

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2021

N° 2021-79

THÈSE

pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
D'URGENCE**

par

Thibaut UMDENSTOCK

Présentée et soutenue publiquement le 18 Juin 2021

Pré-C - Prévalence de l'hypovitaminose C et du scorbut dans un service de médecine
polyvalente

Président : Monsieur le Professeur Philippe LE CONTE

Directeur de thèse : Madame le Docteur Julie GRAVELEAU

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2021

N°

THÈSE

pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
D'URGENCE**

par

Thibaut UMDENSTOCK

Présentée et soutenue publiquement le 18 Juin 2021

Pré-C - Prévalence de l'hypovitaminose C et du scorbut dans un service de médecine polyvalente

Président : Monsieur le Professeur Philippe LE CONTE

Directeur de thèse : Madame le Docteur Julie GRAVELEAU

REMERCIEMENTS

A Madame le Docteur Julie GRAVELEAU, pour la confiance que tu m'as accordée, pour avoir accepté de diriger ma thèse, et pour ta disponibilité au cours de sa réalisation.

A Monsieur le Professeur Philippe LE CONTE, pour me faire l'honneur de présider ce jury et pour m'avoir encouragé à réaliser ce travail à ses débuts.

A Monsieur le Professeur Eric BATARD, pour me faire l'honneur de juger ce travail.

A Monsieur le Professeur Emmanuel MONTASSIER, pour me faire l'honneur de juger ce travail.

A Madame le Docteur Albane HAMELIN, pour la confiance que vous m'avez accordée et pour avoir permis la réalisation de cette étude.

A Monsieur le Professeur Eric DAILLY et Madame le Docteur Sonia SACHOT, pour vos échanges cordiaux, votre disponibilité et votre implication pour le bon déroulé de l'étude.

A Mesdames Céline CHEVALIER et Servane VASTRAL, pour votre aide apportée dans la préparation de l'étude.

A l'ensemble des internes et séniors du service de Médecine Polyvalente, pour votre implication tout au long de l'étude et sans qui les inclusions de patients n'auraient pas été possibles.

A Madame Brigitte DESSOME, pour avoir accepté de relire mes statistiques.

A Monsieur le Docteur François JAVAUDIN, d'avoir accepté de relire et corriger le protocole.

A Eloïse, pour ta présence et ton soutien indispensable lors de mes moments de doute.

Aux nombreux amis sur qui j'ai pu compter toutes ces années, et tout particulièrement à Benoît, Julie, Léa et Daniel pour votre soutien et vos précieux conseils.

A ma maman, mon papa, mon beau père et ma belle mère, pour votre soutien apporté tout au long de ces années d'étude, et sans qui je n'en serai pas là aujourd'hui.

A ma sœur Camille, et à mes frères, Florian, Romain, Hippolyte et Cyprien.

A toute ma famille et belle famille.

A toutes les autres personnes qui sont intervenues dans cette thèse, à Isabelle et Maryline pour votre relecture attentive.

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION	5
Contexte	5
Objectifs	7
II. MÉTHODE.....	7
Population étudiée	7
Critères d'inclusion/non inclusion	7
Critères de jugement principal et secondaire.....	7
Déroulé des inclusions.....	8
Aspects liés au prélèvement	8
Résultats biologiques.....	8
Analyse des données	8
Aspect réglementaire.....	9
III. RÉSULTATS	9
Flow-Chart	9
Figure 1- Flow chart.....	9
Caractéristiques générales	9
Critère de jugement principal	11
Critères de jugements secondaires	11
1. Part des vrais scorbut	11
2. Intuition du clinicien	12
3. Facteurs de risque d'hypovitaminoses C	12
4. Manifestations cliniques.....	13
5. Variables biologiques	13
IV. DISCUSSION	14
V. BIBLIOGRAPHIE.....	17

LISTE DES ANNEXES :

ANNEXE 1 - Le scorbut : bref état des lieux des connaissances et pratiques des médecins du centre hospitalier de Saint-Nazaire
 ANNEXE 2 - Caractéristiques des patients atteints de scorbut
 ANNEXE 3 - CRF papier de l'étude Pré-C
 ANNEXE 4 - Protocole de recherche Pré-C

LISTE DES ABRÉVIATIONS

B9 : Folates sériques

BPCO : Broncho-pneumopathie Chronique Obstructive

CH : Centre Hospitalier

CHSN : Centre Hospitalier de Saint Nazaire

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CMU-C : Couverture Maladie Universelle Complémentaire

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CRF : Case Report Form

G/l = Giga par Litre

G6PD : Glucose-6-phosphate déshydrogénase

HAS : Haute Autorité de Santé

IC 95% = Intervalle de Confiance à 95%

IPP : Inhibiteurs de la Pompes à Protons

mg/l = milligramme par Litre

OR : Odds Ratio

p : test de significativité

RCP : Résumé des Caractéristiques des Produits

DÉFINITIONS

L'hypovitaminose C est définie pour des valeurs de Vitamine C (ou acide L-ascorbique ou ascorbémie) strictement inférieures à 5mg/l. On parle de carence en Vitamine C quand la valeur est strictement inférieure à 2mg/l.

Le scorbut est la manifestation clinique d'une hypovitaminose C, qui survient après 1 à 3 mois de carence en Vitamine C (<2mg/l). (1–3)

I. INTRODUCTION

Contexte

Connue sous le nom de peste des mers à l'ère des grandes expéditions maritimes, le scorbut a décimé des équipages entiers de marins entre le XV^e et le XIX^e siècle. Les grands noms de navigateurs sont nombreux : Vasco de Gama, Jacques Cartier ou encore Ferdinand de Magellan qui périt du scorbut avec 247 de ses semblables, sur les 265 marins embarqués. (4,5) Il fallut attendre les travaux de James Lind sur le scorbut en 1747, considérés comme le premier essai clinique de l'histoire de la médecine, pour que des traitements préventifs à base d'agrumes soient fournis aux équipages qui prenaient le large. (6–8)

En effet, c'est la privation de Vitamine C présente dans l'alimentation qui décimait les équipages. La vitamine C n'étant ni synthétisée, ni stockée par l'organisme, le maintien de son pool physiologique est exclusivement dépendant des apports alimentaires, principalement des fruits et légumes frais. (9,10)

Aujourd'hui, des situations à risque d'hypovitaminose C persistent, notamment lors d'apports insuffisants : alimentation "occidentale", précarité sociale, pathologies psychiatriques, lieux de vie collectifs, hospitalisation prolongée, tabac, alcool ou encore influence des saisons. À cela s'ajoutent les troubles de malabsorption intestinale ou en lien avec certains médicaments (IPP et acide acétylsalicylique) et les situations majorant les besoins de base (alcool et tabac, inflammation chronique, néoplasie, infection, etc.). Les intoxications éthylique et tabagique sont donc deux facteurs de risque majeurs d'hypovitaminose C. (11–15)

Notre étude s'est déroulée à Saint-Nazaire, où une partie de la population est particulièrement exposée à ces facteurs de risque. La précarité sociale est plus importante que dans le reste du département de Loire-Atlantique, en témoigne le nombre de ménages vivant sous le seuil de bas revenu (22 vs 14%) ou le nombre de bénéficiaires de la CMU-C (8 vs 3-4%). La santé des nazairiens est largement préoccupante comparée à l'échelle nationale : mortalité prématurée chez les hommes (+48%), pathologies psychiatriques (+40%), incidences des cancers et maladies cardiovasculaires. La consommation d'alcool y est également très importante avec 73% de décès supplémentaires imputables à l'alcool par rapport à la moyenne nationale. (16–20)

Les études françaises étudiant la prévalence de l'hypovitaminose C s'accordent pour parler d'une pathologie fréquente, que ce soit en population générale (21), chez des patients hospitalisés (13,22) ou parmi des sans domicile fixe (12). (tableau 1)

Auteurs, date de publication	Sujets étudiés	Nombre de sujets	Résultats
Hercberg et al. - 1994 (21)	Population générale Val de Marne	1108	Carence : 5% des femmes 12% des hommes
Fain et al. - 2003 (22)	Service de médecine interne Seine Saint Denis	184	Hypovitaminose C : 47% Carence : 17%
Duron-Bourzeix et al. - 2014 (13)	Unité de Soins de Longue Durée CHU de Bordeaux	94	Hypovitaminose C : 36% Carence : 20%
Malmauret et al. - 2002 (12)	Sans domicile fixe Région parisienne	71	Ascorbémie <1mg/l : 72%

Tableau 1- Prévalence des hypovitaminoses C et carences selon des études françaises

Pour comprendre les conséquences d'un pool insuffisant en Vitamine C, il faut s'intéresser à ses multiples rôles. Sa principale fonction, la formation du collagène, explique la survenue d'un syndrome hémorragique, d'atteintes cutanées, articulaires et osseuses. (23) Elle intervient dans la synthèse des cathécolamines comme la dopamine et la noradrénaline, ce qui expliquerait les troubles de l'humeur et une gravité accrue des infections. Elle participe à la bonne fonction du système immunitaire (différenciation des lymphocytes, synthèse des immunoglobulines,

mobilités des leucocytes) expliquant une susceptibilité accrue aux infections. (24) Au niveau plaquettaire, la Vitamine C est pro-aggrégante, expliquant un temps de saignement majoré. Son action anti-oxydante permet la neutralisation des radicaux libres qui favoriseraient en son absence le développement de maladies chroniques. D'autres rôles essentiels sont décrits, notamment en agissant dans le métabolisme du fer, de la carnitine, des lipides, etc. (1,25)

Le scorbut apparaît après 1 à 3 mois de carences en Vitamine C. Les signes généraux sont presque toujours présents mais non suffisants au diagnostic. C'est la combinaison des facteurs de risque, symptômes cliniques, anomalies biologiques et de la carence prouvée en Vitamine C qui pose le diagnostic. Le résultat d'ascorbémie est à interpréter en fonction de la présence d'un syndrome inflammatoire, ce dernier abaissant le pool sanguin en favorisant le transfert au sein des leucocytes. (26) Le scorbut, en l'absence de supplémentation adéquate, évolue inexorablement vers le décès du sujet. (1,23) (Tableau 2)

Les manifestations de l'hypovitaminose C dite "asymptomatique" sont plus insidieuses. Que ce soit pour prévenir le développement de maladies chroniques (cancers, maladies cardiovasculaires, cataracte, etc.) ou pour améliorer le pronostic des infections (choc septique, pneumopathie, COVID19, etc.), les pistes à l'étude sont actuellement nombreuses. (27–31)

<u>Signes généraux</u> Asthénie Anorexie Dépression	<u>Atteintes ostéoarticulaires</u> Arthralgies Myalgies Hémarthrose
<u>Syndrome hémorragique</u> Purpura centré sur le follicule Ecchymoses/hématomes Hémorragies des gaines nerveuses Hémorragies cérébrales, gynécologiques, digestives, urologiques, ORL	<u>Atteintes cutanées</u> Hyperkératose folliculaire Ichtyose pigmentée Œdèmes des membres inférieurs Atteinte des phanères : « cheveux en tire-bouchon », alopecie
<u>Manifestations stomatologiques</u> Gingivite hypertrophique et hémorragique (absente en cas d'édentation) Parodontolyse Chute des dents	<u>Signes biologiques</u> Anémie (carentielle, hémolyse intra vasculaire) Leucopénie Hypocholestérolémie Hypo albuminémie

Tableau 2- Principaux signes cliniques et biologiques du scorbut

La prévention de l'hypovitaminose C repose sur une alimentation équilibrée et une supplémentation adéquate en cas de situation à risque. Lors d'états déplétifs suspectés ou avérés, la supplémentation en Vitamine C se fait par voie orale ou intraveineuse, à la dose de 0.5 à 1g par jour pendant quinze jours. La disparition des signes de scorbut est rapide et spectaculaire. Il est aujourd'hui considéré qu'il n'y a pas de risque d'hypervitaminose C. Certaines manifestations digestives (diarrhées) sont en revanches décrites et quelques précautions d'emplois sont nécessaires (surcharge en fer, déficits en G6PD, risque de lithiases rénales). (1,2,10)RCP des produits). La HAS, en 2018, a émis des recommandations. Les dosages d'ascorbémie, en raison de difficultés pré et post analytiques, devraient être limités aux seules suspicions de scorbut. Cependant, en l'absence de risque, une supplémentation empirique pourrait être proposée à tous les patients suspects d'hypovitaminose C (symptomatiques ou non). (1)

En introduction à notre étude, nous avons réalisé, auprès de 82 médecins du centre hospitalier de Saint-Nazaire (CHSN), un bref état des lieux des connaissances et pratiques à propos du scorbut et de l'hypovitaminose C. (Annexe 1). Le scorbut était considéré comme rare par 89% d'entre eux et 82.9% déclaraient n'en avoir jamais diagnostiqué. Seuls 14.6% des interrogés étaient en mesure de citer 4 symptômes (cliniques ou biologiques) de scorbut. Enfin, 59.8% déclaraient n'avoir jamais prescrit de Vitamine C à un patient.

Objectifs

Nous avons donc jugé intéressant d'évaluer la fréquence de l'hypovitaminose C en conduisant une étude prospective dans le service de médecine polyvalente du centre hospitalier de Saint-Nazaire. Des objectifs secondaires ont également été étudiés. Nous nous sommes attachés à identifier les réels scorbut. La capacité des cliniciens à dépister une hypovitaminose C sur la base de leur intuition clinique a été évaluée. Enfin, l'association entre les données recueillies par les cliniciens et la présence d'une hypovitaminose C a été étudiée.

II. MÉTHODE

L'étude Pré-C est une étude épidémiologique, prospective, monocentrique.

Population étudiée

L'étude Pré-C s'est intéressée aux patients nouvellement hospitalisés dans le service de Médecine Polyvalente du CHSN. Ce service accueille des patients relativement jeunes avec une moyenne d'âge autour de 66ans (statistiques de service). Le service regroupe diverses spécialités : médecine générale, rhumatologie, dermatologie, médecine interne, hématologie, endocrinologie, infectiologie. Les autres spécialités médicales bénéficient en revanche de services propres d'où une sous représentation de certaines pathologies médicales dans le service de médecine polyvalente. Le service de gériatrie est par ailleurs important en nombre de lits expliquant la faible part de patients gériatriques dans le service de médecine polyvalente.

Un échantillon de convenance a été fixé à environ 150 patients, répondant à des contraintes humaines, logistiques et de coût.

Critères d'inclusion/non inclusion

Tous les patients majeurs, nouvellement hospitalisés dans le service de médecine polyvalente entre le 1^{er} Février et le 3 Mars 2021, et qui avaient un prélèvement sanguin programmé dans les 72 heures après l'admission étaient potentiellement incluables.

En revanche, n'ont pas été inclus les majeurs protégés, les patients en fin de vie, les patients ayant reçu une supplémentation en Vitamine C dans les 15 derniers jours, les patients sous nutrition parentérale exclusive. Enfin, des patients ont été exclus de l'analyse finale en cas d'écart au protocole de traitement pré-analytique de l'échantillon sanguin.

Critères de jugement principal et secondaire

Le critère d'évaluation principal de l'étude pré-C était la prévalence des hypovitaminoses ($<5\text{mg/L}$) et des carences en Vitamine C ($< 2\text{mg/L}$).

Des critères de jugements secondaires ont été définis. Nous nous sommes intéressés à différencier les hypovitaminoses C asymptomatiques des réels scorbut. La capacité du clinicien à détecter une hypovitaminose C, sur la base de l'interrogatoire, de la clinique et de la biologie a également été évaluée. Enfin, les éléments anamnestiques, cliniques et biologiques recueillis ont été analysés afin d'identifier lesquels étaient associés à un surrisque d'hypovitaminose C.

