet]. 2010 [cité 26 sept 2018]. Disponible sur: <http://epiville-france.e-monsite.com/medias/files/quentin-ricai-2011.pdf>
37. Martin D, Fougnot S, Grobost F, Thibaut-Jovelin S, Ballereau F, Gueudet T, et al. Prevalence of extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* in community-onset urinary tract infections in France in 2013. *J Infect*. févr 2016;72(2):201-6.
38. GONTHIER R. Infections urinaires du sujet âgé [Internet]. 2000 [cité 26 avr 2018]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/capacites/capagerontodocs/docdeuxannee/0409AaInfUrinGonthierRdg.pdf>
39. BOSCIA J, KOBASA W, KNIGHT. Epidemiology of bacteriuria in an elderly ambulatory population. *Am J Med*. 1 févr 1986;80(2):208-14.
40. Butreau-Lemaire M, Botto H. [Nosocomial urinary infections]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol*. sept 1997;7(4):674-82.
41. Gavazzi G, Krause K-H. Ageing and infection. *Lancet Infect Dis*. nov 2002;2(11):659-66.



42. Phe V, Chataway J, Curtis C, Porter B, Panicker J, Pakzad M. Étude des facteurs de risque d'infections urinaires récidivantes chez les patients ayant une sclérose en plaque. *Prog En Urol*. 1 nov 2016;26(13):724-5.
43. P121 Infection urinaire et diabète. *Diabetes Metab*. 1 mars 2008;34:H77.
44. Schneider SM, Veyres P, Pivot X, Soummer A-M, Jambou P, Filippi J, et al. Malnutrition is an independent factor associated with nosocomial infections. *Br J Nutr*. juill 2004;92(1):105-11.
45. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med*. mai 1999;27(5):887-92.
46. Maki DG, Tambyah PA. Engineering out the risk for infection with urinary catheters. *Emerg Infect Dis*. 2001;7(2):342-7.
47. Lang PO, Govind S, Aspinall R. L'immunosénescence. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie*. 1 août 2012;12(70):171-81.
48. Colonna-Romano G, Bulati M, Aquino A, Vitello S, Lio D, Candore G, et al. B cell immunosenescence in the elderly and in centenarians. *Rejuvenation Res*. avr 2008;11(2):433-9.
49. Fortin CF, McDonald PP, Lesur O, Fülöp T. Aging and neutrophils: there is still much to do. *Rejuvenation Res*. oct 2008;11(5):873-82.
50. Lord JM, Butcher S, Killampali V, Lascelles D, Salmon M. Neutrophil ageing and immunosenescence. *Mech Ageing Dev*. 30 sept 2001;122(14):1521-35.
51. Tortorella C, Simone O, Piazzolla G, Stella I, Antonaci S. Age-related impairment of GM-CSF-induced signalling in neutrophils: role of SHP-1 and SOCS proteins. *Ageing Res Rev*. août 2007;6(2):81-93.
52. Ginaldi L, Loreto MF, Corsi MP, Modesti M, De Martinis M. Immunosenescence and infectious diseases. *Microbes Infect*. août 2001;3(10):851-7.
53. Catania A, Airaghi L, Motta P, Manfredi MG, Annoni G, Pettenati C, et al. Cytokine antagonists in aged subjects and their relation with cellular immunity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. mars 1997;52(2):B93-97.
54. Nijnik A, Woodbine L, Marchetti C, Dawson S, Lambe T, Liu C, et al. DNA repair is limiting for haematopoietic stem cells during ageing. *Nature*. 7 juin 2007;447(7145):686-90.
55. Berrut G, de Decker L. [Immunosenescence: a review]. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. sept 2015;13 Suppl 2:7-14.
56. Castle SC. Clinical relevance of age-related immune dysfunction. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. août 2000;31(2):578-85.
57. Santé publique France - Prév'Ehpad : infections associées aux soins et traitements antibiotiques en établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes, résultats nationaux 2016 [Internet]. [cité 13 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/Actualites/Prev-Ehpad-infections-associees-aux-soins-et->

58. SCHOEVAERDTS D, JANS B, GLUPCZYNSKI Y. Bactéries multirésistantes en Maison de Repos et de Soins : quelle attitude ? *Rev Médecine Générale*. avril 2015;322:6-11.
