



**HAL**  
open science

# Évaluation d'un protocole d'administration de Vitamine C chez les patients en choc septique en réanimation : étude avant-après

Caroline Dragone

► **To cite this version:**

Caroline Dragone. Évaluation d'un protocole d'administration de Vitamine C chez les patients en choc septique en réanimation : étude avant-après. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03194056

**HAL Id: dumas-03194056**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03194056>**

Submitted on 9 Apr 2021

**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.



Faculté des sciences  
médicales et paramédicales  
Aix-Marseille Université

**Evaluation d'un protocole d'administration de Vitamine C chez les patients  
en choc septique en réanimation : étude avant - après**

# **T H E S E     A R T I C L E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES  
DE MARSEILLE**

**Le 8 Avril 2021**

**Par Madame Caroline DRAGONE**

**Née le 8 août 1991 à Draguignan (83)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. d' ANESTHÉSIE-RÉANIMATION**

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur LEONE Marc**

**Président**

**Monsieur le Professeur PAPA ZIAN Laurent**

**Assesseur**

**Monsieur le Professeur BRUDER Nicolas**

**Assesseur**

**Monsieur le Professeur LAGIER Jean-Christophe**

**Assesseur**

## FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

<b>Doyen</b>	:	<b>Pr. Georges LEONETTI</b>
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI
<b>Asseseurs :</b>		
➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

### **Chargés de mission :**

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

## ÉCOLE DE MEDECINE

<b>Directeur</b>	:	<b>Pr. Jean-Michel VITON</b>
------------------	---	------------------------------

### **Chargés de mission**

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

## ÉCOLE DE MEDECINE DENTAIRE

**Directeur** : **Pr. Bruno FOTI**

## ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

**Directrice** : **Madame Carole ZAKARIAN**

**Chargés de mission**

- 1<sup>er</sup> cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Cécile NINA

## ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

**Directeur** : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

**Chargés de mission**

- Masso-kinésithérapie 1<sup>er</sup> cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

## ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

**Directeur** : **Monsieur Sébastien COLSON**

**Chargés de mission**

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DEVRED Philippe
	ALDIGHERI René		DJIANE Pierre
	ALESSANDRINI Pierre		DONNET Vincent
	ALLIEZ Bernard		DUCASSOU Jacques
	AQUARON Robert		DUFOUR Michel
	ARGEME Maxime		DUMON Henri
	ASSADOURIAN Robert		ENJALBERT Alain
	AUFFRAY Jean-Pierre		FAUGERE Gérard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		FAVRE Roger
	AZORIN Jean-Michel		FIECHI Marius
	BAILLE Yves		FARNARIER Georges
	BARDOT Jacques		FIGARELLA Jacques
	BARDOT André		FONTES Michel
	BERARD Pierre		FRANCES Yves
	BERGOIN Maurice		FRANCOIS Georges
	BERLAND Yvon		FUENTES Pierre
	BERNARD Dominique		GABRIEL Bernard
	BERNARD Jean-Louis		GALINIER Louis
	BERNARD Jean-Paul		GALLAIS Hervé
	BERNARD Pierre-Marie		GAMERRE Marc
	BERTRAND Edmond		GARCIN Michel
	BISSET Jean-Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BLANC Bernard		GAUTHIER André
	BLANC Jean-Louis		GERARD Raymond
	BOLLINI Gérard		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BONGRAND Pierre		GIUDICELLI Sébastien
	BONNEAU Henri		GOUDARD Alain
	BONNOIT Jean		GOUIN François
	BORY Michel		GRILLO Jean-Marie
	BOTTA Alain		GRIMAUD Jean-Charles
	BOTTA-FRIDLUND Danielle		GRISOLI François
	BOURGEADE Augustin		GROULIER Pierre
	BOUVENOT Gilles		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BOUYALA Jean-Marie		HASSOUN Jacques
	BREMOND Georges		HEIM Marc
	BRICOT René		HOUEL Jean
	BRUNET Christian		HUGUET Jean-François
	BUREAU Henri		JAQUET Philippe
	CAMBOULIVES Jean		JAMMES Yves
	CANNONI Maurice		JOUVE Paulette
	CARTOUZOU Guy		JUHAN Claude
	CAU Pierre		JUIN Pierre
	CHABOT Jean-Michel		KAPHAN Gérard
	CHAMLIAN Albert		KASBARIAN Michel
	CHARPIN Denis		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CHARREL Michel		LACHARD Jean

CHAUVEL Patrick  
CHOUX Maurice  
CIANFARANI François  
CLAVERIE Jean-Michel  
CLEMENT Robert  
COMBALBERT André  
CONTE-DEVOLX Bernard  
CORRIOL Jacques  
COULANGE Christian  
CURVALE Georges  
DALMAS Henri  
DE MICO Philippe  
DELPERO Jean-Robert  
DESSEIN Alain  
DELARQUE Alain  
DEVIN Robert

LAFFARGUE Pierre  
LAUGIER René  
LE TREUT Yves  
LEVY Samuel  
LOUCHET Edmond  
LOUIS René  
LUCIANI Jean-Marie  
MAGALON Guy  
MAGNAN Jacques  
MALLAN- MANCINI Josette  
MALMEJAC Claude  
MARANINCHI Dominique  
MARTIN Claude  
MATTEI Jean François  
MERCIER Claude  
METGE Paul

MM MICHOTÉY Georges  
MIRANDA François  
MONFORT Gérard  
MONGES André  
MONGIN Maurice  
MUNDLER Olivier  
NAZARIAN Serge  
NICOLI René  
NOIRCLERC Michel  
OLMER Michel  
OREHEK Jean  
PAPY Jean-Jacques  
PAULIN Raymond  
PELOUX Yves  
PENAUD Antony  
PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel  
POUGET Jean  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RICHAUD Christian  
RIDINGS Bernard  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert

VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETTES Bernard  
WEILLER Pierre-Jean

ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAMBUC Roland  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SARLES Jacques  
SARLES - PHILIP Nicole  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SEITZ Jean-François  
SERMENT Gérard  
SOULAYROL René  
STAHL André  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THIRION Xavier  
THOMASSIN Jean-Marc  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène

## EMERITAT

### 2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

### 2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

### 2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

### 2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

### 2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

### 2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

### 2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

### 2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016



## EMERITAT

### 2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTE Bernard	31/08/2019

### 2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

### 2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019
M. le Professeur	RIDINGS Bernard	31/08/2021

### 2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

### 2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021

# EMERITAT

M. le Professeur

NAZARIAN Serge

31/08/2021

## Honoris causa

<b>1967</b>	
MM. les Professeurs	DADI (Italie) CID DOS SANTOS (Portugal)
<b>1974</b>	
MM. les Professeurs	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne) T.A. LAMBO (Suisse)
<b>1975</b>	
MM. les Professeurs	O. SWENSON (U.S.A.) Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)
<b>1976</b>	
MM. les Professeurs	P. FRANCHIMONT (Belgique) Z.J. BOWERS (U.S.A.)
<b>1977</b>	
MM. les Professeurs	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.) C.GIBBS (U.S.A.) J. DACIE (Grande-Bretagne)
<b>1978</b>	
M. le Président	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)
<b>1980</b>	
MM. les Professeurs	A. MARGULIS (U.S.A.) R.D. ADAMS (U.S.A.)
<b>1981</b>	
MM. les Professeurs	H. RAPPAPORT (U.S.A.) M. SCHOU (Danemark) M. AMENT (U.S.A.) Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne) S. REFSUM (Norvège)
<b>1982</b>	
M. le Professeur	W.H. HENDREN (U.S.A.)
<b>1985</b>	
MM. les Professeurs	S. MASSRY (U.S.A.) KLINSMANN (R.D.A.)
<b>1986</b>	
MM. les Professeurs	E. MIHICH (U.S.A.) T. MUNSAT (U.S.A.) LIANA BOLIS (Suisse) L.P. ROWLAND (U.S.A.)

<b>1987</b>	
M. le Professeur	P.J. DYCK (U.S.A.)
<b>1988</b>	
MM. les Professeurs	R. BERGUER (U.S.A.) W.K. ENGEL (U.S.A.) V. ASKANAS (U.S.A.) J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.) A. DAVIGNON (Canada) A. BETTARELLO (Brésil)
<b>1989</b>	
M. le Professeur	P. MUSTACCHI (U.S.A.)
<b>1990</b>	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
<b>1991</b>	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
<b>1992</b>	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
<b>1994</b>	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
<b>1995</b>	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
<b>1997</b>	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
<b>1998</b>	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
<b>1999</b>	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)

D. COLLEN (Belgique)  
S. DIMAURO (U. S. A.)

**2000**

MM. les Professeurs

D. SPIEGEL (U. S. A.)  
C. R. CONTI (U.S.A.)

**2001**

MM. les Professeurs

P-B. BENNET (U. S. A.)  
G. HUGUES (Grande Bretagne)  
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

**2002**

MM. les Professeurs

M. ABEDI (Canada)  
K. DAI (Chine)

**2003**

M. le Professeur  
Sir

T. MARRIE (Canada)  
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

**2004**

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

**2005**

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

**2006**

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

**2007**

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric
ALIMI Yves	COSTELLO Régis
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine
AMBROSI Pierre	COWEN Didier
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas
ASTOUL Philippe	DA FONSECA David
ATTARIAN Shahram	DAHAN-ALCARAZ Laetitia
AUDOUIN Bertrand	DANIEL Laurent
AUQUIER Pascal	DARMON Patrice
AVIERINOS Jean-François	DAVID Thierry
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel
BARLOGIS Vincent	DENIS Danièle
BARTHET Marc	DISDIER Patrick
BARTOLI Christophe	DODDOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel	DRANCOURT Michel
BARTOLI Michel	DUBUS Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DUFFAUD Florence
BASTIDE Cyrille	DUFOUR Henry
BENSOUSSAN Laurent	DURAND Jean-Marc
BERBIS Philippe	DUSSOL Bertrand
BERBIS Julie	EBBO Mikael
BERDAH Stéphane	EUSEBIO Alexandre
BEROUD Christophe	FABRE Alexandre
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas
BLAISE Didier	FELICIAN Olivier
BLIN Olivier	FENOLLAR Florence
BLONDEL Benjamin	FIGARELLA/BRANGER Dominique
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric
BOUFI Mourad	FUENTES Stéphane
BOYER Laurent	GABERT Jean
BREGEON Fabienne	GABORIT Bénédicte
BRETELLE Florence	GAINNIER Marc
BROUQUI Philippe	GARCIA Stéphane
BRUDER Nicolas	GARIBOLDI Vlad
BRUE Thierry	GAUDART Jean
BRUNET Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline
BURTEY Stéphane	GENTILE Stéphanie
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GERBEAUX Patrick
CASANOVA Dominique	GEROLAMI/SANTANDREA René
CASTINETTI Frédéric	GILBERT/ALESSI Marie-Christine
CECCALDI Mathieu	GIORGI Roch
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANEL/REY Brigitte
CHARREL Rémi	GRANVAL Philippe
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques
CHINOT Olivier	GUEDJ Eric

# PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues
<i>PANUEL Michel Surnombre</i>	ROCH Antoine
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard
PAROLA Philippe	ROLL Patrice
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique
PELLISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien
PETIT Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle
PHAM Thao	SCAVARDA Didier
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCHLEINITZ Nicolas
PIQUET Philippe	SEBAG Frédéric
PIRRO Nicolas	SIELEZNEFF Igor
POINSO François	SIMON Nicolas
RACCAH Denis	STEIN Andréas
RANQUE Stéphane	TAIEB David
<i>RAOULT Didier Surnombre</i>	THOMAS Pascal
REGIS Jean	THUNY Franck
REYNAUD/GAUBERT Martine	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
REYNAUD Rachel	TRIGLIA Jean-Michel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	TROPIANO Patrick
RICHERI Raphaëlle	TSIMARATOS Michel

## PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal  
AGHABABIAN Valérie  
BELIN Pascal  
CHABANNON Christian  
CHABRIERE Eric  
FERON François  
LE COZ Pierre  
LEVASSEUR Anthony  
RANJEVA Jean-Philippe  
SOBOL Hagay

## PROFESSEUR CERTIFIE

*BRANDENBURGER Chantal retraite mars 2021*  
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

## PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI

REVIS Joana

## PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GEN

GENTILE Gaëtan

## PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

GUIDA Pierre

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

GUIEU Régis  
GUIS Sandrine  
GUYE Maxime  
GUYOT Laurent  
*GUYS Jean-Michel Surnombre*  
HABIB Gilbert  
HARDWIGSEN Jean  
HARLE Jean-Robert  
HOUVENAEGHEL Gilles  
JACQUIER Alexis  
JOURDE-CHICHE Noémie  
JOUVE Jean-Luc  
KAPLANSKI Gilles  
KARSENTY Gilles  
*KERBAUL François détachement*  
KRAHN Martin  
LAFFORGUE Pierre  
LAGIER Jean-Christophe  
LAMBAUDIE Eric  
LANCON Christophe  
LA SCOLA Bernard  
LAUNAY Franck  
LAVIEILLE Jean-Pierre  
LE CORROLLER Thomas  
LECHEVALLIER Eric  
LEGRE Régis  
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale  
LEONE Marc  
LEONETTI Georges  
LEPIDI Hubert  
LEVY Nicolas  
MACE Loïc  
MAGNAN Pierre-Edouard  
MANCINI Julien  
MEGE Jean-Louis  
MERROT Thierry  
METZLER/GUILLEMAIN Catherine  
MEYER/DUTOUR Anne  
MICCALEF/ROLL Joëlle  
MICHEL Fabrice  
MICHEL Gérard  
MICHEL Justin  
MICHELET Pierre  
MILH Mathieu  
MILLION Matthieu  
MOAL Valérie  
MORANGE Pierre-Emmanuel  
MOULIN Guy  
MOUTARDIER Vincent  
NAUDIN Jean  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier  
NICOLLAS Richard  
NGUYEN Karine  
OLIVE Daniel  
OLLIVIER Matthieu  
OUAFIK L'Houcine  
OVAERT-REGGIO Caroline  
PADOVANI Laetitia



## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

TURRINI Olivier

VALERO René

VAROQUAUX Arthur Damien

VELLY Lionel

VEY Norbert

VIDAL Vincent

VIENS Patrice

VILLANI Patrick

VITON Jean-Michel

VITTON Véronique

*VIEHWEGER Heide Elke détachement*

VIVIER Eric

XERRI Luc

AHERFI Sarah	ELDIN Carole	PAULMYER/LACROIX Odile
ANGELAKIS Emmanouil ( <i>disponibilité</i> )	FAURE Alice	PESENTI Sébastien
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	FOLETTI Jean- Marc	RADULESCO Thomas
BEGE Thierry	FRANKEL Diane	RESSEGUIER Noémie
BELIARD Sophie	FROMNOT Julien	ROBERT Philippe
BENYAMINE Audrey	GASTALDI Marguerite	ROBERT Thomas
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Véronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédérique	SECQ Véronique ( <i>disponibilité</i> )
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUIVARCH Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthélémy
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VELY Frédéric
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	LAGARDE Stanislas	ZATTARA/CANNONI Hélène
DADOUN Frédéric ( <i>disponibilité</i> )	LAGIER Aude ( <i>disponibilité</i> )	
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DARIEL Anne	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA André	
DEVILLIER Raynier	MEGE Diane	
DUBOURG Grégory	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUCONSEIL Pauline	NINOVE Laetitia	
DUFOUR Jean-Charles	NOUGAIREDE Antoine	

