



HAL
open science

Évaluation des pratiques de prescription de vitamine C chez les patients en choc septique en réanimation médicale au CHU de Rouen

Maud Lambert

► **To cite this version:**

Maud Lambert. Évaluation des pratiques de prescription de vitamine C chez les patients en choc septique en réanimation médicale au CHU de Rouen. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03240831

HAL Id: dumas-03240831

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03240831>

Submitted on 28 May 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.

**THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'État)

Par

LAMBERT Maud

Née le 05 mai 1991 à Saint-Germain-en-Laye

Présentée et soutenue publiquement le 23 Octobre 2020

Evaluation des pratiques de prescription de vitamine C chez les patients en choc septique en réanimation médicale au CHU de Rouen

Evaluation of vitamin C prescription practices for patients in septic shock in medical intensive care unit at Rouen University Hospital

PRESIDENT DE JURY : Professeur Bertrand DUREUIL
DIRECTEUR DE THESE : Docteur Thomas CLAVIER
MEMBRES DU JURY : Professeure Fabienne TAMION
Professeur Benoit VEBER
Professeur Vincent COMPERE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Agnès LIARD
Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie

Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CHB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER (<i>surnombre</i>)	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne

Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>disponibilité</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Hervé TILLY (<i>surnombre</i>)	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HC	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Gastroentérologie
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CASTANHEIRO MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE-BOUCHER	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique

Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël **DAOUPHARS**

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice MOISAN	Virologie
M. Henri GONDÉ	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Abdel MOUHAJIR	Parasitologie
M. Maxime GRAND	Bactériologie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

Mme Ramla SALHI	Pharmacognosie
------------------------	----------------

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ - Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer 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.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés.

Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances.

Je ne prolongerai pas abusivement les agonies.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences.

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

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque. »

LISTE DES ABREVIATIONS

OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PRR : *Pattern Recognition Receptor*
PAMP : *Pathogen Associated Molecular Pattern*
DAMP : *Danger Associated Molecular Pattern*
TLR : *Toll-like receptor*
NLR : *NOD-like receptor*
HMGB-1 : *High-Mobility Group Box-1*
MIF : *Macrophage Migration Inhibitory Factor*
TNF : *Facteur de Nécrose Tumoral*
HLA : *Human Leukocyte Antigen*
PNN : Polynucléaires Neutrophiles
PAI-1 : *Plasminogen Activator Inhibitor*
CIVD : Coagulation Intravasculaire Disséminée
NO : *Nitric Oxyde* ou monoxyde d'azote
PAF : *Platelet Activating Factor*
NOS : NO synthase
eNOS : NO synthase endothéliale
iNOS : NO synthase inductible
EPCR : *Endothelial Protein C receptor*
t-PA : *tissue Plasminogen Activator*
CRH : *Corticotropin-Releasing Hormone*
ACTH : *Adreno CorticoTropic Hormone*
SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aigue
PCT : Procalcitonine
CRP : Protéine C réactive
G6PD : Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase
SOFA : *Sepsis-related Organ Failure Assessment*
NADPH-ox : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate Oxydase
eNO : Monoxyde d'azote endothéliale
PP2A : *Protéin Phosphatase 2A*
ICAM-1 : *IntraCellular Adhesion Molecule*
PAM : *Peptidylglycine Alpha-amidating Monooxygenase*
BH4 : Tétrahydrobioptérine
CFTR : *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*
ENaC : *Epithelial Na Channel*
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
LATA : Limitation ou arrêt des thérapeutiques actives
IGS2 : Indice de Gravité Simplifié 2
PaO₂ : Pression partielle artérielle d'oxygène
FiO₂ : Fraction inspirée en oxygène
KDIGO : *Kidney Disease : Improving Global Outcomes*

SMUR : Service Mobile d'Urgence et de Réanimation
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
SIDA : Syndrome d'ImmunoDéficience Acquise

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	22
1/ Données épidémiologiques et définition du choc septique	22
1.1 Données épidémiologiques	22
1.2 Définition du choc septique.....	22
2/ Physiopathologie du choc septique	22
2.1 Réponse immunitaire et cascade inflammatoire.....	23
2.1.1 Réaction immunitaire	23
2.1.2 Cascade inflammatoire et dysfonction immune acquise	23
2.1.3 Rôle des effecteurs cellulaires	24
2.2 Activation de la coagulation.....	25
2.3 Dysfonction endothéliale et atteinte microcirculatoire	26
2.3.1 Dysfonction endothéliale.....	26
2.3.2 Altération de la microcirculation.....	27
2.3.3 Métabolisme oxydatif cellulaire.....	27
2.4 Défaillance cardio-circulatoire	28
2.4.1 Défaillance vasculaire	28
2.4.2 Perturbations endocriniennes	28
2.4.3 Atteinte myocardique	29
2.5 Défaillance multiviscérale	29
2.5.1 Défaillance rénale.....	29
2.5.2 Défaillance pulmonaire	30
2.5.3 Défaillance neurologique	30
2.5.4 Défaillance hépatique	30
2.5.5 Défaillance splachnique	30
2.6 Concept d'hibernation cellulaires.....	30
3/ Traitement du choc septique : place des thérapies adjuvantes	31
3.1 Les corticostéroïdes.....	31
3.2 La Vitamine C	31
3.2.1 Métabolisme de la vitamine C.....	31
3.2.2 Vitamine C : rôle expérimental dans le choc septique	32
3.2.2.1 Action de la vitamine C sur la dysfonction endothéliale	32
3.2.2.2 Action de la vitamine C sur la microcirculation	34
3.2.2.3 Effets immunitaires de la vitamine C	35
3.2.2.4 Action de la vitamine C sur le système cardiovasculaire.....	35
3.2.2.5 Action de la vitamine C sur le système respiratoire.....	36

3.2.3 Vitamine C : nouvelle perspective de traitement pour le choc septique ?	37
4/ Objectif de l'étude.....	39
MATERIEL ET METHODES	40
1/ Caractéristiques de l'étude	40
1.1 Critères d'inclusion et d'exclusion.....	40
1.2 Critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires.....	40
1.3 Recueil de données.....	40
2/ Prise en charge des patients en choc septique en réanimation médicale.....	41
3/ Statistiques	41
RESULTATS	42
1/ Flow chart et caractéristiques de la population	42
2/ Critère de jugement principal.....	43
2.1 Scores de gravité	43
2.2 Autres traitements mis en place	44
3/ Critères de jugement secondaires.....	44
3.1 Mortalité.....	44
3.2 Durée de séjour.....	45
3.3 Expansion volémique	45
3.4 Défaillance rénale.....	46
3.5 Défaillance respiratoire	46
3.6 Paramètres biologiques	47
DISCUSSION	48
CONCLUSION	53
BIBLIOGRAPHIE	54
ANNEXES	59

INTRODUCTION

1/ Données épidémiologiques et définition du choc septique

1.1 Données épidémiologiques

On estime entre 15 et 19 millions, le nombre de sepsis sévères et de chocs septiques par an dans le monde, principalement dans les pays en voie de développement dont la mortalité approche les 60% [1, 2]. De plus, les patients ayant présenté un choc septique présentent de nombreuses complications à long terme entraînant une diminution de la qualité de vie mais aussi une augmentation de la mortalité à 5 ans [3–5]. De ce fait, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en fait une action de santé prioritaire [6].

Au niveau national, l'étude EPISS publiée en 2013 et réalisée dans 14 services de réanimation français, retrouvait un diagnostic de choc septique chez 13,7% des patients admis entre 2009 et 2011 avec un taux de mortalité à 28 jours de 42% [7]. Une étude épidémiologique réalisée sur 20 ans montrait globalement une augmentation de la fréquence du choc septique en réanimation (de 8,2% en 1993 à 15,4% en 2010) mais une diminution au cours du temps de la mortalité en réanimation (de 60,1 % en 1993 à 39,5 % en 2010) et à l'hôpital (de 62 % en 1997 à 48,7 % en 2011) [8]. Les données internationales confirment cette baisse de la mortalité avec des chiffres qui tendent jusqu'à 20 à 30% avec un traitement précoce et une surveillance accrue de l'infection [9].

1.2 Définition du choc septique

Le choc septique a été redéfini en 2016 selon un consensus international, Sepsis – 3. On considère désormais le sepsis comme une dysfonction d'organe mettant en jeu le pronostic vital, causée par une réponse inappropriée de l'hôte à une infection. Le terme de « sepsis sévère » disparaît. Le choc septique devient une entité du sepsis dans laquelle les dysfonctions circulatoires, cellulaires et métaboliques sont suffisamment profondes pour considérablement accroître la mortalité. Les patients en choc septique peuvent être identifiés comme présentant un sepsis avec une hypotension persistante, nécessitant le recours à des vasopresseurs pour maintenir une pression artérielle moyenne supérieure ou égale à 65mmHg, associée à une hyperlactatémie strictement supérieure à 2mmol/L, malgré une expansion volémique adéquate [10]. Avec ces critères, le risque de mortalité intra-hospitalière est de plus de 40% [10].

2/ Physiopathologie du choc septique

Le sepsis correspond l'extension « à l'ensemble de l'organisme d'une réaction inflammatoire initiée au niveau du site infecté » [11]. L'état de choc se définit comme une inadéquation entre les apports et les besoins cellulaires en oxygène au niveau des tissus [12].

La physiopathologie du choc septique repose sur des phénomènes complexes à la fois d'origine lésionnelle directe par le pathogène causal et indirecte par une réaction immunitaire

innée excessive (inflammation, coagulation et immunosuppression) et décompartimentalisée de l'hôte [12–14]. L'emballement de la réaction immunitaire initiale entraîne des altérations de l'endothélium et de la microcirculation. Ces altérations microcirculatoires ont un retentissement au niveau des organes et de la macrocirculation.

2.1 Réponse immunitaire et cascade inflammatoire

2.1.1 Réaction immunitaire

Lors de l'infection de l'organisme par un agent pathogène, deux types de réponses immunitaires sont déclenchées : la réponse immunitaire innée et la réponse immunitaire adaptative [15]. Le système immunitaire inné est la première ligne de défense contre l'infection [15]. L'organisme humain réagit face à l'agression des pathogènes en utilisant des systèmes de reconnaissance du pathogène et du danger [14].

Ces systèmes de reconnaissance sont des récepteurs moléculaires de reconnaissance de formes (PRR) innés. Les PRR reconnaissent des structures d'origine microbienne (les PAMP pour *Pathogen Associated Molecular Patterns*) ou des molécules endogènes produites en réponse à un stress (les DAMP pour *Danger Associated Molecular Patterns*). Il existe plusieurs familles de PRR incluant des protéines transmembranaires notamment les *Toll-like receptors* (TLR) reconnaissant des pathogènes extracellulaires, et des récepteurs cytosoliques tels que les *NOD-like receptors* (NLR) identifiant des pathogènes intracellulaires [12–14]. Les cascades déclenchées par ces PRR conduisent à l'expression transcriptionnelle de médiateurs inflammatoires modulant la synthèse de cytokines telles que les facteurs de nécrose tumorale (TNF), l'interleukine IL-1 β et l'IL-6 et d'autres médiateurs inflammatoires (complément, médiateurs lipidiques et molécules d'adhésion). Ces voies de signalisation déclenchent une réponse inflammatoire non spécifique et localisée, pour éliminer l'agent pathogène, limiter les lésions et démarrer le processus de réparation tissulaire [12, 15].

2.1.2 Cascade inflammatoire et dysfonction immune acquise

L'infection des cellules par des microorganismes pathogènes conduit donc à l'activation d'une réponse inflammatoire associée à une libération de cytokines inflammatoires à la fois précoces telles que le TNF- α , l'IL-6 et l'IL-1 β et d'autres plus tardives comme l'HMGB-1 (*High-Mobility Group Box-1*) et le MIF (*Macrophage Migration Inhibitory Factor*). Afin de contenir la réaction inflammatoire au site concerné et éviter une inflammation systémique, des médiateurs anti-inflammatoires sont également produits dans un second temps notamment l'IL-10 et le récepteur soluble du TNF- α (sTNFR) [12, 15, 16].

L'activation de l'inflammation est un mécanisme protecteur de l'organisme. Cette réponse est physiologique, immédiate et transitoire. Elle est contrebalancée par une réponse anti-inflammatoire, créant ainsi un équilibre constant au niveau du site infecté. Le choc septique survient lorsque cette réponse initiale est exagérée à la suite d'une activation excessive et dérégulée des différentes cascades [15]. Les phénomènes locaux initiaux s'étendent ainsi à l'organisme entier.

Cette activation excessive de la voie pro-inflammatoire *via* un orage cytokinique devient délétère pour l'organisme et est à l'origine de lésions cellulaires, endothéliales et de défaillances d'organes. L'emballement de la voie anti-inflammatoire quant à elle, entraîne un état d'immunodépression acquis dont la persistance dans le temps expose au risque d'infections secondaires. Cette immunodépression est secondaire à une diminution des fonctions des cellules phagocytaires, une désactivation des monocytes, mais aussi une apoptose des lymphocytes et des cellules dendritiques [15] (**Figure 1**).

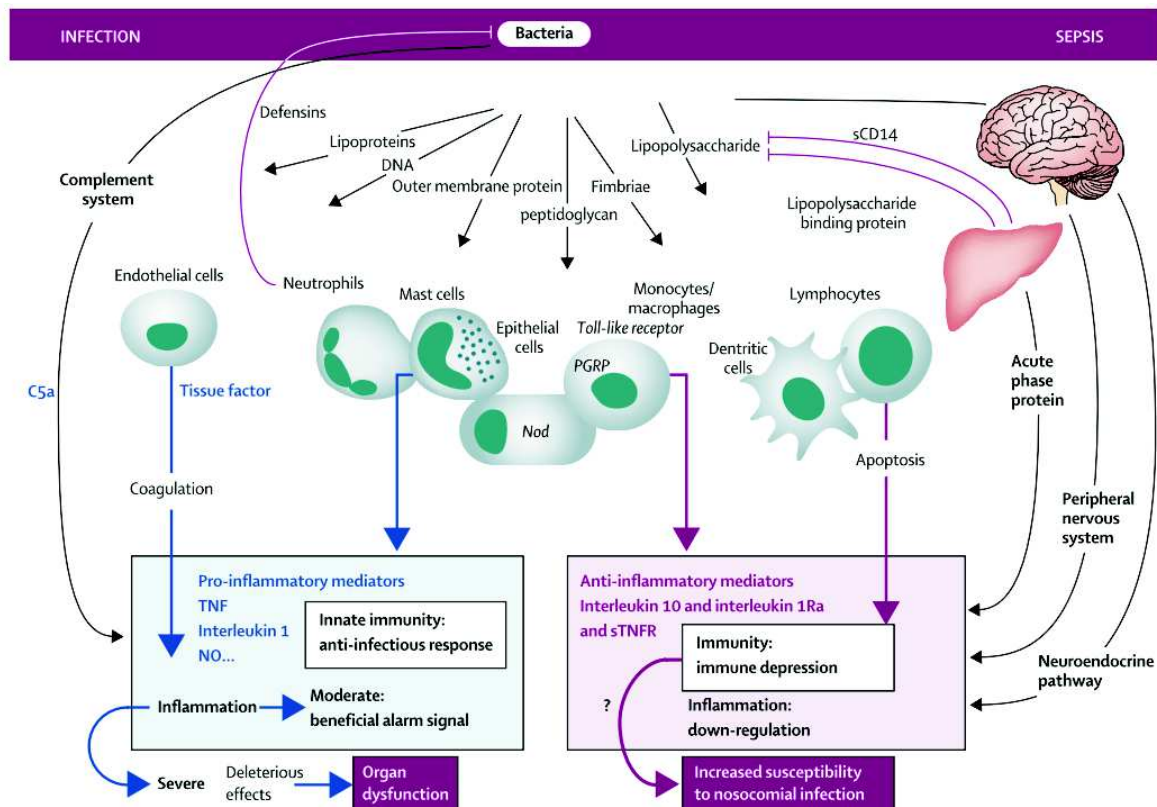


Figure 1 : De l'infection bactérienne au choc septique. Annane PD, Bellissant PE, Cavillon JM. *Septic shock*. *Lancet* [13].