59. Cochard H, Aubier B, Quentin R, van der Mee-Marquet N, Réseau des Hygiénistes du Centre. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae in French nursing homes: an association between high carriage rate among residents, environmental contamination, poor conformity with good hygiene practice, and putative resident-to-resident transmission. *Infect Control Hosp Epidemiol*. avr 2014;35(4):384-9.
60. Gomolin IH, Siami PF, Reuning-Scherer J, Haverstock DC, Heyd A, Oral Suspension Study Group. Efficacy and safety of ciprofloxacin oral suspension versus trimethoprim-sulfamethoxazole oral suspension for treatment of older women with acute urinary tract infection. *J Am Geriatr Soc*. déc 2001;49(12):1606-13.
61. Sensibilité d'E.coli aux quinolones et aux céphalosporines de troisième génération dans les infections urinaires communautaires : étude AFORCOPI-BIO [Internet]. 2011 [cité 26 sept 2018]. Disponible sur: [http://www.lxbio.fr/wp-content/up\\_files\\_lxbio/2012/12/AFORCOPI-2011-poster-RICAI2012-1.pdf](http://www.lxbio.fr/wp-content/up_files_lxbio/2012/12/AFORCOPI-2011-poster-RICAI2012-1.pdf)
62. Raz R, Stamm WE. A Controlled Trial of Intravaginal Estriol in Postmenopausal Women with Recurrent Urinary Tract Infections. *N Engl J Med*. 9 sept 1993;329(11):753-6.
63. Perrotta C, Aznar M, Mejia R, Albert X, Ng CW. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 16 avr 2008;(2):CD005131.
64. Cardozo L, Lose G, McClish D, Versi E, Gans H de K. A Systematic Review of Estrogens for Recurrent Urinary Tract Infections: Third Report of the Hormones and Urogenital Therapy (HUT) Committee. *Int Urogynecology J*. 1 févr 2001;12(1):15-20.
65. Albert X, Huertas I, Pereiró II, Sanfélix J, Gosalbes V, Perrota C. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD001209.
66. Bauer HW, Rahlfs VW, Lauener PA, Blessmann GSS. Prevention of recurrent urinary tract infections with immuno-active E. coli fractions: a meta-analysis of five placebo-controlled double-blind studies. *Int J Antimicrob Agents*. juin 2002;19(6):451-6.
67. Magasi P, Pánovics J, Illés A, Nagy M. Uro-Vaxom and the management of recurrent urinary tract infection in adults: a randomized multicenter double-blind trial. *Eur Urol*. 1994;26(2):137-40.
68. Naber KG, Cho Y-H, Matsumoto T, Schaeffer AJ. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. févr 2009;33(2):111-9.
69. Foo LY, Lu Y, Howell AB, Vorsa N. The structure of cranberry proanthocyanidins which inhibit adherence of uropathogenic P-fimbriated Escherichia coli in vitro. *Phytochemistry*. mai 2000;54(2):173-81.
70. Foo LY, Lu Y, Howell AB, Vorsa N. A-Type proanthocyanidin trimers from cranberry that inhibit adherence of uropathogenic P-fimbriated Escherichia coli. *J Nat Prod*. sept 2000;63(9):1225-8.

71. Howell AB, Vorsa N, Der Marderosian A, Foo LY. Inhibition of the adherence of P-fimbriated *Escherichia coli* to uroepithelial-cell surfaces by proanthocyanidin extracts from cranberries. *N Engl J Med.* 8 oct 1998;339(15):1085-6.
72. Jepson RG, Mihaljevic L, Craig J. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2):CD001321.
73. Luís Â, Domingues F, Pereira L. Can Cranberries Contribute to Reduce the Incidence of Urinary Tract Infections? A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Clinical Trials. *J Urol.* sept 2017;198(3):614-21.
74. Juthani-Mehta M, Ness PHV, Bianco L, Rink A, Rubeck S, Ginter S, et al. Effect of Cranberry Capsules on Bacteriuria Plus Pyuria Among Older Women in Nursing Homes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 8 nov 2016;316(18):1879-87.