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît	

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques  
 CALVET-MONTREDON Céline  
 FORTE Jenny  
 JANCZEWSKI Aurélie  
 NUSSLI Nicolas  
 ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle

THERY Didier

**MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS**

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LAZZAROTTO Sébastien

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

**ESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS  
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

**ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)  
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)  
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)  
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)  
DANIEL Laurent (PU-PH)  
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)  
GARCIA Stéphane (PU-PH)  
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)  
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)  
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)  
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)  
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)  
SECQ Véronique (MCU-PH) *disponibilité*

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;  
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)  
BRUDER Nicolas (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)  
GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
POUGET Benoît (MCF)  
VERNA Emeline (MCF)

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501**

CHARREL Rémi (PU PH)  
DRANCOURT Michel (PU-PH)  
FENOLLAR Florence (PU-PH)  
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)

LA SCOLA Bernard (PU-PH)  
RAOULT Didier (PU-PH) *Surnombre*

AHERFI Sarah (MCU-PH)  
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*  
DUBOURG Grégory (MCU-PH)  
GOURIET Frédérique (MCU-PH)  
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)  
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)  
DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section )  
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401**

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)  
GABERT Jean (PU-PH)  
GUIEU Régis (PU-PH)  
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)  
FROMNOT Julien (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
ROMANET Pauline (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE) *retraite mars 2021*  
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)  
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)  
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)  
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT  
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)  
PERRIN Jeanne (PU-PH)

**BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**

GUEDJ Eric (PU-PH)

**CARDIOLOGIE 5102**

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)  
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)  
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)  
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale  
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)  
GIORGI Roch (PU-PH)  
MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)  
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)  
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)  
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

**CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
FLECHER Xavier (PU-PH)  
OLLIVIER Matthieu (PU-PH)  
PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*  
ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
TROPANO Patrick (PU-PH)

**ROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702 CANCÉROLOGIE ; RADIOTHERAPIE**

BERTUCCI François (PU-PH)  
CHINOT Olivier (PU-PH)  
COWEN Didier (PU-PH)  
DUFFAUD Florence (PU-PH)  
GONCALVES Anthony (PU-PH)  
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)  
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)  
PADOVANI Laetitia (PH-PH)  
SALAS Sébastien (PU-PH)  
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)  
TABOURET Emeline (MCU-PH)

BONELLO Laurent (PU-PH)  
BONNET Jean-Louis (PU-PH)  
CUISSSET Thomas (PU-PH)  
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)  
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)  
HABIB Gilbert (PU-PH)  
PAGANELLI Franck (PU-PH)  
THUNY Franck (PU-PH)

**CHIRURGIE VISCÉRALE ET DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
SEBAG Frédéric (PU-PH)  
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)  
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)  
BIRNBAUM David (MCU-PH)  
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)  
GUERIN Carole (MCU-PH)  
MEGE Diane (MCU-PH)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402 CHIRURGIE INFANTILE 5402**

*GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre*  
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
LAUNAY Franck (PU-PH)  
MERRROT Thierry (PU-PH)  
*VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) détachement*  
DARIEL Anne (MCU-PH)  
FAURE Alice (MCU-PH)  
PESENTI Sébastien (MCU-PH)

**FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503 CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
GUYOT Laurent (PU-PH)  
  
FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

COLLART Frédéric (PU-PH)  
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)  
 DODDOLI Christophe (PU-PH)  
 FOUILLOUX Virginie (PU-PH)  
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)  
 MACE Loïc (PU-PH)  
 THOMAS Pascal (PU-PH)  
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)  
 LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)  
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
 AMABILE Philippe (PU-PH)  
 BARTOLI Michel (PU-PH)  
 BOUFI Mourad (PU-PH)  
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
 PIQUET Philippe (PU-PH)  
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)  
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)  
 VITTON Véronique (PU-PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)  
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)  
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)  
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)  
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

**GENETIQUE 4704**

BEROUD Christophe (PU-PH)  
 KRAHN Martin (PU-PH)  
 LEVY Nicolas (PU-PH)  
 NGYUEN Karine (PU-PH)

**DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)  
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)  
 LUCAS Guillaume (MAST)  
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)  
 MELLINAS Marie (MAST)  
 ROMAN Christophe (MAST)  
 TRINQUET Laure (MAST)

TOGA Caroline (MCU-PH)  
 ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

AGOSTINI Aubert (PU-PH)  
*BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre*  
 BRETELLE Florence (PU-PH)  
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)  
 COURBIERE Blandine (PU-PH)  
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)  
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)  
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)  
 CUNY Thomas (MCU PH)

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
 BERBIS Julie (PU-PH)  
 BOYER Laurent (PU-PH)  
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)  
 COSTELLO Régis (PU-PH)  
 CHIARONI Jacques (PU-PH)  
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)  
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)  
 VEY Norbert (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)  
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)  
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)  
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

**IMMUNOLOGIE 4703**

**MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)  
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)  
 OLIVE Daniel (PU-PH)  
 VIVIER Eric (PU-PH)

BARTOLI Christophe (PU-PH)  
 LEONETTI Georges (PU-PH)  
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)  
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)  
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)  
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)  
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)  
 ROBERT Philippe (MCU-PH)  
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

**MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**

**MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)  
 MILLION Matthieu (PU-PH)  
 PAROLA Philippe (PU-PH)  
 STEIN Andréas (PU-PH)

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

**MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

ELDIN Carole (MCU-PH)

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

**MEDECINE D'URGENCE 4805**

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

*KERBAUL François (PU-PH) détachement*

MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU  
 VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
 DISDIER Patrick (PU-PH)  
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)  
 EBBO Mikael (PU-PH)  
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)  
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)  
 ROSSI Pascal (PU-PH)  
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

**MEDECINE GENERALE 5303**

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) retraite au 25/09/2012 (MOAL Valérie (PU-PH)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) DUFOUR Henry (PU-PH)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/11/2012) FUENTES Stéphane (PU-PH)

**NUTRITION 4404**

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

**ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

**OPHTALMOLOGIE 5502**

DAVID Thierry (PU-PH)

DENIS Danièle (PU-PH)

**OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (PAST) (Orthophonie) (7ème Section)

**NEPHROLOGIE 5203**

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

**NEUROCHIRURGIE 4902**

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

**NEUROLOGIE 4901**

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

**PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904**

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -  
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

**PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502****PHILOSOPHIE 17**



RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

**PHYSIOLOGIE 4402**

**PEDIATRIE 5401**

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

*DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)*

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**

BAILLY Daniel (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

RICHERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

ASTOUL Philippe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

**CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16**

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

**RHUMATOLOGIE 5001**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

*PANUEL Michel (PU-PH) surnombre*

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

**HERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4801**

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

GAINNIER Marc (PU-PH)  
GERBEAUX Patrick (PU-PH)  
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)  
ROCH Antoine (PU-PH)  
  
HRAIECH Sami (MCU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)  
KARSENTY Gilles (PU-PH)  
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)  
ROSSI Dominique (PU-PH)

# REMERCIEMENTS

Aux membres du Jury,

**Monsieur le Professeur Leone,**

Je vous remercie de l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de me confier ce travail mais aussi pour votre disponibilité et vos précieux conseils tout au long de la réalisation de cette thèse. J'ai eu grand plaisir à travailler au sein de votre équipe deux semestres durant et j'en retiens une rigueur et un dévouement aux patients qui sont pour moi des valeurs essentielles à la pratique de notre spécialité. J'espère que vous trouverez dans ce travail l'expression de ma sincère reconnaissance.

**Monsieur le Professeur Bruder,**

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail. Je garde un excellent souvenir de mon semestre de jeune interne passé dans votre service et des enseignements bienveillants que vous m'avez transmis lors des visites, staff ou encore en cours de diplôme universitaire. Recevez ici l'expression de mon profond respect.

**Monsieur le Professeur Papazian,**

Je vous exprime toute ma gratitude pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Vos connaissances en réanimation et votre parcours sont admirables et je suis honorée que vous jugiez mon travail. Soyez assuré de mon plus grand respect.

**Monsieur le Professeur Lagier,**

Vous me faites l'honneur d'apporter l'expertise transversale à ce travail. Je vous remercie sincèrement d'avoir si gentiment accepté de faire partie de mon jury et de l'intérêt que vous portez à mon travail. Veuillez recevoir le témoignage de ma respectueuse considération.

Je tiens également à remercier **Madame le Docteur Baumstarck**, pour son aide, sa bienveillance et sa disponibilité concernant l'élaboration des statistiques de ce travail.

## À ma Famille.

**Mes parents**, pour votre amour inconditionnel et votre soutien depuis le premier jour de ce périple pas toujours simple...

Vous avez guidé chacune de mes décisions, encouragé mes réussites, consolé mes échecs en veillant toujours à ne privilégier que mon bonheur. Vous avez aussi supporté mes humeurs, mon « petit » (tout petit) côté râleur chaque jour et j'admets que ce n'était pas toujours facile. Simplement merci d'avoir fait de moi ce que je suis aujourd'hui... On dit qu'on ne choisit pas ses parents, mais moi je n'en voudrais d'autres pour rien au monde.

**Ma sœur**, aucun mot ne sera assez fort pour dire à quel point tu es importante dans ma vie et à quel point je suis fier de toi... À nos souvenirs, nos bêtises ensemble, nos tirages de cheveux, notre complicité, nos voyages, nos conversations du soir sur le lit... je serai toujours là pour toi. À **Johan**, avec qui je te souhaite d'accomplir les projets les plus fous.

**Mes mémés**, pour votre amour, votre bienveillance, vos inquiétudes aussi... mais surtout à toutes les belles valeurs que vous m'avez inculquées depuis toujours...

Et à **mes pépés** partis beaucoup trop tôt, à qui je pense sans cesse mais qui veillent sur moi chaque jour je le sais.

**Mon parrain**, souvent inquiet mais tout autant protecteur, merci d'avoir toujours été aussi présent. **Elo**, à ton soutien depuis ce fameux premier jour où l'on s'est rencontré en train de fêter (dignement) mes résultats P1...

**Ma marraine**, pour ta bienveillance depuis toujours et pour nos longues conversations qui montrent que l'on se ressemble quand même beaucoup et **Tonton Loïc**, toujours présent et attentionné.

A mes cousins,

**Camille** d'abord, à nos souvenirs ensemble à Salernes avec pépé et mémé, à cette complicité que l'on aura toujours je le sais. À **Laurie**, avec qui tu as trouvé ton équilibre, à nos futurs brunchs parisiens.

**Robin**, qui prend toujours autant bien soin de ses sœurs, **Perrine et Candice**.

Mes **cousin(e)s, oncles et tantes** du Luc et de Salernes and Co.

**Nath et Greg**, vous suivez mes aventures depuis longtemps, merci d'être les amis si fidèles de mes parents et les personnes sur lesquelles nous pourrions toujours compter. À **Lisa et Lucas**.

**Mag**, pour ton grand cœur, ton affection et ton soutien...

À mes ami(e)s,

**Rosine et Andréa**, parce qu'on est indissociables, les Totally Spies évidemment... Nos rires, nos larmes, nos joies, nos peurs, nos stress... de notre D4 à notre premier semestre à Avignon ...jusqu'à notre coloc, nos restos filles et papotage, nos vacances ensemble et nos aménagements respectifs.. un peu plus éloignées maintenant mais jamais très loin quand même... vous avez été mon pilier, la base solide et indéfectible qui fait que j'en suis là aujourd'hui... Je suis tellement fière de vous, de nous et de notre amitié !

**Rosine**, à notre D4 sur le même bureau, nos posters plein les murs, nos pizzas chèvre miel du vendredi soir devant les Marseillais (c'était secret ça ?), notre soirée beaucoup trop arrosée sur le port de Calvi, nos petits dej Mcdo en repos de garde, notre passion fromage commune clairement assumée, nos sessions de sport toujours sérieuses pour compenser ça, mais surtout à notre complicité inestimable depuis le premier jour... À **Mika**, je mesure la chance que j'ai de côtoyer le dieu de la radiologie interventionnelle ;) Je te souhaite tout plein de bonheur et de projets (je sais à quel point tu adores ce mot !) avec Rosine.

**Andréa**, à nos potins journée le soir en coloc, nos calages sur le canap en mode mamies-plaid, nos parties de contrée (presque) toujours victorieuses, tes quiches courgette chèvre miel, les best of the best, nos longues conversations où tu sais toujours trouver les mots justes, parce que tu es l'amie attentionnée, entière et droite que l'on voudrait tous avoir à ses côtés... À **Lucas**, mon copain à la force tranquille (même si tu te fais crier dessus des fois) merci d'être toujours celui sur qui on peut compter.

**Juliette**, à tout ce que l'on a partagé depuis le lycée, notre P1 culinairement et émotionnellement chargée, notre coloc et nos planning toujours plus développés, nos soirées médecine, nos voyages aux 4 coins du monde avec des sessions aériennes pas toujours rassurantes, nos journées plage par centaine, nos soirées potins et confiance...Merci de ton soutien sans faille, à chaque étape et depuis toutes ces années. À **Greg**, et à nos futures nouvelles sessions chez Ginette.

**Jiji**, mon confident, à ces longues conversations au bord de la piscine le soir ou à table au resto, à cette complicité qui ne se perd pas... Presque 20 ans que l'on se supporte ! Je te souhaite les plus grands bonheurs avec **Marion**.

**Jé** et **Laura**, pour cette amitié qui perdure peu importe le temps et la distance, à ma **Lola** d'amour et pour cette belle preuve d'amitié que vous me faites en me demandant d'être la marraine de **Maïla**.

**Dadoo** et **Auriane**, pour tous les moments partagés depuis le lycée, vous êtes ces amis sur qui je peux toujours compter. A tous nos souvenirs, voyages, soirées et à tous ceux à venir...  
À **Naïs**, vrai petit rayon de soleil qui fait le bonheur de sa tata.

**Claire**, à nos soirées, nos sessions spas, nos voyages d'aventurières (ou pas...) pleins de zénitude et d'éléphanteaux. Merci pour cette positive attitude de tous les instants et ton grand cœur.

**Audrey**, depuis le collège jusqu'aux bancs de la fac, merci pour tous ces moments et ces longues discussions. Je te souhaite le meilleur avec **Julien**.

**Lola** et **Nana**, pour ces petites soirées pendant mes stages à Toulon et surtout pour votre bienveillance.

À la Villa Girardon, **Joëlle**, ma maman de Paris, pour ton soutien et ta joie de vivre communicative. **Fabien**, pour ton accueil dès le premier jour, tes cadeaux suspendus à ma porte et nos footing matinaux et **Nico**, pour tes sessions micro Mylène Farmer et ta sublime tarte aux noix.

**Bryan**, toujours dans mes pensées...

À mes amis de la fac,

**Bruno**, à nos cours ensemble, nos stages d'externes, nos révisions dans le parc Borrelly et nos soirées raclette.

**Sandra**, à cette folie qui te rend unique, à tous ces matins où tu venais mettre du soleil dans nos révisions de D4.

**Steph et Robin**, pour cette P1 mémorable, la coloc à 4, le poulet avec les doigts, le récitage des textes à 1 h du mat et les repas bien trop nombreux chez Freddy..