2.1.3 Rôle des effecteurs cellulaires

Au cours du sepsis, les polynucléaires neutrophiles (PNN) sont recrutés au niveau des tissus infectés mais également à distance grâce à l'action coordonnée de sélectines, d'intégrines et de molécules d'adhésion à la surface de l'endothélium. Les PNN détectent les agents pathogènes *via* leurs TLRs, les phagocytent et les détruisent par de nombreux mécanismes. La mort apoptotique achève leur activation, aboutissant ainsi à une résolution de l'inflammation. Au cours du sepsis cette apoptose est retardée et contribue à la dysfonction d'organes [15].

Par ailleurs, les monocytes et les macrophages sont précocement activés au cours du sepsis. Les monocytes activés produisent des cytokines à l'origine d'une amplification de la réponse inflammatoire. Secondairement, leur activité est réduite et les monocytes produisent des médiateurs anti-inflammatoires [15]. Les macrophages activés ont pour rôle la diminution de la

charge bactérienne mais également la phagocytose des neutrophiles apoptotiques [15]. Ils sont également à l'origine d'une production de radicaux libres de l'oxygène [17].

2.2 Activation de la coagulation

Au cours du sepsis, la coagulation est activée de façon précoce par l'action du complément mais aussi des cytokines inflammatoires sur les cellules endothéliales et immunes. L'activation de la coagulation est à l'origine d'une expression augmentée de facteur tissulaire conduisant à l'activation de la voie extrinsèque. L'activité fibrinolytique diminue également à la suite de l'augmentation de la production de PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor*). Par ailleurs, les anticoagulants endogènes (protéine C, antithrombine III, inhibiteur du facteur tissulaire) diminuent par défaut de synthèse et par consommation excessive. Il existe ainsi un déséquilibre de la balance pro- et anticoagulante vers un état procoagulant (**Figure 2**), conduisant à la formation de microthrombi [9, 15, 16]. La conséquence finale de cette activation de la coagulation est la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) acquise pouvant être seulement biologique ou associée à des signes cliniques avec apparition de manifestations hémorragiques ou ischémiques aggravant le pronostic.

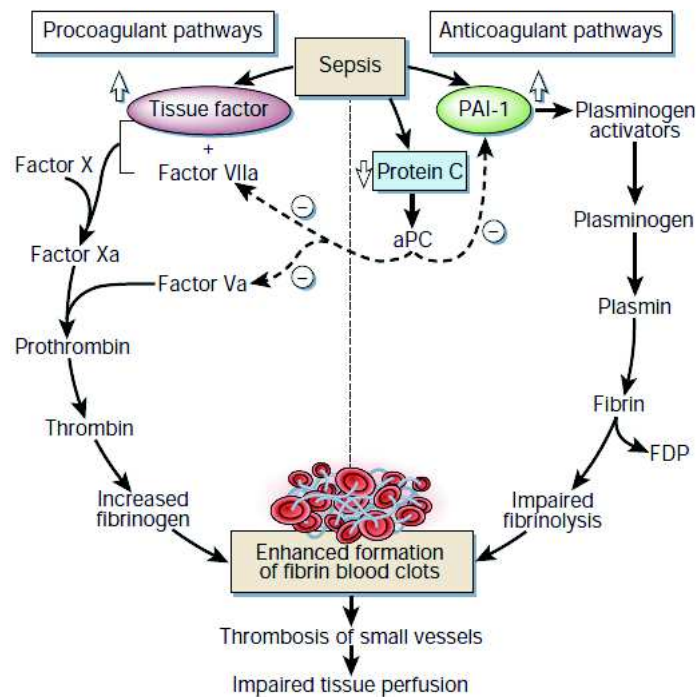


Figure 2 : Perturbation de l'hémostase et de la balance pro- et anticoagulante au cours du sepsis. Cohen J. *The immunopathogenesis of sepsis*. Nature [16].

2.3 Dysfonction endothéliale et atteinte microcirculatoire

La réaction immunitaire excessive initiale avec ses conséquences sur les effecteurs cellulaires et l'activation de la coagulation a des effets directs sur l'endothélium. C'est la dysfonction endothéliale. La conséquence directe est une altération de la microcirculation et une altération du métabolisme oxydatif cellulaire.

2.3.1 Dysfonction endothéliale

L'endothélium est composé d'une couche monocellulaire qui tapisse l'intérieur de tous les vaisseaux sanguins avec une surface supérieure à 4000m². C'est un acteur essentiel dans la régulation du tonus vasculaire. Il participe également au maintien de la viscosité sanguine, assure une fonction anticoagulante, participe à l'angiogenèse et module l'inflammation et l'apoptose cellulaire [18]. Lors du sepsis, suite à l'interaction de l'endothélium avec les pathogènes mais aussi les cytokines inflammatoires, celui-ci acquiert un phénotype pro-adhésif, pro-coagulant et produit divers médiateurs affectant le tonus et la perméabilité vasculaire [15] (**Figure 3**).

A l'état physiologique, l'endothélium produit à la fois des médiateurs vasodilatateurs comme le NO (monoxyde d'azote) et la prostacycline mais aussi des médiateurs vasoconstricteurs comme l'endothéline ou le PAF (*Platelet Activating Factor*). Le NO est synthétisé par 2 formes de NO synthases (NOS) au niveau de l'endothélium. A l'état physiologique, l'isoforme constitutive endothéliale (eNOS) produit une faible quantité de eNO (NO endothélial). En cas de choc septique, l'isoforme inductible (iNOS) est produite de façon importante à la suite d'une stimulation par le TNF- α et l'IL-1 β conduisant à une production massive de NO [19, 20]. Cette production massive de NO est à l'origine d'une vasodilatation profonde et d'une résistance à l'action vasoconstrictrice des catécholamines, expliquant la vasoplégie relative au cours du sepsis [15]. Ce phénomène est appelé « stress nitrosatif ». Ce stress vient s'ajouter au stress oxydatif causé par des radicaux libres de l'oxygène produits initialement pour combattre les micro-organismes responsables du sepsis. La réaction entre l'excès de NO et de radicaux libres de l'oxygène produit du peroxy-nitrite, formé par la réaction entre le NO et l'ion superoxyde qui entraîne des dommages moléculaires et une apoptose cellulaire. Il s'agit là du stress nitroxydatif [15, 18].

L'endothélium permet également le recrutement des leucocytes au niveau des foyers infectieux par la production de chimiokines et de molécules d'adhésion. Ce phénomène est majoré dans les situations inflammatoires [20].

A l'état physiologique, les cellules endothéliales possèdent des propriétés anticoagulantes et fibrinolytiques. Cependant au cours du choc septique, l'activation endothéliale conduit à un déséquilibre de la coagulation vers un état procoagulant. En effet, comme vu précédemment, il existe une surexpression de facteur tissulaire endothélial, une diminution de l'activité fibrinolytique mais aussi une diminution des anticoagulants endogènes conduisant à cet état procoagulant (**Figure 2**) [15, 18, 20].

Enfin, au cours du sepsis, il existe également des modifications structurelles des cellules endothéliales à savoir une contraction, un gonflement et une séparation de la matrice extracellulaire notamment du fait du stress oxydatif [15]. L'altération des cellules endothéliales est aussi à l'origine d'une apoptose cellulaire. Toutes ces modifications structurelles de

l'endothélium conduit à une perméabilité capillaire à l'origine de l'hypovolémie absolue du sepsis [18].

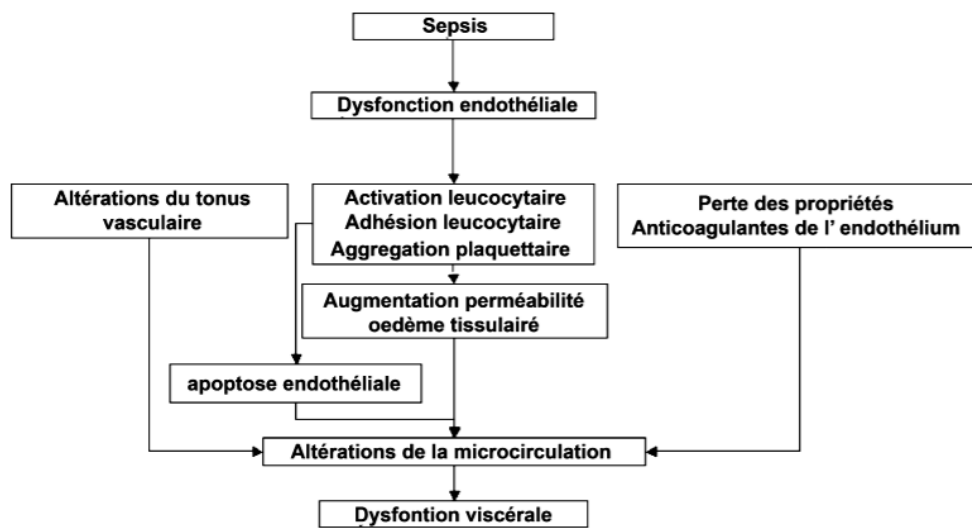


Figure 3 : Schéma des principaux mécanismes impliqués dans la dysfonction endothéliale induite par le sepsis. Huet O, Duranteau J. *Dysfonction endothéliale : rôle des radicaux libres* *Endothelial dysfunction: Involvement of reactive oxygen species* [18].

2.3.2 Altération de la microcirculation

La microcirculation est composée des plus petits vaisseaux sanguins d'un diamètre inférieur à 300 μm (artérioles, capillaires et veinules) et est constituée de cellules endothéliales, de cellules musculaires lisses et de cellules circulantes [20, 21]. Les rôles de la microcirculation sont multiples, à la fois nutritionnel responsable de la distribution des nutriments et de l'oxygène aux cellules ainsi que l'élimination des déchets tissulaires, mais également des fonctions spécifiques d'organes comme la thermorégulation cutanée ou la filtration glomérulaire [21]. La perfusion de la microcirculation dépend de mécanismes d'autorégulation (tonus myogénique, régulation métabolique et neuro-humorale) [20, 21].

Au cours du sepsis, il existe une dysfonction microcirculatoire caractérisée par une hétérogénéité de flux sanguin avec des zones non vascularisées contribuant notamment aux troubles de l'extraction en oxygène et à l'hypoxie cellulaire. Ceci est dû à la fois à une perte des mécanismes d'autorégulation, et notamment du tonus vasculaire, mais aussi lié à une origine mécanique par obstruction des petits vaisseaux (activation de la coagulation à l'origine de microthrombi, rétrécissement du calibre vasculaire par gonflement des cellules endothéliales, adhésion leucocytaire, réduction de la déformation des hématies) [15, 20, 21].

2.3.3 Métabolisme oxydatif cellulaire

Au cours du sepsis, il existe un déficit d'extraction cellulaire en oxygène. Deux mécanismes pourraient être à l'origine des perturbations de l'oxygénation cellulaire : la défaillance microcirculatoire et la défaillance mitochondriale.

Comme vu précédemment, au cours du choc septique, la microcirculation est le siège de perturbations vasomotrices et d'occlusions par des microthrombi à l'origine d'une réduction locale d'oxygène entraînant une hypoxie de certains territoires.

L'autre élément à l'origine d'une perturbation de l'oxygénation cellulaire serait un trouble de l'extraction mitochondriale d'oxygène appelé dysoxie cytopathique. Celle-ci pourrait être induite par une inhibition de la chaîne respiratoire, des dommages structurels des mitochondries et une déplétion mitochondriale à la fois par autophagie et par biogenèse insuffisante [15]. Le peroxy-nitrite, métabolite produit lors du découplage de l'iNOS, peut vraisemblablement altérer le fonctionnement de tous les complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale [15, 19, 21, 22]. Cette altération de la chaîne respiratoire et le défaut d'apport en oxygène sont à l'origine des perturbations biologiques observées avec une acidose lactique, témoin du métabolisme cellulaire anaérobie.

L'ensemble de ses modifications au niveau microcirculatoire et endothélial se traduit au plan macrovasculaire par une diminution des résistances vasculaires associée à une hyporéactivité vasculaire aux catécholamines, une hypovolémie relative et absolue par fuite plasmatique et une anomalie de l'extraction périphérique de l'oxygène.

2.4 Défaillance cardio-circulatoire

2.4.1 Défaillance vasculaire

La défaillance vasculaire occupe une place centrale dans le sepsis. Il existe à la fois une hypovolémie vraie par diminution du volume circulant (fuite capillaire secondaire à la dysfonction endothéliale), mais aussi une hypovolémie relative secondaire à une réduction du tonus vasculaire par production massive de NO entraînant une vasodilatation et une diminution de la réponse vasculaire aux catécholamines [15]. Lors du choc septique, il existe également une diminution des catécholamines endogènes (dopamine, noradrénaline et adrénaline) participant à la défaillance cardiovasculaire. La noradrénaline et la dopamine jouent normalement un rôle dans l'augmentation de la pression artérielle en provoquant la contraction des cellules musculaires lisses vasculaires par la liaison des récepteurs alpha-adrénergiques et permettant ainsi de maintenir le tonus vasculaire [23].

2.4.2 Perturbations endocriniennes

Au cours du choc septique, il existe également une perturbation de tous les axes endocriniens mais l'axe corticosurrénalien et de la vasopressine sont à l'origine d'un retentissement au niveau vasculaire.

La principale altération concerne l'axe corticosurrénalien. Les corticoïdes surrénaliens sont impliqués dans plusieurs fonctions physiologiques comme le tonus vasculaire, la perméabilité vasculaire et la distribution de l'eau [20]. En réponse à l'agression et aux cytokines pro-inflammatoires on observe une augmentation de la sécrétion de CRH hypothalamique

(*Corticotropin-Releasing Hormone*). La conséquence directe est une augmentation du taux d'ACTH hypophysaire (*Adreno CorticoTropic Hormone*) et donc de cortisol. L'importance de cette augmentation est corrélée à la gravité du choc septique. Cependant, cette augmentation peut être insuffisante dans ce contexte, avec en plus, une résistance au cortisol au niveau des tissus cibles. Il peut exister également une dysfonction surrénalienne avec une moindre sensibilité à l'ACTH pouvant diminuer aussi la sécrétion de cortisol. L'ensemble de ces modifications contribue ainsi à l'aggravation hémodynamique [19, 24].

On observe également une insuffisance relative en vasopressine ou hormone antidiurétique. Cette hormone est normalement libérée par l'hypophyse en réponse à une hypotension ou une hypovolémie et a deux actions : vasopressive et antidiurétique. Cependant, au cours du choc septique, il existe une insuffisance relative en vasopressine pouvant être due à une dépression du baroréflexe et à une déplétion des stocks hypophysaires [19, 25].