Les réels scorbut ont été définis avec des critères stricts afin de ne pas surestimer leurs nombres. Les patients devaient systématiquement remplir l'ensemble des critères suivants : un terrain prédisposant ; une ascorbémie strictement inférieure à 2mg/l (soit le seuil le plus bas décrit dans la littérature) ; la présence de symptômes évocateurs de scorbut (exception faite de signes généraux seuls ou de symptômes expliqués par une autre étiologie); la prise en compte d'un éventuel syndrome inflammatoire. Chaque dossier patient éligible a ensuite été passé en revue par deux investigateurs afin d'identifier les seuls où le diagnostic de scorbut ne pouvait pas être remis en question.

Déroulé des inclusions

Les inclusions ont été réalisées par 11 séniors et internes qui avaient été préalablement sensibilisés à l'hypovitaminose C et au scorbut.

Les médecins ont mené un interrogatoire et un examen clinique guidés par un CRF papier (Annexe 2), composé de 5 parties :

- Les données générales du patient (sexe, âge, provenance, motif d'hospitalisation).
- Les facteurs de risques connus d'hypovitaminose C (sociaux, médicaux, environnementaux) et les comorbidités principales.
- Une trame orientant l'examen clinique à la recherche de symptômes de scorbut (signes généraux, syndrome hémorragique, atteinte de la sphère orale, atteinte cutanée, atteinte musculosquelettique).
- L'estimation de la probabilité d'être porteur d'une hypovitaminose C (nulle/intermédiaire/forte) et l'appréciation de l'utilité d'une supplémentation (utile/inutile).
- Une partie dédiée aux éventuels résultats biologiques, recueillis à posteriori (Ascorbémie, NFS, Leucocytes, Albumine, Folates sériques, CRP).

Aspects liés au prélèvement

Afin de s'affranchir d'un potentiel facteur de risque d'hypovitaminose C qui est l'hospitalisation prolongée, les dosages ont été réalisés dans les 72 heures qui suivaient l'admission dans le service.

La Vitamine C est une molécule instable, sensible à la lumière et au délai écoulé avant centrifugation. Les modalités de prélèvement, de conservation et de techniques de laboratoire ont donc été travaillées en amont :

- Formation des infirmier(e)s rappelant la nécessité de prélever dans un tube opaque (identifié "Pré-C") et de le transmettre sans délai au laboratoire.
- Conditionnement (centrifugation, congélation) effectué par le laboratoire du CHSN.
- Acheminement quotidien par navettes au laboratoire du CHU de Nantes (sauf les week-ends).
- Réalisation du dosage par chromatographie dans le laboratoire de pharmacologie du CHU de Nantes (le partenariat avec le CHU de Nantes a été négocié à l'occasion de cette étude)

Résultats biologiques

Les variables biologiques autres que l'ascorbémie n'ont pas été systématiquement dosées dans le cadre de cette recherche. Les dosages d'hémoglobine et leucocytes ont été pris en compte s'ils étaient prélevés dans les 24h qui suivaient ou précédaient le dosage d'Ascorbémie. Ce délai a été allongé à 72 heures pour les résultats d'Albumine et de Folates sériques. En revanche, la CRP a été prise en compte seulement lorsqu'elle était prélevée simultanément à l'acide ascorbique. Le seuil d'anémie était fixé <12g/dl pour les femmes et <13g/dl pour les hommes, le seuil de leucopénie <4G/l, l'hypoalbuminémie <35g/l et le syndrome inflammatoire >10mg/l. (32)

Analyse des données

Chaque CRF papier a donné lieu à une relecture du dossier patient afin de récupérer d'éventuelles informations manquantes. Les données ont ensuite été transposées dans le logiciel statistique *épi-info*, à partir duquel ont été faites les statistiques.

La population a été décrite en fonction du statut vitaminique, par des moyennes et leurs écarts types pour les variables continues et par des pourcentages et leurs intervalles de confiance à 95% pour les variables qualitatives.

L'intuition du clinicien à identifier une hypovitaminose C a été évaluée sur la base d'un test diagnostique c'est à dire en calculant une sensibilité et une spécificité.

Concernant l'identification des facteurs de risque d'hypovitaminoses C et de carences, un modèle de régression logistique univariée a été utilisé afin de calculer les odds-ratios (OR) et leurs intervalles de confiance à 95%. Les OR n'ont pas été calculés pour les effectifs de 2 ou moins de 2 patients.

Un test de corrélation de Spearman a été utilisé pour identifier un éventuel lien entre les variables biologiques et l'ascorbémie.

Toutes les probabilités étaient bilatérales et une valeur p inférieure à 0,05 était considérée comme statistiquement significative.

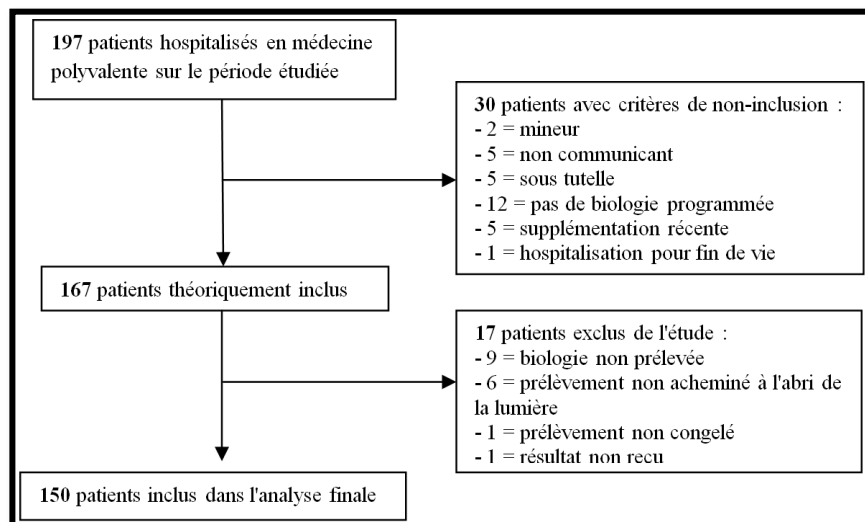
Aspect réglementaire

L'étude a été qualifiée de "recherche non interventionnelle sur la personne humaine" (catégorie 3 de la loi Jardé), le protocole (disponible en annexe 3) a été approuvé par le comité de protection des personnes "CPP OUEST VI" (N° IDRCB 2020-A02708-31) et a été déclaré à la CNIL (Référence 2219462 v 0). Les patients ont bénéficié d'une information claire et détaillée (orale et écrite) et leur non opposition a été recherchée systématiquement avant inclusion.

III. RÉSULTATS

Flow-Chart

L'étude s'est déroulée du 1^{er} Février au 03 Mars 2021. 197 patients ont alors été hospitalisés dans le service de Médecine Polyvalente. 167 d'entre eux possédaient les critères d'inclusion mais 17 d'entre eux ont été exclus de l'analyse finale pour des erreurs liées au traitement pré-analytique de l'échantillon sanguin.



150 patients ont été inclus dans l'analyse finale, ce qui représente 76.1% des patients hospitalisés sur la période. Aucun patient n'a manifesté son refus de participer à l'étude. (Figure 1).

Figure 1- Flow-Chart

Caractéristiques générales

L'âge moyen des patients était de 69.4 ans +/-16.8. L'effectif était composé d'une minorité d'hommes à 46.7% (IC95% 45.0-61.5). L'IMC moyen, calculé avec les données de 131 patients, était de 26.8 kg/m² +/- 6.8. Les variables biologiques ont été récupérées à posteriori : 144 patients avaient une numération de la formule sanguine, 129 une albuminémie, 103 un dosage de Folate sériques. Enfin, 123 CRP ont été dosées simultanément à l'acide ascorbique.

Les caractéristiques de base, les données de l'examen clinique et les valeurs biologiques sont résumées en fonction du statut vitaminique dans le tableau 3.

	Hypovitaminose C ($<5\text{mg/l}$) (N=85)	Carence ($<2\text{mg/l}$) (N=36)	Total (N=150)
Age moyen	67.4 +/- 16.1	67.9 +/- 7.3	69.4 +/-16.8
Sexe masculin	54.1%	55.6 %	46.7 %
Tabagisme	29.5% (25)	36.1 % (13)	23.3% (35)
Ethylisme chronique	31.9% (27)	47.2% (17)	24.0% (36)
Toxicomanie	5.9% (5)	8.3% (3)	3.3% (5)
<u>Statut professionnel à risque</u>	84.7% (72)	88.9% (32)	82.6% (124)
<i>Chômage/invalidité</i>	12.9% (11)	11.1% (4)	10.7% (16)
<i>Retraité</i>	71.8% (61)	77.8% (28)	72.4% (108)
<u>Lieu de vie à risque</u>	43.7% (37)	41.7% (15)	47.3% (71)
<i>Sans domicile fixe</i>	1.2%(1)	0	0.7% (1)
<i>Vie en institution</i>	2.4% (2)	5.6% (2)	4.7% (7)
<i>Vie seul</i>	40.1% (34)	36.1% (13)	42.2% (63)
Alimentation peu variée	28.3% (24)	38.9% (14)	26.7% (40)
Trouble du comportement alimentaire	2.4% (2)	5.6% (2)	3.3% (5)
Dépression	24.8% (21)	25.0% (9)	20.7% (31)
Psychose	4.7% (4)	5.6% (2)	2.7% (4)
Néoplasie active	22.4% (19)	25.0% (9)	20.7% (31)
BPCO	4.7% (4)	5.6% (2)	6.0% (9)
Insuffisance rénale chronique	14.2% (12)	16.7% (6)	11.3% (17)
Dialyse	1.2% (1)	0	0.7% (1)
Diabétique type 1	0	0	2.0% (3)
Diabétique type 2	28.3% (24)	36.1% (13)	28.7% (43)
Malabsorption digestive	1.2% (1)	0	1.3% (2)
Handicap neurologique	9.4% (8)	11.1% (4)	9.3% (14)
Maladie inflammatoire systémique	9.4% (8)	2.8% (1)	7.3% (11)
Maladie infectieuse chronique	3.5% (3)	0	2.7% (4)
Prise d'IPP	38.8% (33)	33.3% (12)	37.3% (56)
<u>Signes généraux</u>	52.9% (45)	58.3% (21)	45.3% (68)
<i>Asthénie</i>	50.6% (43)	52.8% (19)	43.3% (65)
<i>Dépression</i>	21.2% (18)	25.0% (9)	16.7% (25)
<u>Syndrome hémorragique</u>	41.1% (35)	47.2% (17)	37.3% (56)
<i>Hémorragie digestive</i>	4.7% (4)	5.6% (2)	5.3% (8)
<i>Hémorragie gynécologique</i>	0	0	0.7% (1)
<i>Hémorragie sous conjonctivale</i>	2.3% (2)	5.7% (2)	1.3% (2)
<i>Hémorragie cérébrale</i>	0	0	0
<i>Hématurie</i>	2.3% (2)	5.6% (2)	1.3% (2)
<i>Epistaxis</i>	1.2% (1)	0	0.7% (1)
<i>Purpura périfolliculaire</i>	3.5% (3)	0	2.0% (3)
<i>Ecchymoses</i>	25.9% (22)	27.8% (10)	21.3% (32)
<i>Hématomes</i>	8.2% (7)	2.8% (1)	8.7% (13)
<u>Atteinte musculosquelettique</u>	23.5% (20)	22.2% (8)	23.3% (35)
<i>Arthralgies</i>	21.2% (18)	19.4% (7)	19.3% (29)
<i>Myalgies</i>	7.1% (6)	8.3% (3)	7.3% (11)
<u>Atteinte buccale</u>	28.2% (24)	38.9% (14)	27.3% (41)
<i>Gingivorragie</i>	11.8% (10)	16.7% (6)	11.3% (17)
<i>Hypertrophie gingivale</i>	3.5% (3)	2.8% (1)	2.7% (4)
<i>Edentation</i>	22.3% (19)	33.3% (12)	22.0% (33)
<u>Atteinte cutanée</u>	16.4% (14)	22.2% (8)	14.7% (22)
<i>Hyperkératose/xérose</i>	11.8% (10)	13.9% (5)	11.3% (17)
<i>Poils en tire bouchon</i>	8.2% (7)	13.9% (5)	5.3% (8)
<i>Cédèmes des membres inférieurs</i>	20.0% (17)	13.9% (5)	19.3% (29)
Anémie ($< 12\text{-}13\text{g/dl}$)	61.2% (52/85)	69.4% (25/36)	53.3% (80/144)
Moyenne de l'hémoglobine (g/dl)	11.8 +/- 2.05	11.4 +/- 2	11.9 +/- 2

Leucopénie (< 4G/l)	8.2% (7/85)	11.1% (4/36)	8.3% (12/144)
Moyenne des leucocytes (G/L)	10.1 +/- 9.8	9.1 +/- 4.8	9.2 +/- 7.8
Hypo albuminémie (< 35g/l)	75.0 % (56/75)	77.1% (27/35)	71.3% (92/129)
Moyenne de l'Albumine (G/L)	30.3 +/- 6.2	29.7 +/- 6.8	31.5 +/- 5.6
Carence en Folates (< 5µg/l)	56.9% (33/58)	57.1% (16/28)	25.3% (38/103)
Moyenne des Folates sériques (µG/L)	6.8 +/- 6.4	6.5 +/- 6.4	7.2 +/- 2.3
Moyenne de la CRP (mg/L)	92.2 +/- 102.8	112 +/- 117.5	73.1 +/- 92.8

Tableau 3- Caractéristiques de base, symptômes et valeurs biologiques selon le statut vitaminique.

N = effectif total. Pourcentages (effectif). Moyennes +/- écart types.

Critère de jugement principal

L'étude Pré-C a permis de montrer une majorité d'hypovitaminoses C avec 56.7% [IC95% 48.3-64.7] des patients qui avaient une valeur d'ascorbémie strictement inférieure à 5mg/L, contre 43.3% [IC95% 35.3-51.7] avec une valeur normale (≥ 5 mg/L). Près d'un quart des dosages montrait une carence en vitamine C (<2mg/L), soit 24% [IC95% 17.4-31.6]. (Figure 2)

Enfin, on notera que 10.6% des résultats d'ascorbémie obtenus étaient des valeurs inférieures aux seuils de détection de l'automate de mesure (< 0.5mg/L).

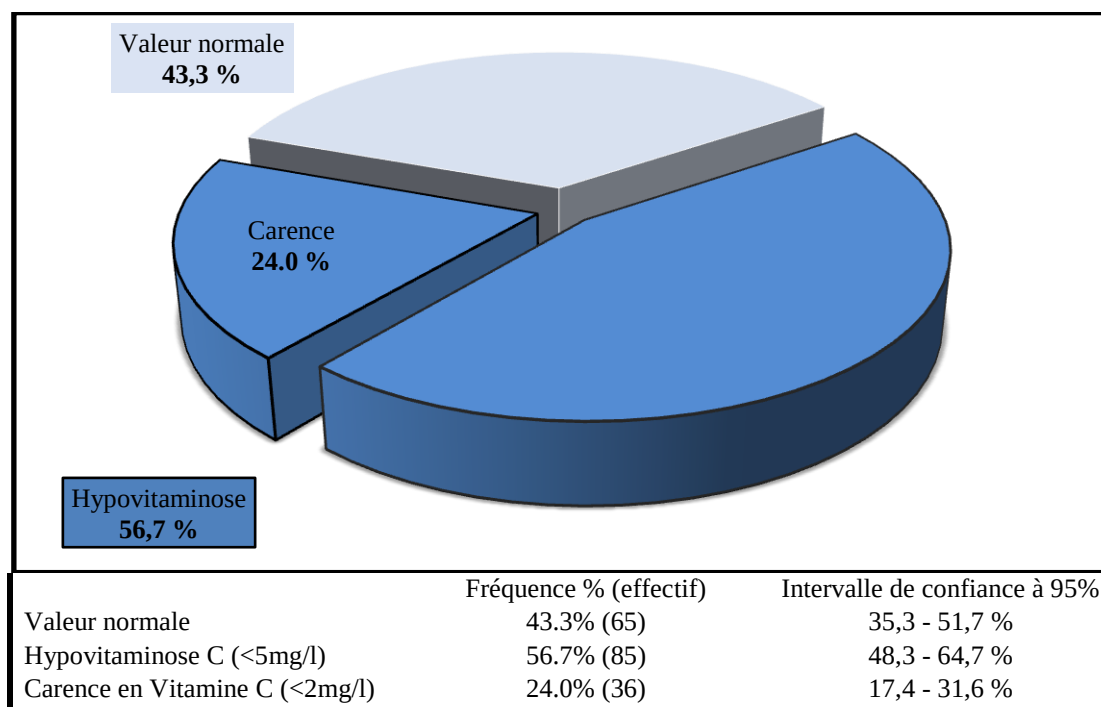


Figure 2- Prévalence des statuts en Vitamine C

Critères de jugements secondaires

1. Part des vrais scorbut

Selon les critères prédéfinis, 36 patients ont été évalués comme potentiels scorbut (ascorbémie <2mg/l). 11 patients ont été exclus car le syndrome inflammatoire était jugé trop important et 12 ont été exclus car les symptômes étaient inexistantes, trop aspécifiques ou pouvaient être expliqués par une autre étiologie. Au final, ce sont 13 patients qui ont été déclarés atteints du scorbut, soit 8.7% des patients inclus dans l'étude Pré-C [IC95% 4.2-13.2].

