

Faculté de Médecine

Année 2019

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 17 octobre 2019

Par Blanche MISSET

Né(e) le 4 janvier 1992 à Epernay (51)

**Evaluation du statut en vitamine C de patients vus en consultation
à l'Unité Transversale de Nutrition du CHU de Limoges et recherche
de facteurs associés entre le statut nutritionnel et la carence en
vitamine C**

Thèse dirigée par le Professeur Jean-Claude DESPORT

Examineurs :

M. Le Professeur Jean-Claude DESPORT, PU-PH....Président et directeur de thèse

M. Le Professeur Nathalie DUMOITIER, PU-MGJuge

M. Le Docteur Pierre JESUS, MCU-PHJuge

M. Le Professeur Frédéric FAVREAU, PU-PHJuge



Faculté de Médecine

Année 2019

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 17 octobre 2019

Par Blanche MISSET

Né(e) le 4 janvier 1992 à Epernay (51)

**Evaluation du statut en vitamine C de patients vus en consultation
à l'Unité Transversale de Nutrition du CHU de Limoges et recherche
de facteurs associés entre le statut nutritionnel et la carence en
vitamine C**

Thèse dirigée par le Professeur Jean-Claude DESPORT

Examineurs :

M. Le Professeur Jean-Claude DESPORT, PU-PH.....Président et directeur de thèse

Mme. Le Professeur Nathalie DUMOITIER, PU-MGJuge

M. Le Docteur Pierre JESUS, MCU-PHJuge

M. Le Professeur Frédéric FAVREAU, PU-PHJuge



Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

Le 1^{er} septembre 2017

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE (Surnombre jusqu'au 31-08-2020)
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BEDANE Christophe	DERMATO-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	O.R.L. (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE

DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques	NEUROCHIRURGIE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
SAUTEREAU Denis	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
STURTZ Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole	CANCEROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
WEINBRECK Pierre	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

**PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES
MEDICALES**

BRIE Joël

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel

PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

BARRAUD Olivier

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

BOURTHOUMIEU Sylvie

CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

BOUTEILLE Bernard

PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

CHABLE Hélène

BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
(Retraite au 31-07-2018)

DURAND Karine

BIOLOGIE CELLULAIRE

ESCLAIRE Françoise

BIOLOGIE CELLULAIRE

HANTZ Sébastien

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

JACQUES Jérémie

GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE

JESUS Pierre

NUTRITION

LE GUYADER Alexandre

CHIRURGIE THORACIQUE et
CARDIOVASCULAIRE

LIA Anne-Sophie

BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

MURAT Jean-Benjamin

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

QUELVEN-BERTIN Isabelle

BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE

RIZZO David

HEMATOLOGIE

TCHALLA Achille

GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT

TERRO Faraj

BIOLOGIE CELLULAIRE

WOILLARD Jean-Baptiste

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

BUCHON Daniel (Maintenu en fonction jusqu'au 31.08.2019)

DUMOITIER Nathalie (Responsable du département de Médecine Générale)

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

MENARD Dominique (du 1^{er} septembre 2016 au 12 janvier 2018)

PREVOST Martine (du 1^{er} septembre 2015 au 31 août 2018)

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

HOUDARD Gaëtan (du 1^{er} septembre 2016 au 31 août 2019)

LAUCHET Nadège (du 1^{er} septembre 2017 au 31 août 2020)

PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule (du 1^{er} septembre 2015 au 31 août 2018)

PROFESSEURS EMERITES

ADENIS Jean-Paul du 01.09.2017 au 31.08.2019

ALDIGIER Jean-Claude du 01.09.2016 au 31.08.2018

BONNAUD François du 01.09.2017 au 31.08.2019

DE LUMLEY WOODYEAR Lionel du 01.09.2017 au 31.08.2019

DENIS François du 01.09.2017 au 31.08.2019

GAINANT Alain du 01.09.2017 au 31.08.2019

MERLE Louis du 01.09.2017 au 31.08.2019

MOULIES Dominique du 01.09.2015 au 31.08.2018

VALLAT Jean-Michel du 01.09.2014 au 31.08.2018

VIROT Patrice du 01.09.2016 au 31.08.2018

Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique

Le 1^{er} janvier 2018

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

BASTIEN Frédéric	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
BAUDRIER Fabien	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
CHARISSOUX Aurélie	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
CHARPENTIER Mathieu	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
DUCHESNE Mathilde	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
FAYE Pierre-Antoine	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
GAUTHIER François	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
KONG Mélody	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
LARRADET Matthieu	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE (Démission à compter du 1 ^{er} janvier 2018)
LEGRAS Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION (Surnombre du 1 ^{er} novembre 2017 au 20 février 2018 inclus)
MARQUET Valentine	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE et CYTOGENETIQUE

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

AZAÏS Julie	MEDECINE INTERNE A
BAUDONNET Romain	OPHTALMOLOGIE
BIDAUT-GARNIER Mélanie	OPHTALMOLOGIE (A compter du 11 mai 2016)
BLOSSIER Jean-David	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
BOSETTI Anaïs	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
BOUKEFFA Nejma	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BOUSQUET Pauline	PEDIATRIE (A compter du 09 janvier 2017)

CHAMPIGNY Marie-Alexandrine	PEDIATRIE
CHRISTOU Niki	CHIRURGIE DIGESTIVE
COLOMBIÉ Stéphanie	MEDECINE INTERNE A (A compter du 02 mai 2017)
COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
CROSSE Julien	PEDIATRIE
DANTHU Clément	NEPHROLOGIE
DARNIS Natacha	PEDOPSYCHIATRIE
DELUCHE Elise	CANCEROLOGIE
DE POUILLY-LACHATRE Anaïs	RHUMATOLOGIE (A compter du 02 mai 2017)
DIDOT Valérian	CARDIOLOGIE
DUSSAULT-JARLAN Lucile	CARDIOLOGIE
EVARD Bruno	REANIMATION
FAURE Bertrand	PSYCHIATRIE d'ADULTES
FAYEMENDY Charlotte	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
GARDIC Solène	UROLOGIE
GORDIENCO Alen	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
GOUDELIN Marine	REANIMATION
HARDY Jérémy	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
JASMIN Michèle	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE (à compter du 1er janvier 2018)
KRETZSCHMAR Tristan	PSYCHIATRE d'ADULTES
LACHATRE Denis	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
LACOSTE Marie	MALADIES INFECTIEUSES
LAFON Thomas	MEDECINE d'URGENCE
LAHMADI Sanae	NEUROLOGIE

LATHIERE Thomas	OPHTALMOLOGIE
LEHMAN Lauriane	GASTROENTEROLOGIE
LEPETIT Hugo	GASTROENTEROLOGIE
MARGUERITTE François	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
MARTINS Elie	CARDIOLOGIE
PRUD'HOMME Romain	DERMATOLOGIE-VENERELOGIE
RAMIN Lionel	ORL
ROUCHAUD Aymeric	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE (NRI)
ROUSSELLET Olivier	NEUROLOGIE
SALLE Henri	NEUROCHIRURGIE
SANGLIER Florian	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
TAÏBI Abdelkader	ANATOMIE
USSEGLIO-GROSSO Julie	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE et STOMATOLOGIE
VAYSSE VIC Mathieu	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
VITAL Pauline	MEDECINE INTERNE B
VITALE Gaetano	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE

CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE

DOIN Corinne

RUDELLE Karen

SEVE Léa

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

BALLOUHEY Quentin
CHIRURGIE INFANTILE
(du 1er mai 2015 au 30 avril 2019)

CROS Jérôme
ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
(du 1er mai 2014 au 31 octobre 2018)

LERAT Justine

O.R.L. (du 1er mai 2016 au 31 octobre 2020)

MATHIEU Pierre-Alain

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et
TRAUMATOLOGIQUE
(du 1er mai 2016 au 31 octobre 2020)

A mon grand-père

On ne doit pas juger du mérite d'un homme par ses grandes qualités, mais par l'usage qu'il en sait faire.