2.4.3 Atteinte myocardique

L'atteinte myocardique au cours du sepsis est fréquente et surviendrait dans 40 à 50% des cas [26]. Elle se caractérise par une altération de la contractilité et de la relaxation, associée à une dysfonction ventriculaire droite ou gauche. L'insuffisance ventriculaire gauche se caractérise par une diminution de la contractilité segmentaire ou globale du myocarde associée à une diminution de la fraction d'éjection. L'insuffisance ventriculaire droite est liée à une dysfonction systolique associée à une dilatation du ventricule droit et un septum paradoxal. Les mécanismes impliqués dans ces défaillances sont multiples : altération de la microcirculation, dysfonction mitochondriale, *down regulation* des récepteurs bêta-adrénergiques, altération des voies de signalisation intracellulaire, anomalies de relargage du calcium par le réticulum sarcoplasmique et du couplage électromécanique au niveau myofibrillaire [20, 26, 27]. D'autre part, la diminution du taux de catécholamines endogènes participe également à la défaillance cardiaque et notamment l'adrénaline impliquée dans la majoration du débit cardiaque en augmentant la contractilité et la fréquence cardiaque par l'activation des récepteurs bêta-adrénergiques sur les myocytes cardiaques [23].

2.5 Défaillance multiviscérale

L'ensemble des modifications décrites ci-dessus conduisent à un état de défaillance multiviscérale. Les principaux organes touchés sont le rein, le poumon, le cerveau, le foie et le système digestif.

2.5.1 Défaillance rénale

La défaillance rénale est présente chez plus de la moitié des patients en choc septique et notamment chez les patients âgés. La défaillance rénale repose sur plusieurs modifications physiologiques : modification de l'hémodynamique, dysfonction endothéliale, infiltration de cellules inflammatoires dans le parenchyme rénal, thrombose intra-glomérulaire, obstruction tubulaire par des cellules nécrotiques et des débris cellulaires. Il existe également une diminution de la filtration glomérulaire malgré l'augmentation du débit sanguin local. Cela est probablement dû à la dilatation simultanée des artérioles afférentes et efférentes, qui prédomine

sur la circulation efférente entraînant une diminution de la pression capillaire glomérulaire et une diminution de la filtration [20, 28].

2.5.2 Défaillance pulmonaire

La défaillance pulmonaire se traduit par un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) secondaire à une perte d'intégrité de la membrane alvéolo-capillaire, un recrutement inflammatoire intra-alvéolaire, une activation des macrophages résidents et une inondation alvéolaire par un exsudat riche en protéines [20]. Une perte des mécanismes de régulation de la vasoconstriction pulmonaire hypoxique aggrave cette défaillance [29].

2.5.3 Défaillance neurologique

La défaillance cérébrale implique un processus ischémique, secondaire à une altération de la perfusion cérébrale, et un processus neuro-inflammatoire qui comprend l'activation endothéliale, l'altération de la barrière hémato-encéphalique et le passage de médiateurs neurotoxiques. Le dysfonctionnement microcirculatoire est commun à ces deux processus. Les symptômes cliniques sont larges (fièvre, malaise, délirium, convulsions...) [20, 30].

2.5.4 Défaillance hépatique

Lors du choc septique, le foie joue un rôle dans la réponse immunitaire en synthétisant des protéines de l'inflammation. Il permet aussi l'élimination bactérienne par les cellules de Küpffer qui représentent 80% de l'ensemble des macrophages de l'organisme [20, 29]. La dysfonction hépatique se présente sous forme de deux entités clinico-biologiques : l'hépatite hypoxique et la cholestase induite par le sepsis.

L'hépatite hypoxique est secondaire à une inadéquation entre les besoins et les apports en oxygène par perturbations hémodynamiques locales mais aussi par activation diffuse de cellules immunitaires. Histologiquement, on retrouve une nécrose centro-lobulaire [20, 31].

La cholestase est plus fréquente. Celle-ci est secondaire à une inhibition de la plupart des protéines de transport et de biotransformation de la bile conduisant ainsi à l'hyperbilirubinémie associée à la cholestase intrahépatique [20, 31].

2.5.5 Défaillance splanchique

Elle semble être très précoce au cours du choc septique. Elle résulte à la fois d'une apoptose des cellules endothéliales mais également d'une anomalie de perfusion de la muqueuse entraînant une perméabilité de l'épithélium intestinal pouvant être à l'origine d'une translocation bactérienne [29].

2.6 Concept d'hibernation cellulaires

Au décours du choc septique, il existe une réversibilité de la dysfonction d'organes chez les survivants. Après étude des organes non fonctionnels, ceux-ci présentent souvent une morphologie normale avec peu de signes de nécrose ou d'apoptose. Ainsi, les défaillances

d'organes initiales pourraient être une réponse adaptative à l'état de choc septique et être un mécanisme protecteur. La cellule utiliserait des ressources énergétiques limitées pour sa survie. Il s'agirait là d'un état d'hibernation cellulaire. Lors de la résolution du choc septique, la cellule retrouverait l'ensemble de ses capacités et par conséquent, un retour progressif des fonctions normales des différents organes [15, 32].

3/ Traitement du choc septique : place des thérapies adjuvantes

Le traitement du choc septique repose sur 2 axes :

- le traitement étiologique avec une antibiothérapie active sur les germes suspectés éventuellement associée à un drainage pour diminuer l'inoculum bactérien et,
- le traitement symptomatique avec une prise en charge des défaillances d'organes vues précédemment. Il repose sur un traitement de l'hypovolémie et de la vasoplégie par expansion volémique associée à des catécholamines. Chaque dysfonction d'organe peut également nécessiter des thérapeutiques de suppléance spécifiques.

Depuis une trentaine d'années, de nombreux essais cliniques ont évalué plusieurs stratégies thérapeutiques, dont des traitements adjuvants de l'antibiothérapie afin d'améliorer le pronostic du choc septique comme les corticoïdes ou la vitamine C.

3.1 Les corticostéroïdes

Lors du choc septique, il a été montré qu'il existait une perturbation de l'axe corticosurrénalien à l'origine d'une altération du tonus vasculaire. De nombreuses études se sont intéressées à la place des corticoïdes dans le choc septique en étudiant notamment, l'hydrocortisone et la fludrocortisone, avec des résultats très discordants en matière de diminution de mortalité et de dysfonctions d'organes [33–39]. Les recommandations actuelles de la *surviving sepsis campaign* de 2016, préconisent l'utilisation des corticoïdes uniquement chez les patients ayant un choc septique réfractaire, sans réponse à l'expansion volémique et aux amines vasopressives, en utilisant l'hémisuccinate d'hydrocortisone intraveineux à une dose de 200 mg par jour, tout en restant une recommandation avec un faible niveau de preuves [40]. Les recommandations de la *Society of Critical Care Medicine* and *European Society of Intensive Care Medicine* de 2017 vont également dans ce sens en suggérant de préférer un traitement de longue durée et à faible dose (par exemple, hydrocortisone intraveineux < 400mg/jour pendant plus de 3 jours) chez les patients adultes en état de choc septique [41].

3.2 La Vitamine C

3.2.1 Métabolisme de la vitamine C

La vitamine C est une vitamine hydrosoluble qui ne peut être stockée dans l'organisme et n'est pas synthétisée par l'Homme [42]. Un apport quotidien est donc indispensable. L'absorption de vitamine C se fait au niveau du jéjunum via des transporteurs mucosomaux

SCVC1 sodium dépendant. Ces transporteurs sont saturables. Le taux plasmatique maximal obtenu après prise entérale est de 220µmol/l. Pour obtenir des doses supérieures, il faut l'administrer directement par voie intraveineuse [43]. La vitamine C est filtrée par le glomérule rénal et réabsorbée par le tubule rénal mais cette réabsorption est elle aussi saturable [44]. L'élimination se fait sous forme d'ascorbate (forme inchangée) et d'oxalate (forme métabolisée). Les effets secondaires connus de la vitamine C sont :

- la néphropathie aux oxalates. Celle-ci est longue à s'installer et possible en cas de perfusion intraveineuse prolongée et à haute dose [44]. Cependant, lors de perfusion de vitamine C à forte dose sur une courte période chez les patients en choc septique, il ne semblait pas y avoir d'apparition de néphropathie aux oxalates et même une amélioration de la fonction rénale [1].
 - des lithiases urinaires,
 - des hyperglycémies factices à haute dose, [45]
 - des troubles digestifs (douleurs abdominales, nausées, vomissements),
 - des hémolyses chez le sujet déficient en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) [44].
- Néanmoins, ces effets secondaires n'ont pas été retrouvés dans plusieurs études utilisant de la vitamine C à forte dose dans un contexte de choc septique [1, 46, 47].

La vitamine C possède des actions multiples à la fois antioxydante, anti-inflammatoire, immunomodulatrice et cofacteur enzymatique. Elle joue aussi un rôle dans la production de catécholamines [17, 23].

3.2.2 Vitamine C : rôle expérimental dans le choc septique

En cas de choc septique, il a été montré qu'il existait une hypovitaminose C pouvant être très importante [42, 44]. L'hypovitaminose C est secondaire à une diminution des apports suite à une diminution de l'absorption entérale et à des transporteurs digestifs saturables, mais aussi à une augmentation des besoins cellulaires [44]. Pour restaurer un taux plasmatique suffisant dans ces conditions, il est nécessaire d'avoir des apports intraveineux de 3 à 6g par jour [1, 17]. Le taux de vitamine C serait inversement proportionnel à la mortalité et au score SOFA (*Sepsis-related Organ Failure Assessment*), [44] qui est un score utilisé en réanimation pour déterminer l'état de gravité d'un patient admis pour un sepsis en fonction de 6 défaillances d'organes (respiratoire, neurologique, cardiovasculaire, hépatique, rénale et la coagulation). Plus ce score est élevé, plus les défaillances d'organes sont importantes [48] (**Annexe 1**).

Dans le choc septique, la réaction inflammatoire, initialement nécessaire en réponse au pathogène, est exacerbée et induit une dérégulation au niveau endothélial notamment secondaire aux radicaux libres de l'oxygène [18]. Par son action antioxydante, la vitamine C diminue le stress oxydatif et l'inflammation [17]. Son action est multiple aussi bien au niveau endothéliale, que sur la microcirculation, sur l'immunité mais aussi sur la production de catécholamines [17, 23].

3.2.2.1 Action de la vitamine C sur la dysfonction endothéliale

Les effets de la vitamine C sur la dysfonction endothéliale sont multiples et ont été montrés expérimentalement, *in vitro*, sur des cultures de cellules endothéliales.

En premier lieu, la vitamine C, par son rôle d'antioxydant, permet de neutraliser directement l'ion superoxyde et le peroxy-nitrite par échange du radical ascorbique qui est stable

et rapidement réduit [49]. Elle diminue également la production d'ions superoxydes en inhibant la voie de signalisation Jak2/Stat1/IRF1 sur des cellules endothéliales de muscles squelettiques murins, qui conduit normalement à l'expression de la sous-unité p47phox de la nicotinamide adénine dinucléotide phosphate oxydase (NADPH-ox), qui une fois activée, produit des ions superoxydes [17, 50] (**Figure 4**). La vitamine C réactive également des piègeurs des espèces réactives de l'oxygène tel que la glutathion et l'alpha-tocophérol [23, 51]. Par ailleurs, la vitamine C inhibe l'expression d'iNOS, empêchant la production massive de monoxyde d'azote qui génère du peroxyde d'azote en présence d'ion superoxyde [17, 52] (**Figure 4**).

De même, la vitamine C joue un rôle sur la perméabilité endothéliale et la structure de l'endothélium en contribuant au maintien des jonctions intercellulaires, à l'inhibition de l'apoptose des cellules endothéliales et à la protection des précurseurs des cellules endothéliales [17]. En effet, au cours du choc septique, il existe une augmentation de la perméabilité endothéliale. Il a été montré que la vitamine C resserrait la barrière endothéliale et diminuait ainsi la perméabilité endothéliale. Dans une étude *in vitro* sur des cultures de cellules endothéliales bovines et de veines ombilicales humaines, il a été montré que la présence d'ascorbate diminuait le transfert de fluorescéine à travers les jonctions intercellulaires montrant une diminution de la perméabilité de l'endothélium [53]. La vitamine C permet par plusieurs mécanismes de jouer ce rôle. Premièrement, la vitamine C par sa capacité à restaurer la production d'eNO par l'eNOS en évitant son découplage, permet de diminuer la perméabilité endothéliale. En effet, le pré-conditionnement de cellules endothéliales par de l'ascorbate préservait la génération d'eNO par l'eNOS et diminuait la perméabilité endothéliale. Cet effet dépendait directement de la génération constitutive d'eNO, mais aussi de l'activation de la guanylatecyclase dépendant de l'azote [17, 54] (**Figure 4**). D'autre part, la vitamine C, permet également le maintien de la barrière endothéliale en prévenant la déphosphorylation de l'occludine, qui sous forme phosphorylée est une protéine cruciale pour le maintien des jonctions serrées au niveau de l'endothélium. En effet, par sa capacité à neutraliser l'ion superoxyde et le peroxyde d'azote, la vitamine C prévient la déphosphorylation de l'occludine par la PP2A (*protein phosphatase 2A*) dont l'activité catalytique est activée après avoir été nitrée par le peroxyde d'azote [17, 49] (**Figure 4**).

La vitamine C joue également un rôle dans la prolifération des cellules endothéliales mais aussi la protection des précurseurs endothéliaux. L'adjonction de vitamine C à des cellules endothéliales en culture permettait en effet la prolifération des cellules endothéliales. Cela était probablement dû à sa capacité à augmenter la synthèse du collagène de type IV qui est nécessaire à la formation mais aussi à l'adhésion des cellules endothéliales [49, 53, 55]. La vitamine C protège aussi les précurseurs endothéliaux [17]. *In vitro*, un traitement par vitamine C et E sur des cellules progénitrices endothéliales améliorerait leur nombre par le biais de modification de l'expression génétique dans ces cellules [56].

Enfin, la vitamine C a un rôle anti-apoptotique par inhibition de l'activation de Bax [17, 57] (**Figure 4**). En effet, au cours du choc septique, le stress oxydatif favorise l'apoptose cellulaire par suractivation du gène pro-apoptotique Bax qui diminue la capacité du gène anti-apoptotique Bcl-2 à inhiber la libération de cytochrome C des mitochondries dans le cytoplasme. Le cytochrome C ayant pour rôle l'activation de la caspase-3 qui déclenche par la suite l'apoptose cellulaire.

3.2.2.2 Action de la vitamine C sur la microcirculation

La vitamine C permet également une restauration de la microcirculation en prévenant l'adhésion moléculaire à l'endothélium. En effet, le stress oxydatif du sepsis stimule l'expression de facteur tissulaire et de molécules d'adhésions cellulaires à la surface des cellules endothéliales, favorisant l'adhésion des leucocytes et la formation de microthrombi entraînant une altération du flux microcirculatoire [17]. In vitro, il a été montré sur des cellules endothéliales ombilicales que l'ascorbate inhibait l'expression de ICAM-1 (*IntraCellular Adhesion Molecule -1*) induite par le TNF α , en modulant probablement les espèces réactives de l'oxygène et les dérivés azotés, ce qui diminuait l'adhésivité et la viscosité des leucocytes et améliorait le flux microcirculatoire [58] (**Figure 4**).