75. Chandra RK. Effect of vitamin and trace-element supplementation on immune responses and infection in elderly subjects. *Lancet Lond Engl.* 7 nov 1992;340(8828):1124-7.
76. Girodon F, Lombard M, Galan P, Brunet-Lecomte P, Monget AL, Arnaud J, et al. Effect of micronutrient supplementation on infection in institutionalized elderly subjects: a controlled trial. *Ann Nutr Metab.* 1997;41(2):98-107.
77. Bergman J, Schjøtt J, Blix HS. Prevention of urinary tract infections in nursing homes: lack of evidence-based prescription? *BMC Geriatr.* 1 nov 2011;11:69.
78. Lind J, Millar A. A treatise on the scurvy: in three parts, containing an inquiry into the nature, causes, and cure, of that disease [Internet]. London: printed for A. Millar ...; 1757 [cité 28 avr 2018]. xvi, [3], [1] en bl., 476 p. Disponible sur: <https://catalog.hathitrust.org/Record/009295546>
79. Drummond JC, Wilbraham A. The Englishman's Food. A History of Five Centuries of English Diet. *Englishmans Food Hist Five Centuries Engl Diet* [Internet]. 1957 [cité 28 avr 2018]; Disponible sur: <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/19592700670>
80. Données de consommations et habitudes alimentaires de l'étude INCA 2 - Data.gouv.fr [Internet]. [cité 30 avr 2018]. Disponible sur: [/fr/datasets/donnees-de-consommations-et-habitudes-alimentaires-de-letude-inca-2-3/](https://fr/datasets/donnees-de-consommations-et-habitudes-alimentaires-de-letude-inca-2-3/)
81. Ciqual Table de composition nutritionnelle des aliments [Internet]. [cité 26 avr 2018]. Disponible sur: [https://ciqual.anses.fr/#/constituants/55100/vitamine-c-\(mg-100g\)](https://ciqual.anses.fr/#/constituants/55100/vitamine-c-(mg-100g))
82. Hercberg S, Galan P, Preziosi P, Bertrais S, Mennen L, Malvy D, et al. The SU.VI.MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch Intern Med.* 22 nov 2004;164(21):2335-42.
83. Lykkesfeldt J, Christen S, Wallock LM, Chang HH, Jacob RA, Ames BN. Ascorbate is depleted by smoking and repleted by moderate supplementation: a study in male smokers and nonsmokers with matched dietary antioxidant intakes. *Am J Clin Nutr.* févr 2000;71(2):530-6.
84. Eiserich JP, van der Vliet A, Handelman GJ, Halliwell B, Cross CE. Dietary antioxidants and cigarette smoke-induced biomolecular damage: a complex interaction. *Am J Clin Nutr.* déc 1995;62(6 Suppl):1490S-1500S.

85. Fain O. Carences en vitamine C. /data/revues/02488663/v25i12/S0248866304001420/ [Internet]. 23 juill 2010 [cité 30 avr 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/260455>
86. Fain O, Pariés 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):419-25.
87. Khalil A, Gaudreau P, Cherki M, Wagner R, Tessier DM, Fulop T, et al. Antioxidant-rich food intakes and their association with blood total antioxidant status and vitamin C and E levels in community-dwelling seniors from the Quebec longitudinal study NuAge. *Exp Gerontol.* juin 2011;46(6):475-81.
88. Kallner AB, Hartmann D, Hornig DH. On the requirements of ascorbic acid in man: steady-state turnover and body pool in smokers. *Am J Clin Nutr.* juill 1981;34(7):1347-55.
89. Schectman G, Byrd JC, Gruchow HW. The influence of smoking on vitamin C status in adults. *Am J Public Health.* févr 1989;79(2):158-62.
90. Malmauret L, Leblanc J, Cuvelier I, Verger P. Dietary intakes and vitamin status of a sample of homeless people in Paris. *Eur J Clin Nutr.* avr 2002;56(4):313-20.
91. Vasseur E, Delaunay J, Meyniel D, Cocheton JJ. [Scurvy after a residue-free diet in Crohn disease]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 22 févr 1997;26(5):214.
92. Berger ML, Siegel DM, Lee EL. Scurvy as an initial manifestation of Whipple's disease. *Ann Intern Med.* juill 1984;101(1):58-9.