François de La Rochefoucauld

Remerciements

A tous les membres du jury,

Au Professeur Jean-Claude DESPORT,

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de diriger cette thèse et de présider le jury aujourd'hui. J'ai été très touchée de votre implication tout au long de ce travail et lors de ma formation médicale. Je garderai à l'esprit votre rigueur et votre exigence dans ma pratique future.

Soyez assuré de toute ma considération et de mon profond respect.

Au Professeur Nathalie DUMOITIER,

Vous me faites l'honneur de participer au jugement de ce travail aujourd'hui. Je vous remercie de la qualité des enseignements reçus au cours du DES de Médecine Générale et de votre implication au sein du DUMG. Votre soutien au cours de mon cursus médical a également été une aide précieuse.

Soyez assurée de toute ma considération et de mon profond respect.

Au Professeur Frédéric FAVREAU,

Je vous remercie de l'honneur de faire partie du jury de ce travail. Votre sympathie, vos conseils et votre disponibilité m'auront permis de progresser dans la rédaction de cette thèse. Merci de l'intérêt que vous portez à ce sujet et d'avoir partagé votre savoir.

Soyez assuré de ma gratitude et de tout mon respect.

Au Docteur et Maître de conférence universitaire Pierre JESUS,

Je te remercie d'avoir accepté cette responsabilité en me faisant l'honneur de ta présence au sein de ce jury. Merci de ta présence chaleureuse et de tes précieux encouragements durant mes recherches. Je te remercie également de ta bienveillance et de ton esprit confraternel au cours de ma formation d'interne lors de mes débuts dans le service.

Je suis fière et honorée de rejoindre votre équipe.

Sois assuré de ma reconnaissance et de mon respect.

A Marion Vergonjeanne, un grand merci pour ton aide et ta disponibilité pour la réalisation de cette étude.

A toute l'équipe de Nutrition du CHU de Limoges, Professeur Desport, Pierre, Philippe, Béatrice, Manon, Sandrine, Huguette et Nathalie pour l'accueil, les conseils et le partage.

Au Docteur Pierre-Antoine Faye, pour m'avoir éclairée dans ce travail. Merci pour votre patience et votre gentillesse.

A Monsieur Frédéric Pirault et à Madame Anne-Laure Roudier, pour leurs conseils utiles à la rédaction de cette thèse.

Aux membres du DUMG de la faculté de médecine de Limoges et ma tutrice le Docteur Karen Rudelle, pour leur accompagnement et leur implication au cours de mon internat.

A l'ensemble de l'équipe des services des Urgences adultes, des Urgences pédiatriques, de la Maternité et de Médecine interne B du CHU de Limoges pour leur accueil, le temps accordé et leur soutien lors de ma formation d'interne.

A l'équipe du service d'hépatogastroentérologie de l'hôpital de Guéret, Christine, Caroline, Charline, Alexandra, Fatima, Florence, Fabienne, Delphine, Béatrice, Cynthia, qui resteront toutes des exemples de courage. Un grand merci également au Docteur Zekeriaou Amadou et au Docteur Chantal Lesouple pour leurs enseignements ainsi qu'au Docteur Mouna Jeddi pour sa philosophie.

Au Docteur Fabienne Vaurette et au Docteur Karine Goursat, pour leur bienveillance et leurs précieux conseils.

Aux médecins de l'hôpital Saint-Paul à Hanoï pour leur accueil chaleureux, leurs riches transmissions et leur humilité.

Aux médecins que j'ai rencontrés durant ma formation et qui ont su me faire partager leur passion de notre métier.

A Nicolas, pour sa présence devenue essentielle, sa patience, sa force, son réconfort irremplaçable et ses encouragements au quotidien.

A ma mère, qui m'a transmis ses valeurs de persévérance et son courage dont je ne peux être qu'admiration.

A mon père, qui m'a appris l'importance de la rigueur en toute discipline et l'envie de se surpasser.

A mon grand-père Jean, pour sa sagesse et ses valeurs de respect.

A ma grand-mère Minnie, pour son soutien inépuisable, son courage et ses attentions précieuses.

A ma sœur, pour sa folie, son ouverture d'esprit, ses valeurs de partage et qui malgré la distance m'accompagne au quotidien.

A Agnès, pour sa foi indéfectible en ma réussite, sa générosité et son écoute.

A Adrien, pour son aide et son humour réconfortant dans les moments de doutes.

A Noémie et Marcus, pour leur sourire, leur insouciance et leur optimisme, qui sans le savoir auront été d'une aide inestimable.

A mon parrain Alain et ma tante Martine, pour leur soutien durant mon parcours, leur affection et leur gentillesse.

A mes cousins et cousines, Mariette, Clément, Colin, Armand, Maryam, Yassine, Mohammed, Hélène et Guillaume pour les bons moments passés ensemble.

A Lucie, Eva et Kinza, pour cette amitié de longue date et pour les moments d'évasion au cours de mes études.

A Judith, pour sa présence depuis le début, sa douceur, son écoute, sa confiance et son humilité exemplaire. Merci d'avoir rendu ce parcours encore plus beau.

A Hélène, pour sa bonne humeur, son soutien et son altruisme.

A Claire, pour son enthousiasme communicatif, sa spontanéité, sa patience et son courage, une des plus belles surprises de mon internat.

A Florine et François, pour leurs épaules quand j'en ai eu besoin, leur écoute et les rires.

A Christelle, Marine et Laetitia, qui font partie des plus belles rencontres de mon internat.

Aux collègues de Guéret, Albert, Raphaël, Paul, Guillaume, Maxime, Paul-Henri, Hannah, Adrien, qui ont contribué au bonheur d'effectuer un semestre en Creuse.

A tous les amis de la faculté, qui auront permis de rendre ce parcours encore plus agréable.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Introduction	28
I. Vitamine C.....	30
I.1. Définition.....	30
I.2. Métabolisme et structure biochimique	30
I.2.1. Absorption et biodisponibilité	32
I.2.1.1. Acide déhydroascorbique (DHA)	32
I.2.1.2. Acide ascorbique (AA)	33
I.2.2. Transport et distribution	37
I.2.2.1. Au niveau rénal	38
I.2.2.2. Au niveau cérébral	38
I.2.2.3. Au niveau vasculaire	39
I.2.2.4. Au niveau de l'œil.....	39
I.2.2.5. Au niveau du placenta.....	39
I.2.3. Catabolisme et élimination.....	40
I.2.4. Fonctions biologiques	41
I.2.4.1. Réactions d'hydroxylation	41
I.2.4.1.1. Synthèse de collagène	41
I.2.4.1.2. Synthèse des catécholamines	42
I.2.4.1.3. Synthèse de la carnitine	42
I.2.4.1.4. Catabolisme de la phénylalanine et de la tyrosine	43
I.2.4.1.5. Hydroxylases dépendantes du Cytochrome P450	43
I.2.4.2. Action antioxydante.....	43
I.2.4.3. Métabolisme de l'histamine	44
I.2.4.4. Métabolisme du fer.....	44
I.2.4.5. Réactions immunologiques	44
I.2.4.6. Rôle pro-oxydant.....	44
II. Exploration du statut vitaminique C	46
II.1. Dosage biologique	46
II.2. Techniques de dosage.....	46
II.3. Préparation de l'échantillon	47
II.4. Indications actuelles du dosage et modalités de prise en charge à l'hôpital	48
II.5. Limites de normalité et carence	49
III. Sources de vitamine C	50
IV. Apports nutritionnels conseillés (ANC)	54
IV.1. Définition	54
IV.2. ANC en France.....	55
IV.3. Habitudes de consommation alimentaire	56
V. Vitamine C et pathologies	58
V.1. Vitamine C et pathologies cardio-vasculaires	58
V.2. Vitamine C et diabète	59
V.3. Vitamine C et cancer	59
V.3.1. Prévention des cancers.....	59
V.3.1.1. Pancréas	60
V.3.1.2. Estomac	60