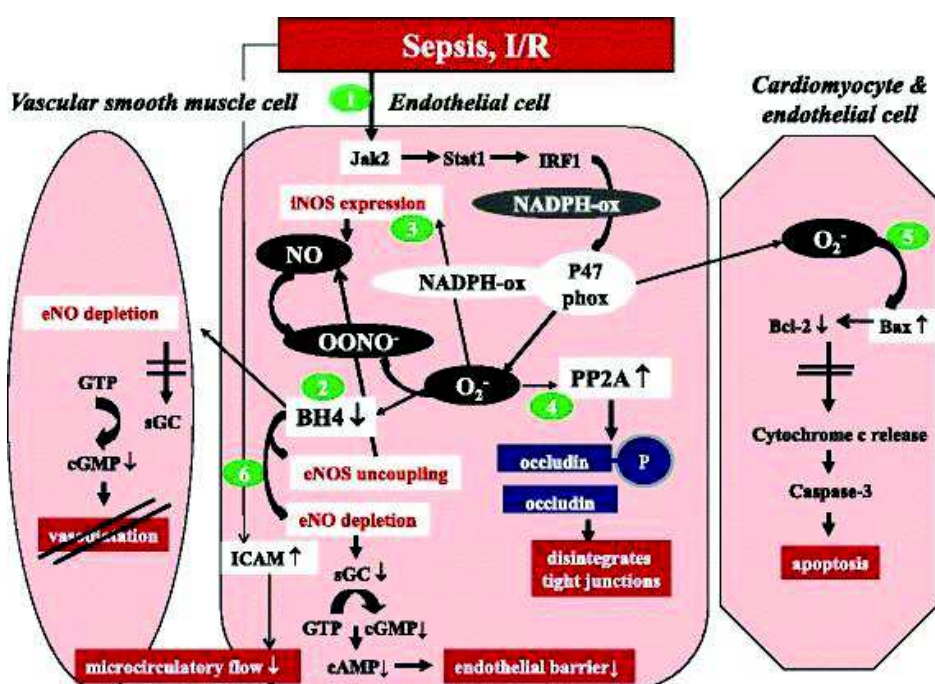


Figure 4 : Action de la vitamine C sur la dysfonction endothéliale et la microcirculation. Oudemans-van Straaten HM, Man AMS, de Waard MC. *Vitamin C revisited. Crit Care. 2014* [17].

- 1/ La vitamine C diminue la production d'ions superoxydes en inhibant la voie de signalisation Jak2/Stat1/IRF1.
- 2/ La vitamine C évite le découplage l'eNOS et l'épuisement de eNO
- 3/ La vitamine C inhibe l'expression d'iNOS empêchant la production importante de monoxyde d'azote qui génère du peroxyde d'azote en présence d'ion superoxyde.
- 4/ La vitamine C protège contre les fuites vasculaires en inhibant l'activation de la protéine PP2A, qui déphosphoryle l'occludine.
- 5/ La vitamine C inhibe l'apoptose cellulaire en empêchant l'activation de Bax.
- 6/ La vitamine C améliore le flux microcirculatoire en inhibant l'expression de ICAM – 1 induite par le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α).

O₂⁻ : ion superoxyde, OONO⁻ : peroxyde d'azote, NADPH-ox : nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, BH₄ : tetrahydrobiopterin, eNOS : NO synthase endothéliale, eNO : NO endothéliale, iNOS : NO synthase inductible, NO : monoxyde d'azote, PP2A : protéine phosphatase 2A, ICAM : *IntraCellular Adhesion Molecule*, cAMP : cyclic adenosine monophosphate, cGMP : cyclic guanosine monophosphate, GTP : guanosine

3.2.2.3 Effets immunitaires de la vitamine C

La vitamine C est impliquée dans plusieurs réponses et fonctions immunitaires. En premier lieu, la vitamine C module l'activité macrophagique. Au cours du sepsis, les macrophages activés jouent un rôle dans la diminution de la charge bactérienne, la phagocytose des neutrophiles apoptotiques et augmentent la production de radicaux libres de l'oxygène. Sur des macrophages péritonéaux murins en condition septique, il a été montré que l'augmentation de l'adhérence, de l'ingestion et de la production d'ions superoxydes par ces macrophages étaient plus faibles en présence d'ascorbate, atteignant des valeurs similaires à celles des macrophages d'animaux témoins [17, 59]. La vitamine C permet donc de réguler la fonction phagocytaire des macrophages mais aussi sa production d'ions superoxydes. La vitamine C soutient également la prolifération lymphocytaire et aide à la destruction des bactéries par les neutrophiles [23]. Elle aurait également une action bactériostatique. En effet, l'ascorbate à des concentrations supérieures à 100 μM permettait d'inhiber la réplication bactérienne dans des échantillons de selles dilués *in vitro* [17, 60]. D'autres études ont montré qu'une forte dose de vitamine C inhibait l'activation du facteur nucléaire $\text{NF}\kappa\text{B}$ conduisant à une diminution de la réponse immunitaire. En effet, le facteur nucléaire $\text{NF}\kappa\text{B}$ activé par le $\text{TNF}\alpha$ est à l'origine de processus de régulation de l'expression de gènes impliqués dans les réponses immunitaires, l'inflammation et la survie cellulaire [61].

3.2.2.4 Action de la vitamine C sur le système cardiovasculaire

La vitamine C joue également un rôle dans la synthèse des catécholamines endogènes et de la vasopressine, dont les productions diminuent en cas de choc septique [23]. Il a été montré que la vitamine C participait à la synthèse de vasopressine en agissant comme cofacteur de l'enzyme *peptidylglycine alpha-amidating monooxygenase* (PAM), nécessaire à la synthèse de précurseur de la vasopressine [62].

La vitamine C est également nécessaire à deux étapes de la biosynthèse des catécholamines (adrénaline, noradrénaline et dopamine). Dans la première étape, la vitamine C est utilisée comme cofacteur de l'enzyme dopamine bêta-hydroxylase qui convertit la dopamine en noradrénaline [62] (**Figure 5**). L'adrénaline se forme ensuite par méthylation du groupe amine de la noradrénaline par la méthyltransférase. La vitamine C agit également au niveau de la synthèse de la dopamine en facilitant l'étape de limitation du taux de synthèse de la L-DOPA (précurseur de la dopamine), par le recyclage du cofacteur enzymatique tétrahydrobioptérine (BH_4) requis par l'enzyme tyrosine hydroxylase pour former la L-DOPA à partir de L-Thyroxine [62]. L'ascorbate pourrait également augmenter la synthèse de la tyrosine hydroxylase, ce qui augmenterait encore la production de dopamine [62]. Il a également été démontré que l'ascorbate augmentait l'activité des récepteurs α - et β -adrénergiques en se liant aux récepteurs, ce qui augmentait leur activation par les catécholamines [23, 62].

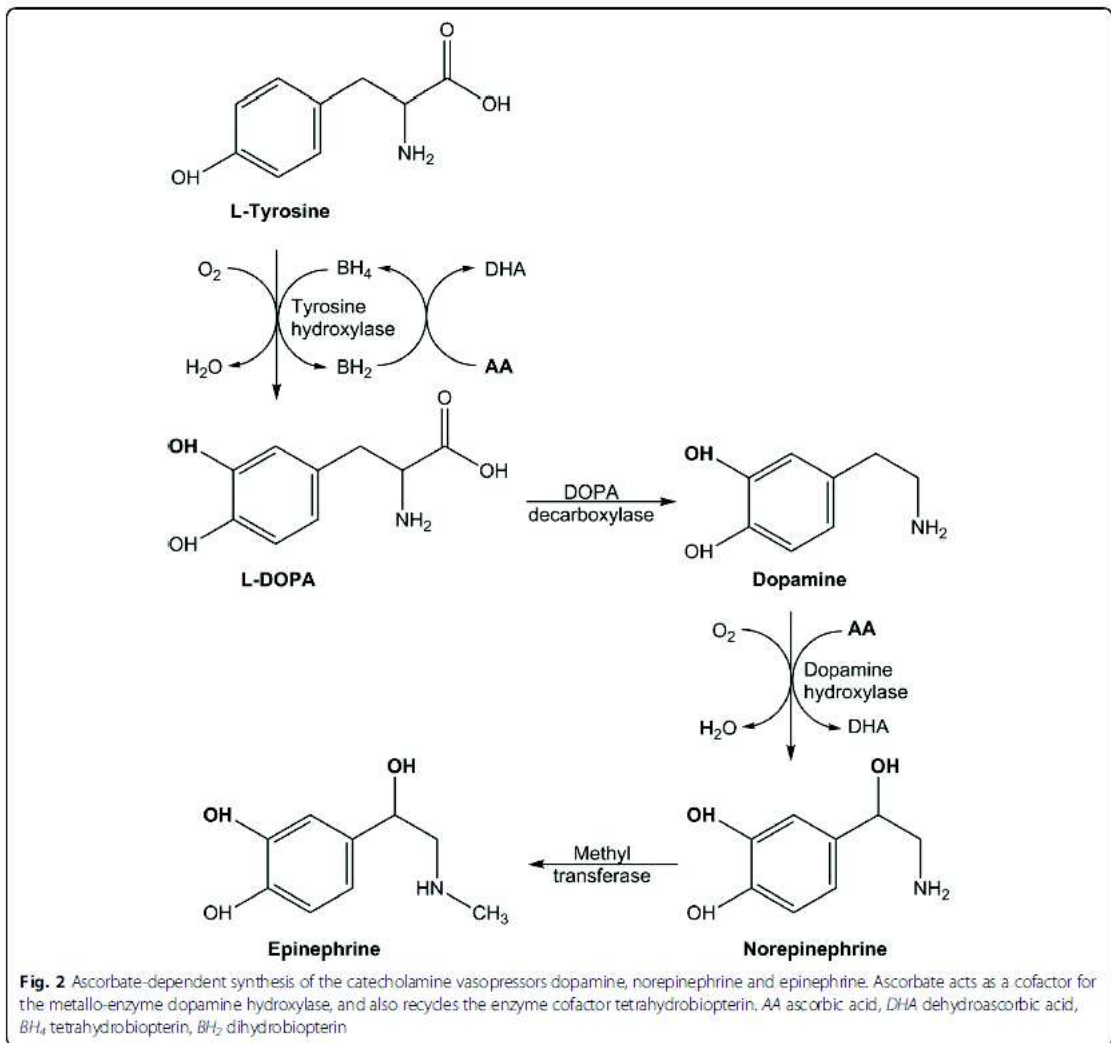


Figure 5 : Action de la vitamine C dans la biosynthèse de la dopamine, de la noradrénaline et de l'adrénaline. Carr AC, Shaw GM, Fowler AA, Natarajan R. Ascorbate-dependent vasopressor synthesis: A rationale for vitamin C administration in severe sepsis and septic shock ? Crit Care. 2015 [62].

3.2.2.5 Action de la vitamine C sur le système respiratoire

Le vitamine C semble également avoir des effets au niveau respiratoire en cas de choc septique compliqué d'un SDRA. En effet, *via* son action sur les claudines en empêchant leur déphosphorylation, elle permet de préserver l'intégrité de la barrière épithéliale pulmonaire [63] et module également la production du liquide alvéolaire. Dans une étude réalisée sur des souris présentant un SDRA dans les suites d'une péritonite induite, il a été montré que la perfusion d'ascorbate permettait de réguler la clairance du liquide alvéolaire par l'amélioration épigénétique et transcriptionnelle des canaux protéiques régulant la clairance du liquide alvéolaire (l'aquaporine 5, le récepteur CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*), les canaux sodiques épithéliaux (ENaC) et les ATPases Na⁺/ K⁺) et améliorerait la fonction de la barrière épithéliale pulmonaire [63, 64].

Expérimentalement, la vitamine C possède donc des actions multiples à la fois antioxydante, anti-inflammatoire, immunomodulatrice et de cofacteur enzymatique. Elle joue aussi un rôle dans la production de catécholamines. Elle permettrait ainsi de diminuer la dysfonction endothéliale, les troubles micro- et macrocirculatoires ainsi que les dysfonctions d'organes *in vivo* chez l'animal. En effet, une perfusion d'acide ascorbique lors d'un sepsis chez l'animal améliorerait le flux sanguin capillaire, les fonctions de la barrière endothéliale et la réponse artériolaire aux vasoconstricteurs [60, 65]. Il a également été constaté que les souris présentant un déficit en vitamine C étaient plus susceptibles aux défaillances multiviscérales induites par le sepsis et que ces défaillances s'amélioreraient après une perfusion de vitamine C [66].

3.2.3 Vitamine C : nouvelle perspective de traitement pour le choc septique ?

Devant ces constatations expérimentales encourageantes, des études ont été réalisées chez l'Homme. Deux « petits » essais cliniques ont démontré la faisabilité apparente d'une supplémentation en vitamine C à forte dose. Une étude de phase 1 de Fowler *et al.* [46] confirmait l'absence d'effet indésirable sévère chez les patients présentant un sepsis sévère traités par vitamine C à faible dose (50mg/kg/24h) ou à haute dose (200mg/kg/24h). Cette étude retrouvait également une réduction du SOFA à 96h plus importante dans les groupes recevant de la vitamine C, ainsi qu'une diminution des marqueurs de l'inflammation à savoir la procalcitonine (PCT) et la CRP (Protéine C Réactive). Une étude de 2016 de Zabet *et al.* [67] réalisée sur une population chirurgicale en choc septique (recevant 25mg/kg toutes les 6H de vitamine C ou un placebo) montrait une diminution de la mortalité à 28 jours, de la durée de séjour en réanimation, des doses et de la durée des vasopresseurs dans le groupe vitamine C. Aucun effet secondaire n'a été observé. A la suite de ces deux essais cliniques, Marik *et al.* [1] ont comparé l'efficacité d'un traitement par vitamine C instauré précocement à 6g par jour dès le diagnostic de sepsis en association à de la vitamine B1 (cofacteur dans le métabolisme de la vitamine C) et de l'hémisuccinate d'hydrocortisone contre un groupe contrôle. Il s'agissait d'une étude rétrospective avant/après, monocentrique, publiée en 2017 dans *Chest* montrant une réduction de la mortalité avec un taux de 8,5% dans le groupe recevant l'association de traitements contre 40,4% dans le groupe contrôle, mais également une diminution du SOFA, et de la durée du traitement par vasopresseurs. L'étude était limitée par sa conception rétrospective, l'absence de randomisation et la petite taille de l'échantillon.

Devant ces résultats encourageants, il y a eu un engouement littéraire important sur l'intérêt d'un traitement par vitamine C dans le choc septique, seul ou associé à un traitement par vitamine B1 et hémisuccinate d'hydrocortisone. L'étude CITRIS-ALI publiée dans le JAMA en 2019, ciblant une population de patients ayant un SDRA associé au sepsis, a comparé un groupe ayant eu de la vitamine C seule pendant 96h, à un groupe ayant reçu un placebo. Cette étude ne montrait pas de différence sur les dysfonctions d'organes et le score SOFA à 96h. Elle retrouvait néanmoins une diminution significative de la mortalité à 28 jours et de la durée de séjour en réanimation et en hospitalisation [68]. De nombreuses études ont recherché un intérêt sur l'utilisation synergique de la vitamine C, de l'hémisuccinate d'hydrocortisone et de la vitamine B1 dans le choc septique, avec finalement des résultats divergents en matière de

mortalité et de dysfonction d'organes [69–71]. La plupart de ces études étaient certes randomisées, contrôlées et prospectives, mais avaient des méthodologies différentes avec de petits effectifs rendant très difficile une réponse catégorique sur l'intérêt de cette combinaison de traitements associée à la vitamine C dans le choc septique. Par ailleurs, les études les plus récentes sur le sujet, ne semblaient pas retrouver de bénéfice à l'utilisation d'un tel traitement. En effet, l'essai ATESS, étude multicentrique coréenne, contrôlée, randomisée, en double aveugle, de juillet 2020, incluant 111 patients, ne retrouvait pas de différence significative dans le delta score SOFA entre J1 et J3, ni en matière de mortalité ou de dysfonction d'organes entre le groupe traité par vitamine C, hémisuccinate d'hydrocortisone et vitamine B1 et le groupe placebo [72]. Une seconde étude américaine, rétrospective, multicentrique, de juillet 2020, incluant plus de 300 000 patients s'est intéressée au taux de prescription de cette combinaison de traitements initiée de façon précoce dans le choc septique, avant et après la publication de Marik *et al.* [1] en 2017, et ses conséquences sur la mortalité dans le choc septique [73]. Cette étude révélait une augmentation significative de prescription de vitamine C associée à la vitamine B1 et l'hémisuccinate d'hydrocortisone après la publication de l'étude. Néanmoins, elle ne concernait que 1,1 % de l'ensemble des patients de l'étude dont 98,7 % dans la période post-publication. Cette étude retrouvait une mortalité plus importante dans le groupe ayant eu la trithérapie soit 28,2 % contre 19,7 % ($p < 0,001$). Cependant, une analyse multivariée des facteurs conduisant à la prescription de cette association de traitement retrouvait un effet centre, le nombre de dysfonction d'organes et la nécessité d'un recours à la ventilation mécanique, laissant supposer qu'elle serait administrée aux patients les plus graves ; même si cela ne pouvait être vérifié du fait de l'absence de score de gravité à l'entrée en réanimation dans l'étude.