**Thibaud et Laurine**, mes fillots, à cette Saint Valentin à 3, je suis fière du chemin que vous avez parcouru, et Thibaud je t'attends toujours avec moi au bloc ou en réa.

À mes co internes,

La Dream Team,

**Pierre**, bien plus qu'un co interne, mon binôme de l'internat, mon Babou. À nos conversations philosophiques, nos soirées pyjamas, nos sessions de râleurs à toute épreuve, notre complicité au boulot (pas besoin de parler on se comprend !) et dans la vie surtout. Merci de m'avoir supportée pendant 4 semestres (sacré record !)... Mon internat n'aurait pas été le même sans toi (heureusement que tu as réussi à assumer de me recopier et à changer de spécialité !) Garde ces belles valeurs (tu sais desquelles je parle) qui font la personne, l'ami et le médecin exemplaire que tu es aujourd'hui.

**Manon**, à nos semestres ensemble, nos déchocs sportifs, nos pauses « on fait le thé ? », nos sessions « émission pourrie » sur le lit de la chambre de garde d'Aix, nos séances d'aquabike tellement féminines.. et à ce bureau que l'on s'est promis de partager un jour !

**Alix**, ma toute première co-interne à Avignon.

La Team Bruder, **Camille** et nos conversations post soirées, **Clem, Mathilde, Popo, Pierre-Henri, Aldrick, Etienne, Fred, Jean Loup, Lolo**, à cette semaine mémorable à l'USC.

Mes co-internes de Sainte Musse, **Delphine**, pour notre complicité, nos conversations existentielles, nos pauses goûters dans ton bureau à l'URCV, notre « voyage dans le voyage » à Amsterdam, tu mérites le meilleur ! **Jean-Loup**, le plus cool de mes co-internes, pour avoir supporté tes deux surexcitées d'acolytes pendant 6 mois.

La team de Ste Anne pour votre accueil et les 6 mois passés au pays des militaires, **Mickael, Miléna, Léa, Chinois, Johan, Quentin, JB.**

La team pédiatrie, **Gazou, Sophie, Henri, Christophe, Camille, Jérémy, Chloé, Sonia, Laetitia, Bertille, Eve, Quentin.**

La team Aix, **Pierre, Manon, Ana** pour tes anecdotes shopping make up et pour nos conversations 100 % girly, **Renaud**, aussi dingue qu'attachant.

La team URCV, le 100, **Eva, Alice, Sophie, Georgy, Jauffrey** et nos concours VVP, **Julien, Chloé, Aline.**

La team nord, **Alex L.** et ses fameuses gardes calmes, **Valentine**, la plus marseillaise des lilloises, **Georgy, Antoine, Matthieu**, le délégué du personnel, **Neyla, Camille N**, pardon pour toutes ces échos gastriques oubliées, **Camille P, Julie, Margaux, Alex, François, Geoffrey, Arnaud, Alizé, Tess, Thomas, Victor** et notre pote *le Covid*.

Mes co internes des Maussins, **Emma, Katia** et **Clara**, pour tous ces cafés que l'on n'arrive jamais à prendre ensemble, et pour ces apéros bars qu'on ne connaîtra probablement jamais (Thanks le Covid à Paris) ! Je suis contente de partager mon dernier semestre avec vous !

À tous mes autres co internes de promo et autres, pour nos sessions montpelliéraines et niçoises pas toujours studieuses, à ces mojitos beaucoup trop chargés.

Aux plus vieux internes pour vos conseils à mes débuts, **Pierre S, Thibaud** (et cette première fastidieuse pose d'artère et de voie centrale), **Guillaume, Timothée** et **Raph**, à cet été de D4 à la RPPF.

À la Team Unikorn, **Lucie, Momo, Ana, Jauffrey, Giovanni, Christophe, Pierre** et **Manon.**



À tous les médecins qui ont marqué mon cursus.

À l'équipe de réanimation d'Avignon, pour ce premier stage, l'entrée en matière.. A **Seb, Florent , Anne-Lyse, Pierre, Louise** pour votre bienveillance et votre patience.

À l'équipe du bloc de l'Hôpital Nord, pour ces 2 stages à vos côtés. **Gonzo**, premier jour d'anesthésie et première intubation, **Jimmy, Vincent, Emma, Kamil, Olivier, Ioanna** pour ce premier stage. A **Aude, Stéphanie, Calypso**, parce que c'est toi qui est à l'origine de ce travail, un immense merci pour ton aide plus que précieuse, tes conseils, tes relectures et ta disponibilité pour l'élaboration de cette thèse, **Romain**, « fais comme papa » pour nos déchocages (bien trop) nombreux au bloc, **Jules, Papinko, Adrien, Caroline, David, Marie, Sophie, Zoé**, pour ta gentillesse absolue et le plaisir que j'ai eu à travailler avec toi et ce depuis ce fameux stage où j'étais ton externe, **Bruno**, pour ton dévouement . A **Raph, Julie, Marie-Caroline, Sarah, Aurélia, Xavier** et **Armand** l'équipe de choc de la mater.

À l'équipe de la réanimation Polyvalente de la Timone, **Thibaut**, pour ton exigence, ta rigueur et tes conseils. Tu fais partie de ces médecins qui ont marqué mon cursus et m'ont poussée à me surpasser, merci pour tout. A **Salah, Xavier**, et les pauses soleil, **Sophie, Lionel, Mr Bruder, Mr Dumont , Aurélia, Laure** et **Camille** pour tout votre enseignement.

À l'équipe du bloc de Sainte Musse, pour les 6 mois passés à vos côtés. A **Audrey, Horia** et **Elena** pour mes débuts dans l'ALR. Aux **sages-femmes** de la mater pour ces 3 mois de péridurales à gogo.

À l'équipe du bloc de Ste Anne, **Céline** pour ta bienveillance dans des moments pas toujours faciles, **PEG, Julien, Maximilien, Henri-Louis, PJ, Sylvain, Mourad, Sophie**, aux médecins de la réa.

À l'équipe d'anesth réa pédiatrique, **Sophie** et **Stéphane**, pour votre passion communicative pour la réa cardiopédiatrique, **Clément, Johanna**, et les gardes de l'amour, **Noémie, Marie Ange, Fabrice, Fred, Valérie, Isabelle, Marco, Amélie, Matthieu**.

À l'équipe de l'URCV, **Delphine**, bien plus que ma sénior, **Gabrielle, Su, David, Paul, Florent, Judith, Nicolas, Raphaëlle, Simon, Romain, Françoise, Patrice, Benoît, David, Catherine, Salem** et **Maurice**, pour tout ce que vous m'avez transmis.

À l'équipe de la réanimation d'Aix, **Annabelle**, pour nos gardes par toujours simples et pour nos goûters thé chocolat, **Thibaut**, pour ces déchocages théâtraux comme tu les aimes tant, **Aurélien**, « chauuud », **Olivier**, pour tes cours d'infectio et tes vidéos de nos entrées entre internes, **Bruno**, les « 7 A et le B », **Philippe**, la force tranquille, **Florence** notre maman à tous, **Laurent**, jamais sans l'apéro-garde, **Luc** pour tes cours de physio respi que seul Renaud pouvait comprendre et **Jean-Luc**, pour ces relèves et ces visites plus qu'animées. Merci pour ce semestre exceptionnel, pour tout ce que vous nous avez appris.

À la Team des Maussins, merci d'avoir accueilli la provinciale à Paris, la Marseillaise au milieu des fans du PSG. A **Marine** pour nos journées très animées et à ton énergie communicative, **Benjamin**, pour ton inépuisable capacité à charrier du matin au soir, **Nico**, tellement de BAX partagés ensemble, **Khaled**, à nos « apéros hepcidine », nos conversations sur la vie et les voyages, **Tarik**, pour ta force tranquille, **Clément** et les anecdotes voyages et **Emilie** pour ta gentillesse. A **Etienne** et **Esther**, team IADES de choc, les IDE du réveil, ma **Nini gestapo**, **Matthieu**, **Laëtitia**, **Gwen**, **Imen**, **Emilie**, les brancardiers (merci **Marcos** pour tes attentions quotidiennes !) les panseurs, chirurgiens et aides op. Je n'aurais pas pu rêver meilleur dernier stage.

À l'équipe de Vert Coteau, pour ces premières fois « comme une grande », **Jean** et **Bernard** pour la richesse de leurs connaissances et leur disponibilité, **Philippe**, **Olivier**, **Gaspard**, **Michel**, **Stella** pour ta bonne humeur et tes gâteaux, **Catherine** pour ta gentillesse.

Aux IADES, infirmiers de réa, IBODES, IDE,

À l'ensemble des **infirmiers** rencontrés au cours de mes différents stages même si vous êtes trop nombreux pour tous vous citer ! Au plaisir que j'ai eu à travailler avec vous et pour tout ce que vous m'avez appris au bloc ou en réa. Vous faites partie intégrante de notre cursus, de notre apprentissage, de nos progrès et de nos échecs. Merci pour votre patience, pour votre tolérance à nos débuts d'internat (et pas que !) et pour votre écoute. Vous m'avez montré à quel point notre spécialité n'a de sens que par le travail d'équipe, l'entraide et la confiance.

Aux exceptionnelles secrétaires de réanimation, **Gisèle Chastan** et **Hélène Ha Phuoc** pour leur bienveillance et leur disponibilité à chaque étape de notre internat.

- A tous ceux que je n'ai pas cité, je m'excuse d'avance et merci pour tout... -

**The last but not the least ...**

*A mon amour,*

*Pour ton soutien évidemment, tes paroles rassurantes, tes gestes protecteurs, ton regard bienveillant... pour notre complicité dans ces moments où l'on a besoin de rien d'autre que de nous deux... pour ces failles qui nous rendront encore plus forts... pour ces folles décisions, ces rêves toujours plus grands mais qui ne nous font pas peur... pour cette évidence entre nous qui nous fera, je le sais, gravir des montagnes - et je ne parle pas que du Kilimandjaro ;) - ... pour ces souvenirs que l'on a et pour ceux à venir...*

*Je nous souhaite toujours plus d'amour, d'aventure et de bonheur...*

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION</b>	<b>2</b>
<b>MATERIEL ET METHODES</b>	<b>4</b>
TYPE D'ETUDE	4
CRITERES INCLUSION	4
PROTOCOLE ET CHOIX DE DOSE	5
CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL	5
CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES	5
ANALYSE STATISTIQUE	6
CONSIDERATIONS ÉTHIQUES	6
<b>RESULTATS</b>	<b>6</b>
CARACTERISTIQUES DES PATIENTS	6
RESULTATS DU CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL	10
RESULTATS DES CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES	11
<b>ANALYSE ET DISCUSSION</b>	<b>14</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>16</b>
<b>ENGLISH VERSION</b>	<b>17</b>
<b>REFERENCES</b>	<b>30</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>33</b>
<b>ABREVIATIONS</b>	<b>37</b>

## Introduction

Le sepsis est une cause majeure de morbi-mortalité en France et dans le monde. Son incidence et la mortalité qui lui est associée ont tendance à diminuer au fil des années mais restent importantes. En 2017, on estime l'incidence du sepsis à 48,9 millions de personnes dans le monde et à 11 millions le nombre de décès soit près de 20% de la mortalité, toutes causes confondues.<sup>1,2</sup>

La vitamine C ou acide ascorbique est une vitamine hydrosoluble essentielle à l'organisme. Elle n'est pas synthétisée par l'Homme et dépend d'apports extrinsèques, amenés en majorité par l'alimentation. La concentration normale de vitamine C dans le sang est de 40 à 60  $\mu\text{mol/L}$ . Chez les patients en choc septique, l'augmentation de la consommation de vitamine C et la réduction de son recyclage conduisent à une hypovitaminose C abrupte ( $\leq 23 \mu\text{mol/L}$ ) voire à une carence ( $\leq 11 \mu\text{mol/L}$ ) mesurées respectivement chez 88% et 38% de ces sujets.<sup>3</sup> Ces concentrations faibles de vitamine C dans le plasma sont associées à des défaillances d'organes et à une morbi-mortalité.<sup>4</sup>

La Vitamine C intervient dans divers processus métaboliques et biosynthétiques dont certains sont impliqués dans le sepsis. En premier lieu, la vitamine C a un rôle essentiel d'antioxydant.<sup>5</sup> Le sepsis correspond à un état pro inflammatoire et de stress auquel l'organisme répond par la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS). Celles-ci induisent des lésions endothéliales et mitochondriales responsables, à terme, de défaillances multiples d'organes. La vitamine C joue son rôle d'antioxydant en éliminant directement les radicaux libres, en empêchant la production de ROS, en restaurant d'autres antioxydants tels que la vitamine E ou la tétrahydrobioptérine, et réduit de ce fait la perméabilité endothéliale et l'apoptose cellulaire.<sup>6,7</sup>

De plus, la Vitamine C joue un rôle dans les fonctions immunitaires par action sur les polynucléaires neutrophiles en augmentant leur chimiotactisme et leur capacité de phagocytose.<sup>8</sup>

Des travaux ont montré que la vitamine C potentialisait la synthèse des catécholamines telles que la noradrénaline, l'épinéphrine et la vasopressine en agissant comme cofacteur pour leurs enzymes biosynthétiques, la dopamine hydroxylase et la tyrosine kinase.<sup>9</sup> Ainsi, l'apport de Vitamine C chez les patients en sepsis, pourrait soutenir la synthèse endogène des catécholamines et en réduire les doses administrées de façon exogène.

Ces éléments ont amené à considérer la place de la vitamine C dans diverses pathologies de réanimation telles que les traumatisés sévères,<sup>10</sup> les grands brûlés<sup>11</sup> ou encore les patients bénéficiant d'une chirurgie cardiaque<sup>12</sup> sans qu'aucun effet secondaire notable n'ait été retrouvé.

Concernant les patients en sepsis, plusieurs travaux ont étudié son administration en intraveineux en réanimation avec des résultats discordants. Une étude pilote randomisée de phase I sur vingt-quatre patients suggérait une réduction significative du score SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) et des marqueurs inflammatoires tels que la protéine C réactive et la procalcitonine dans le groupe traité.<sup>13</sup> Un essai clinique de plus grande ampleur montrait lui des résultats non significatifs sur ces mêmes paramètres clinico-biologiques mais retrouvait une mortalité à 28 jours moindre chez les patients traités.<sup>14</sup> Dans une autre étude prospective, l'administration de 25 mg/kg de Vitamine C toutes les six heures pendant 72 heures permettait de réduire les doses moyennes et la durée d'administration de noradrénaline.<sup>15</sup>

Plusieurs travaux ont également étudié l'administration conjointe de Vitamine C, de thiamine et d'hydrocortisone. Si une étude rétrospective montrait des besoins en vasopresseurs moindres et une diminution plus rapide du score de SOFA dans le groupe traité,<sup>16</sup> plusieurs études randomisées multicentriques ne retrouvait aucune

différence en terme de mortalité, de modification du score SOFA ou de durée d'administration des catécholamines entre les deux groupes.<sup>17,18</sup>

Dans ce contexte, l'objectif de notre étude était de comparer le devenir des patients selon le score SOFA avant et après la mise en place d'un protocole d'administration de vitamine C chez les patients de réanimation en choc septique.