V.3.1.3. Poumons	60
V.3.1.4. ORL : cavité buccale, pharynx, œsophage	61
V.3.2. Effet dans le traitement des cancers	61
V.4. Vitamine C et pathologies ostéoarticulaires	62
V.5. Vitamine C et pathologies oculaires.....	63
V.6. Vitamine C et troubles cognitifs	63
V.7. Vitamine C et infection.....	64
VI. Carence en vitamine C.....	65
VI.1. Diagnostic.....	65
VI.1.1. Fréquence de la carence.....	66
VI.2. Signes cliniques de carence	68
VI.2.1. Manifestations stomatologiques	69
VI.2.2. Manifestations cutanées.....	70
VI.2.3. Manifestations ostéoarticulaires	71
VI.2.4. Autres manifestations.....	71
VI.3. Signes biologiques	72
VI.4. Populations à risque	73
VI.4.1. Par diminution des apports.....	74
VI.4.2. Par augmentation des besoins	74
VI.4.3. Par augmentation du métabolisme	75
VI.4.4. Par diminution de l'absorption	75
VI.4.5. Interférences médicamenteuses	75
VI.5. Traitement du scorbut.....	76
VII. La supplémentation vitaminique	79
VII.1. Les compléments alimentaires	79
VII.1.1. La réglementation des compléments alimentaires.....	79
VII.1.2. Les habitudes de consommation	81
VII.2. Recommandations.....	81
VII.3. Suppléments polyvitaminiques	84
VIII. Hypervitaminose C.....	86
VIII.1. Effets rénaux	86
VIII.2. Toxicité du DHA.....	87
VIII.3. Effets indésirables	87
VIII.4. Autres effets	87
IX. Statut nutritionnel	89
IX.1. Composition corporelle	89
IX.1.1. Techniques de mesure de la composition corporelle.....	90
IX.1.1.1. Mesure de la densité corporelle	90
IX.1.1.2. Données anthropométriques.....	90
IX.1.1.2.1. Poids actuel, poids usuel et taille.....	90
IX.1.1.2.2. Tour de taille et rapport des circonférences taille/hanche.....	91
IX.1.1.2.3. Mesure des plis cutanés et de la circonférence musculaire brachiale....	92
IX.1.1.2.3.1. Etude de la masse grasse	93
IX.1.1.2.3.2. Etude de la masse maigre	93
IX.1.1.3. Données impédancemétriques	94
IX.1.1.4. Autres méthodes d'évaluation de la composition corporelle	95
IX.1.1.4.1. L'absorptiométrie biphotonique	95

IX.1.1.4.2. La tomodensitométrie	95
IX.1.1.4.3. Résonnance magnétique nucléaire	95
IX.2. Dépense énergétique	95
IX.2.1. Dépense énergétique de base	96
IX.2.2. Dépense énergétique liée à la thermorégulation	96
IX.2.3. Dépense énergétique liée à l'alimentation	96
IX.2.4. Dépense énergétique liée au travail musculaire	96
IX.3. Dénutrition	96
IX.3.1. Définition	96
IX.3.2. Epidémiologie	97
IX.3.3. Diagnostic	98
IX.3.4. Marqueurs biologiques	99
IX.4. Surpoids et Obésité	100
IX.4.1. Epidémiologie de l'obésité.....	101
IX.4.2. Quelques aspects thérapeutiques	102
IX.4.2.1. Règles hygiéno-diététiques.....	102
IX.4.2.2. Chirurgie bariatrique	103
X. Objectifs de l'étude.....	110
XI. Etude	111
XI.1. Matériels et méthodes	111
XI.1.1. Description de l'étude.....	111
XI.1.2. Données cliniques, anthropométriques et impédancemétriques.....	111
XI.1.2. Données biologiques.....	111
XI.1.3. Tests statistiques	112
XII. Résultats.....	113
XII.1. Description de l'échantillon	113
XII.1. Critères quantitatifs	113
XII.1.1. Comparaison hommes-femmes	113
XII.2. Critères qualitatifs	115
XII.2.1. Comparaison hommes-femmes	115
XII.2.2. Statut nutritionnel de la population étudiée.....	116
XII.2.3. Statut vitaminique.....	117
XII.2.4. Supplémentation vitaminique	118
XII.3. Analyses comparatives	119
XII.3.1. En fonction de la carence en vitamine C	119
XII.3.2. En fonction de la présence d'une hypervitaminose C ou non	121
XII.3.3. En fonction d'une supplémentation vitaminique ou non	123
XII.3.4. En fonction de la carence en vitamine C versus un statut vitaminique normal .	125
XII.3.5. En fonction d'un statut vitaminique normal ou d'une hypervitaminose C	127
XII.3.6. En fonction d'une carence en vitamine C ou d'une hypervitaminose C.....	129
XII.4. Analyses univariée et multivariée.....	131
XII.4.1. Facteurs associés à la carence en vitamine C en analyse univariée et multivariée.....	131
XII.4.2. Facteurs associés à l'hypervitaminose C en analyse univariée et multivariée .	132
XII.4.3. Facteurs associés à la supplémentation en vitamine C en analyse univariée et multivariée.....	133
XIII. Discussion.....	134

XIII.1. Descriptif de la population étudiée	134
XIII.2. Analyse des résultats en fonction de la carence en vitamine C.....	135
XIII.3. Analyse des résultats en fonction de l'hypervitaminose C.....	136
XIII.4. Analyse des résultats en fonction de la supplémentation en vitamine C	137
Conclusion	138
Références bibliographiques	139
Annexes	162
Serment d'Hippocrate.....	167

Table des illustrations

Figure 1. Structure chimique de l'acide ascorbique	31
Figure 2. Modèle chimique de la vitamine C (11).....	32
Figure 3. Répartition des différents récepteurs et transporteurs de l'acide ascorbique et de l'acide déhydroascorbique dans l'organisme (20)	34
Figure 4. Absorption de la vitamine C dans les entérocytes (15)	34
Figure 5. Mécanismes d'absorption du DHA (A) et de l'acide ascorbique (B)	35
Figure 6 : Biodisponibilité de l'acide ascorbique dans le plasma (26)	36
Figure 7 : Concentration d'acide ascorbique (μM) dans le plasma en fonction de l'apport quotidien en vitamine C (26).....	37
Figure 8 : Distribution de la vitamine C vers les organes périphériques(27).....	38
Figure 9 : Mécanismes impliqués dans le transport de la vitamine C.....	40
Figure 10 : Hydroxylation de la proline en présence d'acide ascorbique.....	42
Figure 11 : Hydroxylation de la Dopamine en Noradrénaline par le β -dopamine hydroxylase en présence d'acide ascorbique	42
Figure 12 : Courbe « effet-dose » théorique (82)	55
Figure 13 : Hémorragie avec hypertrophie gingivale chez un patient de 42 ans atteint de scorbut	70
Figure 14 : Lésions purpuriques et nécrotiques péri-malléolaires (A) et du genou droit (C) chez une patiente de 48 ans, anorexique et atteinte de scorbut	71
Figure 15 : Mesure des plis cutanés avec un adipomètre	92
Figure 16 : Dépistage de la dénutrition chez l'adulte hospitalisé.....	99
Figure 17 : Prévalence de l'obésité par région selon l'enquête Obepi 2012 (318).....	103
Figure 18 : Taux d'interventions de chirurgie bariatrique pour 10 000 habitants par région	104
Figure 19 : Représentation des 4 techniques de chirurgie bariatrique les plus réalisées en France (319).....	107
Figure 20 : Evolution du nombre d'interventions de chirurgie bariatrique en France entre 2006 et 2013	108
Figure 21 : Diagramme de flux, population de l'étude.....	113
Figure 22 : Motifs de consultation des patients ayant bénéficié d'un dosage de vitamine C à la suite de la consultation à l'UTN.....	116
Figure 23 : Répartition du statut nutritionnel des patients ayant bénéficié d'un dosage de la vitamine C à la suite de la consultation à l'UTN (%).	117
Figure 24 : Répartition du statut en vitamine C des patients ayant bénéficié d'un dosage de la vitamine C à la suite de la consultation à l'UTN.	117
Figure 25 : Répartition du statut en vitamine C des patients présentant une carence en vitamine C.	118