Une autre question récente soulevée dans la littérature est l'avantage de cette association comparée à l'hémisuccinate d'hydrocortisone seule ou la vitamine C seule. L'étude VITAMINS publiée dans le JAMA en janvier 2020 a essayé de répondre à la question en comparant des patients traités par hémisuccinate d'hydrocortisone seul ou par la combinaison vitamine C, vitamine B1 et hémisuccinate d'hydrocortisone. Il s'agissait d'une étude multicentrique, ouverte, randomisée sur plus de 200 patients, qui n'a pas montré de différences significatives entre les deux groupes en matière de mortalité, de besoin en amines et de dysfonction d'organes [74]. Cependant, les auteurs n'ont pas eu la possibilité de faire un groupe de patients avec la vitamine C seule, ne permettant pas de répondre à la question de la combinaison de la vitamine C avec la vitamine B1 et l'hémisuccinate d'hydrocortisone *versus* la vitamine C seule ou hémisuccinate d'hydrocortisone seul dans le traitement du choc septique.

Ainsi, les perspectives de recherches actuelles sur l'utilisation de la vitamine C dans le choc septique portent soit sur l'utilisation de la vitamine C seule, ou associée à la vitamine B1 et l'hémisuccinate d'hydrocortisone. Dans cette optique, deux études de grande envergure sont actuellement en cours. La première est l'étude VICTAS qui vise à recruter 2000 patients atteints de choc septique dans une étude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle, comparant un groupe ayant un traitement par vitamine C, thiamine et hémisuccinate d'hydrocortisone contre un groupe recevant un placebo [75]. La deuxième est l'étude LOVIT, qui vise à recruter 800 patients en choc septique, dans une étude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle, comparant un groupe ayant un traitement par vitamine C contre un groupe recevant un placebo [76]. Les résultats de ces deux études sont

actuellement en attente et permettront peut-être d'argumenter sur la place ou non de la vitamine C dans le traitement du choc septique, tout en sachant qu'à l'heure actuelle il n'existe aucune recommandation sur l'utilisation de la vitamine C dans le choc septique.

4/ Objectif de l'étude

Devant des résultats préliminaires encourageants notamment à la suite de l'étude de Marik *et al.* [1] et l'absence de toxicité décrite, la réanimation médicale du CHU de Rouen a commencé à utiliser la vitamine C chez les patients hospitalisés en choc septique depuis octobre 2017 mais de façon non systématique. Nous nous proposons donc d'étudier les facteurs à l'origine d'une prescription de vitamine C aux patients en choc septique en réanimation médicale au CHU de Rouen.

MATERIEL ET METHODES

1/ Caractéristiques de l'étude

Il s'agissait d'une étude de cohorte observationnelle, rétrospective, monocentrique réalisée sur 1 an en réanimation médicale au CHU de Rouen entre octobre 2017 et octobre 2018, s'intéressant aux pratiques de prescriptions de vitamine C chez les patients en choc septique.

1.1 Critères d'inclusion et d'exclusion

Les patients étaient éligibles dès lors qu'ils étaient hospitalisés en réanimation médicale pour la prise en charge d'un choc septique.

Les patients étaient inclus s'ils présentaient un choc septique isolé à l'admission en réanimation médicale selon les caractéristiques de Sepsis - 3, définies précédemment comme des patients présentant un sepsis avec une hypotension persistante, nécessitant le recours à des vasopresseurs pour maintenir une pression artérielle moyenne supérieure ou égale à 65mmHg, associée à une hyperlactatémie strictement supérieure à 2mmol/L, malgré une expansion volémique adéquate.

Les patients étaient exclus s'ils présentaient un autre état de choc associé, si le choc septique survenait au cours du séjour en réanimation ou si une décision de limitation ou d'arrêt des thérapeutiques actives (LATA) était réalisée au cours de l'hospitalisation.

1.2 Critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires

Le critère de jugement principal était la recherche des facteurs à l'origine d'une prescription de vitamine C chez des patients en choc septique. Les facteurs recherchés étaient : les scores de gravité (l'IGS2 à l'entrée et le SOFA de J1 à 4) mais aussi la dose maximale de noradrénaline et sa durée, la prescription d'hémisuccinate d'hydrocortisone et de vitamine B1. L'IGS2 (Indice de Gravité Simplifié 2) est un score de gravité dit général, pour évaluer globalement la gravité des malades indépendamment du diagnostic médical à l'admission en réanimation (**Annexe 2**) [77].

Les critères de jugement secondaires étaient la mortalité hospitalière et en réanimation, la durée de séjour hospitalier et en réanimation, la recherche d'une défaillance rénale ou respiratoire, la quantité d'expansion volémique et l'évolution des paramètres biologiques (lactatémie et PCT).

1.3 Recueil de données

Les patients éligibles étaient recensés à partir du codage des actes médicaux avec la mention « choc septique ». Les données nécessaires à l'étude ont été recueillies *via* le dossier informatique des patients de façon rétrospective.

Les données recueillies étaient : l'âge, le sexe, les antécédents du patient, l'origine du sepsis, les scores de gravité en réanimation (IGS2 et SOFA de J1 à J4) (**Annexe 1 et 2**), la mortalité et la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital, la durée et la dose maximale de noradrénaline au cours du séjour, l'instauration d'un traitement par vitamine C, hémisuccinate d'hydrocortisone et vitamine B1, la quantité d'expansion volémique, la diurèse, le poids, la nécessité d'une sédation et d'une ventilation mécanique, la présence d'un SDRA défini selon les critères de Berlin [78], le rapport de la pression partielle artérielle en oxygène et de la fraction inspirée en oxygène (PaO₂/FiO₂), la présence d'une défaillance rénale définie comme un score de KDIGO ≥ 2 (**Annexe 3**), la nécessité d'une épuration extra-rénale et l'évolution du taux de lactate et de PCT. Les données ont été anonymisées.

2/ Prise en charge des patients en choc septique en réanimation médicale

Les patients étaient pris en charge en réanimation médicale soit après un passage au service d'accueil des urgences, soit après une prise en charge dans un service d'hospitalisation soit par hospitalisation directe depuis le SMUR (Service Mobile d'Urgence et de Réanimation). Le médecin réanimateur mettait en place un traitement médical adapté au choc septique avec l'instauration d'une antibiothérapie initialement probabiliste, d'une expansion volémique par cristalloïdes et d'un support vasopresseur par noradrénaline. En cas de nécessité de prise en charge chirurgicale, le patient était pris en charge au bloc opératoire. Il était laissé à la discrétion du médecin réanimateur l'instauration d'un traitement complémentaire par vitamine C, hémisuccinate d'hydrocortisone et vitamine B1.

En cas d'instauration d'un traitement par hémisuccinate d'hydrocortisone, le traitement était débuté à 200mg/jour en continu avec une décroissance progressive sur plusieurs jours. Le protocole mis en place en cas d'utilisation de vitamine C consistait à administrer 6g par jour en 4 injections en se basant sur l'étude de Marik *et al.* [1]. La vitamine B1 était prescrite à la dose de 1000mg par jour. En cas de défaillance respiratoire, les patients étaient intubés et sédatisés en cas de nécessité, ou sinon, traités au moyen de ventilation non invasive, d'oxygénothérapie à haut débit ou d'oxygénothérapie aux lunettes. La mise en place d'une épuration extra-rénale était réalisée si nécessaire.

3/ Statistiques

Les patients étaient répartis en deux groupes, le groupe vitamine C en cas de prescription faite par le réanimateur ou le groupe contrôle en cas d'absence de traitement par vitamine C. Les résultats concernant les variables continues sont exprimés sous forme de moyenne \pm écart type ou de médiane (premier quartile - troisième quartile) quand cela était approprié. La comparaison des moyennes et des médianes était faite au moyen d'un *t-test* de Student et d'un test de Wilcoxon respectivement. Pour les variables qualitatives, le nombre de patients pour chaque catégorie et le pourcentage correspondant sont précisés. La comparaison était réalisée au moyen d'un test de χ^2 . Une valeur de $p < 0,05$ était considérée significative. Les calculs ont été réalisés via le logiciel R version 4.0.0 (*R Foundation for Statistical Computing*, Vienne, Autriche).

RESULTATS

1/ Flow chart et caractéristiques de la population

L'inclusion des patients est résumée par la **figure 6**.

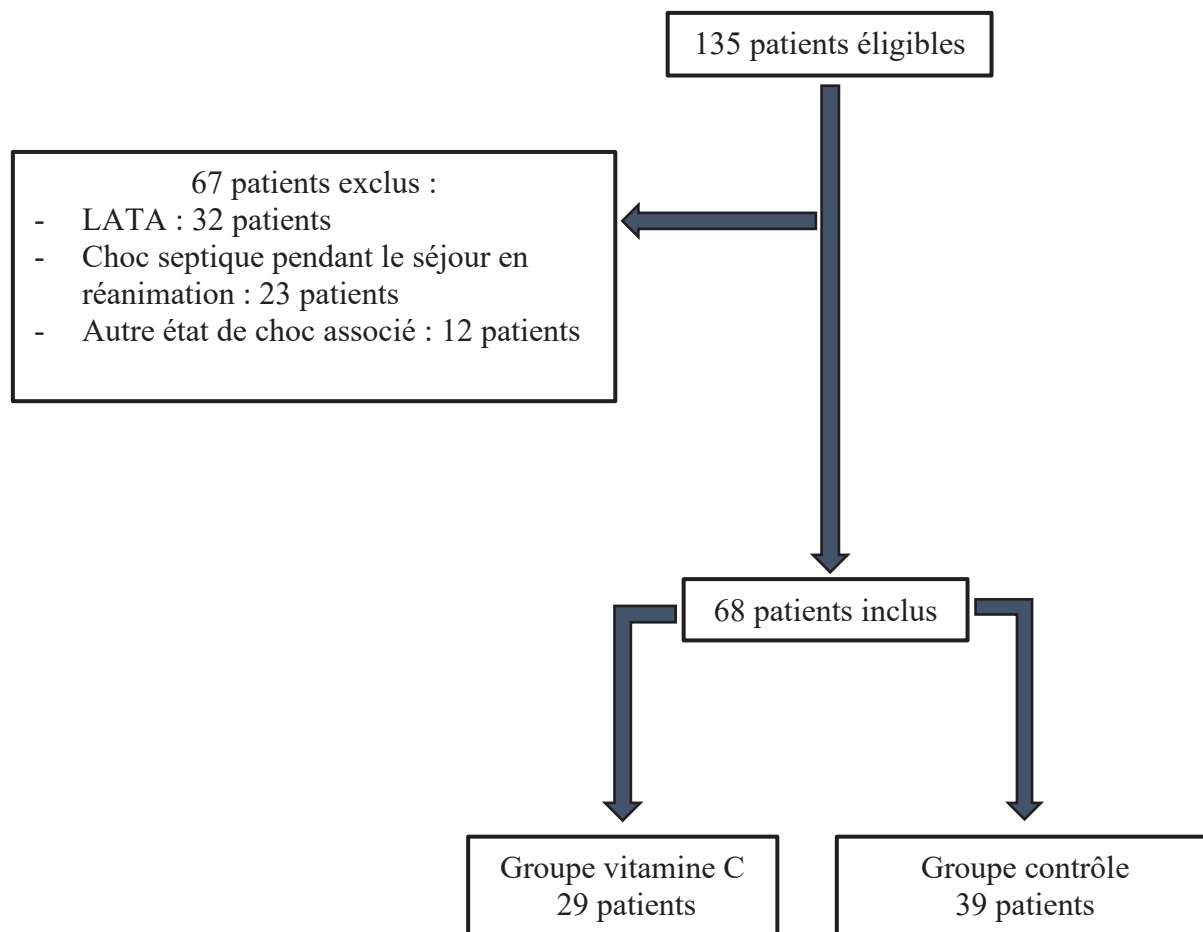


Figure 6 : Flow Chart

LATA : limitation ou arrêt des thérapeutiques actives

La population était comparable entre les deux groupes sur les caractéristiques de sexe, d'âge et d'antécédents (**Tableau 1**). Les étiologies les plus fréquentes à l'origine du choc septique étaient pulmonaire et urinaire.

Variables	Contrôle (n = 39)	Vitamine C (n = 29)	P - value
Âge (moyenne ± DS)	61,9 ± 18,2	61,3 ± 14,8	0,9
Sexe (nombre (%))			
Homme	19 (48,7%)	20 (69%)	0,09
Femme	20 (51,3%)	9 (31%)	
Antécédents (nombre (%))			
Insuffisance cardiaque	6 (15,4%)	2 (6,9%)	0,3
Insuffisance respiratoire	4 (10,3%)	3 (10,3%)	1
Insuffisance rénale	7 (17,9%)	3 (10,3%)	0,4
Cirrhose	1 (2,6%)	0 (0%)	0,4
Hémopathie/Cancer ^a	12 (30,8%)	7 (24,1%)	0,5
Immunodépression ^b	9 (23,1%)	5 (17,2%)	0,6
Origine du sepsis (nombre (%))			
Pulmonaire	15 (38,5%)	12 (41,4%)	0,8
Abdominale	5 (12,8%)	5 (17,2%)	0,6
Urinaire	10 (25,6%)	7 (24,2%)	0,9
Autre	9 (23,1%)	5 (17,2%)	0,6

Tableau 1 : Description des caractéristiques de la population

^a Hémopathie ou cancer solide en cours de traitement. ^b VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) au stade SIDA (Syndrome d'ImmunoDéficience Acquis), corticothérapie > 10 mg/jour, traitements immunosuppresseurs.

2/ Critère de jugement principal

2.1 Scores de gravité

On retrouvait des scores SOFA de J1 à J4 et un IGS2 d'entrée plus élevés dans le groupe vitamine C et cela de façon significative (**Tableau 2**). La moyenne du delta SOFA (J1 – J4) était significativement moins importante dans le groupe vitamine C à $-0,4 \pm 4,6$ contre $-2,9 \pm 3,5$ dans le groupe contrôle ($p = 0,04$).