## Matériel et Méthodes

### *Type d'étude*

Il s'agissait d'une étude rétrospective de type avant-après, monocentrique, menée au sein du département d'anesthésie et de réanimation de l'Hôpital Nord à Marseille. Elle faisait suite à la mise en place d'un protocole de service en mars 2018 appelé « Sepsis VitaC ». (**Annexe 1**)

Les patients en choc septique admis dans le service durant les dix-huit mois suivant la mise en place de ce protocole, soit d'avril 2018 à septembre 2019, étaient inclus dans le groupe traité. Le groupe contrôle regroupait l'ensemble des patients en choc septique dans les dix-huit mois précédant l'instauration de ce protocole.

### *Critères inclusion*

Les dossiers des patients hospitalisés en réanimation durant les périodes d'inclusion et dont les séjours avaient été codés par R572: choc septique ; R651: SIRS d'origine infectieuse avec défaillance d'organes ; R579: choc sans précision (+ A40/A41: sepsis) ; R578: autre choc (+ A40/A41: sepsis) et R571: choc hypovolémique (+ A40/A41: sepsis) ont été étudiés.

Les patients inclus dans l'étude étaient les sujets majeurs en état de choc septique tel que défini par *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*.<sup>19</sup> Celui-ci était défini par la présence d'une lactatémie supérieure à 2 mmol/L avec nécessité d'un soutien aminergique par noradrénaline pour l'obtention d'une pression artérielle moyenne supérieure à 65 mmHg en l'absence d'hypovolémie et dans un contexte de sepsis.

Étaient exclus les patients mineurs, les femmes enceintes, les patients en limitation active des thérapeutiques à la prise en charge, les patients transférés dans un autre établissement durant leur séjour et ceux qui n'avaient pas reçu la Vitamine C dans le groupe traité.

### *Protocole et choix de dose*

Les patients du groupe traité étaient soumis au protocole « Sepsis VitaC ». Celui-ci consistait en l'administration de vitamine C par voie intraveineuse lente chez les patients en choc septique depuis moins de 48 heures en l'absence de contre-indications (hypersensibilité, antécédent de néphrolithiase, insuffisance rénale chronique hémodialysée, hémochromatose, déficit en G6PD).

Les posologies avaient été définies en lien avec des études préliminaires et n'avaient pas donné lieu à des événements indésirables<sup>13,20</sup> : 1 gramme quatre fois par jour chez les patients de moins de 70 kilogrammes, et 1,5 gramme quatre fois par jour chez les patients de plus de 70 kilogrammes pendant quatre jours.

### *Critère de jugement principal*

Le critère de jugement principal de l'étude était l'évolution du score de défaillances d'organes SOFA à J3 et J5.<sup>21</sup> (**Annexe 2**)

### *Critères de jugement secondaires*

Les critères de jugement secondaires de l'étude étaient la mortalité à vingt-huit jours, la durée du séjour en réanimation, le nombre de jours nécessitant un support aminergique par noradrénaline, la durée de ventilation mécanique, le recours à l'épuration extra rénale, le recours à des traitements inotropes positifs dans le cadre



d'une cardiopathie septique, ainsi que l'évolution des critères biologiques sanguins : lactatémie, saturation veineuse en oxygène (SvO<sub>2</sub>), numération plasmatique des globules blancs et dosage de la procalcitonine.

### *Analyse statistique*

Les données clinico-biologiques anonymisées des patients ont été enregistrées dans un tableur électronique. Des statistiques ont été utilisées pour décrire les données cliniques et sont présentées sous forme de moyennes  $\pm$  intervalle de confiance, médianes, intervalle interquartile, minimum et maximum ou pourcentage selon les cas. Une analyse  $\chi^2$  avec un test de Fisher exact et des tests non paramétriques de type test U de Mann Whitney ont été utilisés pour comparer les données entre les deux groupes. Une différence significative a été retenue pour un score  $p$  inférieur à 0,05.

### *Considérations Éthiques*

Les données des patients ont été recueillies et traitées en accord avec l'autorisation n° 2019-142 de la Commission de l'Informatique et des Libertés de l'APHM (**Annexe 3**). Un avis consultatif du Comité d'Éthique pour la recherche en Réanimation (CERAR) indiquait que l'étude ne soulevait pas de problème éthique et ne relevait pas du domaine d'application de la réglementation régissant les recherches impliquant la personne humaine (Avis n° 2019 – 183). (**Annexe 4**)

## **Résultats**

### *Caractéristiques des patients*

Cinquante patients ont été inclus dans le groupe traité par le protocole « Sepsis Vita C » et 52 dans le groupe contrôle. (**Figure 1**).

Les caractéristiques de base des patients étaient comparables entre les deux groupes. L'âge moyen était de 63 ( $\pm$  13) ans dans le groupe traité et de 66 ( $\pm$  15) ans dans le groupe contrôle ( $p = 0,225$ ). La majorité des patients des deux groupes présentait des comorbidités. On retrouvait cependant neuf patients sans antécédent notable dans le groupe traité et onze dans le groupe témoin.

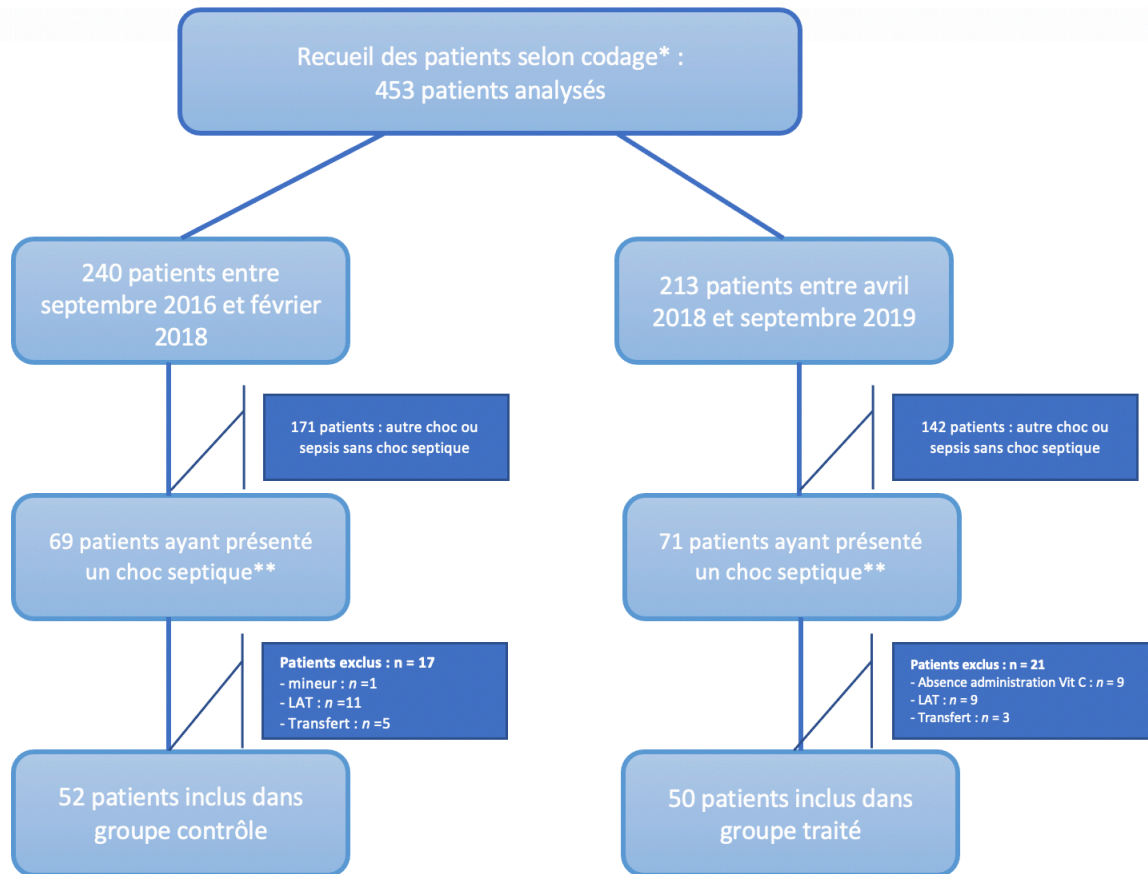
Il n'y avait pas de différence significative concernant la répartition des infections entre les deux groupes ( $p = 0,059$ ) avec des infections dont le point de départ était à prédominance pulmonaire ou bilio-digestif. Les germes les plus fréquemment retrouvés dans les deux groupes étaient les bacilles gram négatifs ( $n = 19$  dans le groupe traité et  $n = 24$  dans le groupe contrôle) avec *Escherichia Coli* retrouvé majoritairement ( $n = 11$  et  $n = 13$  respectivement). On retrouvait également en proportion importante le *Staphylococcus aureus* ( $n = 6$  dans le groupe traité et  $n = 4$  dans le groupe contrôle).

Le recours à l'hémisuccinate d'hydrocortisone était comparable dans les deux groupes avec 32 patients dans le groupe traité (61,5 %) et 34 patients dans le groupe témoin (69,4 %) ( $p = 0,531$ ).

Seul le score SOFA à J1 était statistiquement différent entre les deux groupes ( $p = 0,024$ ) avec un score plus élevé dans le groupe traité. Les composantes déterminant le score SOFA, elles, ne montraient pas de différence significative.

**(Tableau 1)**

**Figure 1. Flow Chart**



\* Recherche des patients selon codage R572 choc septique – R651 : SIRS d'origine infectieuse avec défaillance d'organes R579 : choc sans précision ( + A40/A41 : sepsis) – R578 : autre choc (+A40/A41 : sepsis) – R571 : choc hypovolémique (+A40/A41 : sepsis)

\*\* tel que défini par Sepsis 3 <sup>19</sup>

LAT : limitation active des thérapeutiques

**Tableau 1.** Caractéristiques des patients

<b>Sexe masculin n (%)</b>	28 (56)	36 (69)	0,219
<b>Sexe féminin n (%)</b>	22 (44)	16 (31)	0,219
<b>Comorbidités : n (%)</b>			
Diabète	17 (34)	12 (23)	0,274
Hypertension Artérielle	18 (36)	25 (48)	0,235
Insuffisance cardiaque	11 (22)	13 (25)	0,817
Cancer	12 (24)	13 (25)	1
Alcoolisme Chronique / Cirrhose	5 (10)	4 (7,7)	0,739
BPCO	18 (36)	10 (19,2)	0,076
AVC	5 (10)	5 (9,6)	1
Insuffisance Rénale Chronique	5 (10)	4 (7,7)	0,739
Obésité morbide IMC > 40	4 (8)	2 (3,8)	0,432
Immunodépression	12 (24,5)	11 (21,2)	0,813
<b>Origine Sepsis n (%)</b>			0,059
Pulmonaire	9 (18)	17 (32,7)	
Digestif - biliaire	23 (46)	14 (26,9)	
Urinaire	9 (18)	7 (13,5)	
Autres**	9 (18)	14 (26,9)	
<b>Ventilation mécanique J1 : n (%)</b>	34 (69,4)	32 (61,5)	0,531
<b>IGS2 med (IQR)</b>	59 (50 -70,3)	57 (45-68)	0,476
<b>Score SOFA J1 : moy (± sd )*</b>	10,2 (± 3,1)	8,9 (± 2,7)	0,024
PaO2/FiO2	210 (141-322,5)	201,5 (120-301)	0,364
Créatininémie J1	123 (73,8-205)	118 (81,7-176,3)	0,920
Numération plaquettaire J1	196 (112,8-342,3)	188 (139,8-281)	0,989
Glasgow j1	14 (9,8-15)	14 (14-15)	0,651
Bilirubinémie J1	18,5 (9-40,5)	12,5 (9,3-19)	0,083
<b>Paramètres biologiques : med (IQR)</b>			
Lactatémie J1	4,2 (2,8-5,8)	3,4 (2,8-4,5)	0,089
Globules Blancs J1	13,4 (8,6-27)	11 (4,7-18,6)	0,083
Procalcitonine J1	22 (3,7 - 85)	26 (3,9-58,8)	0,758
SvO2 J1	76 (69,6-80,1)	75,2 (67,9-82,8)	0,526

\* $p = 0,024$

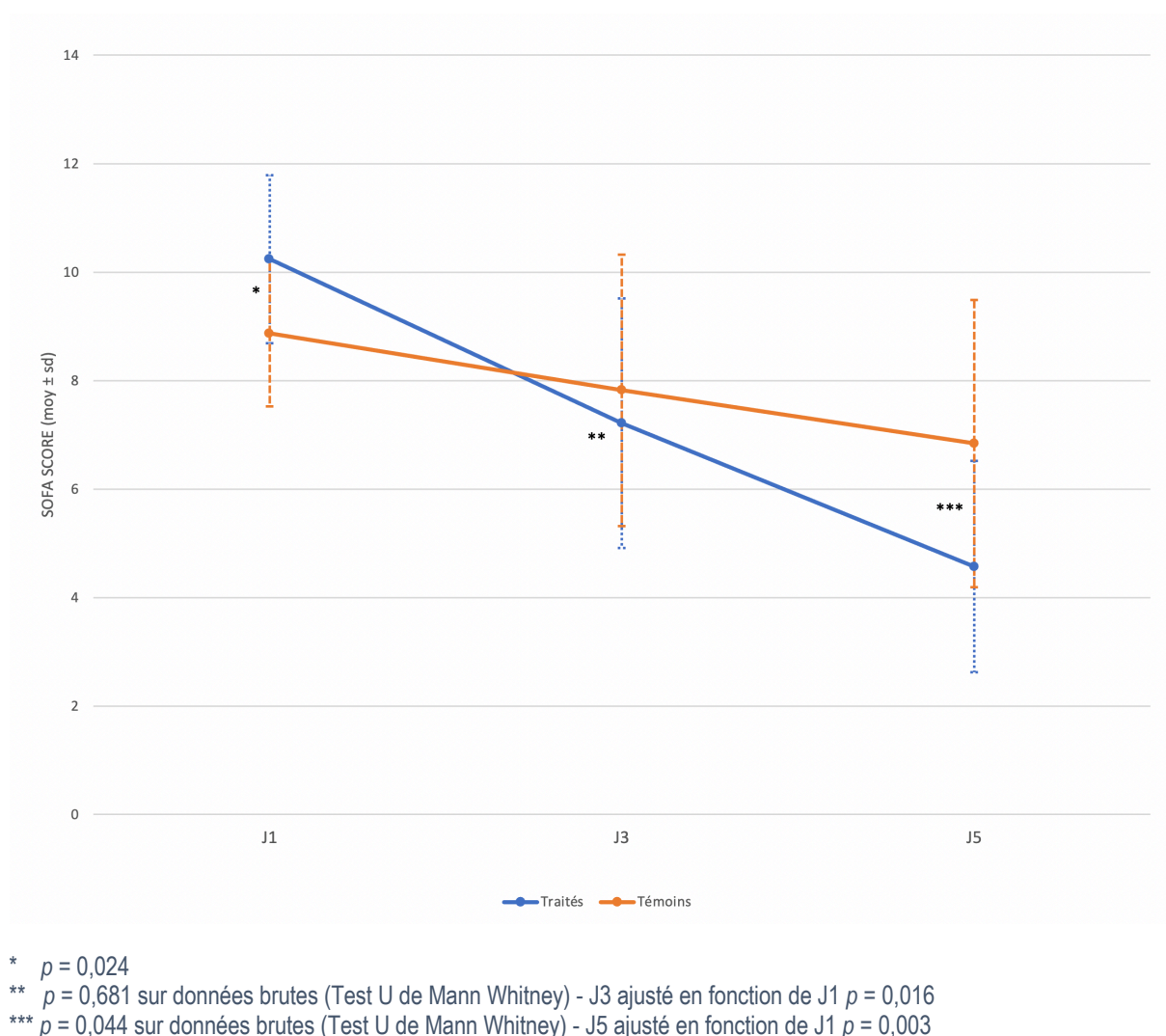
\*\* regroupe bactériémie primaire, infections liées aux cathéter, infections cutanées, gynécologiques et infections dont l'origine était non déterminée.

BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive, AVC : Accident Vasculaire cérébral : IMC : indice de masse corporelle.

## Résultats du Critère de Jugement principal

A la prise en charge, le score SOFA (SOFA J1) était significativement supérieur dans le groupe traité par rapport au groupe témoin. De ce fait, les analyses du score SOFA à J3 et J5 ont été ajustées sur le score de SOFA J1 dans chacun des groupes. Les résultats bruts sans ajustement ne montraient pas de différence à trois jours de prise en charge mais montraient une différence significative du score SOFA à J5 avec un score moyen à  $4,6 \pm 3,9$  dans le groupe traité et à  $6,8 \pm 5,3$  dans le groupe témoin ( $p = 0,044$ ). (**Figure 2**)

**Figure 2.** Score SOFA et son évolution dans les groupes traités et témoins entre J1 et J5



A trois jours de prise en charge, le score SOFA ajusté sur J1 dans le groupe traité était significativement plus bas par rapport à celui du témoin ( $p = 0,016$ ). Le delta SOFA J3-J1 était de  $-2,7 \pm 3$  dans le groupe traité comparé à  $-1 \pm 4,1$  dans le groupe témoin ( $p = 0,034$ ). Ces résultats se pérennisaient à J5 avec un SOFA ajusté sur J1 significativement moins important dans le groupe traité ( $p = 0,003$ ) et un delta SOFA J5-J1 de  $-4,9 \pm 2,7$  dans le groupe traité contre  $-2,2 \pm 4,3$  dans le groupe témoin ( $p = 0,04$ ). (**Tableau 2**)

**Tableau 2.** Analyse du Delta SOFA selon les groupes traités ou témoins entre J1 et J3, J3 et J5 et J1 et J5

Variable	Traités ( $n = 50$ )	Témoins ( $n = 52$ )	$p$
<b><math>\Delta</math> SOFA, moy (<math>\pm \sigma</math>)</b>			
$\Delta$ J3-J1	-2,7 (3)	-1 (4,1)	0,034
$\Delta$ J5-J1	-4,9 (2,7)	-2,2 (4,3)	0,04

### Résultats des Critères de Jugement secondaires

Le Tableau 3 montre les résultats des critères de jugement secondaires. La durée de séjour en réanimation, la durée de ventilation mécanique et la nécessité de recours à l'épuration extra rénale ne différaient pas entre les groupes. La mortalité à vingt-huit jours était également similaire entre les deux groupes.

Alors qu'il n'y avait pas de différence en terme de durée de soutien par noradrénaline entre les deux groupes ( $p = 0,223$ ), le groupe traité nécessitait significativement moins le recours aux inotropes positifs tels que la dobutamine ou l'isoprénaline que le groupe témoin ( $p = 0,024$ ). (**Tableau 3**)

La lactatémie était mesurée à la prise en charge puis à trois et cinq jours. Il n'y avait pas de différence significative à l'admission ( $p = 0,089$ ). A trois et cinq jours de prise en charge, on retrouvait une différence significative entre les groupes avec une lactatémie moins élevée dans le groupe traité par rapport au groupe témoin ( $p = 0,026$ )

et  $p = 0,014$  respectivement). L'analyse du Delta J3-J1 montrait également la présence d'une différence significative entre les deux groupes avec un delta moyen dans le groupe traité de  $- 2,9 \pm 3,8$  versus  $- 0,8 \pm 3,3$  dans le groupe témoin ( $p = 0,01$ ). Il en était de même pour le Delta J5-J1 avec un Delta moyen dans le groupe traité de  $- 3,8 \pm 4,2$  versus  $- 2,1 \pm 2,3$  dans le groupe témoin ( $p = 0,025$ ).

Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes concernant la SvO<sub>2</sub> mais les mesures n'avaient pas été réalisées chez un nombre important de patient à J3 et surtout à J5.

Concernant les globules blancs, on ne notait aucune différence entre les groupes à trois et cinq jours de prise en charge, ni sur l'analyse des delta.

La procalcitonine était plus élevée dans le groupe traité à la prise en charge avec une différence statistiquement significative à J3. Il existait seulement une différence significative concernant le delta J5-J3 avec un delta moyen plus important dans le groupe traité ( $- 27,4 \pm 33,1$ ) par rapport au groupe témoin. ( $- 16,3 \pm 36,7$ ) ( $p = 0,009$ ). On notait également pour ce paramètre un manque de données important à J3 et à J5. (**Figure 3**)

**Tableau 3.** Résultats des critères de Jugements secondaires

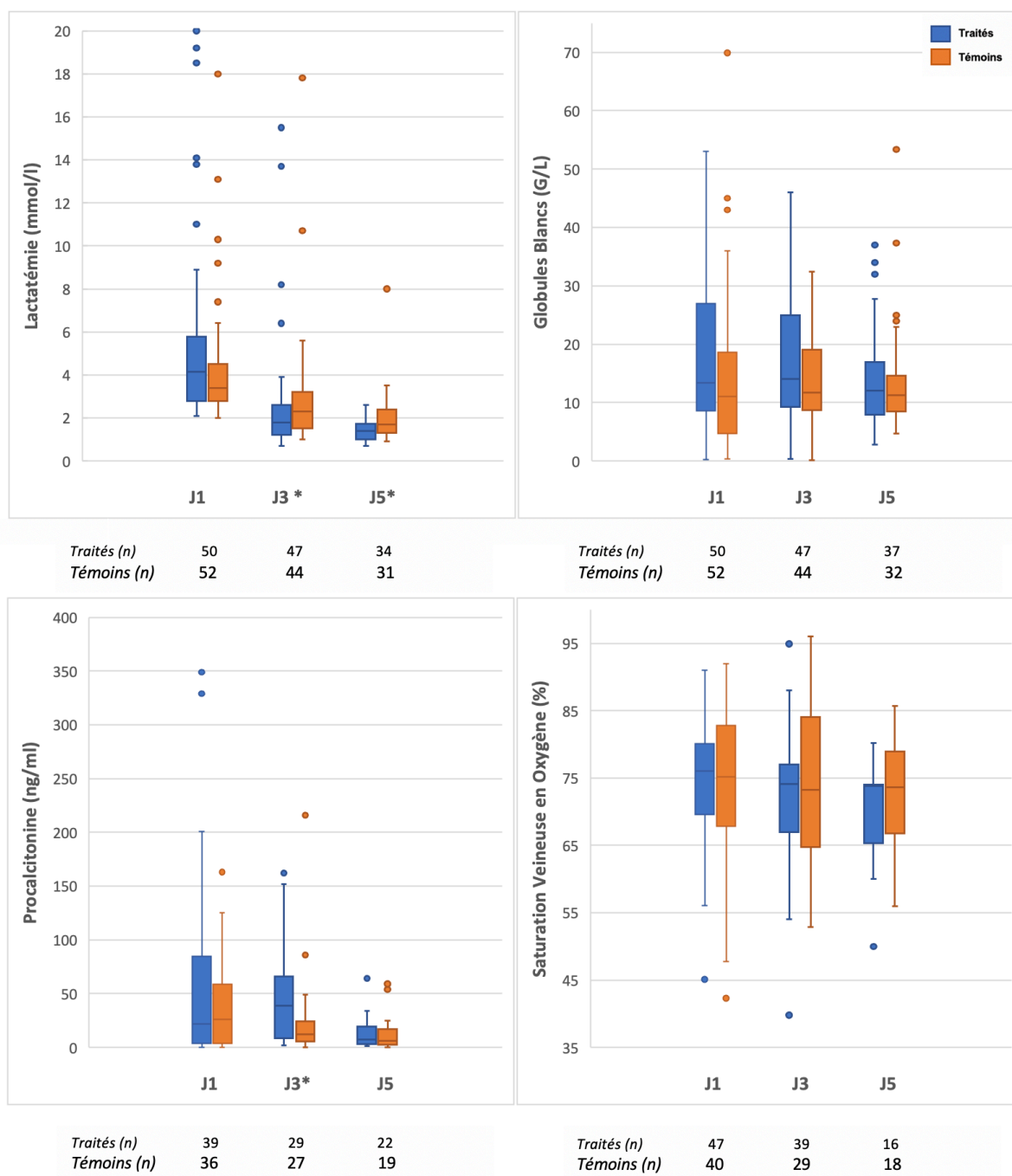
Critères de Jugements secondaires	Traités (n = 50)	Témoins (n = 52)	p
Durée de séjour en réanimation, med (IQR)	8 (3-15,3)	6,5 (3-15,8)	0,521
Nombre de jours sans Noradrénaline, med (IQR)*	25 (4,8-26)	23,5 (2,25-25,8)	0,223
Nombre de jours sans Ventilation mécanique, med (IQR)**	19,5 (3-27)	20 (1,25-27,8)	0,917
Recours à l'EER, n (%)	9 (18)	10 (19,2)	1
Nécessité d'inotropes positifs, n (%)	5 (10)	15 (28,8)	0,024
Mortalité à 28 jours, n (%)	19 (38)	19 (36,5)	1

\* Nombre de jours sans noradrénaline: 28 – nombre de jours de soutien par noradrénaline si vivant, ou nombre de jour vivant – nombre de jour de soutien par noradrénaline si décédé dans les 28 jours

\*\* Nombre de jours sans ventilation mécanique (VM): 28 – nombre de jours VM si vivant, ou nombre de jour vivant – nombre de jour de VM si décédé dans les 28 jours

\*\*\* Les inotropes positifs utilisés étaient la dobutamine ou l'isoprénaline

**Figure 3.** Évolution des paramètres biologiques : lactatémie, globules blancs, procalcitonine et SvO2 à J1, J3 et J5 selon les groupes



\*  $p < 0.05$  (Test U de Mann Whitney)

Les médianes sont représentées par la ligne horizontale dans la boîte, l'intervalle interquartile Q1-Q3 par les extrémités supérieures et inférieures de celle-ci. Les extrémités des moustaches représentent les valeurs adjacentes calculées selon l'intervalle interquartile. Les cercles représentent les valeurs extrêmes.



## Analyse et discussion

Cette étude rétrospective avait pour objectif de comparer le devenir des patients avant et après la mise en place d'un protocole d'administration de vitamine C dans le cadre de la prise en charge du choc septique en réanimation. Ce protocole avait été mis en place à la suite d'études ayant montré une sécurité d'emploi et un potentiel bénéfique à l'utilisation de cette molécule peu onéreuse et ne présentant pas d'effet indésirable notable lorsqu'elle est utilisée durant une période de temps courte.

Les résultats de notre étude suggèrent un effet de la Vitamine C dans l'évolution naturelle du choc septique en réanimation avec des défaillances d'organes moindre dans le groupe traité. Les patients du groupe traité, ayant pourtant un score SOFA plus élevé à la prise en charge sont significativement moins défaillants à trois et cinq jours de prise en charge si l'on prend en compte les données ajustées sur J1, de même que les données brutes. Ces résultats sont corrélés à l'étude préliminaire de Fowler en 2014<sup>13</sup> qui retrouvait une différence significative en terme de delta SOFA entre le groupe traité et le groupe témoin. Dans son étude clinique randomisée<sup>14</sup>, on ne retrouvait pas cette différence mais les critères d'inclusion étaient l'association d'un SDRA (Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë) et d'un sepsis (infection prouvée et deux des critères de SIRS) et non la présence d'un choc septique comme dans notre travail.

Par ailleurs, Fowler et al.<sup>14</sup> et Zabet et al.<sup>15</sup> retrouvaient une survie plus importante chez les patients traités avec de la vitamine C pour des sepsis. Nos résultats ne montrent pas de différence en terme de durée de séjour ou de mortalité mais les groupes n'étaient pas strictement comparables à la prise en charge avec des patients plus défaillants dans le groupe traité.

Zabet et Al avait également montré au cours d'une étude randomisée sur vingt-huit patients que la Vitamine C réduisait les doses et la durée d'utilisation de la noradrénaline chez les patients en choc septique.<sup>15</sup> Dans notre étude, il n'y a pas de réduction de la durée de soutien par noradrénaline. On retrouve cependant, chez les patients traités, un moindre recours aux inotropes positifs tels que la dobutamine ou

l'isoprénaline. Ceci pourrait suggérer la moindre présence de cardiomyopathie associée au sepsis. Des travaux expérimentaux avaient déjà montré que la Vitamine C réduisait significativement les lésions oxydatives du myocarde chez des myocytes de rat, en atténuant l'apoptose cellulaire et en maintenant l'intégrité fonctionnelle des mitochondries.<sup>22</sup> Une revue de la littérature récente<sup>23</sup> montrait le rôle important de la cardiomyopathie septique dans la dysfonction multiple d'organes. Il serait intéressant dans ce contexte d'étudier plus précisément le potentiel rôle de la vitamine C dans la dysfonction cardiaque au cours du sepsis.

La procalcitonine et son évolution au cours du sepsis ont été étudiée dans de nombreuses études.<sup>24,25</sup> Il a été montré qu'une diminution de plus de 30% au-delà de J3 était un indicateur d'antibiothérapie efficace et de survie. Dans une étude récente, il a été retrouvé que l'association d'un traitement par vitamine C, thiamine et hémisuccinate d'hydrocortisone chez des patients en sepsis ou en choc septique entraînait une diminution exponentielle de la procalcitonine avec un taux de déclin à 72h de 86% dans le groupe traité versus 34% dans le groupe contrôle.<sup>26</sup>

Dans notre étude, à cinq jours de prise en charge, on notait une diminution de 68 % de la procalcitonine dans le groupe traité et de 77% dans le groupé témoin par rapport à leurs valeurs initiales respectives. On ne notait pas de différence significative sur les résultats bruts mais le delta PCT entre J3 et J5 était plus important dans le groupe soumis au protocole.

Ces résultats sont corrélés à ceux de l'étude princeps de Fowler<sup>13</sup> qui retrouvait une diminution significative des valeurs de procalcitonine à 48, 72 et 96 heures par rapport au groupe placebo uniquement dans le groupe traité par de grosses doses de Vitamine C (200 mg/kg/jour) et non dans le groupe traité par des doses basses (50 mg/kg/jour) comme s'en rapprochent les doses de notre étude.