Figure 26 : Répartition de la supplémentation en vitamine C des patients ayant bénéficié d'un dosage de la vitamine C à la suite de la consultation à l'UTN.....118

Table des tableaux

Tableau 1 : Table de composition nutritionnelle Ciqual des aliments à teneur la plus élevée en vitamine C (Source : CIQUAL).....	52
Tableau 2 : Manifestations cliniques et biologiques du scorbut.....	73
Tableau 3 : Interférences des traitements chroniques sur les résultats du dosage de la vitamine.....	76
Tableau 4 : Formes galéniques possibles pour le traitement du scorbut.....	78
Tableau 5 : Supplémentation en vitamines et oligo-éléments	85
Tableau 6 : Calcul des masses grasse et maigre selon la méthode de Durnin et Womersley	93
Tableau 7 : Indications actuelles de la chirurgie bariatrique recommandées par l'HAS (2009)	105
Tableau 8 : Avantages et inconvénients des 4 techniques de chirurgie bariatrique les plus réalisées en France en 2018 (329)	109
Tableau 9 : Caractéristiques principales de la population étudiée. Critères quantitatifs	114
Tableau 10 : Caractéristiques principales de la population étudiée. Critères qualitatifs	115
Tableau 11 : Caractéristiques principales de la population en fonction de la carence en vitamine C. Critères quantitatifs.....	120
Tableau 12 : Caractéristiques principales de la population en fonction de la carence en vitamine C. Critères qualitatifs	121
Tableau 13 : Caractéristiques principales de la population en fonction de l'hypervitaminose C. Critères quantitatifs	122
Tableau 14 : Caractéristiques principales de la population en fonction de l'hypervitaminose C. Critères qualitatifs	123
Tableau 15 : Caractéristiques principales de la population en fonction de la supplémentation en vitamine C. Critères quantitatifs	124
Tableau 16 : Caractéristiques principales de la population en fonction de la supplémentation en vitamine C. Critères qualitatifs.	125
Tableau 17 : Comparaison des caractéristiques principales (critères quantitatifs) en fonction de la carence ou d'un statut vitaminique normal	126
Tableau 18 : Comparaison des caractéristiques principales (critères qualitatifs) en fonction de la carence ou d'un statut vitaminique normal	127
Tableau 19 : Comparaison des caractéristiques principales (critères quantitatifs) en fonction d'un statut vitaminique normal ou d'une hypervitaminose C.	128
Tableau 20 : Comparaison des caractéristiques principales (critères qualitatifs) en fonction d'un statut vitaminique normal ou d'une hypervitaminose C.	129
Tableau 21 : Comparaison des caractéristiques principales (critères quantitatifs) en fonction d'une carence en vitamine C ou d'une hypervitaminose C.	130

Tableau 22 : Comparaison des caractéristiques principales (critères qualitatifs) en fonction d'une carence en vitamine C ou d'une hypervitaminose C.	131
Tableau 23 : Facteurs associés à la carence en vitamine C.	132
Tableau 24 : Analyse univariée et multivariée en fonction de l'hypervitaminose C.....	132
Tableau 25 : Facteurs associés à la supplémentation en vitamine C.....	133

Introduction

L'importance du rôle d'un apport alimentaire approprié dans la prévention des maladies est connue depuis l'Antiquité. Hippocrate, au Vème siècle avant J-C, le mentionnait dans le *Corpus Hippocraticum* : « l'aliment chaque fois que c'est possible, doit rester le premier médicament » (1). En 1911, le chimiste polonais Casimir Funk, découvre que la maladie du béribéri est liée à l'absence d'une substance, identifiée ultérieurement comme la vitamine B1 (2). Pour décrire cette substance, il invente le nom à partir du mot latin « Vita », la vie, et « amine », en référence à sa composition azotée. Ces substances sont alors décrites comme indispensables à la vie. La notion selon laquelle les aliments, non seulement, fournissent une nutrition de base, mais peuvent également prévenir les maladies et assurer une bonne santé et une longévité accrue, est désormais plus importante.

Les carences vitaminiques peuvent survenir par une insuffisance d'apport, un défaut d'absorption intestinale, une altération de leur métabolisme ou une consommation excessive. Les carences en vitamine C peuvent entraîner diverses affections médicales, qui ont déjà été documentées dès 1500 av JC dans un papyrus d'Ebers par un herboriste médical égyptien (3). De tout temps, on a prêté aux vitamines des propriétés extraordinaires souvent perçues par le grand public comme une « pilule miracle » capable de guérir de nombreuses maladies, le plus souvent sans fondement scientifique.

Découverte en 1928, on confère à la vitamine C de nombreuses propriétés biochimiques et pharmacologiques (4). Les nouvelles données scientifiques de ces trois dernières décennies ont fait évoluer, de façon considérable, le concept de « vitamines ». L'absence de vitamine C est à l'origine du scorbut. Le scorbut est l'une des maladies les plus anciennement connues et sera pendant des siècles la principale cause de mortalité dans les équipages de navire au long cours. Au XVIIIème siècle, dans le cadre de ce qui est considéré comme l'un des premiers essais cliniques documentés, le docteur James Lind, chirurgien écossais, découvre que le scorbut pouvait être traité par la consommation d'agrumes (citrons, oranges), qui conduisait à une réduction des symptômes. La série de recherches sur le scorbut entre 1880 et 1920, réalisée par le travail de Barlow, a ensuite permis de préciser les connaissances sur une maladie répandue qui était considérée auparavant comme dangereuse (5). La vitamine C, ou acide ascorbique, est un micro-nutriment essentiel pour de nombreuses fonctions biologiques par son action en tant qu'antioxydant et cofacteur important intervenant dans la régulation du développement, du fonctionnement et du maintien de plusieurs types cellulaires. Ses effets antioxydants ont été démontrés dans de nombreuses études *in vitro*.

Les apports nutritionnels conseillés (ANC) sont des valeurs déterminées par un groupe d'experts pour prévenir les états de déficience vitaminique et, dans le cas des vitamines C, B9 et B12, pour prévenir le développement de pathologies au long cours (6). Ils devraient idéalement être basés sur un apport contribuant à une santé optimale et non pas simplement à la prévention d'un état de carence, dans ce cas le scorbut. Bien que l'objectif soit louable, il n'a pas encore été atteint. Inversement, devant les risques associés aux apports vitaminiques supérieurs aux ANC, des limites de sécurité, en plus des apports alimentaires, ont été définies pour les vitamines A, D, E, PP, B6, B9 et C. Dans les pays industrialisés, les grands syndromes de carence vitaminique ont été remplacés par des états de déficit marginal, définis par un niveau de réserve insuffisant au maintien d'un état fonctionnel physiologique normal. En France, le déficit en vitamine C reste fréquent dans la population générale (7). L'état de déficience vitaminique, difficilement décelable au niveau clinique, fragilise néanmoins l'individu. Les signes biologiques précèdent l'apparition des signes cliniques, rendant le diagnostic biologique indispensable au diagnostic positif.

Au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Limoges, le recours au dosage de l'ascorbémie en pratique clinique est apparu important au cours de ces dernières années. Par ailleurs, la prévalence d'une carence ou d'une hypovitaminose C reste fréquente au sein de l'établissement. Il est donc apparu intéressant d'étudier le statut vitaminique chez les patients présentant un des facteurs de risque principal de carence ou d'hypovitaminose C, c'est à dire une pathologie nutritionnelle, suivis à l'unité de Nutrition du CHU de Limoges, afin d'établir une corrélation entre statut nutritionnel et carence en vitamine C. De plus, le service d'évaluation des actes professionnels de la Haute Autorité de Santé (HAS) a publié un rapport en 2018 relatif à l'intérêt et aux conditions d'utilisation du dosage de la vitamine C dans le sang (8). Celui-ci devra se limiter à la confirmation diagnostique de scorbut chez des patients présentant des symptômes cliniquement évocateurs d'une carence prolongée en vitamine C.