Parmi ces 13 patients : 7 étaient des hommes, 10 déclaraient un éthyisme chronique et 7 étaient tabagique. 12 de ces patients présentaient un syndrome hémorragique, 10 présentaient une atteinte buccale. L'ascorbémie était indosable (<5mg/l) chez 8 d'entre eux. La CRP médiane était de 14.9 mg/l (1^{er} quartile = 10.6 ; 2^{ème} quartile = 39.2mg/l). Données disponibles en annexe 2.

2. Intuition du clinicien

Concernant la probabilité estimée par le clinicien d'être en présence d'une Hypovitaminose C (<5mg/l), les résultats ont montré une sensibilité de 72.9% et une spécificité de 33.8%.

À la question, "pensez-vous utile de supplémenter le patient?" la réponse a été positive pour 57.9% des patients porteur d'une hypovitaminose C (<5mg/l).

3. Facteurs de risque d'hypovitaminoses C

	Odds Ratio +/- IC 95%	p value
Âge < 80ans	2.35 [1.16-4.74]	0.02*
Sexe masculin	2.01 [1.04-3.90]	0.03*
IMC (kg/m ²)	0.98 [0.94-1.04]	0.69
Tabagisme actif	2.29 [1.01-5.20]	0.04*
Éthylisme chronique	2.89 [1.25-6.69]	0.01*
Toxicomanie	8.95 [0.49-164.86]	0.14
Statut professionnel à risque	1.38 [0.59-3.23]	0.45
Chômage/invalidité	1.78 [0.59-5.42]	0.31
Retraite	0.97 [0.47-2.00]	0.94
Lieu de vie à risque	0.70 [0.37-1.34]	0.29
Sans domicile fixe	2.32 [0.09-58.02]	0.61
Vie en institution	0.29 [0.54-1.54]	0.15
Vie seul (e)	0.83 [0.43-1.59]	0.57
Alimentation peu variée	1.20 [0.58-2.51]	0.62
Troubles du comportement alimentaire	0.50 [0.08-3.07]	0.93
Dépression	1.80 [0.78-4.16]	0.17
Psychose	9.58 [0.55-181.76]	0.13
Néoplasie active	1.27 [0.57-2.85]	0.56
BPCO	0.59 [0.15-2.30]	0.44
Insuffisance rénale chronique	1.97 [0.66-5.91]	0.22
Dialyse	2.32 [0.09-58.02]	0.61
Diabétique type 1	1.14 [0.01-2.69]	0.19
Diabétique type 2	0.95 [0.47-1.94]	0.89
Malabsorption intestinale	0.76 [0.05-12.37]	0.85
Handicap neurologique	1.02 [0.34-3.10]	0.97
Maladie inflammatoire systémique	2.15 [0.55-8.43]	0.27
Maladie infectieuse chronique	2.33 [0.24-22.98]	0.47
Prise d'IPP	1.16 [0.59-2.26]	0.67

Tableau 4- Facteurs de risques d'hypovitaminose C en comparaison aux valeurs normales: analyse univariée. * pour p<0.05.

Plusieurs classes d'âge ont été testées mais seule la classe des moins de 80ans présentait un sur-risque significatif d'hypovitaminose C avec un OR à 2.35 [IC95% 1.16-4.74]. Le sexe masculin était identifié comme un facteur de risque avec un OR à 2.01 [IC95% 1.04-3.90].

Pour le tabagisme et l'éthylisme chronique, on retrouvait là aussi une association positive significative entre leur présence et la survenue d'une hypovitaminose C, avec respectivement des OR à 2.29 [IC95% 1.01-5.20] et 2.89 [IC95% 1.25-6.69]. On notait pour l'éthylisme un rapport de côtes qui s'accroissait en étudiant le risque de carence, avec un OR à 4.47 [IC95% 1.97-10.13, p<0.01].

D'autres facteurs de risques semblaient avoir une association positive mais sans significativité : la toxicomanie, être au chômage/en invalidité, avoir des antécédents psychiatriques (dépression, psychose).

4. Manifestations cliniques

	Hypovitaminose C (<5mg/l)		Carence en Vitamine C (<2mg/l)	
	OR +/- IC95%	p value	OR +/- IC95%	p value
<u>Signes généraux</u>	2.05 [1.06-3.99]	0.03*	2.05 [0.92-4.55]	0.08
Asthénie	2.00 [1.03-3.90]	0.04*	1.65 [0.78-3.51]	0.19
Dépression	2.22 [0.87-5.70]	0.09	1.39 [0.57-3.38]	0.46
<u>Syndrome hémorragique</u>	1.47 [0.75-2.88]	0.27	1.72 [0.80-3.68]	0.16
Hémorragie digestive	0.75 [0.18-3.13]	0.70	1.06 [0.20-5.49]	0.94
Purpura périfolliculaire	5.56 [0.28-109.52]	0.26	0.44 [0.02-8.65]	0.59
Ecchymoses	1.92 [0.83-4.41]	0.12	1.61 [0.68-3.82]	0.28
Hématomes	0.88 [0.28-2.76]	0.83	0.24 [0.03-1.94]	0.18
<u>Atteinte musculo squelettique</u>	1.03 [0.48-2.20]	0.95	0.92 [0.38-2.26]	0.86
Arthralgies	1.32 [0.57-3.03]	0.51	1.00 [0.39-2.60]	0.98
Myalgies	0.91 [0.26-3.13]	0.88	1.20 [0.30-4.80]	0.79
<u>Atteinte buccale</u>	1.11 [0.54-2.30]	0.78	2.05 [0.92-4.55]	0.08
Gingivorragies	1.10 [0.40-3.08]	0.85	1.87 [0.64-5.49]	0.25
Hypertrophie gingivale	2.34 [0.24-22.98]	0.47	1.06 [0.11-10.49]	0.96
Edentation	1.05 [0.48-2.29]	0.90	2.22 [0.96-5.13]	0.06
<u>Atteinte cutanée</u>	1.40 [0.55-3.58]	0.48	2.04 [0.78-5.36]	0.15
Hyperkératose/xérose	1.10 [0.40-3.08]	0.85	1.37 [0.45-4.19]	0.58
Poils en tire bouchon	5.74 [0.69-47.81]	0.11	5.97 [1.35-26.36]	0.02*
Œdèmes des membres inférieurs	1.10 [0.48-2.51]	0.81	0.60 [0.21-1.72]	0.35

Tableau 5- Manifestations cliniques à risque d'hypovitaminose C et de carence en comparaison aux valeurs normales: analyse univariée. * pour p<0.05.

Seule l'asthénie a montré qu'elle était significativement associée à la présence d'une hypovitaminose C mais cette association disparaissait en cas de carence en vitamine C. D'autres symptômes plus spécifiques du scorbut comme le purpura périfolliculaire (OR 5.56), les poils en tire bouchon (OR 5.74), l'hypertrophie gingivale (OR 2.34) semblaient plus fréquemment associés à une hypovitaminose C mais sans significativité.

En étudiant l'association des symptômes avec la présence d'une carence en vitamine C, seule la présence de poils en tire-bouchons était significative avec un OR à 5.97 [IC95% 1.35-26.36, p=0.02]. (Tableau 5)

5. Variables biologiques

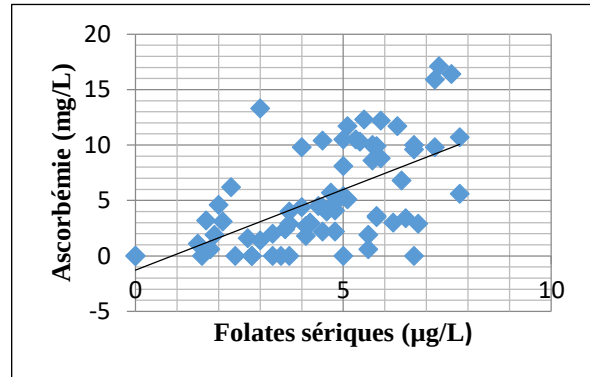
	Proportion d'hypovitaminose C (effectif)	OR +/- IC 95%	p value
Anémie (<12-13g/dl)	65.0% (52/80)	1.74 [0.86-3.42]	0.10
Leucopénie (<4G/l)	63.6% (7/11)	1.23 [0.34-4.42]	0.75
Hypoalbuminémie (<35g/l)	60.9% (56/92)	1.56 [0.73-3.33]	0.25
Albuminémie < 30g/l	71.7% (38/53)	2.74 [1.30-5.77]	0.01*
Carence en B9 (<5µg/l)	87.2% (34/39)	11.32 [3.90-32.88]	<0.01*
CRP > 10mg/l	68.2% (58/85)	2.95 [1.34-6.50]	0.01*
CRP ≥ 100mg/l	75.0% (27/36)	2.55 [1.07-6.05]	0.03*
CRP ≥ 200mg/l	91.7% (11/12)	8.38 [1.05-67.17]	0.04*

Tableau 6- Variables biologiques associées à une hypovitaminose C * pour p<0.05.

La présence d'une anémie et d'une leucopénie semblait avoir tendance à être associée à une hypovitaminose C, mais de manière non significative (OR à 1.74 et 1.23 respectivement). L'hypoalbuminémie, selon sa définition avec un seuil fixé strictement inférieur à 35g/l, semblait associée à un surrisque d'hypovitaminose C. En abaissant le seuil à 30g/l, cette tendance se confirmait avec un OR à 2.74 [IC95% 1.30-5.77, $p=0.01$]. (Tableau 6)

La carence en Folates sériques est fortement associée aux hypovitaminoses C, avec un OR à 11.32 [IC95% 3.90-32.88, $p<0.01$]. Lorsqu'on s'intéresse seulement aux valeurs de B9 $<8\mu\text{g/l}$, la corrélation entre les valeurs d'acide ascorbique et les valeurs de Vitamine B9 s'avère moyenne à forte selon le coefficient de corrélation de Spearman $R^2 = 0,61$ ($p<0,01$).

Figure 3- Valeurs de l'ascorbémie en fonction des Folates sériques inférieurs à $8\mu\text{g/l}$.



Différents seuils de CRP ont été étudiés. Les valeurs supérieures à 10mg/l (présence de syndrome inflammatoire) étaient associées à un risque majoré de rencontrer une hypovitaminose C, OR à 2.95 [IC95% 1.34-6.50, $p=0.01$]. À des seuils plus élevés, fixés à 100 ou 200mg/l, cette association se maintenait. Il existe cependant une mauvaise corrélation entre les valeurs de CRP et d'ascorbémie (coefficient de corrélation de Spearman $R^2 = -0.43$, $p<0.01$). (Tableau 6)

IV. DISCUSSION

L'étude pré-C a montré une prévalence importante d'hypovitaminoses et de carences en Vitamine C chez les patients hospitalisés dans le service de médecine polyvalente du CH de Saint Nazaire. Parmi les cas d'hypovitaminoses C, les patients atteints de scorbut n'étaient pas rares. En revanche, la capacité des cliniciens à dépister une hypovitaminose C sur la base de critères anamnestiques, cliniques et biologiques n'a été que partiellement satisfaisante.

L'étude pré-C a montré 56.7% d'hypovitaminoses C et 24% de carences, des valeurs plus importantes que les précédentes études réalisées en France en milieu hospitalier. Fain et *al.* rapportaient 47.3% d'hypovitaminoses C et 16.9% de carences. Cette différence pouvait s'expliquer dans notre échantillon par une exposition à l'alcool plus importante (24.0% vs 8.2%), une exposition au tabac plus importante (23.3% vs 13.0%) et une saison à risque (février-mars). Les prévalences rapportées par Duron-Bourzeix étaient moins élevées, respectivement 36.1% et 20.2%, mais la population était peu comparable car les patients étaient en moyenne plus âgés (+17.3ans), composés de plus de femmes (+19%) et avaient des valeurs de CRP moindres (23.1 ± 50.3 mg/l contre 92.2 ± 102.8 mg/l). En revanche, en population générale, Hercberg et *al.* rapportaient "seulement" 5% de femmes et 12% d'hommes carencés ($<2\text{mg/l}$), des chiffres moindres. Mais ces variations sont dues à la surreprésentation des patients à risque en milieu hospitalier. De plus, une des hypothèses avancées au terme de notre étude est que les hypovitaminoses C, pourraient être des facteurs de risque d'hospitalisation.

Les patients atteints de scorbut dans notre étude n'étaient pas rares puisque le diagnostic a été posé chez 13 des 150 patients inclus. Des critères stricts ont été utilisés afin de ne pas surestimer leur nombre : ascorbémie $< 2\text{mg/l}$, signes cliniques objectifs, prise en compte du syndrome

inflammatoire. En revanche, ces critères ont probablement amené à déclarer à tort des patients comme non-scorbutiques, sous estimant ainsi leur nombre.

L'évaluation de la probabilité d'être porteur d'une hypovitaminose C par les cliniciens n'a été que partiellement satisfaisante, avec 72.9% de sensibilité, soit 23.1% d'hypovitaminoses non détectées. Malgré le fait que les cliniciens ont été préalablement formés, les données anamnestiques, cliniques et biologiques rapportées dans les CRF et évocatrices d'hypovitaminoses C ou de carences ne conduisaient pas toujours à estimer la probabilité comme positive. Les raisons avancées étaient une sensibilisation préalable des cliniciens à l'hypovitaminose C insuffisante, le manque d'expérience de certains cliniciens et la croyance que l'hypovitaminose C est rare. De plus, des valeurs très augmentées de CRP pourraient conduire à des valeurs abaissées d'ascorbémie en l'absence de facteur de risque ou de symptômes évocateurs. Les cliniciens ont par ailleurs estimé que la supplémentation était inutile chez 42.1% des patients porteurs d'une hypovitaminose C. Ces résultats montrent que les recommandations de la HAS d'introduire une supplémentation sans dosage préalable sont difficilement réalisables en pratique clinique, notamment sans une formation adéquate des professionnels de santé. En revanche, la faible spécificité de leur intuition de 33.8% ne semblait pas être un problème, la HAS considérant la supplémentation en Vitamine C dénuée de risque grave pour la santé.