93. Zultak M, Mollet E, Rotty JM, Humbert P, Blanc D, Agache P, et al. [Scurvy disclosing celiac disease]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 11 oct 1986;15(34):1730.
94. Cunningham JJ, Ellis SL, McVeigh KL, Levine RE, Calles-Escandon J. Reduced mononuclear leukocyte ascorbic acid content in adults with insulin-dependent diabetes mellitus consuming adequate dietary vitamin C. *Metabolism.* févr 1991;40(2):146-9.
95. Nguyen-Khoa T, Kebede M, Lacour B, Massy ZA. Stress oxydant et insuffisance rénale chronique. *Médecine Thérapeutique Cardiol.* 1 juill 2003;1(3):156-63.
96. Samaras D, Samaras N, Lang P-O, Genton-Graf L, Pichard C. [The impact of medication on vitamins and trace elements]. *Rev Med Suisse.* 6 juin 2012;8(344):1229-30, 1232-4, 1236.
97. Lindblad M, Tveden-Nyborg P, Lykkesfeldt J. Regulation of Vitamin C Homeostasis during Deficiency. *Nutrients.* 25 juill 2013;5(8):2860-79.
98. Wannamethee SG, Lowe GDO, Rumley A, Bruckdorfer KR, Whincup PH. Associations of vitamin C status, fruit and vegetable intakes, and markers of inflammation and hemostasis. *Am J Clin Nutr.* mars 2006;83(3):567-574-727.
99. Levine M, Rumsey SC, Daruwala R, Park JB, Wang Y. Criteria and recommendations for vitamin C intake. *JAMA.* 21 avr 1999;281(15):1415-23.
100. Kuzmanova D, Jansen IDC, Schoenmaker T, Nazmi K, Teeuw WJ, Bizzarro S, et al. Vitamin C in plasma and leucocytes in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol.* 1 oct 2012;39(10):905-12.

101. Collège des Enseignants de Nutrition. Les Vitamines. [cité 30 avr 2018]; Disponible sur: [http://campus.cerimes.fr/nutrition/enseignement/nutrition\\_10/site/html/2.html](http://campus.cerimes.fr/nutrition/enseignement/nutrition_10/site/html/2.html)
102. Kallner A, Hartmann D, Hornig D. Steady-state turnover and body pool of ascorbic acid in man. *Am J Clin Nutr.* mars 1979;32(3):530-9.
103. Chen Q, Espey MG, Krishna MC, Mitchell JB, Corpe CP, Buettner GR, et al. Pharmacologic ascorbic acid concentrations selectively kill cancer cells: Action as a pro-drug to deliver hydrogen peroxide to tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 20 sept 2005;102(38):13604-9.
104. Doskey CM, Buranasudja V, Wagner BA, Wilkes JG, Du J, Cullen JJ, et al. Tumor cells have decreased ability to metabolize H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: Implications for pharmacological ascorbate in cancer therapy. *Redox Biol.* 28 oct 2016;10:274-84.
105. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 31 janv 2013;(1):CD000980.
106. Audera C, Patulny RV, Sander BH, Douglas RM. Mega-dose vitamin C in treatment of the common cold: a randomised controlled trial. *Med J Aust.* 1 oct 2001;175(7):359-62.
107. Hemilä H, Louhiala P. Vitamin C for preventing and treating pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev.* 8 août 2013;(8):CD005532.
108. Sorice A, Guerriero E, Capone F, Colonna G, Castello G, Costantini S. Ascorbic Acid: Its Role in Immune System and Chronic Inflammation Diseases. *Mini Rev Med Chem.* avr 2014;14(5):444-452 (9).
109. Chandra RK. Effect of vitamin and trace-element supplementation on immune responses and infection in elderly subjects. *Lancet Lond Engl.* 7 nov 1992;340(8828):1124-7.
110. Carlsson S, Wiklund NP, Engstrand L, Weitzberg E, Lundberg JO. Effects of pH, nitrite, and ascorbic acid on nonenzymatic nitric oxide generation and bacterial growth in urine. *Nitric Oxide Biol Chem.* déc 2001;5(6):580-6.