Nous avons donc, par le biais de notre étude, cherché à évaluer un lien entre le statut nutritionnel et la carence en vitamine C. Cela nous a amenés également à nous intéresser au lien entre d'une part, le statut nutritionnel et le statut vitaminique normal et d'autre part le statut nutritionnel et l'hypervitaminose C. Dans un second temps, notre étude a cherché à mettre en évidence des facteurs associés à la carence en vitamine C, au statut vitaminique C normal et à l'hypervitaminose, afin de justifier son intérêt en pratique médicale courante, à l'heure où la pertinence du dosage et son remboursement sont remis en question.

I. Vitamine C

I.1. Définition

Composés azotés essentiels à la vie, les vitamines, molécules de nature organique présentes à l'état de traces dans l'alimentation, sans valeur énergétique, sont nécessaires au bon fonctionnement de l'organisme.

Il existe deux classes de vitamines :

- Les vitamines liposolubles : les vitamines A, D, E et K
- Les vitamines hydrosolubles : les 8 vitamines du groupe B (B1, B2, B3, B4, B5, B6, B9 et B12) et la vitamine C

L'assimilation des vitamines liposolubles est dépendante de la digestion et de l'absorption des lipides alors que l'assimilation des vitamines hydrosolubles fait intervenir des mécanismes de transport et d'endocytose spécifique. Les vitamines A, D, E et K sont les vitamines liposolubles. La vitamine C et les 8 vitamines du groupe B (B1, B2, B3, B4, B5, B6, B9 et B12) sont les vitamines hydrosolubles. Les vitamines B9, B12, B5 et K sont également synthétisées par la flore bactérienne intestinale contrairement à la vitamine D, synthétisée uniquement à partir de l'ergocalciférol par les UV de la lumière solaire.

Le terme « vitamine C », nom commun de l'acide L-ascorbique, est une vitamine hydrosoluble que le corps humain ne produit pas de façon endogène. Elle n'est une vitamine exogène que pour l'espèce humaine, le cobaye, la chauve-souris et les primates. En effet, la plupart des autres espèces synthétise cette vitamine à partir du glucose, par la voie du glucuronate, dans le foie (9). En raison d'une série de mutations du gène codant pour la L-gulonolactone oxydase, qui catalyse la dernière étape enzymatique de la synthèse de l'ascorbate, les humains ne sont pas capables de synthétiser la vitamine C (10). L'apport alimentaire est donc indispensable.

I.2. Métabolisme et structure biochimique

L'acide L-ascorbique a une structure apparentée à celle des hexoses. Comme présenté sur la Figure 1, c'est une lactone à 6 carbones, de formule chimique C₆H₈O₆, il comporte une fonction lactone, une fonction ène-diol (HO-C=C-OH) et deux fonctions alcool.

Chimiquement, la vitamine C est un donneur d'électrons ou un agent réducteur, et les électrons de l'ascorbate expliquent tous ses effets physiologiques connus (11).

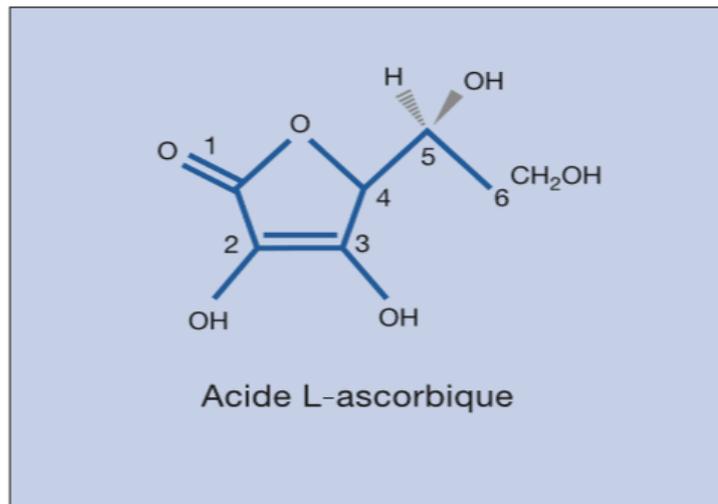


Figure 1. Structure chimique de l'acide ascorbique

La vitamine C (acide ascorbique), dans les conditions physiologiques, se trouve à plus de 99%, sous forme d'anion ascorbate (12).

En solution aqueuse, le composé s'oxyde rapidement en acide déhydroascorbique. Elle existe donc essentiellement sous deux formes : l'acide L-ascorbique, forme réduite, et l'acide L-déhydroascorbique, forme oxydée, en équilibre réversible dans les tissus.

La perte du premier électron (oxydation) produit le radical ascorbate, radicalaire. Certains radicaux libres réactifs produits par des processus biologiques peuvent être nocifs en raison de leur nature hautement réactive. Ceux-ci peuvent être réduits par l'acide ascorbique, mais dans le processus, l'acide ascorbique est lui-même transformé (oxydé) en un radical ascorbate. Le radical ascorbate a une demi-vie de 10^{-3} secondes à plusieurs minutes, en fonction de la présence d'accepteurs d'oxygène et d'électrons et de la présence de métaux, en particulier de fer (13). Dans les conditions physiologiques, le radical ascorbate est non réactif par rapport aux autres radicaux libres. Il peut être ramené en vitamine C, comme le décrit la figure 2.

Il peut également perdre un deuxième électron (oxydation) pour former de l'acide déhydroascorbique (DHA). Le DHA est une espèce plus stable que le radical ascorbate. Aussi, en donnant des électrons, agit-elle comme un anti-oxydant ou un piègeur de radicaux libres (14).

Le DHA et le radical ascorbate sont tous deux réduits de manière réversible en ascorbate. La demi-vie du DHA n'est que de quelques minutes, en raison de la rupture du cycle hydrolytique. Une fois la structure cyclique perdue, le 2,3-dicétogulonique produit n'a plus la capacité de reformer ses précurseurs, le DHA, le radical ascorbate et l'ascorbate (Figure 2).

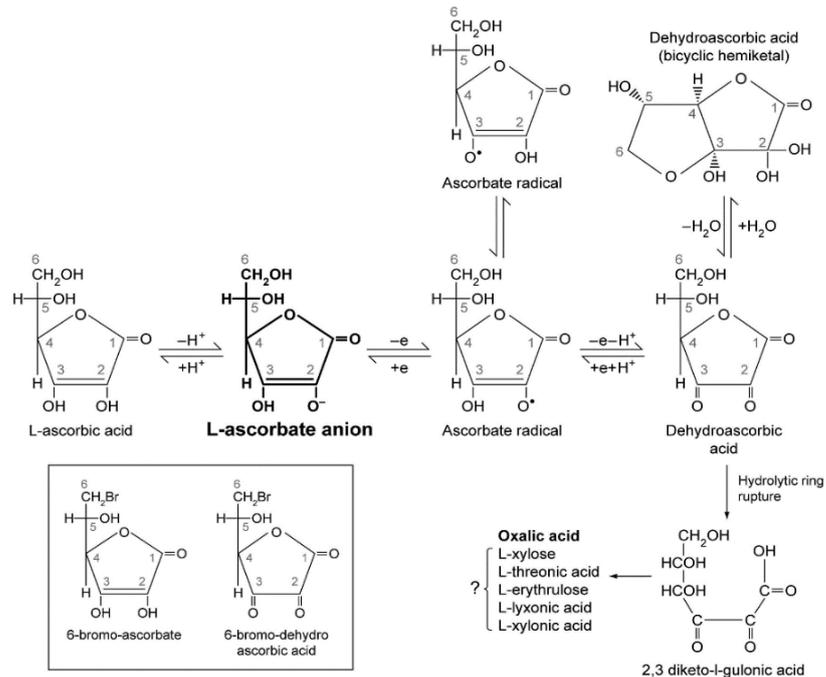


Figure 2. Modèle chimique de la vitamine C (11)

L'acide ascorbique (AA) se présente, à l'état solide, sous la forme d'une poudre cristalline blanche ou légèrement jaunâtre. A l'état solide, il est stable à l'abri de la lumière et de l'humidité. En solution aqueuse, il s'oxyde au contact de l'oxygène. Cette oxydation est accélérée par la chaleur, les alcalins et les ions métalliques.