Notre étude a identifié l'éthylisme chronique comme un facteur de risque (OR 2.89). Marik et Liggett estimaient dans une étude rétrospective dans une unité de soins intensifs que 75% des patients atteints d'éthylisme chronique avaient une hypovitaminose C. (33) Le tabagisme chronique, avec un OR 2.29, est apparu également comme un facteur de risque, en accord avec les données de Kallner et *al.* qui démontraient que le tabac diminuait l'absorption et augmentait le catabolisme de la vitamine C, et que les fumeurs avaient des besoins journaliers en acide ascorbique supérieurs à ceux des non-fumeurs. (34)

Les résultats sur l'âge <80ans et le sexe masculin sont d'interprétation délicate car soumises aux variations d'échantillonnage mais peuvent être expliqués en partie par les indicateurs de santé de la population nazairienne qui sont très défavorables chez les hommes jeunes. (18)

D'après les résultats de notre étude, l'albuminémie <30g/l et la carence en Folates sériques <5µg/l étaient plus fréquemment associées à une hypovitaminose C. En effet, les syndromes carenciels sont en général multiples chez un même patient. Fain et *al.* montraient que les valeurs moyennes d'ascorbémie étaient liées aux valeurs moyennes d'albuminémie. (22)

Une des limites importante de notre étude était le biais lié au recueil d'informations. Ce biais était accentué par le nombre de cliniciens impliqués (12 au total), les niveaux d'expertises variables entre internes et séniors, et la charge de travail apportée par l'étude pouvant être perçue comme importante. Ainsi, les examens cliniques ont pu ne pas être tous réalisés minutieusement, amenant à une sous estimation de l'association entre signes cliniques de scorbut et présence d'une hypovitaminose ou carence en Vitamine C. Seule l'asthénie était associée à un surrisque significatif d'hypovitaminose C mais ce symptôme est aspécifique, subjectif et soumis à l'interprétation de l'investigateur. Les poils en tire-bouchon étaient le seul symptôme identifié comme plus fréquemment associé à un surrisque de carence (l'association n'était pas significative selon Duron-Bourzeix (13) et Godard (35)).

Le nombre de patients inclus dans l'étude était restreint car répondait à des contraintes économiques, logistiques et humaines, et donc ne répondait à aucune méthodologie statistique. Ce nombre restreint de patients et le recours limité voir inexistant à certaines spécialités médicales pouvaient expliquer que des facteurs de risques et symptômes habituellement décrits en lien avec les hypovitaminoses C n'étaient que peu ou pas rapportés (hémorragie digestive, cérébrale, gynécologique, etc).

La présence d'un syndrome inflammatoire pourrait avoir surestimé le nombre d'hypovitaminoses C et de carences dans notre étude. En effet, il existait une association positive entre valeurs

augmentées de CRP et présence d'une hypovitaminose C. Moser et Weber ont montrés que la présence d'un syndrome inflammatoire entraîne une capture de l'acide ascorbique par les granulocytes. (26) Le pool sanguin mesurable serait ainsi réduit et le dosage sanguin d'ascorbémie pourrait être inapproprié. Le dosage de l'acide ascorbique intra leucocytaire serait une méthode fiable mais non réalisée en pratique clinique courante. (36) L'enjeu est de savoir si la diminution du pool sanguin circulant est dénué d'effet sur la santé, mais les données de la littérature ne vont à ce jour pas dans ce sens.

La fiabilité du dosage d'acide ascorbique est dépendante de conditions pré analytiques telles que le transport à l'abri de la lumière et le délai avant centrifugation. Cette limite dans l'interprétation a été travaillée en amont de l'étude avec des tubes rendus opaques, acheminés sans délai au laboratoire et centrifugés dès réception, en accord avec les recommandations récentes. (37)

Une des forces de l'étude a été que 76.1% des patients hospitalisés dans le service de médecine polyvalente ont été inclus, permettant ainsi de se rapprocher des vraies valeurs de prévalences.

Les résultats de notre étude, à savoir que l'hypovitaminose C et le scorbut sont fréquents, contrastent avec les résultats de notre travail préliminaire (annexe 1). En effet, le scorbut était une pathologie méconnue des médecins hospitaliers, considérée comme rare dans près de 9 cas sur 10 et la majorité des médecins n'avait jamais prescrit de dosage d'ascorbémie ou de supplémentation en Vitamine C. Les vitaminothérapies de manière générale peuvent être à tort considérées comme appartenant au domaine de la médecine douce, alternative. Elles sont pourtant des éléments indispensables à l'organisme, leur manque entraînant des perturbations cliniques et biologiques, pouvant être mortelles (béribéri, syndrome de Gayet-Wernicke, etc). Le scorbut n'est à l'heure actuelle pas au programme des études médicales. Des campagnes de sensibilisation des professionnels de santé, et plus largement de la population, sont souhaitables.

Nous émettons l'hypothèse au terme de notre travail, qu'en l'absence de risque grave avéré pour la santé, une supplémentation systématique des patients à risque, de l'ordre de 1g par jour réparti en 2 prises et pour une durée de 10-15 jours serait bénéfique. En France, seul l'apport de Vitamine B1 chez les patients éthyliques fait aujourd'hui consensus. Une supplémentation en acide ascorbique serait particulièrement intéressante chez les patients éthyliques (33), tabagiques (34), précaires sur le plan socio-économique (12), dénutris/carencés, atteints de pathologies psychiatriques. La présence de symptômes évocateurs (syndrome hémorragique, atteinte de la sphère buccale, atteinte des phanères) ou de perturbations biologiques évocatrices (hypoalbuminémie, carence en Folates sériques, anémie, etc.) pourrait guider une supplémentation. De récentes études suggèrent qu'un apport supra-physiologique en acide ascorbique serait bénéfique en contexte infectieux, tant sur la gravité, la durée des symptômes et la durée d'hospitalisation. (27,28,28,29) Une supplémentation systématique des patients d'unités de soins intensifs serait, d'après une méta-analyse de 2019, bénéfique sur les durées d'hospitalisation. (38) Enfin, on peut envisager l'intérêt médical majeur d'une supplémentation chez des patients à la fois à haut risque hémorragique et à haut risque d'hypovitaminose C, notamment chez des patients atteints de cirrhose alcoolique.

L'intérêt d'une supplémentation (survenue de complications, mortalité, durée d'hospitalisation, etc.) reste donc à explorer au cours d'essais prospectifs randomisés de forte puissance.

En conclusion, l'hypovitaminose C et le scorbut sont fréquents en hospitalisation et pourtant méconnus et sous estimés des médecins hospitaliers. Le diagnostic présomptif d'hypovitaminose C est difficile mais la recherche de facteurs de risque, un examen clinique minutieux et la coexistence de marqueurs biologiques de dénutrition peuvent aider les médecins à poser le diagnostic, et ainsi guider une supplémentation.

V. BIBLIOGRAPHIE

1. Haute Autorité de Santé. Dosage de la vitamine C dans le sang. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2018. Disponible sur https://www.has-sante.fr/jcms/c_2823990/fr/dosage-de-la-vitamine-c-dans-le-sang.
2. Pfeiffer CM, Sternberg MR, Schleicher RL, Haynes BMH, Rybak ME, Pirkle JL. The CDC's Second National Report on Biochemical Indicators of Diet and Nutrition in the U.S. Population is a valuable tool for researchers and policy makers. *J Nutr*. juin 2013;143(6):938S-47S. doi: 10.3945/jn.112.172858
3. Fain O. Carences en vitamine C. *La Revue de Médecine Interne* [Internet]. déc 2004 [cité 27 août 2020];25(12):872-80. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0248866304001420>
4. Aubry P. Le scorbut, une maladie des marins du XVe au XVIIIe siècle toujours d'actualité. *Méd Trop* 2001;61:478–80.
5. Romain Malbranque. La prévention du scorbut au cours des grandes expéditions maritimes du XVe au XVIIIe siècle. *Sciences pharmaceutiques*. 2014. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00931395/document>
6. Bartholomew M. James Lind's Treatise of the Scurvy (1753). *Postgraduate Medical Journal* [Internet]. 1 nov 2002 [cité 9 déc 2020];78(925):69-6. Disponible sur: <https://pmj.bmj.com/lookup/doi/10.1136/pmj.78.925.695>
7. Julien Pierre. James Lind (1716-1794) et la foi en l'action antiscorbutique du citron : Éric Martini, « Comment Lind n'a pas découvert le traitement contre le scorbut » ; *Hist. Sci Méd.*, 2005. In: *Revue d'histoire de la pharmacie*, 93^e année, n°347, 2005. p. 444.
8. Cook GC. Scurvy in the British Mercantile Marine in the 19th century, and the contribution of the Seamen's Hospital Society. *Postgraduate Medical Journal* [Internet]. 1 avr 2004 [cité 9 déc 2020];80(942):224-9. Disponible sur: <https://pmj.bmj.com/lookup/doi/10.1136/pgmj.2003.011122>
9. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail. Actualisation des repères du PNNS : élaboration des références nutritionnelles. Maisons-Alfort: ANSES; 2016. Disponible sur <https://www.anses.fr/fr/content/avis-et-rapports-de-lances-relatifs-%C3%A0-lactualisation-des-rep%C3%A8res-du-pnns-%C3%A9laboration-des>
10. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for vitamin C. *EFS2* [Internet]. nov 2013 [cité 22 févr 2021];11(11). Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2903/j.efsa.2013.3418>
11. Parvianinen MT, Salonen JT. Vitamin C status of 54-year old eastern Finnish men throughout the year. *Int J Vitam Nutr Res*. 1990;60(1):47-51.

12. Malmauret L, Leblanc Jc, Cuvelier I, Verger P. Dietary intakes and vitamin status of a sample of homeless people in Paris. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. avr 2002 [cité 2 sept 2020];56(4):313-20. Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/1601312>
13. Duron-Bourzeix L. Le déficit en vitamine C des sujets âgés en institution : signes et facteurs de risque : étude en Unité de Soins Longue Durée (USLD). [Internet]. [Thèse exercice]. Université de Bordeaux. U.F.R Sciences médicales. 2014. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01096534>
14. Carr AC, Rowe S. Factors Affecting Vitamin C Status and Prevalence of Deficiency: A Global Health Perspective. *Nutrients* [Internet]. 1 juill 2020 [cité 2 sept 2020];12(7):1963. doi: 10.3390/nu12071963
15. Samaras, D., Genton-Graf, L., Pichard, C., Samaras, N., Lang, P. (2012). 'Statut en vitamines et en oligo-éléments : impact des médicaments', *Rev Med Suisse* 2012; volume - 2. no. 344, 1229 - 1236
16. Organisation Mondiale de la Santé. Principaux concepts relatifs aux déterminants sociaux de la santé. 2005-2008. Disponible sur https://www.who.int/social_determinants/thecommission/finalreport/key_concepts/fr/#:~:text=Les%20d%C3%A9terminants%20sociaux%20de%20la,les%20politiques%20sociales%20et%20la.
17. Haut Comité de la santé publique, « La progression de la précarité en France et ses effets sur la santé », *Revue Quart Monde* [En ligne], 171 | 1999/3, mis en ligne le 05 mars 2000, consulté le 13 mai 2021. Disponible sur : <https://www.revue-quartmonde.org/2621>
18. Observatoire régional de la santé des Pays de la Loire, agence pour le développement durable de la région nazairienne. Observation de la santé des Nazairiens. novembre 2013, 98 p. Disponible sur <https://www.orspaysdelaloire.com/publications/observation-de-la-sante-des-nazairiens>
19. Observatoire régional de la santé des Pays de la Loire. Alcool dans les Pays de la Loire. Résultats du Baromètre de Santé publique France 2017. 2020. Disponible sur : <https://www.orspaysdelaloire.com/publications/alcool-dans-les-pays-de-la-loire-resultats-du-barometre-de-sante-publique-france-2017>
20. Philippon A, Le Nézet O, Janssen E, Cogordan C, Andler R, Richard JB, et al. Consommation et approvisionnement en alcool à 17 ans en France : résultats de l'enquête ESCAPAD 2017. *Bull Epidemiol Hebd*. 2019;(5-6):109-15. Disponible sur : http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2019/5-6/2019_5-6_3.html
21. Hercberg S, Preziosi P, Galan P, Devanlay M, Keller H, Bourgeois C, et al. Vitamin status of a healthy French population: dietary intakes and biochemical markers. *Int J Vitam Nutr Res*. 1994;64(3):220-32.
22. Fain O, Pariés J, Jacquart B, Le Moël G, Kettaneh A, Stirnemann J, et al. Hypovitaminosis C in hospitalized patients. *European Journal of Internal Medicine* [Internet]. nov 2003 [cité 27 août 2020];14(7):419-25. doi: 10.1016/j.ejim.2003.08.006

23. Hodges RE, Hood J, Canham JE, Sauberlich HE, Baker EM. Clinical manifestations of ascorbic acid deficiency in man. *The American Journal of Clinical Nutrition* [Internet]. 1 avr 1971 [cité 25 avr 2021];24(4):432-43. doi: 10.1093/ajcn/24.4.432
24. Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH. Immune-Enhancing Role of Vitamin C and Zinc and Effect on Clinical Conditions. *Ann Nutr Metab* [Internet]. 2006 [cité 25 avr 2021];50(2):85-94. doi:10.1159/000090495
25. Olivier Fain. Carence en vitamine C et scorbut. *Médecine thérapeutique*. 2013;19(3):179-188. doi:10.1684/met.2013.0414
26. Moser U, Weber F. Uptake of ascorbic acid by human granulocytes. *Int J Vitam Nutr Res*. 1984;54(1):47-53.
27. Berger M, Chiolo R. Apport d'antioxydants en réanimation : pourquoi, lesquels, avec quels objectifs ? *Réanimation* [Internet]. sept 2001 [cité 25 avr 2021];10(6):527-34. doi:10.1016/S1164-6756(01)00156-6.
28. Hemilä H, Louhiala P. Vitamin C for preventing and treating pneumonia. *Cochrane Acute Respiratory Infections Group*, éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 8 août 2013 [cité 25 avr 2021]; doi: 10.1002/14651858.CD005532.pub3.
29. Zoe Meresse, Sophie Medam, Calypso Mathieu, Marc Leone. Choc septique réfractaire à la noradrénaline. *Anesthésie & Réanimation*. Volume 5, Issue 4. 2019. Pages 315-321. doi Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.anrea.2019.03.002>.
30. Hercberg S, Galan P, Preziosi P, Bertrais S, Mennen L, Malvy D, et al. The SU.VI.MAX Study: A Randomized, Placebo-Controlled Trial of the Health Effects of Antioxidant Vitamins and Minerals. *Arch Intern Med* [Internet]. 22 nov 2004 [cité 2 sept 2020];164(21):2335. doi : 10.1001/archinte.164.21.2335
31. Giansanti M, Karimi T, Faraoni I, Graziani G. High-Dose Vitamin C: Preclinical Evidence for Tailoring Treatment in Cancer Patients. *Cancers (Basel)*. 20 mars 2021;13(6). doi: 10.3390/cancers13061428
32. Société française d'hématologie. Item 316 : Hémogramme : indications et interprétations. In: *Collège des enseignants d'hématologie*. 2009. 23p.
33. Marik PE, Liggett A. Adding an orange to the banana bag: vitamin C deficiency is common in alcohol use disorders. *Crit Care* [Internet]. déc 2019 [cité 27 août 2020];23(1):165. doi:10.1186/s13054-019-2435-4
34. Kallner AB, Hartmann D, Hornig DH. On the requirements of ascorbic acid in man: steady-state turnover and body pool in smokers. *Am J Clin Nutr*. juill 1981;34(7):1347-55. doi: 10.1093/ajcn/34.7.1347
35. Godard F. Évaluation des cas de déficit en vitamine c et de scorbut dans des services de médecine de l'est de La Réunion. [Thèse d'exercice]. Université Bordeaux 2. 2014. 69p. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01080547>.

36. Jacob RA, Skala JH, Omaye ST. Biochemical indices of human vitamin C status. *Am J Clin Nutr.* nov 1987;46(5):818-26. doi:10.1093/ajcn/46.5.818
37. G Beaune, C Martin, D Martin, JP Deplante, F Heluwaert, F Ducret . Penser à doser la vitamine C : à propos de 4 cas... de scorbut. *Annales de Biologie Clinique.* 2007;65(1):65-69. doi:10.1684/abc.2007.0026
38. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C Can Shorten the Length of Stay in the ICU: A Meta-Analysis. *Nutrients* [Internet]. 27 mars 2019 [cité 18 mars 2021];11(4):708. doi:10.3390/nu11040708

ANNEXE 1

LE SCORBUT : BREF ETAT DES LIEUX DES CONNAISSANCES ET PRATIQUES DES MEDECINS DU CENTRE HOSPITALIER DE SAINT NAZAIRE

INTRODUCTION

Au cours de notre pratique médicale professionnelle, nous avons fait le constat que le scorbut était méconnu du monde médical, et considéré comme appartenant au passé. Afin de mettre en lumière les résultats attendus de notre étude pré-C, nous avons préalablement réalisé un bref état des lieux des connaissances et pratiques médicales auprès de médecins hospitaliers du centre hospitalier de Saint-Nazaire.