Variables	Contrôle Moyenne ± DS	Vitamine C Moyenne ± DS	P - value
IGS2	52,9 ± 12,9	65,4 ± 12,9	0,002
SOFA J1	8,3 ± 3,1	10,8 ± 3,7	0,004
SOFA J2	7,4 ± 2,9	11,2 ± 3,2	0,00004
SOFA J3	5,7 ± 3,9	11,8 ± 3,8	0,000002
SOFA J4	5,6 ± 4	9,9 ± 4,7	0,001
Delta SOFA (J4 – J1)	-2,9 ± 3,5	-0,4 ± 4,6	0,04

Tableau 2 : Scores moyens au SOFA entre J1 et J4 et à l'IGS2

2.2 Autres traitements mis en place

L'utilisation de vitamine B1 était identique en matière de mise en place et de durée entre les deux groupes (**Tableau 3 et 4**). L'utilisation d'hémisuccinate d'hydrocortisone était quasiment systématique dans le groupe vitamine C avec seulement 2 patients sur 29 soit 7,9% n'ayant pas eu le traitement (**Tableau 3**). Le groupe vitamine C présentait une durée et une dose maximale de traitement par noradrénaline significativement plus importante (**Tableau 4**). Chez les patients ayant eu de la vitamine C, la médiane de traitement par vitamine C était de 3 jours (2 – 4). Le délai médian entre la prescription de noradrénaline et de vitamine C était de 11 heures (3 – 21).

Variables	Contrôle (n = 39)	Vitamine C (n = 29)	P - value
Vitamine B1	11 (28,2%)	10 (34,5%)	0,6
Hémisuccinate d'hydrocortisone	10 (25,6%)	27 (93,1%)	0,00000002

Tableau 3 : Utilisation d'un traitement par hémisuccinate d'hydrocortisone et vitamine B1

Variables	Contrôle Médiane (quartiles)	Vitamine C Médiane (quartiles)	P - value
Durée de vitamine B1 (jours)	3 (2,5 – 4)	4 (3,3 – 4,8)	0,3
Durée d'hémisuccinate d'hydrocortisone (heures)	32 (20,3 – 88,3)	74,5 (36 – 149)	0,2
Durée de noradrénaline (heures)	29 (16 – 56,5)	71 (34 – 97)	0,004
Dose maximale de noradrénaline (µg/kg/min)	0,2 (0,1 – 0,6)	0,9 (0,6 – 1,5)	0,00000007

Tableau 4 : Durée des traitements par hémisuccinate d'hydrocortisone, noradrénaline et vitamine B1 et dose maximale de noradrénaline au cours du séjour

3/ Critères de jugement secondaires

3.1 Mortalité

Il n'y avait pas de différence significative de mortalité entre les deux groupes aussi bien en réanimation qu'à l'hôpital (**Tableau 5**). La mortalité hospitalière dans notre population totale était de 23,5%.

Variables	Contrôle (n = 39)	Vitamine C (n = 29)	P - value
Mortalité en réanimation	5 (12,8%)	9 (31%)	0,08
Mortalité hospitalière	6 (15,4%)	10 (34,4%)	0,07

Tableau 5 : Mortalité hospitalière et en réanimation

3.2 Durée de séjour

On retrouvait une augmentation significative de la durée de séjour en réanimation dans le groupe vitamine C soit 11 jours (4 – 14) contre 5 jours (3 – 6) (p = 0,008). Néanmoins, il n’y avait pas de différence sur la durée d’hospitalisation totale (**Tableau 6**).

Variables	Contrôle Médiane (quartiles)	Vitamine C Médiane (quartiles)	P - value
Durée de séjour en réanimation	5 (3 – 6)	11 (4 – 14)	0,008
Durée de séjour hospitalier	12 (8,5 – 17)	17 (4 – 47)	0,2

Tableau 6 : Durée de séjour hospitalière et en réanimation en jours

3.3 Expansion volémique

Il n’y avait pas de différence significative sur l’expansion volémique entre les deux groupes (**Tableau 7**). Dans les deux groupes, l’expansion volémique était surtout réalisée dans les 24 premières heures avec une médiane de 23 ml/kg (11 – 33,5) dans le groupe contrôle et de 24 ml/kg (16 - 40,5) dans le groupe vitamine C.

Variables	Contrôle Médiane (quartiles)	Vitamine C Médiane (quartiles)	P - value
J1	23 (11 – 33,5)	24 (16 – 40,5)	0,3
J2	0 (0 – 6,5)	6 (0 – 16)	0,06
J3	0 (0 – 0)	0 (0 – 6)	0,1
J4	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	0,7

Tableau 7 : Comparaison de l’expansion volémique réalisée entre J1 et J4 en ml/kg

3.4 Défaillance rénale

La diurèse était significativement inférieure dans le groupe vitamine C à J1 et J2 mais non observée sur les jours suivants (**Tableau 8**). Il n'y avait aucune différence significative en matière de défaillance rénale jugée sur un score de KDIGO ≥ 2 , ni sur le recours à l'épuration extra-rénale entre les deux groupes (**Tableau 9**).

Variables	Contrôle Médiane (quartiles)	Vitamine C Médiane (quartiles)	P - value
J1	15,5 (8,3 – 24,8)	7 (2 – 16)	0,02
J2	18 (11 – 25)	12 (5 – 18)	0,04
J3	16 (12 – 21)	18 (3,8 – 26)	0,8
J4	16 (12,8 – 29,5)	12 (7 – 28)	0,3

Tableau 8 : Evolution de la diurèse en ml/kg entre J1 et J4

Variables	Contrôle (n = 39)	Vitamine C (n = 29)	P - value
Score KDIGO ≥ 2 n (%)	32 (82,1%)	27 (93,1%)	0,2
EER n (%)	8 (20,1%)	8 (27,6%)	0,5
Durée d'EER (jours) Médiane (quartiles)	2 (2 – 3)	3 (1 – 13)	0,7

Tableau 9 : Présence d'une défaillance rénale définie comme un score de KDIGO ≥ 2 et nécessité de recours à l'épuration extra-rénale (EER).

3.5 Défaillance respiratoire

Le recours à la ventilation mécanique et à la sédation étaient significativement plus fréquents dans le groupe vitamine C. Néanmoins, on ne retrouvait pas de différence en matière de durée de ventilation mécanique et de sédation quand celles-ci étaient mises en place (**Tableau 10**). On notait la présence de SDRA seulement dans le groupe vitamine C avec 6 SDRA de gravité modérée et 1 de gravité sévère.

Variables	Contrôle (n = 39)	Vitamine C (n = 29)	P - value
Ventilation mécanique	16 (41%)	24 (82,8%)	0,005
Durée de ventilation mécanique (jours)	4 (2 – 7)	6 (3 – 11)	0,2
Sédation	15 (38,5%)	23 (79,3%)	0,003
Durée de sédation (jours)	51 (13 – 90)	54 (23,3 – 86,5)	0,5
PaO2/FiO2 J1	125 (86,5 – 237,5)	130,5 (94,8 – 197,8)	1
PaO2/FiO2 J2	238 (165 – 298)	135,5 (104,5 – 198,8)	0,09
PaO2/FiO2 J3	255 (174 – 289)	178 (152,8 – 214,8)	0,1
PaO2/FiO2 J4	193,5 (166,3 – 244,3)	193 (154,5 – 246,8)	0,6
SDRA	0 (0%)	7 (24,1%)	0,001

Tableau 10 : Recours à la ventilation mécanique et aux sédations, présence d'un SDRA (syndrome de détresse respiratoire aigüe) et comparaison du rapport PaO2/FiO2 (rapport de la pression partielle artérielle en oxygène et de la fraction inspirée en oxygène) entre J1 et J4. Les durées et les rapports PaO2/FiO2 sont exprimés sous forme de médianes (quartiles). Le reste des résultats est présenté sous forme de nombre et pourcentage.

3.6 Paramètres biologiques

On ne retrouvait pas de différence significative sur le taux de procalcitonine entre J1 et J4 ni sur la lactatémie hormis à J2 qui est plus importante dans le groupe vitamine C (**Tableau 11 et 12**).

Variables	Contrôle Médiane (quartiles)	Vitamine C Médiane (quartiles)	P - value
Avant l'entrée	2,6 (1,6 – 4,6)	5,4 (2,8 – 6,2)	0,07
J1	2,1 (1,5 – 4,3)	4,2 (1,8 – 5,6)	0,09
J2	1,8 (1 – 2,8)	2,6 (1,7 – 3,5)	0,02
J3	1,6 (1,1 – 2,4)	2,2 (1,4 – 3,7)	0,2
J4	1,6 (1,1 – 2,3)	2,2 (1,6 – 2,5)	0,08

Tableau 11 : Evolution de la lactatémie (mmol/l) avant l'entrée en réanimation jusqu'à J4

Variables	Contrôle Médiane (quartiles)	Vitamine C Médiane (quartiles)	P - value
J1	34,7 (3,8 – 115,3)	34,5 (5 – 67)	0,6
J2	3 (1,5 – 88,9)	38,3 (20 – 76,6)	0,2
J3	12,8 (5 – 35,9)	15,5 (4,8 – 63,2)	0,9
J4	13,5 (10,1 – 46,1)	9 (0,7 – 123,9)	0,9

Tableau 12 : Evolution de la procalcitonine (ng/mL) entre J1 et J4

DISCUSSION

Dans notre travail, les facteurs semblant être associés à la prescription de vitamine C en réanimation médicale au CHU de Rouen étaient des patients présentant un score de gravité IGS2 et SOFA élevé à l'entrée en réanimation, des doses et une durée de noradrénaline plus importante, mais aussi la présence d'une prescription d'hémisuccinate d'hydrocortisone. La prescription de vitamine C semblait donc être réservée aux patients étiquetés comme étant les plus graves avec un risque de mortalité plus élevé.

Dans notre étude, les scores SOFA et IGS2 étaient significativement plus élevés dans le groupe vitamine C, montrant donc que ces patients étaient en moyenne plus graves à l'entrée que ceux du groupe contrôle. En comparant aux études précédentes sur le sujet, nos données restaient cohérentes avec des scores SOFA moyens à l'entrée en réanimation compris entre 8,0 et 10,1 [70, 72]. Le delta score SOFA (J4 - J1) montrait une diminution du SOFA significativement moins importante dans le groupe vitamine C. Concernant l'évolution du score SOFA, il diminuait progressivement entre J1 et J4 dans le groupe contrôle alors qu'il augmentait initialement dans le groupe vitamine C. Cela montre que dans le groupe vitamine C, il y avait une majoration des défaillances d'organes lors de la prise en charge initiale. Cette évolution biphasique explique la faible différence entre le score SOFA initial et à J4 dans ce groupe. Les données de la littérature à ce sujet sont divergentes. Si Marik *et al.* [1] retrouvait une différence du delta score SOFA en faveur d'une amélioration du SOFA plus importante dans le groupe vitamine C à J3, ce n'était pas le cas d'une étude récente coréenne ne retrouvant pas de différence sur le delta score SOFA entre J1 et J3 [72].

Dans notre étude, la dose maximale et la durée de noradrénaline étaient significativement plus importantes dans le groupe vitamine C. Les autres études disponibles montraient soit une diminution significative de la durée de noradrénaline dans les groupes ayant eu de la vitamine C [1, 72] soit une absence de différence [46, 70, 72, 74]. Ce résultat peut s'expliquer par le fait que dans les études déjà publiées, les groupes étaient comparables en matière de gravité initiale (scores SOFA comparables à l'entrée), ce qui n'était pas le cas dans notre étude où les patients du groupe vitamine C présentaient des scores de gravité plus élevés à l'entrée. Ainsi cette différence initiale peut être à l'origine de ce résultat discordant.

Les patients ayant eu de la vitamine C ont reçu de l'hémisuccinate d'hydrocortisone plus fréquemment que ceux n'ayant pas reçu de vitamine C. Ils ont reçu le traitement de façon quasi systématique (93,1% des patients), tout en sachant que ces patients semblaient être les plus graves, avec des doses maximales de noradrénaline plus importantes. Cette pratique de prescription d'hémisuccinate d'hydrocortisone chez les patients les plus graves semblait suivre les recommandations récentes de la *surviving sepsis campaign* de 2016 avec une prescription en cas de choc septique réfractaire à l'expansion volémique et aux amines vasopressives [40]. Les doses utilisées en réanimation médicale (200mg/jour) étaient également en accord avec les recommandations actuelles [41]. La durée de traitement par hémisuccinate d'hydrocortisone n'était pas significativement différente, malgré une tendance à un traitement prolongé dans le

groupe vitamine C. Cela reste cohérent avec le fait que ces patients aient été identifiés comme « plus graves » par le praticien prescripteur avec une volonté de traitement probablement plus longue.

L'utilisation de la vitamine B1 a aussi été étudiée, ne montrant pas de différence significative de prescription en termes d'indication et de durée entre les deux groupes. La dose utilisée dans le service était de 1000mg par jour. Cette dose était plus importante que celle utilisée dans la littérature à savoir 200mg toutes les 12h [1, 71, 74]. Dans notre étude, la durée médiane de traitement par vitamine B1 correspondait aux pratiques retrouvées dans la littérature (4 jours) [1, 71]. Cependant, en analysant de façon plus fine ces résultats devant l'utilisation identique de vitamine B1 dans les deux groupes, nos données laissent supposer que la principale indication de prescription de vitamine B1 dans le service était la prévention des encéphalopathies chez les patients alcooliques.

L'analyse des pratiques sur la prescription de vitamine C montrait qu'elle était débutée au bout de 11 heures (3 – 21) de traitement par noradrénaline. Les données sur le moment d'introduction de la vitamine C ne sont pas normées. L'étude VITAMINS avait retrouvé un délai médian d'introduction de la vitamine C depuis les critères d'éligibilité selon Sepsis III et donc la mise sous amine de 12 heures (5,7 – 19), correspondant à nos données. En comparant au reste de la littérature, certaines études avaient débuté de façon précoce la vitamine C dès le diagnostic de choc septique [1, 73], alors que d'autres l'introduisaient plus tardivement dans les heures suivants la randomisation dans le protocole [68, 69, 71]. Dans les deux cas, les résultats restaient divergents en matière de bénéfice sur la mortalité et la dysfonction d'organes. Par ailleurs, la durée médiane de traitement par vitamine C dans notre étude était globalement en accord avec les protocoles utilisés dans la littérature qui mettaient en place un traitement par vitamine C pendant 4 jours [1, 68, 69, 71]. De plus, les doses de vitamine C prescrites dans le service étaient de 1,5g toutes les 6 heures, correspondant au protocoles d'autres études [1, 71, 74].

Ces premières constatations indiquent que l'utilisation de la vitamine C en réanimation médicale était prescrite chez les patients les plus graves, présentant un choc septique étiqueté comme probablement réfractaire aux amines vasopressives, en association avec un traitement par hémisuccinate d'hydrocortisone introduit selon les recommandations de la *surviving sepsis campaign* [40]. Cela ne correspondait cependant pas aux pratiques d'utilisation décrites de la vitamine C dans le cadre des différentes études publiées où cette molécule était administrée quel que soit la gravité du choc septique à l'admission [1, 68].