Notre étude présentait plusieurs limites. Tout d'abord, il s'agissait d'une étude monocentrique menée au sein d'une seule réanimation. L'échantillon de patients était faible bien que recueilli sur une période totale de trois ans. De nombreux patients en sepsis ont été exclus par la volonté de n'inclure que les patients qui répondaient à la définition stricte de choc septique.

Le caractère rétrospectif de l'étude a engendré un biais de sélection. Bien que les deux populations étaient comparables sur leur caractéristique de base, il existait une différence significative concernant le critère de jugement principal de l'étude à la prise en charge. Les résultats du score SOFA à trois et cinq jours de prise en charge ont pu être ajustés sur le score à J1 pour une meilleure comparabilité des groupes.

De plus, même si les pratiques et les protocoles de prise en charge du choc septique sont restées les mêmes dans le service durant les deux périodes, le design «avant - après» de notre étude peut avoir induit des modifications potentielles bien que méconnues de nos pratiques dans le temps.

Il existait également un biais d'information avec des données manquantes dans les deux groupes qui concernaient certains marqueurs, en particulier la mesure de la SvO<sub>2</sub> et le dosage de procalcitonine qui n'étaient pas réalisés systématiquement. Il n'y avait pas de données manquantes concernant les déterminants du score SOFA par ailleurs.

## **Conclusion**

En conclusion, notre étude suggère que l'administration précoce de vitamine C pourrait être efficace pour diminuer les défaillances d'organes chez les patients en choc septique en réanimation, sans que l'on ait pu mettre en évidence d'effet sur la survie à vingt-huit jours.

Des études complémentaires, prospectives et plus robustes, sont nécessaires pour confirmer ces éléments.

## English Version

# Evaluation of a protocol for administration of vitamin C in intensive care unit patients with septic shock : a before-and-after study

## Introduction

Sepsis is a major cause of morbidity and mortality around the world. Incidence and associated mortality have tended to decrease over time but still remain high. In 2017, the incidence of sepsis was estimated to be 48.9 million people worldwide with 11 million deaths, or nearly 20% of mortality from all causes.<sup>1,2</sup>

Vitamin C or ascorbic acid is a water-soluble essential vitamin. The normal vitamin C blood concentration ranges from 40 to 60  $\mu\text{mol/L}$ . In patients with septic shock, an increase in vitamin C metabolism and reduction in recycling lead to abrupt hypovitaminosis C ( $\leq 23 \mu\text{mol/L}$ ) or a deficiency ( $\leq 11 \mu\text{mol/L}$ ) in 88% and 38% of these subjects, respectively.<sup>3</sup> These low plasma vitamin C levels are associated with organ failure, morbidity, and mortality.<sup>4</sup>

Vitamin C is involved in various metabolic and biosynthetic processes, some of which have a role in sepsis. First of all, sepsis corresponds to a pro-inflammatory and stressful state for which the organism responds by producing reactive oxygen species (ROS) which can induce endothelial and mitochondrial lesions that can lead to multiple organ failures over the long term. Vitamin C acts as an antioxidant<sup>5</sup> by directly eliminating free radicals, preventing the production of ROS, restoring other antioxidants like vitamin E or tetrahydrobiopterin, and reducing endothelial permeability and cellular apoptosis.<sup>6,7</sup> In addition, vitamin C can enhance immunity by improving polynuclear neutrophil chemotaxis and phagocytic capacity.<sup>8</sup> Other work has shown that vitamin C potentiates catecholamine synthesis including norepinephrine, epinephrine, and vasopressin by acting as a cofactor for their biosynthetic enzymes, dopamine hydroxylase and tyrosine kinase.<sup>9</sup> Thus, the intake of vitamin C in septic

patients could support the endogenous synthesis of catecholamines thereby reducing the amount of catecholamines that are administered exogenously.

These findings have led to interest in utilizing vitamin C for various intensive care pathologies like severe trauma,<sup>10</sup> burns,<sup>11</sup> or patients undergoing cardiac surgery.<sup>12</sup> No notable side effects have been observed in these studies.

For patients with sepsis, studies on intravenous administration of vitamin C in intensive care unit (ICU) have shown discordant results. A phase I randomised pilot study of 24 patients suggested a significant reduction in Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) score and inflammatory markers such as C reactive protein and procalcitonin (PCT) when given intravenous vitamin C.<sup>13</sup> However, a larger clinical trial did not show significant results with the same clinical biological parameters but found less mortality at 28 days in the treated group.<sup>14</sup> In another prospective study, administration of 25 mg/kg of vitamin C every six hours for 72 hours reduced the average dose and treatment duration of norepinephrine.<sup>15</sup>

Several studies also investigated the co-administration of vitamin C, thiamine, and hydrocortisone. While a retrospective study showed lower vasopressor requirements and a faster decrease in the SOFA score in the treated group,<sup>16</sup> several multicenter randomised studies found no difference in terms of mortality, change in SOFA score, or duration of catecholamine administration.<sup>17,18</sup>

In this context, the objective of this study was to compare the outcome of patients according to the SOFA score before and after the establishment of a protocol which consisted of systematic administration of vitamin C in patients with septic shock in intensive care.

## **Materials and Methods**

### *Study type*

This was a retrospective, before-and-after, single-center study, conducted in the ICU of Hospital Nord in Marseille, France. It was carried out following the implementation of a service protocol called Sepsis Vita C (see Appendix) in March 2018. Patients with septic shock admitted to the hospital during the 18 months following the implementation of this protocol, from April 2018 to September 2019, were

included in the treated group. The control group included all patients with septic shock during the 18 months preceding the initiation of this protocol.

### *Inclusion criteria*

The files of patients hospitalised in ICU during inclusion periods and whose stays had been coded by R572: septic shock, R651: Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) with infectious origin and organ failure, R579: unspecified shock (+ A40 / A41: sepsis), R578: other shock (+ A40 / A41: sepsis) and R571: hypovolemic shock (+ A40 / A41: sepsis), were studied.

The final group of patients included in the study were subjects with septic shock<sup>19</sup> defined by the presence of lactatemia higher than 2 mmol/L and in need of catecholaminergic support by norepinephrine to obtain mean blood pressure higher than 65 mmHg in a context of sepsis and without hypovolemia.

### *Exclusion criteria*

Excluded patients were minors (under 18 years of age), pregnant women, moribund patients not expected to survive 24 hours without life-sustaining therapies, those transferred to another establishment during their stay, and patients who had not received vitamin C in the treated group.

### *Protocol and choice of dose*

Patients in the treated group were subjected to the Sepsis Vita C protocol. This consisted of slow intravenous vitamin C administration in patients with septic shock for less than 48 hours and without contraindications (hypersensitivity, history of nephrolithiasis, chronic renal failure on hemodialysis, hemochromatosis, and/or deficiency in G6PD). Dosages were defined in connection with preliminary studies and did not give rise to adverse events<sup>13,20</sup>: 1 g x 4 doses per day in patients weighing less than 70 kg, and 1.5 g x 4 doses per day in patients over 70 kg for 4 days. (See *appendix*)

### *Primary endpoint*

The primary endpoint of the study was change in SOFA score on days 3 and 5.<sup>21</sup> (See appendix)

### *Secondary Endpoints*

Secondary endpoints of the study were 28-day mortality, ICU length of stay, number of days requiring norepinephrine support, mechanical ventilation duration, use of extra-renal replacement therapy, use of positive inotropic treatments in the context of septic heart disease, and evaluation of the biological criteria: lactatemia, venous oxygen saturation (SvO<sub>2</sub>), white blood cell count, and PCT.

### *Statistical analysis*

The anonymised clinical biological data of the patients were recorded in an electronic spreadsheet. Summary statistics were used to describe clinical data and are presented as means  $\pm$  confidence interval, medians, interquartile range, minimum and maximum, or percentage as appropriate. Chi-square analysis with the Fisher's exact test and Mann Whitney U-type nonparametric test were used to compare data between the two groups. Differences were considered significant for  $p$  scores less than 0.05.

### *Ethical Considerations*

For data collection and processing, CIL (Commission de l'Informatique et des Libertés) authorization was obtained by the establishment committee referenced under number 2019-142. An advisory opinion by CERAR (Comité d'Ethique de la recherche en Anesthésie Réanimation) indicated that the study did not raise ethical concerns and did not fall within the scope of the regulations governing research involving humans (opinion no. 2019 - 183).

## Results

### *Patient characteristics*

Fifty patients were treated with the Sepsis Vita C protocol and 52 patients were in the control group (**Figure 1**). Baseline patient characteristics were comparable between the two groups. Mean age was 63.3 ( $\pm$  13.4) years in the treated group and 66.1 ( $\pm$  15.4) years in the control group ( $p = 0.225$ ). The majority of patients in both groups had comorbidities, but there were nine patients without notable histories in the treated group and eleven in the untreated group.

There was no significant difference in the distribution of infections between the two groups ( $p = 0.059$ ). The infection sites were predominantly pulmonary or biliodigestive. The most frequently identified bacteria in the two groups were Gram negative bacilli ( $n = 19$  in the treated group and  $n = 24$  in the control group) with *Escherichia coli* predominantly found ( $n = 11$  and  $n = 13$ , respectively). *Staphylococcus aureus* was also found ( $n = 6$  in the treated group and  $n = 4$  in the control group). Use of hydrocortisone was comparable in the two groups with 32 patients in the treated group (61.5 %) and 34 patients in the control group (69.4 %) ( $p = 0.531$ ).

Only SOFA score on day 1 (SOFA D1) was statistically different between the two groups ( $p = 0.024$ ) with a higher score in the treated group. SOFA score components did not show any significant difference (**Table 1**).

### *Primary outcome*

The scores of SOFA assessed on D3 and D5 were adjusted to the SOFA D1 in each group. Raw results without adjustment did not show a difference on D3 but showed a significant difference on D5 with a mean score of  $4.6 \pm 3.9$  in the treated group and  $6.8 \pm 5.3$  in the control group ( $p = 0.044$ ) (**Figure 2**).

On D3, SOFA score adjusted on D1 in the treated group was significantly lower compared to that of the control ( $p = 0.016$ ). Delta SOFA D3-D1 was  $-2.7 \pm 3$  in the treated group compared to  $-1 \pm 4.1$  in the control group ( $p = 0.034$ ). These results were



confirmed on D5 with a SOFA score adjusted on D1 significantly less in the treated group ( $p = 0.003$ ) and a SOFA D5-D1 delta of  $-4.9 \pm 2.7$  in the treated group versus  $-2.2 \pm 4.3$  in the control group ( $p = 0.04$ ) (**Table 2**).

### *Secondary outcomes*

Length of ICU stay, mechanical ventilation duration, and extra-renal replacement therapy requirement did not differ between groups (**Table 3**). Mortality was similar between the two groups. While there was no difference between norepinephrine support duration between the two groups ( $p = 0.223$ ), the treated group required significantly less use of positive inotropes such as dobutamine or isoprenaline compared to the control group ( $p = 0.024$ ) (**Table 3**).

Lactatemia was measured on D1, D3, and D5. There was no significant difference at admission ( $p = 0.089$ ). On D3 and D5, however, there was a significant difference between the groups with a lower lactatemia in the treated group than in the control group ( $p = 0.026$  and  $p = 0.014$ , respectively) (**Figure 3**). Delta D3-D1 analysis also showed a significant difference between the two groups with a mean delta in the treated group of  $-2.9 \pm 3.8$  versus  $-0.8 \pm 3.3$  in the control group ( $p = 0.01$ ). The same was confirmed for delta D5-D1 with an average delta in the treated group of  $-3.8 \pm 4.2$  versus  $-2.1 \pm 2.3$  in the control group ( $p = 0.025$ ). There was no significant difference between the groups for SvO<sub>2</sub>. These measurements were not carried out in a large number of patients on D3 and especially on D5. Regarding white blood cells, there was no difference between groups at D3 and D5, nor on delta analysis. PCT was higher in the treated group at the start of treatment with a statistically significant difference on D3. For delta D5-D3, there was a greater mean delta in the treated group ( $-27.4 \pm 33.1$ ) compared to the control group ( $-16.3 \pm 36.7$ ) and a significant difference ( $p = 0.009$ ). Importantly, a lack of data was noted for this parameter on D3 and D5 (**Figure 3**).

## **Discussion**

The objective of this retrospective study was to compare the patient outcomes before and after implementation of a routine vitamin C administration protocol as part of septic shock management. This protocol was written following studies showing

potential benefit of this inexpensive biomolecule and because of its safety since notable adverse effects are not observed when it is administered over a short period of time.

Our results suggest a positive effect of vitamin C treatment for septic shock in ICU with less organ failure in the treated group. Although having a higher SOFA score on day 1, patients treated with vitamin C had significantly better recovery on days three and five of treatment according to adjusted data on day 1. These results are similar to a preliminary study by Fowler *et al.* in 2014<sup>13</sup> which found a significant difference in terms of delta SOFA between the treated group and the control group. This was followed by a randomised clinical study<sup>14</sup> where a significant difference was not found but this study focused on the association between Acute Respiratory Distress Syndrome and sepsis (proven infection and 2 of the 4 criteria of SIRS) and not septic shock as in our study. Furthermore, Fowler *et al.*<sup>14</sup> and Zabet *et al.*<sup>15</sup> found greater survival in patients treated with vitamin C for sepsis. Our results do not show a difference in terms of ICU length of stay or ICU mortality, but groups were not strictly comparable at the start of treatment with more failing patients in the treated group.

Zabet *et al.* also showed, in a randomised study of 28 patients, that vitamin C reduced norepinephrine dosage and use duration in patients with septic shock.<sup>15</sup> In our study, there was no reduction in norepinephrine use duration. However, in treated patients there was less use of positive inotropes. This could suggest that slight cardiomyopathy may be associated with the presence of sepsis. Experimental study showed that vitamin C significantly reduced oxidative damage in rat myocytes by attenuating cellular apoptosis and maintaining mitochondrial functional integrity.<sup>22</sup> A recent literature review<sup>23</sup> showed the important role of septic cardiomyopathy in multiple organ dysfunction. In this context, it would be interesting to study more precisely cardiac dysfunction during sepsis and the potential protective role of vitamin C.

Serum levels of PCT during sepsis has been examined in numerous studies.<sup>24,25</sup> A decrease of more than 30% beyond day 3 has been shown to be an indicator of effective antibiotic therapy and survival. In a recent study, it was found that a combination of vitamin C, thiamine, and hydrocortisone in patients with sepsis or septic shock resulted in an exponential decrease in PCT with a rate of decline at 72 hours of 86% in the treated group versus 34% in the control group.<sup>26</sup> In our study, on day 5, a 68% decrease in PCT was noted in the treated group and 77% in the

control group compared to their respective initial values. There was no significant difference in the raw results, but PCT delta between days 3 and 5 was greater in the treated group. These results are comparable with those of the Fowler study<sup>13</sup> which found a significant decrease in PCT values at 48, 72, and 96 hours compared to the placebo group for large doses of vitamin C (200 mg/kg/day) but not in the group treated with lower doses (50 mg/kg/day) which are more closely aligned with our dosage.