METHODOLOGIE

Nous avons démarché un à un des médecins exerçant au centre hospitalier de Saint-Nazaire. N'ont volontairement pas été inclus les chirurgiens, anesthésistes, psychiatres, radiologues, pédiatres, biologistes et internes de 1er et 2ème semestre. Nous sommes passés dans les différents services de l'hôpital de manière imprévue et aléatoire. Les médecins n'avaient pas été prévenus en amont de la réalisation d'une telle enquête. Ils avaient autant de temps que nécessaire pour remplir le questionnaire mais ils devaient obligatoirement le faire sous notre surveillance afin de pallier à toute aide extérieure. Quand le médecin estimait avoir fini, le questionnaire nous était aussitôt restitué. L'objectif était d'avoir les réponses les plus spontanées possibles, reflétant au mieux les connaissances réelles des médecins.

Les questionnaires, anonymes, ont ensuite été analysés et chaque résultat a été exprimé sous forme de pourcentage avec son intervalle de confiance à 95% [IC 95%].

- Fonction : Praticien hospitalier / Interne en semestre(s)
- Votre spécialité médicale :
- Votre tranche d'âge : < 30ans / 30 à 40ans / 40 à 50ans / > 50ans
- Avez vous déjà diagnostiqué un scorbut ? OUI / NON
- Vous arrive-t-il de prescrire des dosages de Vitamine C ? OUI / NON
- Vous arrive-t-il de prescrire de la vitamine C ? OUI / NON
- Pensez vous utile de prescrire de la Vitamine C de manière quasi-systématique chez les patients hospitalisés? OUI / NON
- Décrivez vous le scorbut comme une maladie : Rare ? Fréquente ?
- Pouvez vous me citer 4 symptômes (physique ou biologique) de scorbut ?

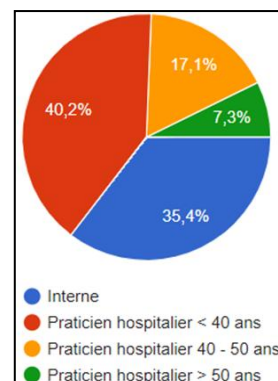
Figure 4- Contenu du questionnaire présenté aux médecins hospitalier

RESULTATS

Entre Avril 2020 et Janvier 2021, 82 médecins ont été interrogés. Il n'y avait pas de donnée manquante.

35.4% des interrogés étaient des internes avec minimum un an d'expérience. 40.2% étaient des médecins seniors âgés < 40ans. (Figure 1)

Figure 5 - Fonction des médecins interrogés



15 spécialités médicales étaient représentées, avec une prédominance de médecins généralistes (29.3%) et d'urgentistes (15.9%). (Figure 2)

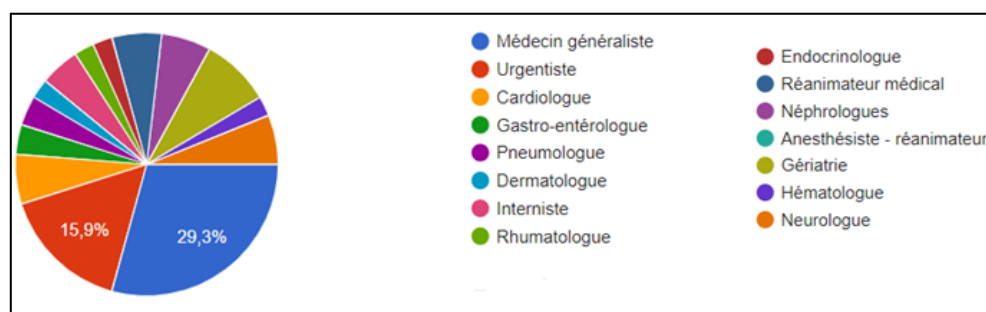
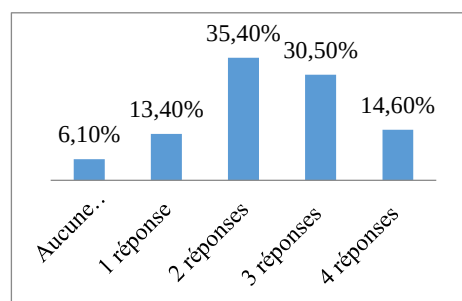


Figure 6- Spécialités des médecins interrogés

17,1% des médecins interrogés déclaraient avoir déjà diagnostiqué un scorbut au cours de leur carrière. 87,8% considéraient cette maladie comme rare. 70,7% des médecins déclaraient n'avoir jamais prescrit de dosage d'ascorbémie. 59,8% rapportaient ne pas prescrire de Vitamine C au cours de leur pratique clinique. A la question "pensez-vous utile de prescrire de la Vitamine C de manière quasi-systématique chez les patients hospitalisés ?", 89,0% des médecins jugeaient une telle pratique inutile. (Tableau 1).

	OUI	NON
Avez-vous déjà diagnostiqué un scorbut ?	17.1% [12.1-29.6]	82.9% [74.7-91.0]
Vous arrive-t-il de prescrire des dosages de Vitamine C ?	29.3% [19.4-39.1]	70.7% [60.8-80.5]
Vous arrive-t-il de prescrire de la Vitamine C ?	40.2% [29.6-50.8]	59.8% [49.2-70.4]
Pensez-vous utile de prescrire de la Vitamine C de manière quasi-systématique chez les patients hospitalisés ?	11.0% [4.2-17.8]	89.0% [82.2-95.8]
	FREQUENTE	RARE
Décririez vous le scorbut comme rare ou fréquent ?	12.2% [5.1-19.3]	87.8% [80.7-94.9]

Tableau 7- Réponse aux questions. Pourcentages (%) exprimés avec leurs Intervalles de confiance à 95%



Concernant la symptomatologie du scorbut, 6,1% des médecins interrogés n'ont cité aucun symptôme/signe biologique, 13,4% en ont cité qu'un seul. 14,6% ont su en citer 4.

Figure 7- Nombre de signes cliniques/biologiques cités par les médecins interrogés

Parmi les signes cliniques les plus fréquemment rapportés, on retrouvait les symptômes appartenant au syndrome hémorragique, les pathologies gingivales, le déchaussement dentaire et l'asthénie. Seule l'anémie a été citée comme signe biologique.

CONCLUSION

Le scorbut est donc considéré comme rare par les médecins hospitaliers du CHSN, et peu d'entre eux en ont déjà diagnostiqué un. La symptomatologie du scorbut est également méconnue malgré une grande variété de symptômes pouvant être retrouvés chez un patient atteint. La supplémentation en Vitamine C ne fait pas partie de la pratique médicale d'une majorité de médecins. Ainsi, près de 1 médecin sur 10 ne pensait pas utile de prescrire de la Vitamine C de manière quasi-systématique chez les patients hospitalisés.

ANNEXE 2 - Caractéristiques des patients atteints de scorbut

Sexe Age	Femme 67ans	Homme 51ans	Femme 65ans	Homme 62ans	Femme 43ans	Femme 81ans	Femme 59ans	Homme 32ans	Homme 68ans	Homme 72ans	Femme 94ans	Homme 73ans	Homme 84ans
Motif d'hospitalisation	Douleurs	DOA	Bilan de néoplasie	Chute	Anémie	AEG	AEG	AEG	Confusion	Chute	Hématurie	Bilan néoplasie	Chute, AEG
Tabagisme actif	X	X		X	X	X	X	X					
Alcool chronique	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Toxicomanie					X			X					
Alimentation peu variée				X	X	X		X	X	X			
Antécédents	0	Dépression DT2			Dépression TCA	DT2	Handicap neurologique	Psychose	Psychose	DT2	IRC	Néoplasie active	Néoplasie active, IRC
Prise d'IPP						X			X				X
Symptômes													
Hémorragie digestive			X		X						X		
Hémorragie sous conjonctivale		X		X									
Hématurie											X		
Hématomes/ Ecchymoses		X		X	X	X			X	X		X	X
Gingivorragies				X			X	X					X
Hypertrophie gingivale								X					
Chute de dents	X		X	X		X		X	X	X	X		X
Hyperkératose/ Xérose									X	X		X	
Poils en tire- bouchon		X	X				X					X	
OMI			X			X							
Asthénie					X	X				X		X	X
Dépression					X		X						
Arthralgies	X					X							
Variables biologiques													
Ascorbémie(mg/l)	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	0.5	0.6	0.7	1.4	1.9
CRP(mg/l)	15.0	138.7	11.7	NR	14.9	7.6	14.2	6.4	2.9	64.5	37.8	24.1	43.4
Hémoglobine(g/dl)	12.5	11.8	10.7	11.8	7.8	6.9	13.8	11.8	13.5	15.1	12.2	10.8	9.3
Leucocytes(G/l)	11.0	12.7	2.4	4.0	6.4	2.8	4.2	3.1	8.7	9.5	16.0	6.0	5.5
Albumine(g/dl)	37.1	21.7	25.8	33.9	33.0	25.1	29.0	27.5	37.8	27.7	28.8	42.0	34.1
Folates(µg/l)	2.8	2.8	2.4	NR	0.0	16.9	3.5	6.7	NR	1.8	17.2	3.0	5.6

Tableau 8 : Caractéristiques des patients atteints de scorbut. Seuls les antécédents et symptômes présents chez au moins un patient sont retranscrits dans ce tableau.

Légende : IPP = Inhibiteurs de la pompe à protons ; OMI = Œdèmes des membres inférieurs ; DOA = Décompensation œdémato-ascitique ; AEG = Altération de l'état général ; DT2 = Diabète de type 2 ; TCA = Trouble du comportement alimentaire ; IRC = Insuffisance rénale chronique.

__ __ / 01 / X X X

(Indiquez la 1ère lettre du Prénom
puis la 1ère lettre du nom)

ANNEXE 3 : CRF papier de l'étude Pré-C
**«Prévalence de l'hypovitaminose C et du scorbut dans un
service de médecine polyvalente»**



Ce document doit être rempli au mieux à l'occasion du premier contact médical avec le patient dans le service. L'ensemble du document (recto et verso) doit obligatoirement être rempli avant récupération du résultat d'Ascorbémie.

Rappel des critères de non inclusion : Absence de biologie programmée / Mineurs / Majeurs sous tutelles / Personnes protégées / Fin de vie / Supplémentation en Vitamine C (>1g/j) dans les 15 derniers jours / Nutrition parentérale exclusive > 3 semaines

Date d'entrée dans le service : / /

Date de l'entretien : / /

Sexe : ☐ Féminin ☐ Masculin

Année de naissance du patient : Age :

Provenance du patient : ☐ Urgences / ☐ USC-Réanimation / ☐ Entrée directe / Autre service (précisez) :

Motif d'hospitalisation :

Cochez les éléments propres au patient

☐ Tabac actif ☐ OH chronique ☐ Toxicomanie

☐ Chômage ☐ Retraite ☐ En activité

☐ SDF

☐ Vie seul(e) ☐ Vie en institution

☐ Alimentation peu variée, pauvre en produits frais

☐ Trouble du comportement alimentaire

☐ Dépression ☐ Psychose

☐ Néoplasie active

Autre(s) élément(s) d'intérêt :

☐ Dyspnée / ☐ BPCO

☐ Insuffisance rénale / ☐ Dialyse

☐ Diabète type 1 / ☐ type 2

☐ Troubles de malabsorption intestinale

☐ Handicap neurologique

☐ Maladie inflammatoire systémique

☐ Maladie infectieuse chronique

☐ Prise d'IPP

En signant le document, je déclare avoir bien recherché la non opposition du patient, avoir vérifié l'absence de critères d'exclusion et lui avoir remis la fiche d'information dédiée

Nom/Prénom du clinicien :

Signature :

L'ensemble des éléments cités ci-dessous doivent être recherchés. Merci de bien vouloir cocher les éléments **présents** à l'examen clinique et **rayé** les éléments absents.

Poids :	kg
Taille :	m
IMC :	kg/m ²

☐ Asthénie
☐ Dépression

☐ Hémorragie digestive
☐ Hémorragie gynécologique
☐ Hémorragie sous-conjonctivale
☐ Hémorragie cérébrale

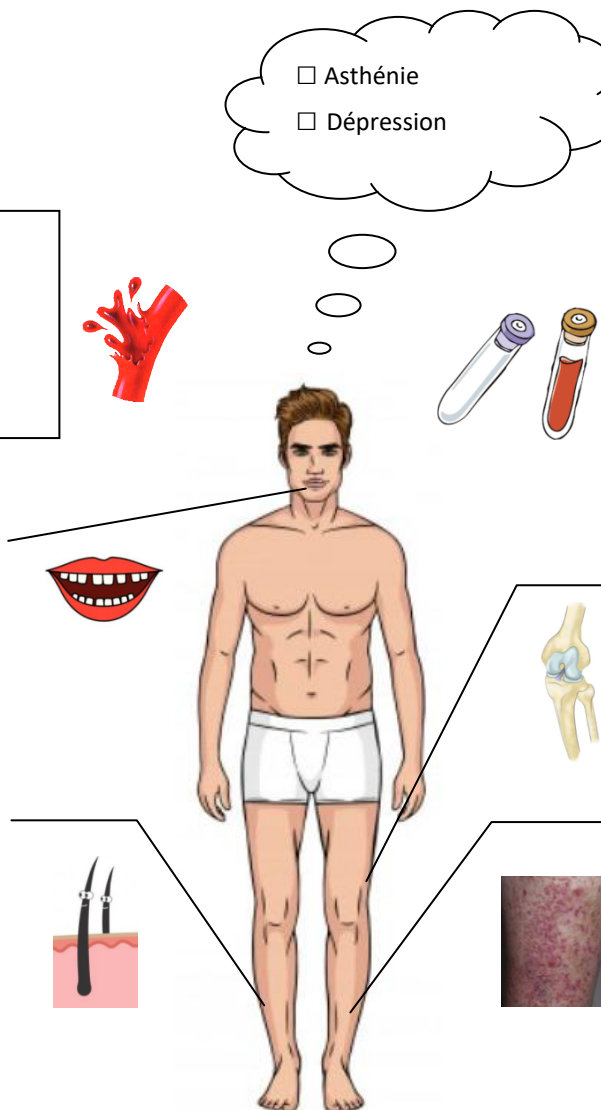
Signes biologiques :
☐ Anémie
☐ Leucopénie
☐ Hypoalbuminémie
☐ Carence en Folates

☐ Gingivorragies
☐ Hypertrophie gingivale
☐ Chute de dents

☐ Arthralgies
☐ Myalgies
☐ Hémarthroses

☐ Hyperkératose/xérose
☐ Poils en tire-bouchon
☐ Œdèmes des membres inférieurs

☐ Purpura périfolliculaire
☐ Ecchymoses
☐ Hématomes
☐ Hématome rétro-malléolaire



Considérons à présent que les carences en Vitamine C sont probablement sous-estimées. Les deux questions qui vont suivre ont pour objectif d'évaluer l'aptitude d'un clinicien à dépister les carences en Vitamine C.

Comment évaluez-vous la probabilité que le/la patient(e) soit porteur d'une hypovitaminose C ?