Concernant les critères secondaires, il n'y avait pas de différence statistiquement significative sur la mortalité aussi bien en réanimation qu'hospitalière, ni sur la durée de séjour hospitalier. Il existait cependant une augmentation significative de la durée de séjour en réanimation dans le groupe vitamine C. Malgré l'absence de significativité, il y avait une tendance à l'augmentation de la mortalité dans le groupe vitamine C. Les études précédentes, quant à elles, retrouvaient soit une mortalité diminuée en cas de traitement par vitamine C [1, 67–69] soit une absence de différence entre les groupes [70, 71, 74]. Il en était de même pour

les durées de séjour en réanimation et à l'hôpital [1, 67–71, 74]. Seule une étude récente retrouvait une mortalité hospitalière significativement plus élevée chez les patients ayant reçu de la vitamine C [73]. Plusieurs raisons peuvent expliquer l'absence de différence en matière de mortalité. Premièrement, les patients traités par vitamine C dans notre étude étaient plus graves et par conséquent, ce déséquilibre de gravité initial masquait l'effet de la vitamine C. Deuxièmement, notre étude souffre d'un manque puissance et d'une faible mortalité. Une autre hypothèse est que la vitamine C, malgré des résultats encourageant de façon expérimentale, ne fonctionne pas dans le traitement du choc septique chez l'Homme. En effet, les études les plus récentes ne retrouvaient pas de bénéfice à l'utilisation d'un traitement par vitamine C dans le choc septique en matière de mortalité [72, 73]. Quatrièmement, la prescription de vitamine C dans le service pourrait avoir été trop tardive. En effet, l'étude initiale de Marik *et al.* [1] introduisait de façon très précoce la vitamine C dès le diagnostic de choc septique et retrouvait une diminution significative de la mortalité dans le groupe traité par vitamine C. Or cela n'était pas le cas dans notre population où le délai médian était de 11 heures (3-21) entre la mise en place de la noradrénaline et celle de la vitamine C. Néanmoins ce délai reste assez précoce dans la prise en charge d'un patient en choc septique. Par ailleurs, une étude récente retrouvait plutôt une augmentation de la mortalité chez des patients en choc septique traités précocement par de la vitamine C rendant cette hypothèse, au final, peu probable [73]. Enfin, nos patients du groupe vitamine C ont quasiment tous bénéficié d'un traitement par hémisuccinate d'hydrocortisone mais pas par vitamine B1. Ainsi, on pourrait supposer qu'en absence de vitamine B1 les effets de la vitamine C sont beaucoup moins importants. Néanmoins, il y a peu d'argument dans la littérature pour conclure à cette hypothèse. Plusieurs études utilisant cette combinaison de traitements ne retrouvaient pas de bénéfice en matière de mortalité [72, 74].

S'agissant de l'action de la vitamine C sur les dysfonctions d'organes, notre étude ne semblait pas mettre en évidence de différence en matière de dysfonction rénale chez les patients traités ou non par vitamine C. En effet, il n'y avait pas de différence sur le score de KDIGO ni sur le recours à l'épuration extrarénale malgré une oligoanurie significativement plus importante dans le groupe vitamine C dans les premières 48 heures. Les études réalisées précédemment ne semblaient pas retrouver de différence sur la dysfonction rénale entre les différents groupes [68, 71, 72, 74]. Seule l'étude de Marik *et al.* [1] retrouvait un nombre plus important de patients dialysés dans le groupe contrôle. La défaillance rénale était fréquente chez nos patients puisqu'elle concernait 87% d'entre eux. Dans la littérature, la défaillance rénale surviendrait dans plus de 50% des cas [28]. Parmi l'ensemble de nos études sur la vitamine C, l'étude ORANGE est celle qui présentait le plus de patients avec une défaillance rénale (79% dans le groupe placebo contre 75% dans le groupe ayant eu de la vitamine C) [71]. Cependant, leur définition de la défaillance rénale prenait en compte les scores de KDIGO à 1. Ainsi dans notre population, la défaillance rénale semble être particulièrement élevée. Une explication éventuelle serait une expansion volémique insuffisante dans les premières heures du sepsis chez nos patients si l'on compare aux recommandations actuelles. En effet, les recommandations de la *surviving sepsis campaign* de 2018 préconisent l'administration d'une expansion volémique d'au moins 30 mL/kg de cristalloïdes pendant les 3 premières heures en cas de choc septique (forte recommandation, faible qualité de la preuve) [79].

En matière de dysfonction respiratoire, les patients ayant reçu de la vitamine C étaient plus graves, avec une fréquence de recours à l'intubation orotrachéale et aux sédations significativement plus importante. Les durées de sédation et de ventilation mécanique n'étaient pas pour autant augmentées. De plus, dans le groupe vitamine C, on retrouvait 7 SDRA alors qu'il n'y en avait aucun dans le groupe contrôle. Néanmoins les rapports PaO₂/FiO₂ étaient identiques de J1 à J4 entre les deux groupes malgré une tendance à des rapports PaO₂/FiO₂ plus bas dans le groupe vitamine C entre J2 et J3. Les études précédentes ne retrouvaient pas de différence significative en matière de durée de ventilation mécanique [1, 69–72] ou de jours sans ventilation mécanique [68, 74]. Cependant, le recours à l'intubation orotrachéale dans ces études était identique dans chaque groupe. Cela va dans le même sens que les autres paramètres clinico-biologiques cités précédemment indiquant que les patients ayant eu de la vitamine C dans notre étude présentaient initialement une défaillance respiratoire plus grave.

Au niveau des paramètres biologiques, la lactatémie et le taux de PCT n'étaient pas significativement différents entre J1 et J4 (hormis la lactatémie à J2 plus importante dans le groupe vitamine C). Trois études prospectives avaient dosé la lactatémie de l'entrée jusqu'à 72h et ne retrouvaient pas de différence entre les groupes traités ou non par vitamine C [69–72]. Les études sur la PCT divergent. En effet, si Marik *et al.* [1] et Fowler *et al.* [80] retrouvaient une diminution significative de la clairance de la PCT à 72h dans le groupe traité avec de la vitamine C, ce n'était pas le cas d'autres études ne retrouvant pas de différence sur le taux ou la clairance de la PCT à 72h [68, 70, 72]. Néanmoins, dans notre étude, l'interprétation de ces résultats reste limitée. Ils peuvent être non pertinents à cause d'une forte dispersion des valeurs mais également d'un manque de données important du fait du schéma rétrospectif de l'étude.

Les limites de notre étude sont nombreuses. En premier lieu, notre étude présente un manque de puissance certain, avec un faible effectif de patients inclus. En effet, de nombreux patients ont été exclus (67 patients). Ce manque de puissance est probablement à l'origine de résultats négatifs à la limite de la significativité comme la mortalité qui aurait pu être mis en évidence avec une puissance plus importante. La deuxième limite est un manque de données importants du fait du caractère rétrospectif de l'étude. Enfin, la dernière limite est que nos deux groupes de patients sont difficilement comparables du fait du déséquilibre de gravité entre les deux groupes malgré des caractéristiques identiques sur le sexe, l'âge et les antécédents. Par ailleurs, au sein même des groupes, la prise en charge thérapeutique des patients était hétérogène. Il n'était par conséquent pas possible d'apparier les patients entre eux. Aussi devant le faible effectif de patients, le manque de données, le caractère hétérogène des populations et le déséquilibre de gravité des patients entre les deux groupes, il n'a pas été possible de faire une analyse unie ou multivariée des paramètres mais seulement une comparaison simple des données.

Cette étude permet tout de même de nous renseigner sur les pratiques amenant un praticien de réanimation médicale au CHU de Rouen à prescrire de la vitamine C chez des patients en choc septique. Les résultats de notre étude semblent montrer que la vitamine C était réservée aux patients considérés comme les plus graves (scores de gravité SOFA et IGS2 plus élevés à

l'entrée). Cette prescription de vitamine C était quasi systématiquement associée à une prescription d'hémisuccinate d'hydrocortisone. La prescription d'hémisuccinate d'hydrocortisone dans le service semblait suivre les recommandations actuelles [40, 41] mais n'était pas protocolisée (durée, schéma de décroissance). La prescription de vitamine B1 quant à elle, n'était pas systématiquement associée à celle de vitamine C comme dans de nombreuses études actuelles. La prescription de vitamine C n'était pas mise en place dès la prescription de noradrénaline, mais uniquement après avoir atteint des doses importantes. Elle pourrait donc apparaître dans notre service comme un traitement de dernier recours du choc septique réfractaire, contrairement à l'utilisation déjà décrite dans la littérature qui consistait à initier le traitement dès le diagnostic de choc septique peu importe la gravité initiale des patients [1, 73].

A l'heure actuelle, il n'existe pas de recommandation sur la prescription de vitamine C dans le choc septique. Même si initialement, certaines études comme celle de Marik *et al.* [1] paraissaient séduisantes quant à son utilisation sur l'amélioration de la mortalité et de la dysfonction d'organes [1, 46, 67], les études les plus récentes semblaient ne pas retrouver de bénéfice à l'utilisation de la vitamine C dans le choc septique [72, 73]. La vitamine C ne fait donc pas partie du panel thérapeutique recommandé pour le traitement du choc septique malgré l'engouement littéraire important qu'elle a pu engendrer sur son éventuelle efficacité dans le choc septique. Aux vues des éléments de notre étude, il semblerait néanmoins intéressant d'homogénéiser les pratiques de prescription de vitamine C en réanimation médicale soit en définissant précisément les patients devant en bénéficier avec des modalités de prescriptions protocolisées ou alors décider de cesser d'en prescrire à la lumière de nos résultats et des études récentes ne retrouvant pas de bénéfice sur son utilisation.

CONCLUSION

En réanimation médicale au CHU de Rouen, la vitamine C était prescrite chez les patients en choc septique considérés comme les plus graves à l'entrée, présentant un choc septique réfractaire avec une résistance aux amines vasopressives, en association avec un traitement par hémisuccinate d'hydrocortisone. Cette prescription n'était néanmoins pas homogénéisée au sein des praticiens du service. La place d'un traitement par vitamine C chez les patients en choc septique dans le service devra probablement être précisée notamment à la lueur des données de la littérature et de l'absence de recommandation sur le sujet.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Marik E, Khangoora V, Rivera R, et al. Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock: A Retrospective Before-After Study. *Chest* 2017; 151: 1229–1238.
- [2] Adhikari NKJ, Fowler RA, Bhagwanjee S, et al. Critical care and the global burden of critical illness in adults. *Lancet* 2010; 376: 1339–1346.
- [3] Karlsson S, Ruokonen E, Varpula T, et al. Long-term outcome and quality-adjusted life years after severe sepsis. *Crit Care Med* 2009; 37: 1268–1274.
- [4] Yende S, Austin S, Rhodes A, et al. Long-Term Quality of Life Among Survivors of Severe Sepsis: Analyses of Two International Trials. *Crit Care Med* 2016; 44: 1461–1467.
- [5] Ou SM, Chu H, Chao PW, et al. Long-Term Mortality and Major Adverse Cardiovascular Events in Sepsis Survivors. A Nationwide Population-based Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 209–217.
- [6] Reinhart K, Daniels R, Kissoon N, et al. Recognizing Sepsis as a Global Health Priority — A WHO Resolution. *N Engl J Med* 2017; 377: 414–417.
- [7] Quenot JP, Binquet C, Kara F, et al. The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study. *Crit Care* 2013; 17: 1–10.
- [8] Quenot JP, Pavon A, Fournel I, et al. Le choc septique de l'adulte en France : vingt ans de données épidémiologiques. *Réanimation* 2015; 24: 303–309.
- [9] Angus DC, van der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med* 2013; 369: 840–851.
- [10] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA J Am Med Assoc* 2016; 315: 801–810.
- [11] Joulin O, Petillot P, Peres D, et al. Physiopathologie du choc septique. *Elsevier Masson*, 2006, pp. 511–520.
- [12] Kipnis E, Khamlichi R El, Vallet B. Etats septiques graves : de la physiopathologie à la pratique. *Conférences d'actualisation SFAR*.
- [13] Annane D, Bellissant E, Cavaillon J-M. Septic shock. *Lancet* 2005; 365: 63–78.
- [14] Takeuchi O, Akira S. Pattern Recognition Receptors and Inflammation. *Cell* 2010; 140: 805–820.
- [15] Calderari B, Liaudet L. Mécanismes physiopathologiques impliqués dans la dysfonction d'organes au cours du sepsis. *Rev Med Suisse* 2010; 6: 2406–2409.
- [16] Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 2002; 420: 885–891.
- [17] Oudemans-van Straaten HM, Man AMS, de Waard MC. Vitamin C revisited. *Crit Care* 2014; 18: 460.
- [18] Huet O, Duranteau J. Dysfonction endothéliale : rôle des radicaux libres. *Réanimation* 2008; 17: 387–392.
- [19] Bouglé A, Annane D. Physiopathologie du choc septique. *Antibiotiques* 2007; 9: 9–19.
- [20] Gibot S, Lemarié J. Choc septique. In: *Réanimation médicale*. 1998, pp. 196–215.

- [21] Siegenthaler N, Giraud R, Piriou V, et al. Altérations de la microcirculation dans les états de choc : physiopathologie, surveillance et traitement. *Ann Fr Anesth Reanim* 2010; 29: 135–144.
- [22] Fink MP. Cytopathic Hypoxia. *Crit Care Clin* 2001; 17: 219–237.
- [23] Teng J, Pourmand A, Mazer-Amirshahi M. Vitamin C: The next step in sepsis management? *J Crit Care* 2018; 43: 230–234.
- [24] Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid Insufficiency in Acutely Ill Patients. *N Engl J Med* 2003; 348: 727–734.
- [25] Sharshar T, Carlier R, Blanchard A, et al. Depletion of neurohypophyseal content of vasopressin in septic shock. *Crit Care Med* 2002; 30: 497–500.
- [26] Rudiger A, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Crit Care Med* 2007; 35: 1599–1608.
- [27] Slama M, Maizel J. La dysfonction cardiaque au cours du sepsis. *Réanimation* 2006; 15: 131–136.
- [28] Zarjou A, Agarwal A. Sepsis and Acute Kidney Injury. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 999–1006.
- [29] Vallet B, Tavernier B. Physiopathologie du choc septique. *Consensus d'actualisation SFAR* 1999.
- [30] Adam N, Kandelman S, Mantz J. Sepsis-induced brain dysfunction. *Expert Rev* 2013; 11: 211–221.
- [31] Nessler N, Launey Y, Aninat C, et al. Clinical review: The liver in sepsis. *Crit Care* 2012; 16: 235–243.
- [32] Pool R, Gomez H, Kellum JA. Mechanisms of Organ Dysfunction in Sepsis. *Crit Care Clin* 2018; 34: 63–80.
- [33] Annane D, Sébille V, Charpentier C. Effect of Treatment With Low Doses of Hydrocortisone and Fludrocortisone on Mortality in Patients With Septic Shock. *JAMA J Am Med Assoc* 2002; 288: 862–871.
- [34] Annane D, Bellissant E, Bollaert P-E, et al. Corticosteroids in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock in Adults. *JAMA J Am Med Assoc* 2009; 301: 2362–2375.
- [35] Sprung CL, Annane D, Keh D, et al. Hydrocortisone Therapy for Patients with Septic Shock. *N Engl J Med* 2008; 358: 111–124.
- [36] Sligl WI, Milner, Jr. DA, Sundar S, et al. Safety and Efficacy of Corticosteroids for the Treatment of Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 93–101.
- [37] Annane D. Effect of Treatment With Low Doses of Hydrocortisone and Fludrocortisone on Mortality in Patients With Septic Shock. *JAMA J Am Med Assoc* 2002; 288: 8626–871.
- [38] Annane D. Corticosteroid Treatment and Intensive Insulin Therapy for Septic Shock in Adults. *JAMA J Am Med Assoc* 2010; 303: 341–348.
- [39] Rygård SL, Butler E, Granholm A, et al. Low-dose corticosteroids for adult patients with septic shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 2018; 44: 1003–1016.
- [40] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*