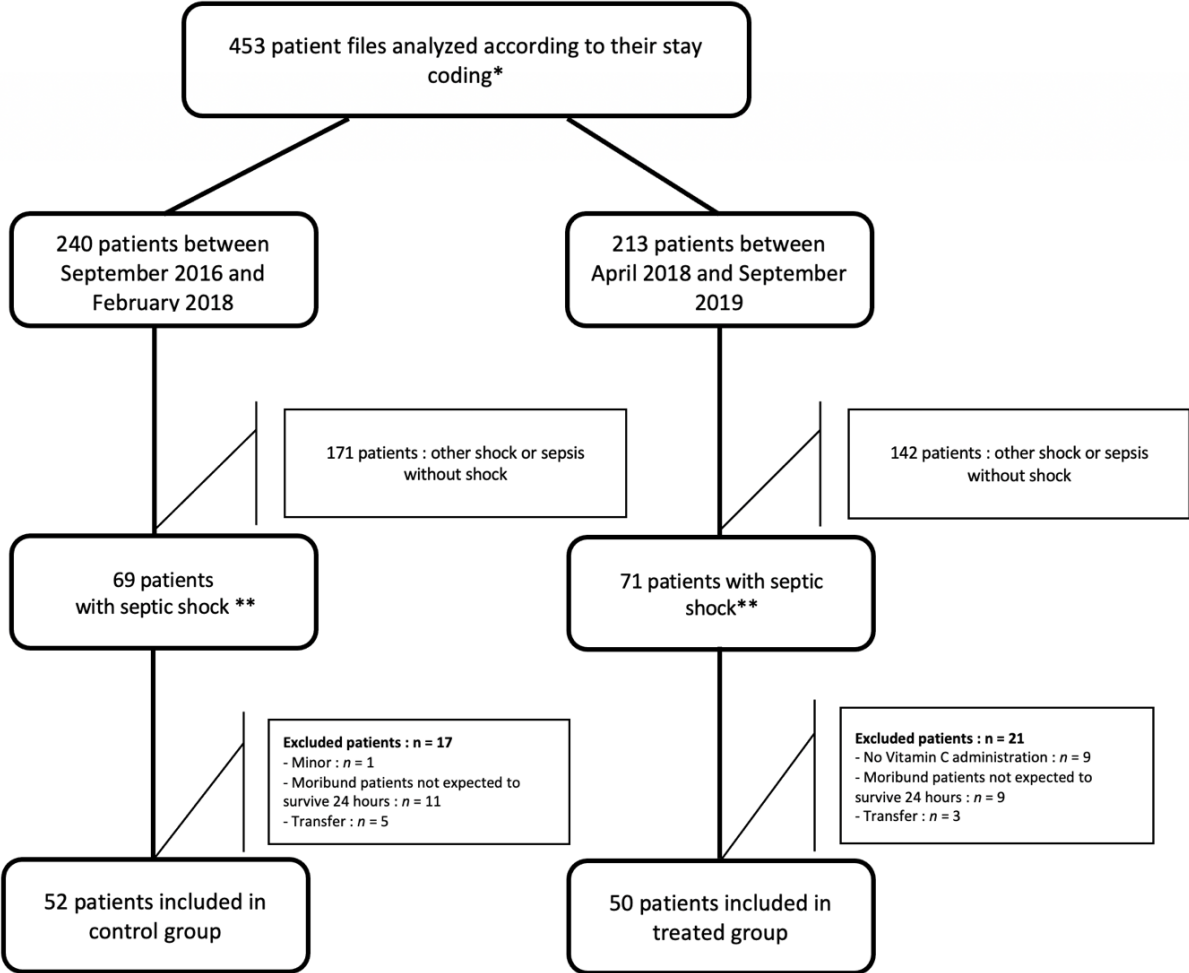
Our study had several limitations. First, it was a single-center study conducted in a single ICU. The patient sample was small although collected over a total period of three years. Many patients with sepsis were excluded because they did not meet strict definition of septic shock. The retrospective nature of this study created a selection bias. Although the two populations were comparable on their baseline characteristics, there was a significant difference regarding the primary outcome of the study at treatment. The SOFA scores on days 3 and 5 were adjusted to the score on day 1 for better comparison of the groups. In addition, even if the practices and protocols for septic shock management remained the same in our ICU during the two periods, the before-and-after design of our study may have induced potential modifications over time, although unknown by our staff. Finally, information bias may have arisen from missing data in the two groups which concerned some markers, in particular SvO<sub>2</sub> and PCT measurements were not carried out systematically. Elsewhere, there was no missing data regarding the determinants of SOFA score.

## **Conclusion**

In conclusion, our study results suggest an association between the early administration of vitamin C and a reduction in organ failure in patients with septic shock, without any effect on 28-day survival. Additional prospective and robust studies are needed to confirm these findings.

# Figures and Tables

Figure 2. Flow Chart



\*Search for patients according to coding R572 : septic shock - R651 : SIRS of infectious origin with organ failure R579 : unspecified shock (+ A40 / A41 : sepsis) - R578 : other shock (+ A40 / A41 : sepsis) - R571 : hypovolemic shock (+ A40 / A41 : sepsis).

\*\* as defined by Sepsis 3<sup>19</sup>

**Table 1.** Baseline patient characteristics.

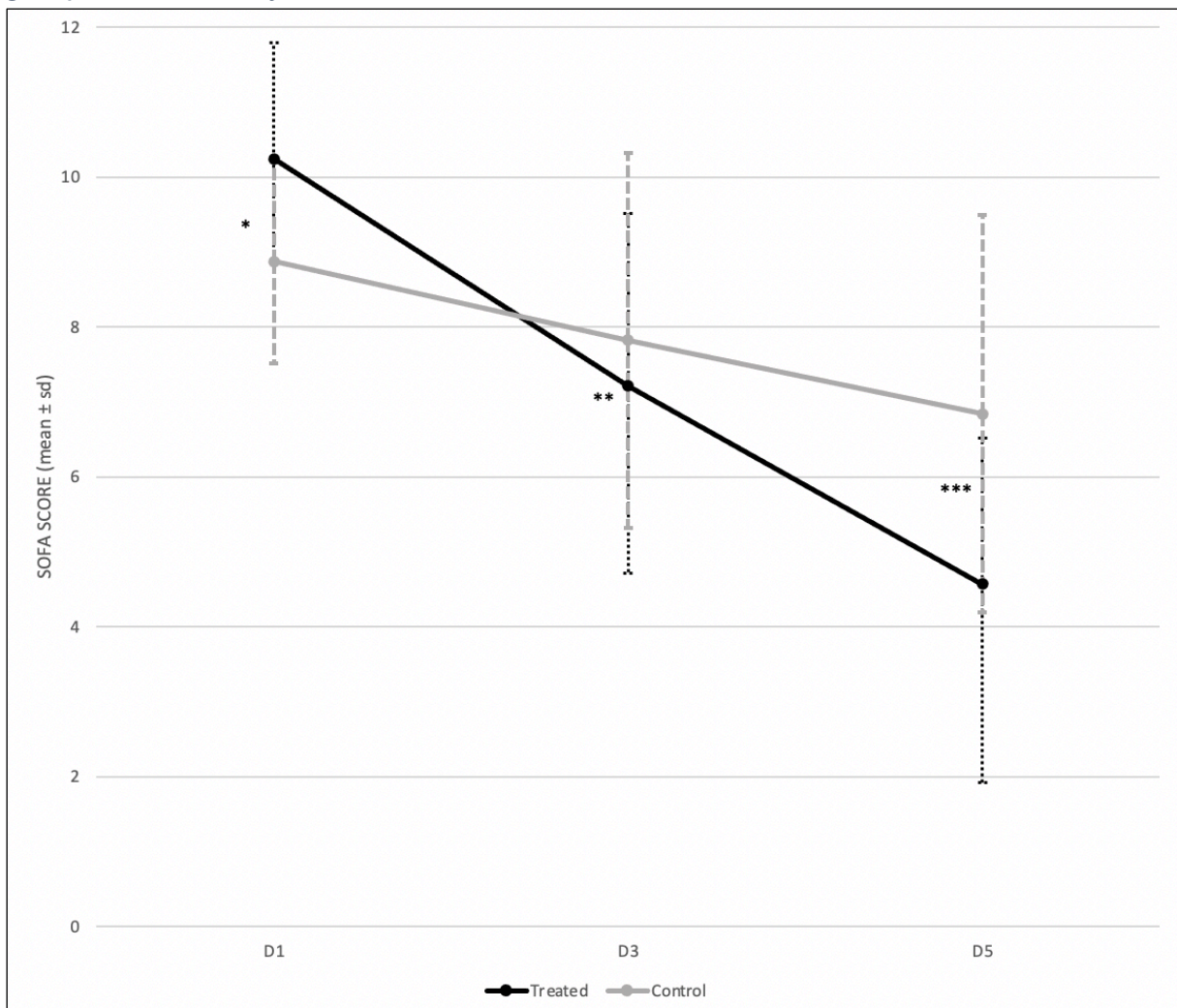
	<b>Treated (n = 50)</b>	<b>Control (n = 52)</b>	<b>p</b>
<b>Age, mean ± sd</b>	63.3 ± 13.4	66.1 ± 15.4	0.225
<b>Sex, male, n (%)</b>	28 (56)	36 (69)	0.219
<b>Sex, female, n (%)</b>	22 (44)	16 (31)	0.219
<b>Comorbidities, n (%)</b>			
Diabetes	17 (34)	12 (23)	0.274
Hypertension	18 (36)	25 (48)	0.235
Heart failure	11 (22)	13 (25)	0.817
Malignancy	12 (24)	13 (25)	1
Chronic alcoholism or cirrhosis	5 (10)	4 (7.7)	0.739
COPD	18 (36)	10 (19.2)	0.076
CVA	5 (10)	5 (9.6)	1
Chronic kidney disease	5 (10)	4 (7.7)	0.739
Morbid obesity (BMI > 40)	4 (8)	2 (3.8)	0.432
Immunocompromised	12 (24.5)	11 (21.2)	0.813
<b>Sepsis origin, n (%)</b>			0.059
Pulmonary	9 (18)	17 (32.7)	
Gastro intestinal/biliary	23 (46)	14 (26.9)	
Urinary	9 (18)	7 (13.5)	
Other	9 (18)	14 (26.9)	
<b>Mechanical ventilation on D1, n (%)</b>	34 (69.4)	32 (61.5)	0.531
<b>IGS2 med (IQR)</b>	59 (50-70.3)	57 (45-68)	0.476
<b>Day 1 SOFA score : med (IQR)*</b>	10 (8-12)	8 (7-10)	0.024
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ratio	210 (141-322.5)	201.5 (120-301)	0.364
Creatinin	123 (73.8-205)	118 (81.7-176.3)	0.920
Platelets	196 (112.8-342.3)	188 (139.8-281)	0.989
Glasgow score	14 (9.8-15)	14 (14-15)	0.651
Bilirubin	18.5 (9-40.5)	12.5 (9.3-19)	0.083
<b>Biological parameters : med (IQR)</b>			
Lactate	4,2 (2.8-5.8)	3.4 (2.8-4.5)	0.089
White blood cells	13,4 (8.6-27)	11 (4.7-18.6)	0.083
Procalcitonin	22 (3.7-85)	26 (3.9-58.8)	0.758
SvO <sub>2</sub>	76 (69.6-80.1)	75.2 (67.9-82.8)	0.526

\*p = 0.024

\*\* includes primary bacteremia, catheter-related infections, skin and gynecological infections, and undetermined origin infections

COPD: chronic obstructive pulmonary disease; CVA: cerebrovascular accident; BMI: body mass index

**Figure 2.** Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) and evolution in treated and control groups between days 1 and 5.



\*  $p = 0.024$ .

\*\*  $p = 0.681$  on raw data (Mann Whitney U test) – D3 adjusted on D1:  $p = 0.016$ .

\*\*\*  $p = 0.044$  on raw data (Mann Whitney U test) – D5 adjusted on D1:  $p = 0.003$ .

**Table 2.** Delta sequential organ failure assessment (SOFA) analysis of control versus treated patient groups.

Variable	Treated (n = 50)	Control (n = 52)	p
Δ SOFA, mean (± sd)			
Δ D3-D1	-2.7 (± 3)	-1 (± 4.1)	0.034
Δ D5-D1	-4.9 (± 2.7)	-2.2 (± 4.3)	0.04

**Table 3.** Secondary outcome results in patients treated with vitamin C versus control.

Secondary outcome	Treated (n = 50)	Control (n = 52)	p
ICU length of stay, med (IQR)	8 (3-15.3)	6.5 (3-15.8)	0.521
Free days norepinephrine, med (IQR)*	25 (4.8-26)	23.5 (2.25-25.8)	0.223
Free days mechanical ventilation, med (IQR)**	19.5 (3-27)	20 (1.25-27.8)	0.917
Use of extra-renal treatment, n (%)	9 (18)	10 (19.2)	1
Use of positive inotropic treatments, n (%)***	5 (10)	15 (28.8)	0.024
28-days mortality, n (%)	19 (38)	19 (36.5)	1

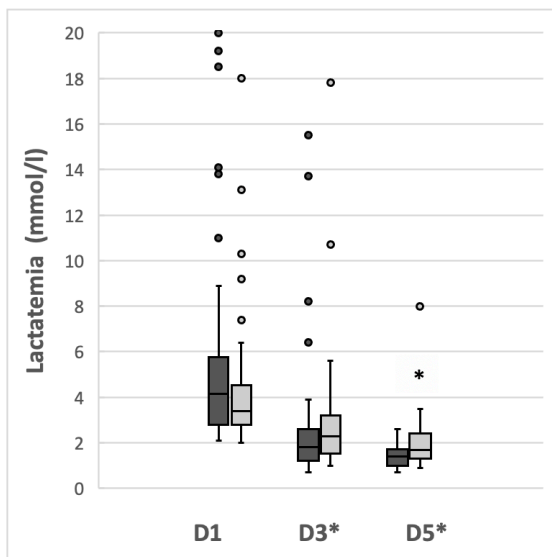
\*Free days Norepinephrine: 28 - number of days of norepinephrine support if alive; or number of days alive - number of days with norepinephrine support if deceased within 28 days

\*\*Free days Mechanical Ventilation (MV): 28 - number of days of MV if alive; or number of days alive - number of MV if deceased within 28 days

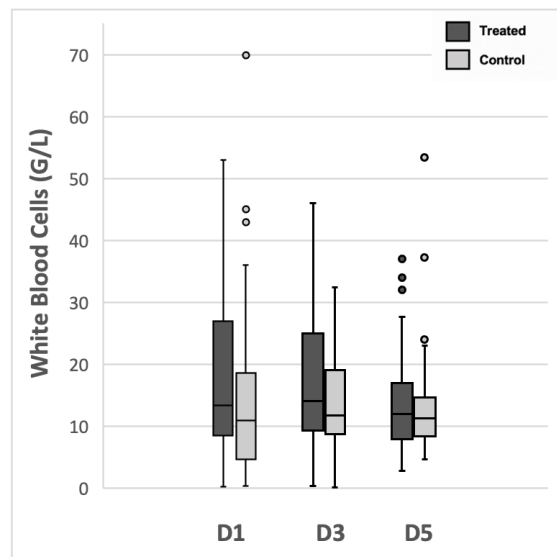
\*\*\* Positive inotropes used were dobutamine or isoprenaline

Med : median ; IQR : interquartile range

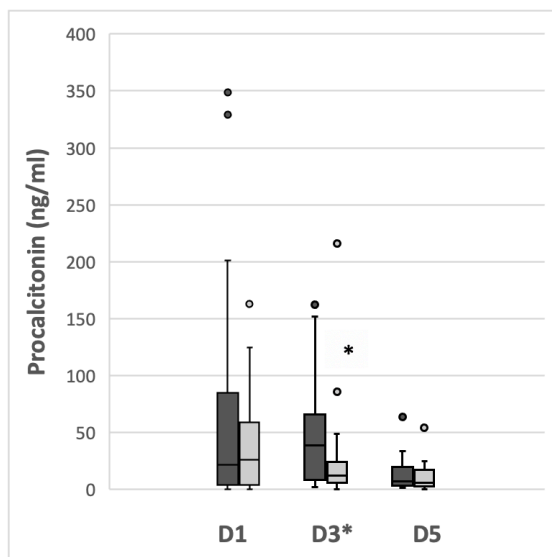
**Figure 3.** Comparison of the biological parameters lactatemia, white blood cells, procalcitonin, and venous oxygen saturation on days 1, 3, and 5.