- ☐ Nulle
 ☐ Intermédiaire
 ☐ Forte

Sur la base des données renseignées, pensez-vous qu'une supplémentation en Vitamine C est :

- ☐ Inutile
 ☐ Utile



Date du prélèvement : / /

Résultat Ascorbémie = mg/l

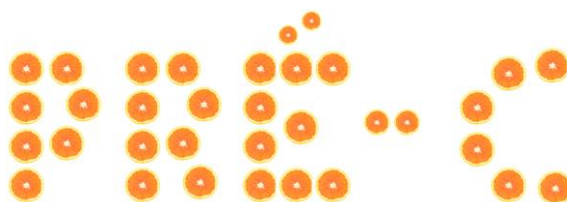
ANNEXE 4

Pré-C

Prévalence de l'hypovitaminose C

Réf. :CHSN_2020_01

« Prévalence du scorbut et de l'hypovitaminose C asymptomatique chez le patient de Médecine Polyvalente »



Recherche Non Interventionnelle Monocentrique Prospective

Investigateur Coordonnateur ou personne qui dirige et surveille la réalisation de la recherche :

Dr Julie GRAVELEAU
Service de médecine polyvalente
CH de Saint Nazaire

Interne en charge du projet :

Mr Thibaut UMDENSTOCK

Etablissement responsable de la recherche :



CH de Saint Nazaire
Unité de Recherche Clinique
11 Boulevard Georges Charpak, 44600 Saint-Nazaire
Contact :
Téléphone : 02 72 27 89 89
Mail : recherche.clinique@ch-saintnazaire.fr

LISTE DES ABREVIATIONS

ARC	Attaché de Recherche Clinique (moniteur)
CH	Centre Hospitalier
CHSN	Centre Hospitalier de Saint Nazaire
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CRF	Case Report Form (cahier d'observation)
Dr	Docteur
IDE	Infirmière Diplômée d'Etat
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
MR003	Méthodologie de référence - 003
RGPD	Règlement Général sur la Protection des Données
RNI	Recherche Non Interventionnelle
TEC	Technicien d'Etude Clinique
USC	Unité de surveillance continue

Table des Matières

LISTE DES ABREVIATIONS.....	2
Table des Matières.....	3
1. JUSTIFICATION DE L'ETUDE	4
2. OBJECTIFS ET CRITERES DE JUGEMENT	6
2.1. Objectif et critère d'évaluation principal.....	6
2.2. Objectifs et critères d'évaluation secondaires	6
3. POPULATION ETUDIEE	7
3.1. Description de la population.....	7
3.2. Critères d'inclusion.....	7
3.3. Critères de non-inclusion.....	7
4. DESIGN ET DEROULEMENT DE L'ETUDE	8
4.1. Méthodologie générale de la recherche	8
4.2. Description des techniques et analyses.....	8
4.3. Description des valeurs des paramètres d'évaluation	9
4.4. Calendrier de l'étude	9
4.5. Règles d'arrêt de la participation d'une personne	9
5. DATA MANAGEMENT ET STATISTIQUES	10
5.1. Recueil et traitement des données de l'étude	10
5.2. Statistiques	11
6. SECURITE / EFFET INDESIRABLE	12
7. ASPECTS ADMINISTRATIFS ET REGLEMENTAIRES.....	12
7.1. Justification du positionnement en Recherche non interventionnelle	12
7.2. Droit d'accès aux données et documents source.....	12
7.3. Données informatisées et soumission à la CNIL.....	13
7.4. Inspection / Audit	13
7.5. Amendements au protocole	13
7.6. Règles relatives à la publication.....	13
7.7. Devenir des échantillons biologiques.....	13
8. CONSIDERATIONS ETHIQUES.....	14
8.1. Information et recueil de la non opposition du patient.....	14
8.2. Comité de Protection des Personnes.....	Erreur ! Signet non défini.

LISTE DES ANNEXES :

ANNEXE 4.1 - Références bibliographiques.....	Erreur ! Signet non défini.
ANNEXE 4.2 - Protocole de prélèvement - CH de Saint-Nazaire.....	16
ANNEXE 4.3 - Techniques de laboratoire - CHU de Nantes.....	17
ANNEXE 4.4 - Document d'information destiné aux personnes se prêtant à la recherche.....	19

INTRODUCTION

L'hypovitaminose C, connue sous le nom de scorbut lorsqu'elle est symptomatique, est une maladie en pleine recrudescence. Elle est sous-estimée et considérée comme appartenant au passé à tel point qu'elle n'est plus enseignée dans les facultés de médecine.

Nous présentons ici une étude préliminaire visant à évaluer la prévalence de l'hypovitaminose C dans une population hospitalisée dans le service de médecine polyvalente du CH de Saint Nazaire. Pour ce faire, nous proposons un dosage de Vitamine C chez tous les patients hospitalisés en médecine polyvalente bénéficiant d'une prise de sang de routine.

Ce dosage s'accompagnera d'un entretien et d'un examen clinique détaillé à la recherche de signes de carence en Vitamine C. L'aptitude du clinicien à détecter une carence en Vitamine C sur la base d'un faisceau d'arguments cliniques et anamnestiques sera également étudiée.

Pour cela, un échantillon de convenance d'environ 150 patients a été choisi, avec un recrutement s'étalant sur environ 5 semaines.

Ainsi, le critère d'évaluation principal attendu est défini comme la "prévalence du scorbut et de l'hypovitaminose C asymptomatique chez le patient de Médecine Polyvalente".

1. Justification de l'étude

L'étude pré-C est née initialement d'un constat personnel, qui s'est progressivement enrichi de données de la littérature. Les hypovitaminoses C seraient fréquentes mais sous-diagnostiquées, leurs présentations sont variées et potentiellement mortelles, il existerait de nombreux patients à risque dans la région de Saint-Nazaire. Les croyances concernant la non-existence actuelle du scorbut sont telles que cette maladie n'est plus enseignée dans les facultés de médecine.

Le scorbut est la manifestation clinique de la carence en Vitamine C, il se rencontre après environ 3 mois passés sous un seuil d'ascorbémie inférieur à 2mg/L. Les symptômes sont variés mais potentiellement sévères. Les plus fréquents sont l'asthénie, un purpura, des manifestations hémorragiques variées, des arthralgies/myalgies, des manifestations gingivales. L'évolution du scorbut dans le temps est marqué par une fatigue extrême, une cachexie, des douleurs diffuses intenses, une fragilité vasculaire, des anciennes cicatrices qui se rouvrent, un déchaussement des dents. La mort par hémorragie (cérébrale, digestive, extériorisée) survient si rien n'est fait pour corriger la carence.

D'autres manifestations, plus insidieuses, se rencontrent dans le cas d'hypovitaminoses C moins profondes (entre 2 et 5mg/l) : majoration du risque néoplasique, moindre résistance aux infections, etc. (1) Pour la suite, on parlera de carence en Vitamine C en cas d'ascorbémie < **2mg/l** et d'hypovitaminose C pour une ascorbémie < **5mg/l**.

Historiquement, le scorbut est décrit depuis l'antiquité, mais ce dernier est surtout connu pour son implication mortelle chez les marins à l'ère des grandes expéditions maritimes du XV au XIXème siècle. Considéré comme disparu dans nos pays dits "développés" et donc méconnu d'une grande partie du monde médical, le scorbut semble pourtant faire son grand retour (peut-être n'a-t-il jamais disparu?). Seules des études réalisées en France sont ici décrites mais des études similaires à l'étranger ne manquent pas.

En population générale non hospitalisée, une étude datant de 1994 réalisée par Hercberg et *al.* dans le Val de Marne chez 1108 sujets mettait en évidence des dosages de Vitamine C < 2mg/l chez 5% des femmes et 12% des hommes. (2)

En 1997, Fain et *al.* montraient que parmi 184 patients hospitalisés dans un service de médecine interne parisien, 47% avaient une hypovitaminose C (Ascorbémie < 5mg/l) et 17% étaient porteurs d'une carence profonde (<2mg/l). Des symptômes tels que des hémorragies, des œdèmes ou des gingivites étaient plus fréquemment retrouvés chez ces patients. Ces résultats sont possiblement surestimés car ce service est situé dans une région porteuse d'une importante précarité socio-économique. (3)

En effet, la précarité sociale est décrite comme un facteur de risque d'hypovitaminose C. A Paris, des prélèvements sanguins ont été réalisés chez 71 SDF, révélant une hypovitaminose C chez 95% d'entre eux. (4)

L'hospitalisation prolongée semble être également un facteur de risque d'hypovitaminose C. Cette notion est décrite par Duron-Bourzeix dans une étude datant de 2014 réalisée dans une Unité de Soins de Longue Durée. 20% des patients présentaient des valeurs d'ascorbémie < 2mg/l. Autre résultat marquant de cette étude, les inhibiteurs de pompes à protons étaient identifiés comme un facteur de risque d'hypovitaminose C(5)

Saint Nazaire, une ville à risque :

Le département de Loire-Atlantique est particulièrement touché par les problèmes d'alcoolisation et ce, dès le plus jeune âge. Les indicateurs de la consommation d'alcool chez les jeunes de 17ans sont supérieurs à la moyenne nationale française (6). La tendance se retrouve également dans le reste de la population ligérienne avec une consommation hebdomadaire également plus importante que la moyenne nationale (43% vs 40%) (7)

Publiée en 2013, "l'observation de la santé des nazairiens" a montré qu'avec des situations de précarité souvent plus marquées (part des allocataires des minimas sociaux ou part des bénéficiaires de la CMU-C jusqu'à 2 fois supérieures au reste du département), les conséquences sur la santé sont nombreuses :

- Une mortalité prématurée chez les hommes supérieure à la moyenne nationale : +48%
- Une incidence accrue de maladies cardiovasculaires, cancers, pathologies psychiatriques et addictions.
- Une surmortalité pour maladies liées à une consommation excessive d'alcool supérieure de 73% à la moyenne nationale. (8)

Rationnel de la thèse :

La part de patients porteurs d'une hypovitaminose C dans la population nazairienne et ses alentours n'a donc jamais été étudiée (c'est plus largement vrai pour la région Grand Ouest).

De même à ce jour, aucune étude n'a étudié le bénéfice d'une supplémentation systématique en Vitamine C chez des patients hospitalisés, à risque ou non. Pourtant, une étude rétrospective menée en 2019 dans une unité de soins intensifs de l'état de Virginie (USA) montrait que chez 79 patients éthyliques chroniques : 75% avaient une ascorbémie inférieure à la normale et 42% avaient une carence sévère. Cette étude proposait donc une supplémentation systématique des patients en Vitamine C en plus de la "classique" supplémentation en Vitamine B1. (9)

Une supplémentation ciblée des patients à risque semble donc utile mais aucun score d'aide au diagnostic n'existe à ce jour. L'étude pré-C s'intéresse donc également à l'aptitude des cliniciens à dépister une hypovitaminose C sur la base d'un faisceau d'arguments cliniques et anamnestiques.

Les bienfaits d'une supplémentation systématique resteront donc à évaluer au cours d'une prochaine étude, ce qui devrait être fait par nos soins si "pré-C" permet d'apporter les réponses attendues.

2. OBJECTIFS ET CRITERES DE JUGEMENT

2.1. OJECTIF ET CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL

2.1.1. Objectif principal

Mesurer la prévalence d'hypovitaminose C et de carence dans une population bénéficiant d'une hospitalisation en médecine polyvalente.

2.1.2. Critère d'évaluation principal

Pourcentage d'hypovitaminose C (soit une ascorbémie < 5mg/l) et de carence (soit une ascorbémie < 2mg/l).

2.2. OBJECTIFS ET CRITERES D'EVALUATION SECONDAIRES

2.2.1. Objectifs secondaires

- a) Différencier les hypovitaminoses C asymptomatiques et les réels scorbut définis comme la présence d'une hypovitaminose C avec au moins un symptôme clinique.
- b) Définir si l'intuition clinique du praticien peut suffire à identifier un patient à risque d'hypovitaminose C et à instaurer une supplémentation.
- c) Identifier des facteurs de risque d'être porteur d'une hypovitaminose C.
- d) Identifier les signes cliniques prédominants.

2.2.2. Critères d'évaluation secondaires

- a) Proportion d'hypovitaminose C asymptomatique et d'hypovitaminose C symptomatique (scorbut)
- b) Sensibilité et spécificité de l'intuition du clinicien
- c) Évaluation des facteurs de risque associés à l'hypovitaminose C en analyse univariée puis multivariée
- d) Prévalence des symptômes reportés chez les patients atteints d'une hypovitaminose C

3. POPULATION ETUDIEE

3.1. DESCRIPTION DE LA POPULATION

L'inclusion des patients se fera au début de l'hospitalisation des patients, dans le service de médecine polyvalente du CHSN. Il n'y aura pas d'inclusions en urgence des patients dans l'étude.

La population de médecine polyvalente regroupe un panel de patients hétérogènes, répartis sur 50 lits d'hospitalisation :

- La moyenne d'âge est de 66 ans. Les patients sont majoritairement majeurs. La population gériatrique y est peu importante car une des spécificités du CHSN est d'être composé d'un grand service de médecine aiguë gériatrique, comprenant 75 lits d'hospitalisation.
- Intéressant des spécialités différentes, car 11 spécialités médicales sont représentées dans ce service (2 rhumatologues, 1 dermatologue, 2 internistes, 2 hématologues, 2 endocrinologues, 2 infectiologues). Les autres spécialités médicales sont en revanche moins représentées car ont des services dédiés au sein du CHSN : la cardiologie, la pneumologie, la gastro-entérologie, la néphrologie, la pédiatrie.
- La majeure partie de ces patients entrent par le service d'accueil et d'urgences du CHSN, mais il existe aussi des entrées directes extérieures. Enfin, on retrouve une proportion non négligeable de patients sortant d'un séjour en USC-réanimation.

Un échantillon de convenance est fixé à environ 150 patients. Ce nombre répond à des contraintes humaines, logistiques et de coût.

3.2. CRITERES D'INCLUSION

- Patient hospitalisé en médecine polyvalente
- Age $\geq$ 18ans
- Patient ayant un prélèvement sanguin programmé dans les 72h après l'admission.

3.3. CRITERES DE NON-INCLUSION

- Absence de prise de sang programmée au cours de l'hospitalisation
- Majeur sous tutelle ou sous curatelle
- Patient en fin de vie
- Supplémentation en vitamine C ($> 1g/j$) lors des 15 derniers jours
- Nutrition parentérale exclusive (> 3 semaines), non supplémentée
- Opposition exprimée par le patient

4. DESIGN ET DEROULEMENT DE L'ETUDE

4.1. METHODOLOGIE GENERALE DE LA RECHERCHE

La recherche présente les caractéristiques suivantes :

- ❖ Etude **épidémiologique**
- ❖ Etude **monocentrique**
- ❖ Etude **prospective**

Lors d'une réunion de service dédiée, l'ensemble des cliniciens exerçant dans le service de médecine polyvalente seront sensibilisés aux particularités de l'hypovitaminose C (facteurs de risques, symptômes, épidémiologie, ...)

L'ensemble des éléments recherchés lors des entretiens sont détaillés dans le CRF papier (*disponible en annexe*).

La période de recrutement des patients dans l'étude sera d'environ 5 semaines. Cette période pourra être sensiblement raccourcie ou allongée, le facteur limitant étant le nombre de 150 patients inclus dans l'étude.

L'entretien avec le patient étant unique, il n'y aura pas de suivi des patients dans l'étude.

L'inclusion des patients se fera préférentiellement au moment du premier contact médical dans le service. Il se déroulera de la manière suivante :

- Information du patient sur l'étude pré-C, remise de la note d'information au patient et recueil de sa non-opposition par le médecin investigateur. Le tout sera tracé dans le dossier médical du patient.
- Un entretien ainsi qu'un examen clinique minutieux et orienté viendront compléter l'examen clinique dit "de routine".
- Ajout d'un tube de sang de 5mL à un prélèvement sanguin programmé au cours de la prise en charge du patient pour réalisation du dosage de la vitamine C.

Le tube sera prélevé dans un délai maximum de 72h après l'admission dans le service. L'hospitalisation prolongée étant un facteur de risque connu d'hypovitaminose C qui augmente avec le temps, il a donc été décidé de manière arbitraire de ne pas doser la vitamine C chez les patients hospitalisés depuis plus de 72 heures.