I.2.1. Absorption et biodisponibilité

La spécificité de la vitamine C est de pouvoir être absorbée sous deux formes : l'acide ascorbique et l'acide déhydroascorbique. La vitamine C est absorbée dans l'ensemble de l'intestin grêle, préférentiellement au niveau de l'iléon, par 3 mécanismes (15) :

- Transport actif, saturable et dose-dépendant (SVCT 1 et 2)
- Diffusion facilitée (GLUT)
- Diffusion passive

L'absorption de l'AA par simple diffusion n'est pas le mécanisme majoritaire. La paroi intestinale laisse peu passer l'acide ascorbique par simple diffusion. Le transfert de l'ascorbate et du DHA, à travers la membrane des entérocytes, se fait grâce à un mécanisme différent.

I.2.1.1. Acide déhydroascorbique (DHA)

Molécule non ionisée et hydrophile, le DHA nécessite des systèmes membranaires de transport. L'entrée du DHA dans la cellule intestinale se fait par diffusion facilitée (16).

De structure similaire à celle du glucose, le DHA emprunte la voie des transporteurs du glucose (GLUT1, GLUT3 et GLUT4) pour pénétrer dans la cellule au niveau de la bordure en brosse des entérocytes (figures 3 et 4). Cette voie de transport ne concerne que le DHA, car aucun transport membranaire du glucose n'est impliqué dans celui de l'ascorbate (17). Il existe donc

un phénomène de compétition entre le captage cellulaire du DHA et celui du glucose. Le DHA est ensuite facilement réduit en AA dans l'entérocyte (Figure 3).

Au niveau des cellules du système nerveux central, l'absorption diffère puisque le DHA formé peut s'accumuler et franchir la barrière hémato-encéphalique facilement pour être transformé ensuite en ascorbate.

I.2.1.2. Acide ascorbique (AA)

Au pH physiologique, l'ascorbate est chargé négativement. Dans l'estomac, l'AA est protégé de l'oxydation par le pH acide. La vitamine C se présente donc essentiellement sous forme d'AA à son arrivée dans l'intestin grêle. L'absorption intestinale puis tissulaire de l'AA est facilitée par la conversion en acide déhydroascorbique (DHA), forme oxydée transportée plus rapidement à travers les membranes cellulaires.

Au niveau cellulaire, l'absorption dépend de la concentration extra-cellulaire en sodium (Na^+). Deux ions Na^+ sont nécessaires à l'entrée dans la cellule d'une molécule d'ascorbate (18,19). Ce mécanisme de transport actif est saturable. Le co-transporteur Na^+ /ascorbate est localisé à la surface des cellules épithéliales, au niveau du rein et de l'intestin.

Il existe 2 types de transporteur de l'AA (Figure 3) :

- SVCT 1 (sodium vitamin C transporter 1)
- SVCT 2 (Sodium vitamin C transporter 2)

SVCT 2 est présent dans la plupart des tissus alors que SVCT 1 est limité aux épithéliums, tel que celui du rein et de l'intestin. L'AA, au niveau de l'intestin grêle, est alors capté par le transporteur SVCT 1 situé dans la bordure en brosse, grâce à un gradient Na^+ . Puis, il passe, par diffusion, la membrane basolatérale pour atteindre le capillaire (Figure 4).

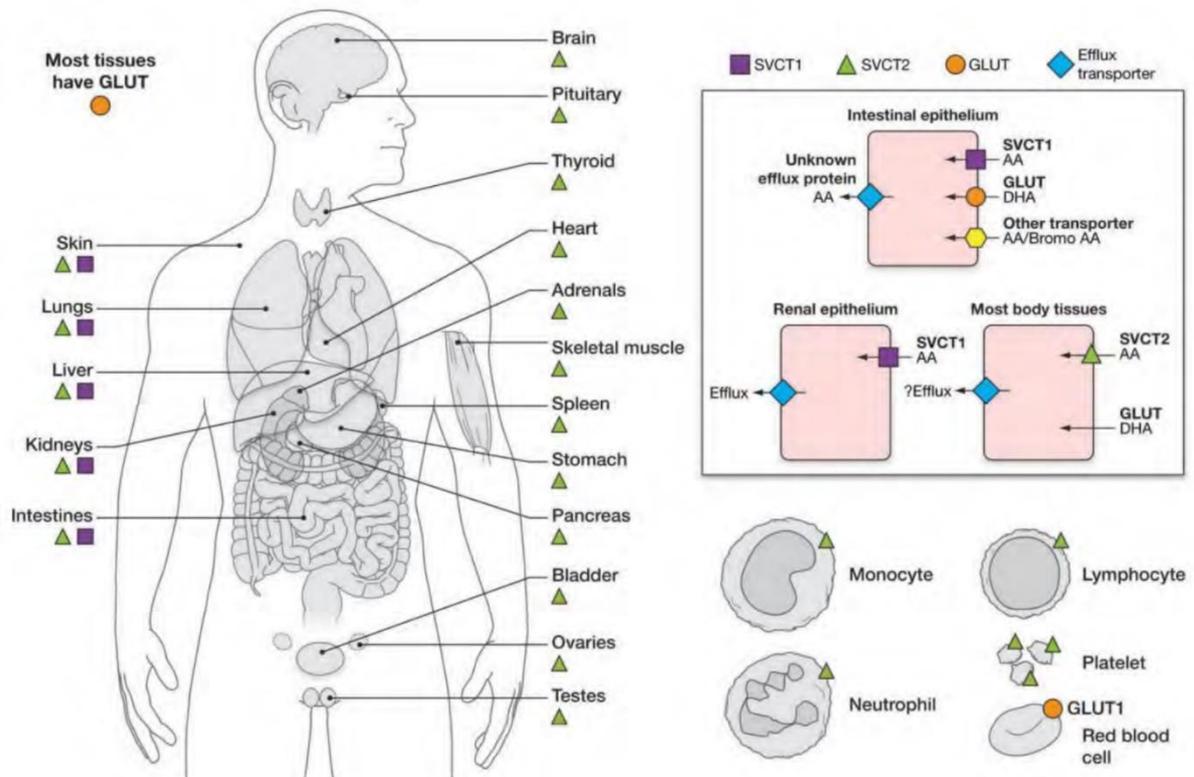


Figure 3. Répartition des différents récepteurs et transporteurs de l'acide ascorbique et de l'acide déhydroascorbique dans l'organisme (20)

Dans l'entérocyte, un recyclage de l'ascorbate est possible par réduction intracellulaire du DHA, absorbé par diffusion facilitée, en ascorbate par la DHAA réductase (Figure 4 et 5). Cependant, le recyclage du DHA en AA dépend du métabolisme cellulaire (l'ATP est nécessaire à la réduction du DHA en AA et au transport actif de l'AA) (21,22).