111. Ochoa-Brust GJ, Fernández AR, Villanueva-Ruiz GJ, Velasco R, Trujillo-Hernández B, Vásquez C. Daily intake of 100 mg ascorbic acid as urinary tract infection prophylactic agent during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86(7):783-7.
112. Montorsi F, Gandaglia G, Salonia A, Briganti A, Mirone V. Effectiveness of a Combination of Cranberries, *Lactobacillus rhamnosus*, and Vitamin C for the Management of Recurrent Urinary Tract Infections in Women: Results of a Pilot Study. *Eur Urol.* 2016;70(6):912-5.
113. Latour K, Catry B, Broex E, Vankerckhoven V, Muller A, Stroobants R, et al. Indications for antimicrobial prescribing in European nursing homes: results from a point prevalence survey. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* sept 2012;21(9):937-44.
114. Rothan-Tondeur M, Piette F, Lejeune B, de Wazieres B, Gavazzi G. Infections in nursing homes: is it time to revise the McGeer criteria? *J Am Geriatr Soc.* janv 2010;58(1):199-201.
115. Chami K, Gavazzi G, de Wazières B, Lejeune B, Carrat F, Piette F, et al. Guidelines for infection control in nursing homes: a Delphi consensus web-based survey. *J Hosp Infect.* sept 2011;79(1):75-89.

116. Delcher A, Hily S, Boureau AS, Chapelet G, Berrut G, de Decker L. Multimorbidities and Overprescription of Proton Pump Inhibitors in Older Patients. PLoS ONE [Internet]. 4 nov 2015 [cité 20 mai 2018];10(11). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4633104/>
117. NAWABZAD R, FRIOCOURT P. Prescription inappropriée en gériatrie, faisabilité et utilité d'une démarche d'optimisation structurée. Rev Gériatrie. juin 2015;40(6):335-42.
118. Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. BMJ. 5 janv 2008;336(7634):2-3.
119. Lévesque H. [Antiplatelet agents and digestive endoscopic procedures]. Rev Med Interne. sept 2007;28(9):581-3.
120. Czernichow P, Merle V. [Epidemiology of digestive complications associated with use of low-dose aspirin]. Gastroenterol Clin Biol. avr 2004;28 Spec No 3:C37-44.
121. Collège des Enseignants de Cardiologie et Maladies Vasculaires. Athérome, épidémiologie et physiopathologie, le malade polyathéromateux. 12 janv 2012 [cité 15 févr 2018]; Disponible sur: [http://campus.cerimes.fr/cardiologie-et-maladies-vasculaires/enseignement/cardio\\_128/site/html/1.html](http://campus.cerimes.fr/cardiologie-et-maladies-vasculaires/enseignement/cardio_128/site/html/1.html)
122. Ricci P, Blotière PO. Diabète traité: quelle évolution entre 2000 et 2009 en France ? Bulletin épidémiologique hebdomadaire. n 42-43. 9 nov 2010;
123. Kusnik-Joinville O, Weill A, Salanave B, Ricordeau P, Allemand H. Prevalence and treatment of diabetes in France: trends between 2000 and 2005. Diabetes Metab. juin 2008;34(3):266-72.
124. Woolf SH. Practice guidelines: a new reality in medicine. III. Impact on patient care. Arch Intern Med. 13 déc 1993;153(23):2646-55.
125. Fougère B, Gaillat J, François P, Cambau E, Corroyer B, Wazières B de, et al. Adequacy to the recommendations in urinary tract infections: a multicenter transversal survey in hospitalized patients aged over 75years. Gériatrie Psychol Neuropsychiatr Viellissement. mars 2012;(1):9-15.
126. Scientific Committee on Food. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals [Internet]. European Food Safety Authority; 2006. Disponible sur: <http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/assets/ndatolerableuil.pdf>
127. Hemilä H. Vitamin C and Infections. Nutrients. 29 mars 2017;9(4).
128. Oishi J, Doi H, Kawakami N. Nutrition and depressive symptoms in community-dwelling elderly persons in Japan. Acta Med Okayama. févr 2009;63(1):9-17.
129. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. mars 2001;56(3):M146-156.
130. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987;40(5):373-83.

## 8 SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis 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 les 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.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu 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 déshonoré et méprisé si j'y manque.