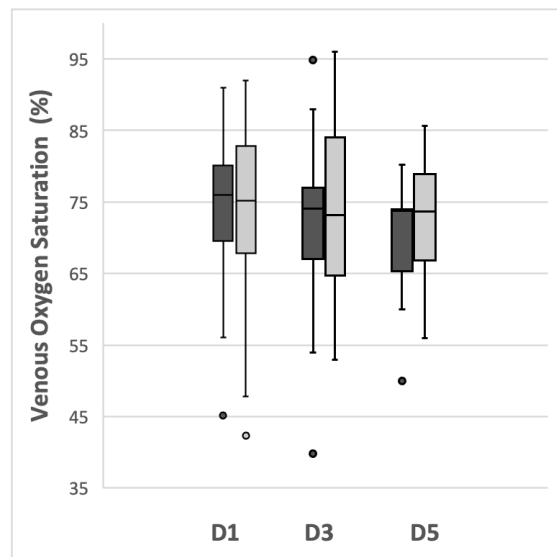
<i>Treated (n)</i>	50	47	34
<i>Control (n)</i>	52	44	31



<i>Treated (n)</i>	50	47	37
<i>Control (n)</i>	52	44	32



<i>Treated (n)</i>	39	29	22
<i>Control (n)</i>	36	27	19



<i>Treated (n)</i>	47	39	16
<i>Control (n)</i>	40	29	18

\*  $p < 0.05$  (Mann Whitney U test). Medians are represented by horizontal lines in the box, and Q1-Q3 interquartile range by the upper and lower ends of the box. The ends of the whiskers represent adjacent values calculated using the interquartile range. Circles represent extreme values



## Références

1. Rudd, K. E. *et al.* Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet* **395**, 200–211 (2020).
2. Quenot, J.-P. *et al.* The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study. *Crit. Care Lond. Engl.* **17**, R65 (2013).
3. Carr, A. C. *et al.* Hypovitaminosis C and vitamin C deficiency in critically ill patients despite recommended enteral and parenteral intakes. *Crit. Care Lond. Engl.* **21**, 300 (2017).
4. Borrelli, E. *et al.* Plasma concentrations of cytokines, their soluble receptors, and antioxidant vitamins can predict the development of multiple organ failure in patients at risk. *Crit. Care Med.* **24**, 392–397 (1996).
5. Galley, H. F. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis. *Br. J. Anaesth.* **107**, 57–64 (2011).
6. May, J. M. & Harrison, F. E. Role of vitamin C in the function of the vascular endothelium. *Antioxid. Redox Signal.* **19**, 2068–2083 (2013).
7. Oudemans-van Straaten, H. M., Spoelstra-de Man, A. M. & de Waard, M. C. Vitamin C revisited. *Crit. Care Lond. Engl.* **18**, 460 (2014).
8. Liugan, M. & Carr, A. C. Vitamin C and Neutrophil Function: Findings from Randomized Controlled Trials. *Nutrients* **11**, (2019).
9. Carr, A. C., Shaw, G. M., Fowler, A. A. & Natarajan, R. Ascorbate-dependent vasopressor synthesis: a rationale for vitamin C administration in severe sepsis and septic shock? *Crit. Care Lond. Engl.* **19**, 418 (2015).
10. Giladi, A. M., Dossett, L. A., Fleming, S. B., Abumrad, N. N. & Cotton, B. A. High-dose antioxidant administration is associated with a reduction in post-injury complications in critically ill trauma patients. *Injury* **42**, 78–82 (2011).
11. Tanaka, H. *et al.* Reduction of resuscitation fluid volumes in severely burned patients using ascorbic acid administration: a randomized, prospective study. *Arch. Surg. Chic. Ill 1960* **135**, 326–331 (2000).
12. Harling, L. *et al.* Do antioxidant vitamins have an anti-arrhythmic effect following cardiac surgery? A meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart Br. Card. Soc.* **97**, 1636–1642 (2011).

13. Fowler, A. A. *et al.* Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis. *J. Transl. Med.* **12**, 32 (2014).
14. Fowler, A. A. *et al.* Effect of Vitamin C Infusion on Organ Failure and Biomarkers of Inflammation and Vascular Injury in Patients With Sepsis and Severe Acute Respiratory Failure: The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial. *JAMA* **322**, 1261–1270 (2019).
15. Zabet, M. H., Mohammadi, M., Ramezani, M. & Khalili, H. Effect of high-dose Ascorbic acid on vasopressor's requirement in septic shock. *J. Res. Pharm. Pract.* **5**, 94–100 (2016).
16. Marik, P. E., Khangoora, V., Rivera, R., Hooper, M. H. & Catravas, J. Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock: A Retrospective Before-After Study. *Chest* **151**, 1229–1238 (2017).
17. Moskowitz, A. *et al.* Effect of Ascorbic Acid, Corticosteroids, and Thiamine on Organ Injury in Septic Shock: The ACTS Randomized Clinical Trial. *JAMA* **324**, 642–650 (2020).
18. Fujii, T. *et al.* Effect of Vitamin C, Hydrocortisone, and Thiamine vs Hydrocortisone Alone on Time Alive and Free of Vasopressor Support Among Patients With Septic Shock: The VITAMINS Randomized Clinical Trial. *JAMA* (2020) doi:10.1001/jama.2019.22176.
19. Singer, M. *et al.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* **315**, 801–810 (2016).
20. de Grooth, H.-J. *et al.* Vitamin C Pharmacokinetics in Critically Ill Patients: A Randomized Trial of Four IV Regimens. *Chest* **153**, 1368–1377 (2018).
21. Vincent, J. L. *et al.* Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on 'sepsis-related problems' of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit. Care Med.* **26**, 1793–1800 (1998).
22. Hao, J. *et al.* Role of Vitamin C in Cardioprotection of Ischemia/Reperfusion Injury by Activation of Mitochondrial K<sub>ATP</sub> Channel. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **64**, 548–557 (2016).
23. Beesley, S. J. *et al.* Septic Cardiomyopathy. *Crit. Care Med.* **46**, 625–634 (2018).
24. Charles, P. E. *et al.* Procalcitonin kinetics within the first days of sepsis: relationship with the appropriateness of antibiotic therapy and the outcome. *Crit.*

*Care Lond. Engl.* **13**, R38 (2009).

25. Reynolds, S. C., Shorr, A. F., Muscedere, J., Jiang, X. & Heyland, D. K. Longitudinal changes in procalcitonin in a heterogeneous group of critically ill patients. *Crit. Care Med.* **40**, 2781–2787 (2012).

26. Marik, P. E. Procalcitonin is an essential biomarker for hydrocortisone, ascorbic acid, and thiamine (HAT) therapy in patients with sepsis. *Crit. Care Lond. Engl.* **23**, 151 (2019).

# Annexes

## Annexe 1. Protocole de Service « Sepsis VitaC » Département Anesthésie Réanimation Hôpital Nord - 2018

### Protocole Sepsis-VitaC

**Indication :** Patient en choc septique depuis moins de 48 heures (noradrénaline pour PAM > 65mmHg et lactatémie > 2 mmol/L)

**Posologie :** Acide ascorbique (Laroscorbine®) : *solution injectable IV à 1 g/5mL*

- **Poids < 70 Kg → 1 g toutes les 6 heures en 30 minutes pendant 4 jours**
- **Poids > 70 Kg → 1,5 g toutes les 6 heures en 30 minutes pendant 4 jours**

**Contre-indications :**

- Hypersensibilité à la substance active
- Néphrolithiase ou antécédent de néphrolithiase, notamment lithiase rénale oxalo-calcique, hyperoxalurie
- Insuffisance rénale chronique hémodialysée
- Hémochromatose
- Déficit en G6PD

**ATTENTION :** En fonction des réactifs utilisés, la présence d'acide ascorbique dans le sang et l'urine peut fausser les résultats de certains systèmes de contrôle du glucose sanguin et urinaire, notamment les bandelettes de tests et les glucomètres portables → **RISQUE DE FAUSSE HYPERGLYCEMIE AVEC ACCU-CHECK®**

**Surdosage :**

A doses supérieures à 1 g/jour en vitamine C, peuvent survenir des troubles digestifs (brûlures gastriques, diarrhée) ; troubles rénaux et urinaires (lithiases oxaliques, cystiniques et/ou uriques, insuffisance rénale, nécrose tubulaire aiguë) ; hémolyse chez les sujets déficients en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD).

**Interactions :**

*Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :*

Déféroxamine : avec l'acide ascorbique à fortes doses et par voie IV : anomalie de la fonction cardiaque, voire insuffisance cardiaque aiguë (en général réversible à l'arrêt de la vitamine C). Augmentation du risque d'insuffisance cardiaque induite par le fer en raison d'une augmentation de la mobilisation du fer par une supplémentation supraphysiologique en vitamine C. En cas d'hémochromatose, ne donner de la vitamine C qu'après avoir commencé le traitement par la déféroxamine. Surveiller la fonction cardiaque en cas d'association.

*Associations à prendre en compte :*

Ciclosporine : risque de diminution des concentrations en ciclosporine, notamment en cas d'association avec la vitamine E.

*Autres formes d'interactions :*

La vitamine C étant un agent réducteur fort (c'est-à-dire un donneur d'électrons), elle peut donner lieu à des interférences avec certains tests biologiques impliquant des réactions d'oxydo-réductions telles que les analyses de mesure de glucose, de créatinine, de carbamazépine, d'acide urique, de phosphates inorganiques urinaires et sériques et la détection de sang occulte dans les selles. Dans ce cas, il est préférable d'utiliser des tests adaptés ou n'impliquant pas de réactions d'oxydo-réductions ou d'arrêter la prise de vitamine C afin d'éviter des interférences.

En fonction des réactifs utilisés, la présence d'acide ascorbique dans le sang et l'urine peut fausser les résultats de certains systèmes de contrôle du glucose sanguin et urinaire, notamment les bandelettes de tests et les glucomètres portables.

## Annexe 2. SOFA score Sepsis-related Organ Failure Assessment Score

Variables	SOFA Score				
	0	1	2	3	4
Respiratory	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> : > 400 SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> : > 302	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> : < 400 SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> : < 302	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> : < 300 SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> : < 221	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> : < 200 SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> : < 142	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> : < 100 SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> : < 67
Cardiovascular (doses in mcg/kg/min)	MAP ≥ 70 mm Hg	MAP ≥ 70 mm Hg	Dopamine ≤ 5 or ANY dobutamine	Dopamine > 5 Norepinephrine ≤ 0.1 Phenylephrine ≤ 0.8	Dopamine > 15 or Norepinephrine > 0.1 Phenylephrine > 0.8
Liver (bilirubin, mg/dL)	< 1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	> 12
Renal (creatinine, mg/dL)	< 1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9	> 5.0
Coagulation (platelets x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Neurologic (GCS score)	15	13-14	10-12	6-9	< 6

## Annexe 3. Autorisation APHM – CIL n° 2019 - 142

### Délégué à la Protection des Données de l'AP-HM



**Pr. Xavier THIRION**

Délégué à la Protection des Données de l'AP-HM

04 91 38 19 28

dpo@ap-hm.fr

Le mardi 19 novembre 2019

**Philippe TOURRON**

Délégué à la Protection des Données adjoint

04 91 38 16 20

rssi@ap-hm.fr

Madame, Monsieur,

La fiche de déclaration du Traitement :

«Etude Avant - Après la mise en place d'un Protocole d'administration systématique de Vitamine C  
en cas de choc septique»

dont vous avez la responsabilité de mise en œuvre, est inscrite au registre RGPD/Ap-Hm sous le numéro :

**2019-142**

Vous pouvez considérer l'utilisation de ce traitement comme en règle de déclaration vis-à-vis du Règlement Général sur la Protection des Données.

Toute modification du traitement dans ses modalités, aspects techniques ou finalité rendrait cette déclaration obsolète et doit être signalée. Elle devra alors faire l'objet d'une nouvelle déclaration avant toute mise en œuvre. Le manquement à cette obligation mettrait en cause votre responsabilité à titre personnel.

Nous sommes à votre disposition pour tout renseignement complémentaire et vous adressons nos sincères salutations.

**Pr. Xavier THIRION**

Délégué à la Protection des Données de l'AP-HM

**Philippe TOURRON**

Délégué à la Protection des Données adjoint

## Annexe 4. Avis Consultatif CERAR n° 2019 - 183



Paris, le 06 Mai 2020

**Dr Caroline DRAGONE**

Nos Réf. : IRB 00010254 - 2019 - 183

Madame,

**Vous nous avez sollicités à propos d'un projet intitulé : Etude Avant - Après la mise en place d'un Protocole de service concernant la prise en charge des patients présentant un choc septique en réanimation incluant notamment l'administration systématique de Vitamine C dans les premières 48 h suivant le diagnostic de choc septique.**

Cette étude, rétrospective et non interventionnelle, ne soulève pas de problème éthique particulier et ne relève pas du domaine d'application de la réglementation régissant les recherches impliquant la personne humaine, au sens de l'Article L.1121-1-1 et l'Article R.1121-3.

Nous attirons néanmoins votre attention sur le fait que, dans ce contexte, du fait de l'enregistrement des différentes données et informations, il vous appartient de vous renseigner sur les obligations liées aux déclarations auprès de la CNIL.

Veillez agréer, Madame, l'expression de nos salutations distinguées.

Le Responsable du Comité d'éthique pour  
la recherche en Anesthésie-Réanimation  
Pr. JE. BAZIN

SFAR – 74 rue Raynouard 75016 Paris  
[www.sfar.org](http://www.sfar.org)  
contact : [cerar@sfar.org](mailto:cerar@sfar.org)

## **Abréviations**

ROS / ERO : espèces réactives de l'oxygène

SOFA : Sepsis-related Organ failure Assessment

G6PD : Glucose-6-Phosphate déshydrogénase

SIRS : Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique

SvO<sub>2</sub> : Saturation Veineuse en Oxygène

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CERAR : Comité d'Éthique pour la recherche en Réanimation

J1 : premier jour

J3 : troisième jour

J5 : cinquième jour

ICU : Intensive Care Unit



## SERMENT D'HIPPOCRATE

**Au moment d'être admis(e) 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(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés**. **Reçu(e) 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(e) et méprisé(e) si j'y manque.**