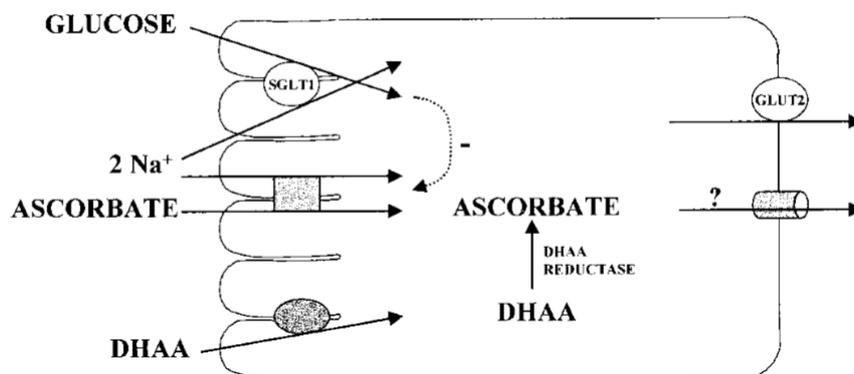


Figure 4. Absorption de la vitamine C dans les entérocytes (15)

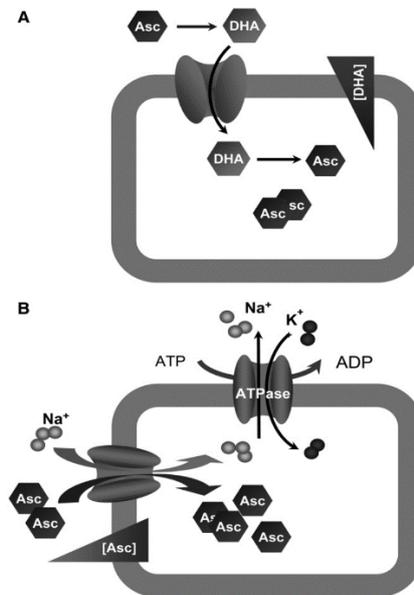


Figure 5. Mécanismes d'absorption du DHA (A) et de l'acide ascorbique (B)

Avec des apports alimentaires < 30 mg/jour, l'AA est presque complètement absorbé, et entre 30 à 180 mg/jour, l'absorption est de 70 à 90% (23,24). Cependant, l'absorption chute à environ 50% avec des doses de 1 à 1,5 g/ jour et à 16% avec une dose de 12 g/ jour (25). Ces données, ainsi que celles de la Figure 6, suggèrent que la cinétique de la vitamine C n'est pas linéaire (26).

Les concentrations plasmatiques consécutives à l'administration orale de vitamine C sont étroitement régulées, avec des concentrations plasmatiques maximales d'environ 200 $\mu\text{mol/l}$ et un état stable compris entre 70 et 85 $\mu\text{mol/l}$, même en cas d'ingestion excessive de vitamine C (> 3000 mg) (27). La capacité maximale d'absorption est atteinte pour des doses de 3000 mg mais peut être augmentée par l'absorption de doses fractionnées. L'absorption maximale d'AA est donc atteinte par l'ingestion de plusieurs doses espacées, de moins de 1000 mg, au cours de la journée plutôt que par l'ingestion d'une seule dose très élevée (25). La concentration plasmatique d'AA (μmol) en fonction de l'apport quotidien en vitamine C est représentée sur la Figure 7.

Ce mécanisme explique la plus grande biodisponibilité de la vitamine C dans les aliments que dans les suppléments pharmaceutiques. La biodisponibilité est définie par la quantité de médicament qui atteint la circulation sanguine après administration extravasculaire et par la vitesse de ce phénomène, qui dépend de la vitesse d'absorption à partir du site d'administration. La biodisponibilité, ou la concentration efficace, de l'acide ascorbique dépend à la fois de l'absorption intestinale et de l'excrétion rénale. À faible concentration, la majeure partie de la vitamine C est absorbée dans l'intestin grêle et réabsorbée par le tubule rénal (28).

Selon Blanchard et al., pour des apports de vitamine C < 200 mg/j, c'est l'absorption intestinale (soit la clairance métabolique) qui détermine l'ascorbémie (29). La partie non métabolisée est réabsorbée par le tubule rénal. Cependant, à des concentrations élevées, SVCT1 devient saturé, ce qui, combiné à la régulation négative de SVCT1 induite par l'ascorbate (5), limite la quantité d'AA absorbée par l'intestin et réabsorbée par le rein (30). Cependant, les taux de vitamine C dans les cellules sanguines, telles que les plaquettes, sont beaucoup plus élevés que dans le plasma (26), car ces cellules expriment le transporteur SVCT2 (31), qui régit l'accumulation intracellulaire d'ascorbate.

Cette régulation fine de la concentration plasmatique en AA, contrôlée par les mécanismes d'absorption gastro-intestinale et de réabsorption rénale, fait qu'elle n'excède que rarement

des concentrations supérieures à 100 $\mu\text{mol/l}$, même lors de supplémentation alimentaire (32). La concentration optimale dans le plasma est de **60 $\mu\text{mol/l}$** , taux indiquant la saturation tissulaire (32).

Les concentrations intracellulaires en vitamine C peuvent être 80 fois supérieures à celles du plasma (33). En cas d'apports stables en vitamine C, la concentration plasmatique d'AA est parfaitement corrélée aux concentrations d'AA plaquettaire, érythrocytaire et leucocytaire (32,34,35).

La concentration en vitamine C des neutrophiles est similaire aux doses quotidiennes de 30 et 60 mg, tandis que 100 mg entraînent une saturation des neutrophiles, des monocytes et des lymphocytes (26). Sa concentration est donc basse dans le plasma (5 à 15 mg/l) et les globules rouges mais très élevée dans les plaquettes et les leucocytes.

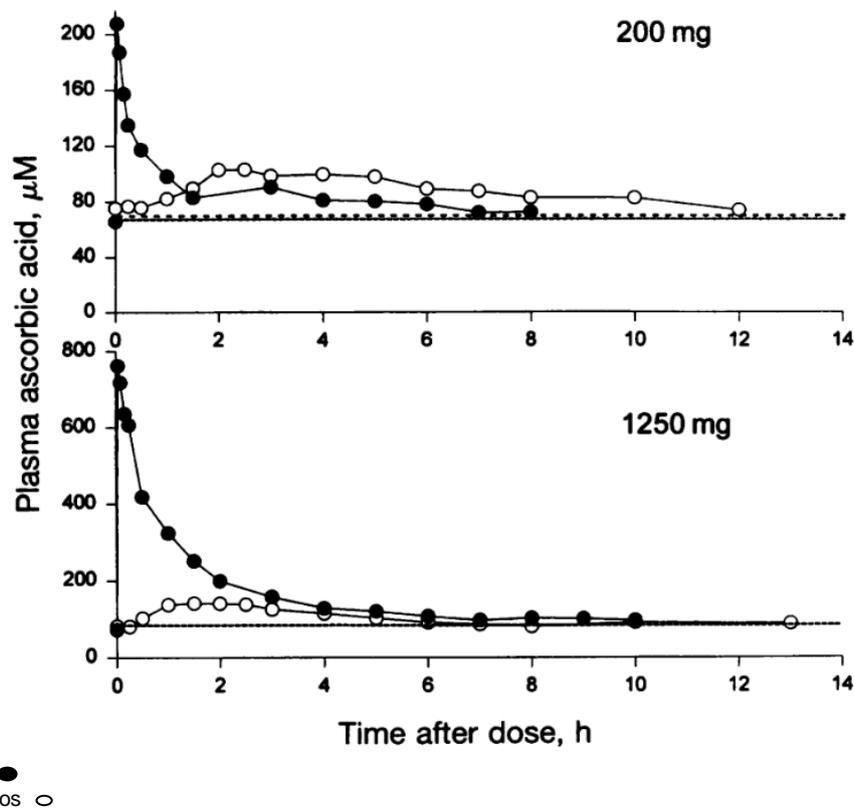


Figure 6 : Biodisponibilité de l'acide ascorbique dans le plasma (26)

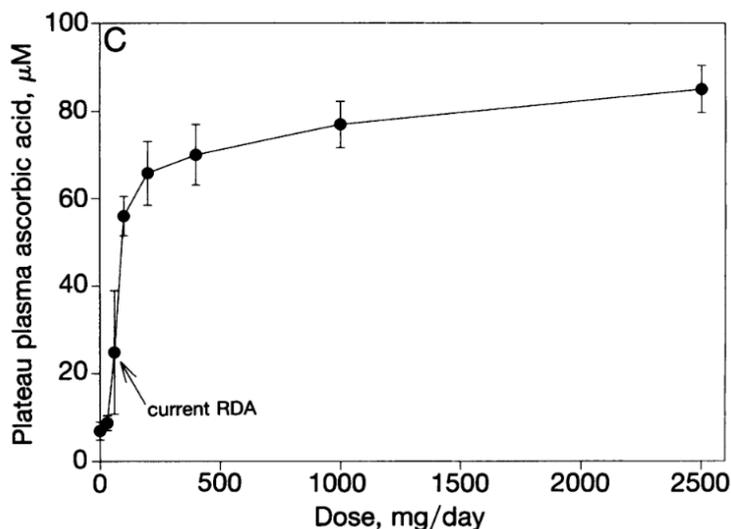


Figure 7 : Concentration d'acide ascorbique (μM) dans le plasma en fonction de l'apport quotidien en vitamine C (26)

La réserve de l'organisme est estimée à environ 1 500 mg, le turn-over quotidien est de 45 à 60 mg/j, soit 3 à 5% du pool total, et possède une durée de vie de 10 à 20 jours.