4.2.DESCRPTION DES TECHNIQUES ET ANALYSES

Le laboratoire du CHSN (dirigé par le Dr SACHOT) n'a pas la capacité matérielle et humaine de réaliser les dosages en Vitamine C.

Initialement, les dosages étaient adressés et techniqués par le laboratoire BIOMNIS (Paris).

Dans le cadre de cette étude, il a été négocié que le laboratoire de pharmacologie du CHU de Nantes dirigé par le Pr DAILLY, s'occupe désormais des dosages de Vitamine C en provenance du CHSN. Ce nouveau circuit de dosage d'ascorbémie est donc en place depuis le mois de Février 2020 et vient compléter une liste de nombreux autres dosages "spécialisés" adressés par navettes pluriquotidiennes au CHU de Nantes. Elle a permis notamment de raccourcir les délais d'obtention des résultats, de réduire les coûts et de diminuer les risques liés au transport.

La Vitamine C est une molécule instable, sensible à la lumière et à la chaleur. Les précautions prises pour son acheminement dans les meilleures conditions ont donc été retravaillées avec les différents acteurs :

- Une formation des IDE rappelant l'importance de réaliser le prélèvement dans un tube opaque préalablement identifié et de raccourcir au maximum le délai d'acheminement au laboratoire (voir annexe 4.2 sur les conditions d'acheminement du tube)
- Un circuit d'identification inchangé afin d'éviter d'éventuels biais méthodologiques
- Un conditionnement (centrifugation, congélation) effectué par le laboratoire du CHSN. Une fiche d'information spécifique sera diffusée au laboratoire en amont et durant toute la tenue de l'étude pour préciser les étapes.
- Un acheminement quotidien par navettes au laboratoire du CHU de Nantes (décalé au lundi si prélèvement le samedi et le dimanche)
- La réalisation du dosage par chromatographie dans le laboratoire de pharmacologie du CHU de Nantes (*l'ensemble de la technique est détaillée dans l'annexe 4.3*)
- La réalisation du dosage de Vitamine C à raison de 2 jours par semaine (contre 1 jour en temps normal), permettant ainsi d'amortir le nombre de dosages à réaliser.

4.3. DESCRIPTION DES VALEURS DES PARAMETRES D'EVALUATION

Les valeurs seuils retenues par le laboratoire du CHU de Nantes correspondent à la définition éditée dans la Revue Médecine interne de 2004 (1)

Ainsi, la carence est définie par une valeur d'ascorbémie inférieure à 2 mg/l, et les états de déplétion (ou d'hypovitaminose C) sont définies par une valeur entre 2 et 5 mg/l.

4.4. CALENDRIER DE L'ETUDE

Début estimé de l'étude : 01/01/2021

Période de recrutement des patients : 5 semaines environ

Période de suivi des patients : pas de suivi

4.5. REGLES D'ARRET DE LA PARTICIPATION D'UNE PERSONNE A LA RECHERCHE

Tout patient qui n'aurait pas exprimé son opposition au moment de son inclusion, peut à tout moment exprimer le souhait d'être retiré de l'étude. L'investigateur sera alors systématiquement informé et rendra ainsi effectif la sortie d'étude. Le CRF sera détruit et aucune donnée y figurant ne pourra être exploitée. En revanche, la raison de la sortie d'étude sera systématiquement recherchée et consignée.

Le décès non attendu d'un patient n'est pas un critère de sortie de l'étude si l'entretien et le dosage ont été réalisés. En revanche les données d'un patient décédé avant la fin de l'étude seront considérées comme manquantes et ne seront donc pas incluses dans l'analyse finale.

Pour les modalités d'exploitation des données des personnes ayant arrêté prématurément l'étude, se reporter à la section statistique.

5. DATA MANAGEMENT ET STATISTIQUES

5.1. RECUEIL ET TRAITEMENT DES DONNEES DE L'ETUDE

5.1.1. Recueil des données

Le recueil des données de chaque personne se prêtant à la recherche est réalisé par l'intermédiaire d'un cahier d'observation papier (*modèle fourni en annexe*)

Les personnes responsables du remplissage des CRFs se limiteront aux cliniciens exerçant à temps plein dans le service de médecine polyvalente.

Pour les patients répondant aux critères d'éligibilité de l'étude, les cliniciens devront renseigner :

- Les initiales du patient (permettant de générer un numéro d'identification unique)
- L'âge (ainsi que l'année de naissance) ;
- Le sexe.
- La date d'hospitalisation dans le service
- La date d'inclusion (correspondant à l'entretien avec le patient)
- L'absence des critères de non-inclusion
- La confirmation de la non opposition du patient
- Le motif d'hospitalisation
- La provenance du patient (entrée directe, service d'urgences, autre service, etc.)
- Le poids ; La taille
- Les antécédents médico-chirurgicaux notables
- Les facteurs de risques d'hypovitaminose C (médical, social, économique, alimentaire, ...)
- Les signes cliniques objectifs d'une hypovitaminose C
- La probabilité clinique estimée par le clinicien d'avoir un déficit en Vitamine C : nulle/intermédiaire/forte
- La date du prélèvement pour le dosage d'ascorbémie
- Le résultat chiffré d'ascorbémie
- L'identifiant et la signature du clinicien ayant rempli le CRF

5.1.2. Codage et traitement des données

Dans le cadre du respect de la confidentialité des données, l'investigateur principal et les co-investigateurs s'engagent à maintenir confidentielles les identités des personnes se prêtant à la recherche en leur attribuant un code d'identification unique.

Ce code se présente sous la forme YY-01-XXX : YY correspond aux initiales du patient (prénom/nom), 01 correspond au centre promoteur unique de l'étude à savoir le CHSN, et XXX correspond au numéro unique attribué à chaque CRF (selon un ordre chronologique simple).

Par exemple pour Albert Dupont, sur le 27ème CRF édité, le code sera AD-01-027.

Ce code est utilisé pour tous les CRFs et éventuels documents joints. C'est la seule information qui permet à posteriori de faire la correspondance avec les données nominatives du participant. Pour cela, une table de correspondance sera mise en place et conservée au sein du service sous la responsabilité de l'investigateur principal qui aura seul accès à ce document.

L'interne en charge de l'étude, Mr UMDENSTOCK, étant aussi responsable de l'analyse statistique des résultats, seul l'accès aux CRFs papiers codés lui sera permis.

Le recueil des données extraites des CRFs papiers se fera sur une base de données codée respectant les normes MR003, sous la forme d'un tableau Excel sécurisé. Ce fichier sera consultable exclusivement sur un disque local non partagé et sera protégé par un code d'accès.

La saisie, la consultation ou la modification des données ne sera ainsi possible que par l'investigateur coordonnateur Dr GRAVELEAU et Mr UMDENSTOCK.

Les données seront conservées 15 ans. Aucun transfert de données n'est prévu.

5.2. STATISTIQUES

5.2.1. Description des méthodes statistiques prévues

Concernant l'analyse du critère d'évaluation principal, il est prévu une analyse brute des données et l'expression du résultat sous la forme d'un pourcentage et de son intervalle de confiance à 95%. Ainsi le résultat sera exprimé sous la forme d'un pourcentage de patients atteint d'une hypovitaminose C (ascorbémie entre 2 et 5mg/l) et d'une carence (ascorbémie < 2mg/l)

Pour l'évaluation des critères secondaires :

- a) Parmi les patients ayant le critère de jugement principal, proportion d'hypovitaminose C asymptomatique et proportion d'hypovitaminose C symptomatique (scorbut).
- b) La sensibilité et spécificité de l'intuition du clinicien concernant la présence ou l'absence d'un déficit en Vitamine C seront estimées grâce aux calculs de vrais positifs (VP), faux positifs (FP), vrais négatifs (VN) et faux négatifs (FN). Au terme de l'entretien avec le patient, une probabilité d'hypovitaminose C estimée comme intermédiaire ou certaine sera considérée comme positive, et une probabilité estimée nulle sera considérée comme négative.
- c) Afin d'identifier des facteurs de risque, une analyse univariée puis multivariée des caractéristiques des patients au regard du critère de jugement principal sera réalisée
- d) Les symptômes reportés chez les patients atteints d'une hypovitaminose C seront détaillés et exprimés sous la forme d'un pourcentage.

D'éventuelles analyses intermédiaires n'ayant aucun intérêt dans la présente étude, celles-ci ne sont donc pas prévues.

5.2.2. Justification du nombre d'inclusions

Le nombre de patients à inclure, fixé à 150 sur une durée d'environ 5 semaines, répond principalement à des contraintes logistiques (humaines, matérielles) et de coût.

En effet, après discussion avec les différents intervenants de médecine polyvalente et des laboratoires du CHSN et du CHU de Nantes, la limite maximale de 150 patients a été fixée.

Les données récentes de la littérature en France montrent une prévalence de l'hypovitaminose C potentiellement importante. Chez des patients hospitalisés, une hypovitaminose C (<5mg/l) était retrouvée chez 36 à 47% de patients hospitalisés, alors qu'une carence profonde (<2mg/l) concernait 17 à 20% de ces patients. (3)(5)

On peut donc s'attendre, chez 150 patients testés, à retrouver une cinquantaine d'hypovitaminose C (<5mg/l) parmi lesquels une vingtaine auraient une carence profonde (<2mg/l), permettant raisonnablement d'étudier les critères secondaires.

Les inclusions se termineront donc à l'issue du 150ème dosage réalisé.

5.2.3. Méthode de prise en compte des données manquantes, inutilisées ou non valides

Les données manquantes ou invalides renseignées dans les CRF papiers pourront faire l'objet de modifications si le patient est toujours hospitalisé lors de leurs mises en évidence, dans un délai maximum de 72 heures suivant l'admission dans le service. Au-delà de ce délai, l'hospitalisation prolongée en médecine polyvalente pouvant être un facteur de risque d'hypovitaminose C et celui-ci pouvant donc constituer un biais, le patient sera exclu de l'analyse finale.

Le facteur limitant étant le nombre de dosages techniqués par le laboratoire du CHU de Nantes (fixé à 150), les patients exclus après analyse du dosage ne seront donc pas remplacés. Le nombre de patients participant à l'analyse finale sera donc possiblement inférieur aux 150 espérés.

6. SECURITE / EFFET INDESIRABLE

Dans le cadre de la présente étude non interventionnelle, le protocole ne comporte aucune modification de la prise en charge habituelle des patients, aussi les événements ou effets indésirables éventuellement observés seront sans lien avec l'étude.

7. ASPECTS ADMINISTRATIFS ET REGLEMENTAIRES

7.1. JUSTIFICATION DU POSITIONNEMENT EN RECHERCHE NON INTERVENTIONNELLE

Le prélèvement d'un tube de sang supplémentaire (5mL) lors de la réalisation d'une prise de sang dite "de routine" permet, par définition, de classer cette étude en recherche non interventionnelle.

Cet acte étant conforme à la pratique courante, on considère qu'il n'existe ainsi ni risque ni contrainte pour le patient.

7.2. DROIT D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE

Les données médicales de chaque patient ne seront transmises que dans les conditions garantissant leur confidentialité.

Le cas échéant, le promoteur pourra demander un accès direct au dossier médical pour vérification des procédures et/ou des données de la recherche, sans violer la confidentialité et dans les limites autorisées par les lois et réglementations.

7.3. DONNEES INFORMATISEES ET SOUMISSION A LA CNIL

Le traitement des données sera enregistré dans le registre RGPD du CH de Saint Nazaire.

Les données recueillies au cours de l'étude seront conservées dans un fichier informatique respectant la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée, la loi n° 2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles et le Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données (RGPD).

Le protocole entre dans le champ de la méthodologie de référence MR003 à laquelle se conforme le CH de Saint Nazaire.

Un récépissé de la déclaration de conformité à la méthodologie de référence MR003 de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés est joint au dossier de dépôt auprès du CPP.

7.4. INSPECTION / AUDIT

Dans le cadre de la présente étude, une inspection ou un audit pourra avoir lieu. Le promoteur, doit pouvoir donner l'accès aux données aux inspecteurs ou auditeurs.

7.5. AMENDEMENTS AU PROTOCOLE

Le protocole modifié devra faire l'objet d'une version actualisée datée.

La note d'information devra faire l'objet de modifications si nécessaire.

7.6. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION

Une copie de la publication sera remise au CH de Saint Nazaire, responsable de la recherche de l'étude, qui sera nécessairement cité.

Si la présente étude devait donner lieu à une publication dans une revue scientifique, les principaux auteurs cités seront Mr Thibaut UMDENSTOCK, Dr Albane HAMELIN et Dr Julie GRAVELEAU. A ces 3 auteurs pourront s'ajouter les cliniciens (au prorata du nombre de patients inclus) ainsi que les responsables des laboratoires du CHSN et du CHU de Nantes s'ils en manifestaient le souhait.

7.7. DEVENIR DES ECHANTILLONS BIOLOGIQUES

Une fois le dosage de Vitamine C réalisé par le laboratoire du CHU de Nantes, les échantillons biologiques résultant du prélèvement sanguin seront détruits.

7.8. ARCHIVAGE DES DONNEES ASSOCIEES A L'ETUDE

L'investigateur doit conserver toutes les informations relatives à l'étude pour 15ans après la fin de l'étude.

8. CONSIDERATIONS ETHIQUES

8.1. INFORMATION ET RECUEIL DE LA NON OPPOSITION DU PATIENT

L'investigateur s'engage à informer le patient de façon claire et juste du protocole. Il remettra au patient un exemplaire de la note d'information (voir annexe 4.4). Celle-ci précisera la possibilité pour le patient de refuser de participer à la recherche et de se retirer à tout moment.

Conformément au décret de la Loi Jardé intéressant la Recherche non Interventionnelle, l'investigateur notera dans le dossier du patient que celui-ci a bien été informé oralement, a reçu la note d'information et que sa non-opposition à la participation de l'étude a bien été recherchée ; il datera cette information.

8.2. COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES

Le responsable de la recherche s'engage à soumettre le projet d'étude à l'autorisation préalable d'un Comité de Protection des Personnes (CPP). Les informations communiquées portent d'une part sur les modalités et la nature de la recherche et d'autre part, sur les garanties prévues pour les patients participant à cet essai.