- 2017; 43: 304–377.
- [41] Annane D, Pastores SM, Rochweg B, et al. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Intensive Care Med* 2017; 43: 1751–1763.
- [42] Carr AC, Rosengrave PC, Bayer S, et al. Hypovitaminosis C and vitamin C deficiency in critically ill patients despite recommended enteral and parenteral intakes. *Crit Care* 2017; 21: 300–310.
- [43] Padayatty SJ, Sun H, Wang Y, et al. Vitamin C Pharmacokinetics: Implications for Oral and Intravenous Use. *Ann Intern Med* 2004; 140: 533–538.
- [44] Spoelstra-de Man AME, Elbers PWG, Oudemans-Van Straaten HM. Vitamin C: should we supplement? *Curr Opin Crit Care* 2018; 24: 248–255.
- [45] Cho J, Ahn S, Yim J, et al. Influence of Vitamin C and Maltose on the Accuracy of Three Models of Glucose Meters. *Ann Lab Med* 2016; 36: 271–274.
- [46] Fowler AA, Syed AA, Knowlson S, et al. Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis. *J Transl Med* 2014; 12: 32.
- [47] Nathens AB, Neff MJ, Jurkovich GJ, et al. Randomized, prospective trial of antioxidant supplementation in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 2002; 236: 814–22.
- [48] Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; 22: 707–710.
- [49] May JM, Harrison FE. Role of Vitamin C in the Function of the Vascular Endothelium. *Antioxid Redox Signal* 2013; 19: 2068–2083.
- [50] Wu F, Schuster DP, Tysl K, et al. Ascorbate inhibits NADPH oxidase subunit p47phox expression in microvascular endothelial cells. *Free Radic Biol Med* 2007; 42: 124–131.
- [51] Koekkoek WAC (Kristine), van Zanten ARH. Antioxidant Vitamins and Trace Elements in Critical Illness. *Nutr Clin Pract* 2016; 31: 457–474.
- [52] Wu F, Tysl K, Wilson JX. Ascorbate inhibits iNOS expression in endotoxin- and IFN γ -stimulated rat skeletal muscle endothelial cells. *FEBS Lett* 2002; 520: 122–126.
- [53] Utoguchi N, Ikeda K, Saeki K, et al. Ascorbic acid stimulates barrier function of cultured endothelial cell monolayer. *J Cell Physiol* 1995; 163: 393–399.
- [54] May JM, Qu Z-C. Nitric oxide mediates tightening of the endothelial barrier by ascorbic acid. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 404: 701–705.
- [55] Schor AM, Schor SL, Allen TD. Effects of culture conditions on the proliferation, morphology and migration of bovine aortic endothelial cells. *J Cell Sci* 1983; 62: 267–285.
- [56] Fiorito C, Rienzo M, Crimi E, et al. Antioxidants increase number of progenitor endothelial cells through multiple gene expression pathways. *Free Radic Res* 2008; 42: 754–762.
- [57] Haendeler J, Zeiher AM, Dimmeler S. Vitamin C and E prevent lipopolysaccharide-induced apoptosis in human endothelial cells by modulation of Bcl-2 and Bax. *Eur J Pharmacol* 1996; 317: 407–411.

- [58] Mo SJ, Son EW, Rhee DK, et al. Modulation of tnf- α -induced icam-1 expression, no and h202 production by alginate, allicin and ascorbic acid in human endothelial cells. *Arch Pharm Res* 2003; 26: 244–251.
- [59] Victor V., Guayerbas N, Puerto M, et al. Ascorbic acid modulates in vitro the function of macrophages from mice with endotoxic shock. *Immunopharmacology* 2000; 46: 89–101.
- [60] Armour J, Tysl K, Lidington D, et al. Ascorbate prevents microvascular dysfunction in the skeletal muscle of the septic rat. *J Appl Physiol* 2001; 90: 795–803.
- [61] Cárcamo JM, Pedraza A, Bórquez-Ojeda O, et al. Vitamin C Suppresses TNF α -Induced NF κ B Activation by Inhibiting I κ B α Phosphorylation. *Biochemistry* 2002; 41: 12995–13002.
- [62] Carr AC, Shaw GM, Fowler AA, et al. Ascorbate-dependent vasopressor synthesis: a rationale for vitamin C administration in severe sepsis and septic shock? *Crit Care* 2015; 19: 1–8.
- [63] Kashiouris MG, L’Heureux M, Cable CA, et al. The Emerging Role of Vitamin C as a Treatment for Sepsis. *Nutrients* 2020; 12: 1–15.
- [64] Fisher BJ, Kraskauskas D, Martin EJ, et al. Mechanisms of attenuation of abdominal sepsis induced acute lung injury by ascorbic acid. *Am J Physiol Cell Mol Physiol* 2012; 303: L20–L32.
- [65] Wu F, Wilson JX, Tysl K. Ascorbate protects against impaired arteriolar constriction in sepsis by inhibiting inducible nitric oxide synthase expression. *Free Radic Biol Med* 2004; 37: 1282–1289.
- [66] Fisher BJ, Kraskauskas D, Martin EJ, et al. Attenuation of Sepsis-Induced Organ Injury in Mice by Vitamin C. *J Parenter Enter Nutr* 2014; 38: 825–839.
- [67] Zabet M, Mohammadi M, Ramezani M, et al. Effect of high-dose Ascorbic acid on vasopressor’s requirement in septic shock. *J Res Pharm Pract* 2016; 5: 94.
- [68] Fowler AA, Truwit JD, Hite RD, 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. *JAMA J Am Med Assoc* 2019; 322: 1261–1270.
- [69] Wani SJ, Mufti SA, Jan RA, et al. Combination of vitamin C, thiamine and hydrocortisone added to standard treatment in the management of sepsis: results from an open label randomised controlled clinical trial and a review of the literature. *Infect Dis (Auckl)* 2020; 52: 271–278.
- [70] Chang P, Liao Y, Guan J, et al. Combined Treatment With Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for Sepsis and Septic Shock: A Randomized Controlled Trial. *Chest* 2020; 158: 174–182.
- [71] Iglesias J, Vassallo A V., Patel V V., et al. Outcomes of Metabolic Resuscitation Using Ascorbic Acid, Thiamine, and Glucocorticoids in the Early Treatment of Sepsis. *Chest* 2020; 158: 164–173.
- [72] Hwang SY, Ryoo SM, Park JE, et al. Combination therapy of vitamin C and thiamine for septic shock: a multi-centre, double-blinded randomized, controlled study. *Intensive Care Med*. Epub ahead of print 11 August 2020. DOI: 10.1007/s00134-020-06191-3.
- [73] Vail EA, Wunsch H, Pinto R, et al. Use of Hydrocortisone, Ascorbic Acid, and Thiamine in Adults with Septic Shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 1–51.

- [74] Fujii T, Luethi N, Young PJ, 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 - J Am Med Assoc* 2020; 323: 423–431.
- [75] Hager DN, Hooper MH, Bernard GR, et al. The Vitamin C, Thiamine and Steroids in Sepsis (VICTAS) Protocol: a prospective, multi-center, double-blind, adaptive sample size, randomized, placebo-controlled, clinical trial. *Trials* 2019; 20: 1–16.
- [76] Masse MH, Ménard J, Sprague S, et al. Lessening Organ dysfunction with VITamin C (LOVIT): protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2020; 21: 1–12.
- [77] Girardet P, Anglade D, Durand M, et al. Scores de gravité en réanimation Conférences d'actualisation. *Conférences d'actualisation SFAR* 1999; 1–21.
- [78] Ranieri M, Rubenfeld GD, Thompson T. Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA J Am Med Assoc* 2012; 307: 2526–2533.
- [79] Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Med* 2018; 44: 925–928.
- [80] Fowler AA, Syed AA, Knowlson S, et al. Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis. *J Transl Med* 2014; 12: 1–10.

ANNEXES

Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score^a

System	Score				
	0	1	2	3	4
Respiration					
PaO ₂ /FIO ₂ , mm Hg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Coagulation					
Platelets, ×10 ³ /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
Liver					
Bilirubin, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (20)	1.2–1.9 (20–32)	2.0–5.9 (33–101)	6.0–11.9 (102–204)	>12.0 (204)
Cardiovascular	MAP ≥70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) ^b	Dopamine 5.1–15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1 ^b	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 ^b
Central nervous system					
Glasgow Coma Scale score ^c	15	13–14	10–12	6–9	<6
Renal					
Creatinine, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (110)	1.2–1.9 (110–170)	2.0–3.4 (171–299)	3.5–4.9 (300–440)	>5.0 (440)
Urine output, mL/d				<500	<200

Abbreviations: FIO₂, fraction of inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure; PaO₂, partial pressure of oxygen.

^aAdapted from Vincent et al.²⁷

^bCatecholamine doses are given as μg/kg/min for at least 1 hour.

^cGlasgow Coma Scale scores range from 3–15; higher score indicates better neurological function.

Annexe 1 : score SOFA. *Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA.*

VARIABLES	26	13	12	11	9	7	6	5	4	3	2	0	1	2	3	4	6	7	8	9	10	12	15	16	17	18
Age en années				<40							40-69	<40						40-59			60-69	70-74	75-79			>80
F.C. en bpm											40-69	70-119							≥ 160							
P.A. systolique en mm.Hg		<70						70-99				100-199	≥ 200													
Température en °C												<39°			≥ 39°											
PaO2/FFO2 si VM ou CPAP en mmHg				<100	100-199		≥200					≥ 1.000														
Diurèse en l/24h				<0.500					0.500-0.999																	
Urée en mmol/l (ou g/l)												<10.0 (<0.60)														≥30.0 (≥1.80)
Leucocytes 10 ³ /mm ³			<1.0									1.0-19.9			≥ 20.0											
Kaliémie en mmol/l										<3.0		3.0-4.9			≥ 5.0											
Natrémie en mmol/l								<125				125-144	≥145													
HCO3 ⁻ en mEq/l										15-19		≥ 20														
Bilirubine si ictère en µmol/l (mg/l)												<68.4 (<40.0)									≥ 102.6 (≥ 60.0)					
Score de Glasgow en points	<6	6-8				9-10		11-13				14-15														
Maladies chroniques																										
Type d'admission												Chir. prog.														
Sommes des points																										

Annexe 2: score IGS2 d'après Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. *A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based on a European/North American Multicenter Study. JAMA J Am Med Assoc.* 1993

TABLEAU I

Classification de l'IRA selon les critères KDIGO [1]

Stade	Créatinine plasmatique	Diurèse
1	$\geq 26,5 \mu\text{mol/L}$ ou 1,5 à 1,9 fois la créatinine plasmatique de base	$< 0,5 \text{ mL/kg/h}$ pendant 6 h à 12 h
2	2,0 à 2,9 fois la créatinine plasmatique de base	$< 0,5 \text{ mL/kg/h}$ pendant $\geq 12 \text{ h}$
3	3,0 fois la créatinine plasmatique de base ou créatinine plasmatique $\geq 354 \mu\text{mol/L}$ ou mise en route de l'épuration extra-rénale	$< 0,3 \text{ mL/kg/h}$ pendant $\geq 24 \text{ h}$ ou anurie pendant $\geq 12 \text{ h}$

Le stade est déterminé par le critère le plus péjoratif entre « créatinine plasmatique » et « diurèse ».

Annexe 3 : score de KDIGO. *Recommandations formalisées d'experts SFAR 2016. Insuffisance rénale aiguë en périopératoire et en réanimation (à l'exclusion des techniques d'épuration extrarénale).*

RESUME

INTRODUCTION : En octobre 2017, devant des résultats encourageants de la littérature sur la mortalité et les dysfonctions d'organes, la réanimation médicale du CHU de Rouen a commencé à utiliser de la vitamine C dans le traitement du choc septique mais de façon non systématique. Le but de cette étude était de déterminer les facteurs à l'origine d'une prescription de vitamine C chez les patients en choc septique en réanimation médicale.

PATIENTS ET METHODES : Il s'agissait d'une étude observationnelle, d'évaluation des pratiques, rétrospective, monocentrique, en réanimation médicale au CHU de Rouen. Les patients inclus étaient hospitalisés dans le service entre octobre 2017 et 2018 et présentaient un choc septique défini selon les critères de Sepsis-3. L'introduction d'un traitement par vitamine C était laissée à l'appréciation du médecin réanimateur. Le critère de jugement principal était la recherche de facteurs associés à la prescription de vitamine C. Les critères secondaires comportaient la durée de séjour et la mortalité en réanimation ainsi que la recherche de dysfonction d'organes.

RESULTATS : Dans notre population incluant 68 patients, 39 patients faisaient partie du groupe contrôle et 29 du groupe vitamine C. Les patients du groupe vitamine C présentaient un score SOFA significativement plus élevé à l'entrée ($10,8 \pm 3,7$ versus $8,3 \pm 3,1$ $p = 0,004$) ainsi qu'un score IGS2 plus élevé ($65,4 \pm 12,9$ versus $52,9 \pm 12,9$ $p = 0,002$). Le groupe vitamine C bénéficiait plus fréquemment d'hémisuccinate d'hydrocortisone (93,1% versus 25,6% $p < 0,001$). La durée de traitement et la dose maximale de noradrénaline étaient également plus importantes dans le groupe vitamine C avec une durée de 71 jours (34 – 97) contre 29 jours (16 – 56,5) ($p = 0,004$) et une dose maximale de noradrénaline de 0,9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (0,6 – 1,5) contre 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (0,1 – 0,6) ($p < 0,001$). Hormis une durée de séjour en réanimation plus importante dans le groupe vitamine C de 11 jours (4 – 14) contre 5 jours (3 – 6) ($p = 0,008$), il n'y avait pas de différence significative sur les critères secondaires.

CONCLUSION : La vitamine C était prescrite chez les patients en choc septique considérés comme les plus graves à l'entrée, présentant un choc septique réfractaire avec une résistance aux amines vasopressives, en association avec un traitement par hémisuccinate d'hydrocortisone.

Mots clefs : choc septique, vitamine C

.....

ABSTRACT

INTRODUCTION: The medical intensive care unit at Rouen University Hospital has started using vitamin C in the treatment of septic shock since October 2017 after encouraging results in the literature on mortality and organ failure. But this use was not systematic. The aim of this study was to determine the factors influencing the prescription of vitamin C in patients with septic shock in intensive care units.

PATIENTS AND METHODS: This was an observational, practice evaluation, retrospective, monocentric study in medical intensive care at Rouen University Hospital. The included patients have been hospitalized in the department between October 2017 and 2018 and were suffering from septic shock defined according to Sepsis-3 criteria. The introduction of vitamin C treatment was left up to the physician in charge of intensive care. The primary endpoint was the determination of factors associated with vitamin C prescription. Secondary endpoints included length of stay and resuscitation mortality, as well as the identification of organs failures.

RESULTS: In our population of 68 patients, 39 patients were in the control group and 29 in the vitamin C group. Patients in the vitamin C group had a significantly higher SOFA score at admission (10.8 ± 3.7 vs. 8.3 ± 3.1 $p = 0.004$) and a higher IGS2 score (65.4 ± 12.9 vs. 52.9 ± 12.9 $p = 0.002$). The vitamin C group benefited more frequently from hydrocortisone (93.1% versus 25.6% $p < 0.001$). Treatment period and maximum dose of norepinephrine were also higher in the vitamin C group with a time of 71 days (34 - 97) versus 29 days (16 - 56.5) ($p = 0.004$) and a maximum dose of norepinephrine of 0.9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (0.6 - 1.5) versus 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (0.1 - 0.6) ($p < 0.001$). Except for a longer intensive care stay in the vitamin C group of 11 days (4 - 14) versus 5 days (3 - 6) ($p = 0.008$), there was no significant difference on secondary endpoints.

CONCLUSION: Vitamin C was used to treat patients in septic shock who are judged to be more severe at admission, with resistance to vasopressor drugs, in combination with hydrocortisone.

Key words: septic shock, vitamin C