ANNEXE 4.1 - REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Fain O. Carences en vitamine C. La Revue de Médecine Interne [Internet]. déc 2004 [cité 27 août 2020];25(12):872-80. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0248866304001420>
2. Hercberg S, Preziosi P, Galan P, Devanlay M, Keller H, Bourgeois C, et al. Vitamin status of a healthy French population: dietary intakes and biochemical markers. *Int J Vitam Nutr Res*. 1994;64(3):220-32.
3. Fain O, Pariés J, Jacquart B, Le Moël G, Kettaneh A, Stirnemann J, et al. Hypovitaminosis C in hospitalized patients. *European Journal of Internal Medicine* [Internet]. nov 2003 [cité 27 août 2020];14(7):419-25. doi: 10.1016/j.ejim.2003.08.006
4. Malmauret L, Leblanc Jc, Cuvelier I, Verger P. Dietary intakes and vitamin status of a sample of homeless people in Paris. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. avr 2002 [cité 2 sept 2020];56(4):313-20. Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/1601312>
5. Duron-Bourzeix L. Le déficit en vitamine C des sujets âgés en institution : signes et facteurs de risque : étude en Unité de Soins Longue Durée (USLD). [Internet]. [Thèse exercice]. Université de Bordeaux. U.F.R Sciences médicales. 2014. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01096534>
6. Philippon A, Le Nézet O, Janssen E, Cogordan C, Andler R, Richard JB, et al. Consommation et approvisionnement en alcool à 17 ans en France : résultats de l'enquête ESCAPAD 2017. *Bull Epidémiol Hebd*. 2019;(5-6):109-15. Disponible sur : http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2019/5-6/2019_5-6_3.html
7. Observatoire régional de la santé des Pays de la Loire. Alcool dans les Pays de la Loire. Résultats du Baromètre de Santé publique France 2017. 2020. Disponible sur : <https://www.orspaysdelaloire.com/publications/alcool-dans-les-pays-de-la-loire-resultats-du-barometre-de-sante-publique-france-2017>
8. Observatoire régional de la santé des Pays de la Loire, agence pour le développement durable de la région nazairienne. Observation de la santé des Nazairiens. novembre 2013, 98 p. Disponible sur <https://www.orspaysdelaloire.com/publications/observation-de-la-sante-des-nazairiens>
9. Marik PE, Liggett A. Adding an orange to the banana bag: vitamin C deficiency is common in alcohol use disorders. *Crit Care* [Internet]. déc 2019 [cité 27 août 2020];23(1):165. doi:10.1186/s13054-019-2435-4

ANNEXE 4.2 - PROTOCOLE DE PRELEVEMENT - CENTRE HOSPITALIER DE SAINT-NAZAIRE

The screenshot displays a web application interface for a medical center. The browser address bar shows the URL: `hopital-saintnazaire.manuelprelevement.fr/DetailNew.aspx?id=A2064&externalid=868&externalid=A1011`. The application has a sidebar menu with options: Accueil, Présentation, Examens, Laboratoires, Actualités, and Documents. The main content area is divided into three sections:

- EXAMEN**:

Nom d'examen	VITAMINE C
Accréditation selon la norme ISO15189	Examen accrédité Portée n° 8-3293, disponible sous www.cofrac.fr
Code	VITPC
Laboratoire exécutant	PHARMACOLOGIE TOXICOLOGIE
Méthode utilisée	HPLC détection UV
- Fréquence et délai de rendu - Facturation**:

Délai de réponse ou fréquence	série réalisée 1 fois tous les 15 jours
-------------------------------	---
- Information**:

Cotation	B110(K092)
----------	------------

Below the 'EXAMEN' section, there is a **CONDITIONS DE PRELEVEMENT** section:

Nature de l'échantillon	sang
Quantité minimale	500 µl de plasma ou 1 ml de sang
Consignes particulières - Remarques	A l'abri de la lumière
Acheminement de l'échantillon : délai et température	plasma congelé ou sang conservé à température ambiante et réceptionné au laboratoire moins de 2h après le prélèvement (A transmettre pendant les heures d'ouverture du laboratoire)
Documents ENNOV (INTERNE CHU)	

At the bottom left, it indicates: Version: 2.0, Date d'application: 08/04/2019. The bottom right shows the date 06/08/2020 and time 12:24.

ANNEXE 4.3 - TECHNIQUES DE LABORATOIRE - CHU DE NANTES

	MODE OPERATOIRE	Diffusion par :	9205-MO-156
	Dosage de la vitamine C dans le plasma	PHU 07 - Biologie - PHARMACOLOGIE	
	Processus : *Métier BiologieAnalytiqueRéalisation de l'analyse et validation technique	Page 1 / 2	V. 03

1. OBJECTIFS

Dosage plasmatique de la vitamine C.

2. DOMAINE D'APPLICATION

Le(s) secteur(s) concerné(s) est(sont) : PHU 07 - Biologie\Pharmacologie\Chromato.

Cette technique s'applique :

- Aux chaines HPLC 9 et 10
- Aux personnes habilitées à l'utilisation des logiciels spécifiques Star et Chemstation
- Aux personnes habilitées aux techniques d'extraction de déprotéinisation

3. DESCRIPTION

Ce document est présent dans le classeur des *Séries*.

Dosage dans le plasma **hépariné avec ou sans gel** et conservé à l'abri de la lumière au congélateur à -70°C.

ATTENTION! LES SOLUTIONS ETALONS ET LES EXTRAITS PLASMATIQUES DOIVENT ETRE EN PERMANENCE A L'OBSCURITE.

Colonne	Colonne chromsystem, "VITAMINE C"
Phase mobile	Phase mobile chromsystem 150 ml
Méthodes	vit C chromsystem
Limite de quantification	Vit C :0.5 mg/l
Volume injecté	20 µl
Run	5 min (vit C 2.0 min, EI 2.6 min)
Débit (pression)	1.5 ml/min
Longueur d'onde	245 nm

REDACTEUR(S)	VERIFICATEUR(S)	APPROBATEUR(S)	Date d'application
Pascaline LE STER (Technicien de laboratoire - PHU 07 - Biologie\Pharmacologie - Toxicologie)	Alain PINEAU (Biologiste - PHU 07 - Biologie\Pharmacologie - Toxicologie)	Eric DAILLY (Biologiste - PHU 07 - Biologie\Pharmacologie - Toxicologie)	10/03/2020

3.1 Réactifs de ChromSystems

Dans le congélateur 7180-PH-189-C en HPLC tiroir n°4 : standard et contrôles
Dans le frigo 7180-PH-186-R se trouve le réactif Internal Standard qui contient l'étalon interne et qui sert aussi de réactif de précipitation.
Phase mobile est conservée à température ambiante dans l'armoire de sécurité de la pièce HPLC. Ne pas filtrer la phase.
Cônes opaques : pièce HPLC

3.2 Etalon de calibrage sérique

Pour la reconstitution de l'étalon de calibrage sérique lyophilisé, ajoutez exactement 0.5ml d'eau distillée dans le flacon. Laissez reposer 10 à 15 minutes, à température ambiante en agitant plusieurs fois le flacon jusqu'à ce que son contenu soit homogène. Eviter d'exposer le flacon à la lumière directe du soleil.

Aliquoter 100µL d'étalon en cônes eppendorff . Noter la date de reconstitution sur les aliquots. Ils sont stables à -20°C pendant 4 semaines.

Vérifiez que les valeurs de concentration (la référence NIST) de l'étalon de calibrage sérique soient correctes dans la méthode Vitamines C chromSystems.met. Ces valeurs varient en fonction des lots.

3.3 Contrôles de qualité

Pour la reconstitution des contrôles lyophilisés (niveaux I et II), ajoutez exactement 0.5ml d'eau distillée dans le flacon. Laissez reposer 10 à 15 minutes, à température ambiante en agitant plusieurs fois les flacons jusqu'à ce que leur contenu soit homogène. Eviter d'exposer les flacons à la lumière directe du soleil.

Aliquoter 100µL de ces contrôles en cônes eppendorff . Noter la date de reconstitution sur les aliquots. Ils sont stables à -20°C pendant 4 semaines.

3.4 Chromatographie

La colonne ne doit pas être rincée .Elle doit rester sous phase mobile.

3.5 Mode opératoire

- 1-Introduisez 100µl de plasma (calibrant,contrôles,malades) dans des cônes opaques identifiés
- 2-Ajoutez 100µl du réactif Internal Standard dans chaque cône puis vortexer durant 10 secondes.
- 3-Incubez 10 min à +4°C.
- 4-Centrifugez 5 min à 13000 tours/min et mettre 100µL de surnageant dans des vials.
- 5-Injectez 20µl de surnageant.

Mettre un contrôle en début de série et l'autre contrôle en fin de série.

3.6 Conservation des échantillons préparés

Après préparation, les échantillons sont stables durant 12 heures à température ambiante ou 3 semaines à -20°C.

Note d'information concernant la recherche
« Prévalence du scorbut et de l'hypovitaminose C
asymptomatique chez le patient de Médecine
Polyvalente »

Titre abrégé : « Pré-C »

N° enregistrement : 2020-A02708-31

Investigateurs coordonnateurs de la recherche :

Nom : Dr Julie GRAVELEAU / Thibault UMDENSTOCK (interne)

Service : Médecine Polyvalente CH Saint Nazaire

Adresse : 11 Bd Georges Charpak BP 414 44606 SAINT NAZAIRE CEDEX

✉ j.graveleau@ch-saintnazaire.fr ✉ thibaut.umdenstock@hotmail.fr

Promoteur de la recherche :

Nom : CH de Saint Nazaire

Adresse : 11 Bd Georges Charpak BP 414 44606 SAINT NAZAIRE CEDEX

Contact : Unité de Recherche Clinique Tél 02 72 27 89 89

✉ recherche.clinique@ch-saintnazaire.fr

Madame, Monsieur,

Vous êtes hospitalisé dans le service de médecine polyvalente du Centre Hospitalier de Saint Nazaire. Dans le cadre de cette hospitalisation nous vous proposons de participer à une recherche sur la prévalence des déficits en Vitamine C. Cela signifie que nous cherchons à connaître le nombre de patients atteints d'un déficit en Vitamine C parmi tous ceux hospitalisés dans le service de médecine polyvalente.

Le Centre Hospitalier de Saint Nazaire est le promoteur, c'est à dire qu'il est responsable et qu'il organise cette recherche.

L'hypovitaminose C plus connue sous le nom de scorbut, lorsqu'elle est symptomatique, est une maladie sous-estimée et actuellement en pleine recrudescence. La Vitamine C est une molécule indispensable à la vie mais dont les réserves dans l'organisme sont limitées et peuvent venir à manquer dans de nombreuses situations (inflammation de l'organisme, réduction des apports alimentaires, troubles intestinaux diminuant l'absorption, prise de certains médicaments, ...).

D'après plusieurs études, les carences en Vitamine C seraient fréquentes et probablement mal prises en charge, exposant alors les patients à des risques :

- Si la carence est profonde, des symptômes peuvent alors survenir : on parle dans ce cas de scorbut.

Les symptômes les plus fréquents du scorbut sont une fatigue, des troubles cutanés ou des gencives, des hémorragies diverses, un défaut de cicatrisation, etc. Des cas bien plus sévères, potentiellement mortels, peuvent également exister.

- Lorsque le manque de Vitamine C est moins important (on parle alors d'hypovitaminose C), d'autres conséquences ont été identifiées : augmentation du risque de cancer, diminution des résistances immunitaires, etc.

Cette étude est donc réalisée dans le but de mieux détecter et ainsi mieux prévenir les conséquences de ce manque de Vitamine C. Ainsi, dans le futur et selon les résultats de cette étude, il est envisagé de :

- Mener une campagne de sensibilisation auprès des professionnels de santé

- Porter une attention particulière aux patients à risque
- Proposer une supplémentation en Vitamine C (par une alimentation plus variée à l'hôpital par exemple)

Cette étude vise l'ensemble des patients ayant une prise de sang programmée par un médecin dans le cadre de leur prise en charge habituelle.

Si vous acceptez de participer à cette recherche un tube de sang (5mL) sera ajouté à votre prélèvement sanguin programmé afin de réaliser un dosage de vitamine C. Ainsi qu'à un recueil de données réalisé au cours de votre prise en charge habituelle (facteurs de risque d'hypovitaminose C, présence éventuelle de signes cliniques d'hypovitaminose C).

Cette recherche ne présente ainsi aucun risque pour votre santé.

Quels sont vos droits ?

Le médecin pourra vous informer, sur votre demande, des résultats globaux de cette recherche.

Pour être menée à bien, cette recherche nécessite la mise en œuvre d'un traitement informatisé de vos données personnelles afin de permettre d'analyser les résultats. Un fichier informatique comportant vos données va donc être constitué par le promoteur de la recherche, le CH de Saint Nazaire qui est également le responsable du traitement des données. Par mesure de confidentialité, vos données seront systématiquement codées. Seuls les professionnels de santé personnellement en charge de votre suivi auront connaissance de vos données nominatives. Vos données seront conservées jusqu'à 2 ans après la dernière publication des résultats et seront par la suite archivées conformément à la réglementation en vigueur.

Aussi, conformément à la loi, cette recherche entre dans le cadre de la Méthodologie de Référence MR003 de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) à laquelle s'est engagée le CH de Saint Nazaire en date du 1er octobre 2020.

Conformément à la loi, vous disposez d'un droit d'accès, d'opposition et de rectification des données enregistrées sur informatique, à tout moment, par l'intermédiaire de votre médecin. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées et d'être traitées dans le cadre de cette recherche. Vous pouvez exercer vos droits d'accès et de rectification auprès du médecin mentionné au début de ce document.

Pour toute question au sujet du traitement de vos données à caractère personnel ou de vos droits associés à ces données, vous avez la possibilité de contacter le délégué à la protection des données du CH de Saint Nazaire (rgpd-ssi@ch-saintnazaire.fr)

La recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes "CPP OUEST VI" (N° IDRCB 2020-A02708-31)

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à la recherche qui vous est présentée. Si vous acceptez, vous serez libre de changer d'avis à tout moment sans avoir à vous justifier et votre décision ne portera aucun préjudice à la qualité de votre prise en charge. Si vous refusez de participer, les données ne seront pas utilisées pour cette recherche et resteront destinées à l'usage strict du soin. Vous pouvez prendre votre temps avant de nous donner votre réponse, votre décision devra être prise avant votre 3ème jour d'hospitalisation.

Le médecin qui vous a proposé la recherche, et vous a donné oralement toutes les informations nécessaires, peut répondre à toutes vos questions.

Merci de conserver cette notice d'information

Cadre réservé au service

Nom et prénom du participant :

Date de l'information : | | | | | |

Opposition exprimée : ☐ oui ☐ non

Investigateur :

Nom et Prénom : Dr....., certifie avoir informé le patient et apporté l'ensemble des informations relatives à l'étude et que le patient ne s'est pas opposé au recueil et à l'exploitation des données de cette étude.

Date: | | | | | |

Signature :

Titre de Thèse : PRÉ-C - PREVALENCE DE L'HYPOVITAMINOSE C ET DU SCORBUT DANS UN SERVICE DE MEDECINE POLYVALENTE

RÉSUMÉ

Objectifs

Déterminer la prévalence de l'hypovitaminose (ascorbémie <5mg/l) et de la carence (<2mg/l) en Vitamine C chez des patients hospitalisés. Identifier les réels scorbut. Evaluer la capacité des cliniciens à dépister les hypovitaminoses C sur la base de leur intuition clinique. Evaluer les critères anamnestiques, cliniques et biologiques.

Méthode

Etude prospective, unicentrique, non interventionnelle. Dosage de Vitamine C chez tout patient majeur nouvellement hospitalisé. Entretien clinique préalable avec estimation de la probabilité d'hypovitaminose C. Récupération à posteriori des valeurs d'hémoglobine, leucocytes, albumine, Vitamine B9 et CRP.

Résultats

150 patients ont été inclus. L'étude a montré 56.7% [I95% 48.3-64.7] d'hypovitaminoses C et 24.0% [IC95% 17.4-31.6] de carences. 13 scorbut ont été identifiés, soit 8.7% [IC95% 4.2-13.2] des patients inclus. La sensibilité de l'intuition du clinicien a été évaluée à 72.9%, la spécificité à 33.8%. Les facteurs de risque d'hypovitaminose C étaient l'âge < 80ans (OR 2.35, IC95% 1.16-4.74), le sexe masculin (OR 2.01, IC95% 1.04-3.90), le tabagisme (OR 2.29, IC95% 1.01-5.20) et l'éthylisme chronique (OR 2.89, IC95% 1.25-6.69). Il existait une association significative entre asthénie et hypovitaminose C (OR 2.00, IC95% 1.03-3.90) et entre poils en tire-bouchon et carence (OR 5.97, IC95% 1.35-26.36). L'albuminémie <30g/l (OR 2.74, IC95% 1.30-5.77), la carence en Folate sériques (<5µg/l) (OR 11.32, IC95% 3.90-32.88) et la présence d'un syndrome inflammatoire (CRP>10mg/l) (OR 2.95, IC95% 1.34-6.50) étaient significativement associées à une hypovitaminose C.

Conclusion

L'hypovitaminose C et le scorbut sont fréquents en hospitalisation et paradoxalement méconnus du monde médical. Le diagnostic présomptif d'hypovitaminose C est difficile. La recherche de facteurs de risque, un examen clinique minutieux et la coexistence de marqueurs biologiques de dénutrition doivent aider au diagnostic, et ainsi guider une supplémentation empirique.

MOTS-CLES

SCORBUT ; VITAMINE C ; HYPOVITAMINOSE C ; CARENCE EN VITAMINE C ; ACIDE L-ASCORBIQUE