Son absorption serait limitée par un traitement par inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et la présence d'*Helicobacter Pylori* (36), par l'augmentation du pH intragastrique. Cependant, cette hypothèse a été évaluée sur des études expérimentales menées à court terme, après un traitement d'un mois par IPP (36).

Après absorption, la vitamine C se diffuse dans les capillaires sanguins puis passe dans le sang systémique pour être transportée aux différents tissus de l'organisme.

1.2.2. Transport et distribution

La diffusion tissulaire se fait rapidement après ingestion. C'est l'AA (forme réduite) qui est principalement retrouvé dans le plasma. Le DHA (forme oxydée) ne représente que 5 à 10% de la vitamine C circulante. Sa faible masse moléculaire lui facilite son transport dans les différents compartiments de l'organisme. Il n'existe donc pas de protéine de liaison de la vitamine C.

Il existe, également, une accumulation de l'AA dans les globules blancs et les plaquettes (37), sa concentration est plus faible dans le plasma et les globules rouges. La redistribution se fait vers l'ensemble des tissus de l'organisme, avec une concentration plus importante au niveau hypophysaire et surrénalien. On estime que la concentration intra-leucocytaire reflète approximativement celle des tissus.

Plusieurs types cellulaires accumulent l'AA contre un gradient de concentration. C'est ainsi que, chez l'homme, les concentrations d'AA dans les glandes surrénales, l'hypophyse, le foie, les reins, les muscles et la rate sont très supérieures à celles mesurées dans le plasma (38,39). Au sein des organes, ce sont l'hypophyse, les surrénales et l'œil qui sont les plus riches en vitamines C comparativement au foie et aux muscles (Figure 8).

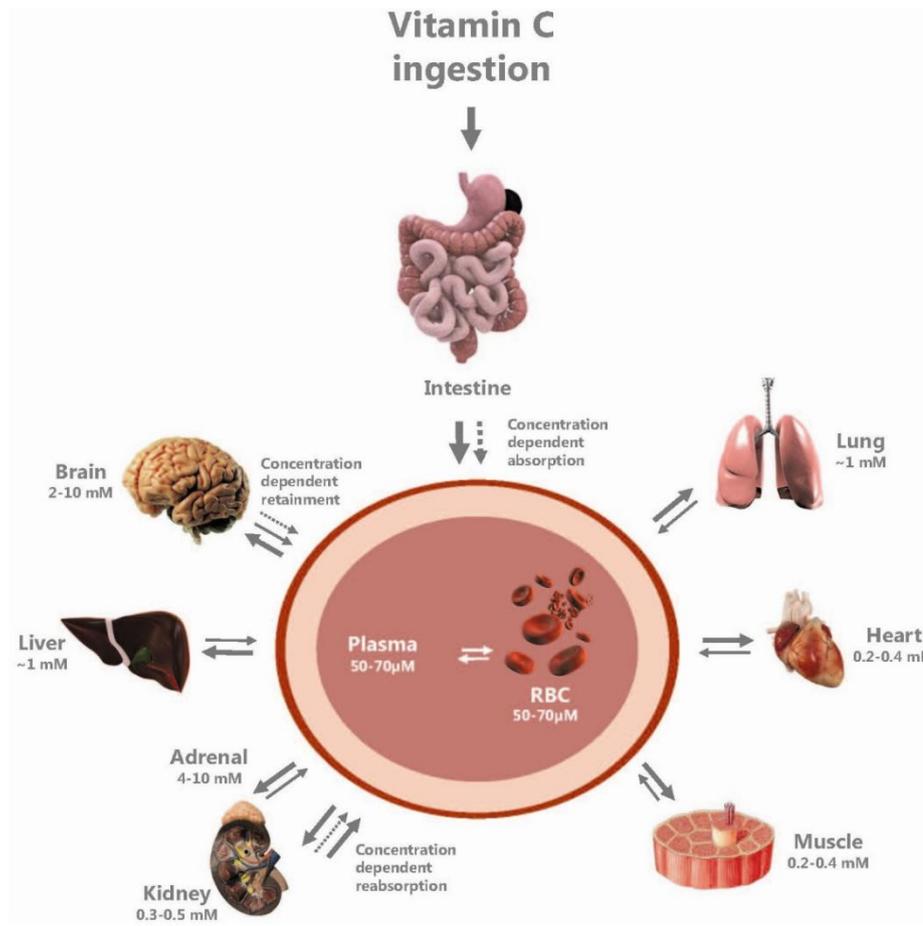


Figure 8 : Distribution de la vitamine C vers les organes périphériques(27)

I.2.2.1. Au niveau rénal

Le rein est un site privilégié du métabolisme de la vitamine C et l'AA y est également utilisé pour lutter contre les espèces radicalaires dérivées de l'oxygène. L'AA est librement filtré par le glomérule rénal. De façon similaire à l'épithélium intestinal, l'AA peut passer dans la circulation après filtration glomérulaire grâce à un mécanisme de réabsorption par le transporteur SVCT1 (26).

I.2.2.2. Au niveau cérébral

Le cerveau et la moelle épinière sont, avec les glandes surrénales, les tissus les plus riches en vitamine C. L'AA, dans les plexus choroïdes, passe du compartiment sanguin au liquide cérébro-spinal par un transport actif dépendant du sodium (SVCT2 dans les neurones, par opposition aux cellules gliales qui sont dépourvues de SVCT1 et 2). L'ascorbate peut également passer dans le liquide extra-cellulaire cérébral par diffusion simple à travers les capillaires sanguins de la barrière hémato-encéphalique. Les mécanismes impliqués dans son transport sont schématisés dans la Figure 9.

Au niveau des astrocytes de la glie, type cellulaire majoritaire dans le cerveau mature, la concentration en vitamine C doit être maintenue constante. L'entrée d'AA dans les astrocytes se fait grâce à un transport sélectif et sodium-dépendant, par cotransport sodium-ascorbate (37). Cependant, le mécanisme d'entrée dans l'astrocyte n'est pas encore clairement établi

puisque l'on sait que SVCT1 et SVCT2 ne sont pas exprimés dans les astrocytes contrairement au transporteur GLUT (40). Une autre voie de transport pourrait être celle de l'entrée du DHA par le transporteur GLUT1, qui permettrait la réduction du DHA en AA. L'AA serait capté par les neurones après avoir quitté l'astrocyte par l'antiport glutamate/ascorbate. La sortie de l'AA hors des neurones et des astrocytes dépend de l'influx de glutamate dans ces cellules (41).

Le cerveau contient un taux de vitamine C particulièrement élevé et est capable de maintenir une concentration supérieure, par rapport à la plupart des autres organes, pendant les périodes de carence en vitamine C (42). Cette donnée place le cerveau en tant qu'organe présentant un intérêt particulier pour l'évaluation des effets d'un déficit en vitamine C.

I.2.2.3. Au niveau vasculaire

Dans les vaisseaux sanguins, l'AA augmente l'expression de marqueurs endothéliaux et la production de protéines de la membrane basale. L'altération du métabolisme de la vitamine C au niveau des vaisseaux sanguins est responsable de microangiopathie et d'une fragilité capillaire (43). L'entrée de la vitamine C dans les cellules endothéliales est sodium-dépendante et ne dépend pas du transport de glucose.

I.2.2.4. Au niveau de l'œil

Au niveau de l'œil, l'AA est le principal antioxydant présent dans l'humeur aqueuse et sa concentration est 20 fois plus élevée que dans le plasma. L'œil représente l'organe le plus exposé aux effets des espèces radicalaires dérivées de l'oxygène. Le DHA est capté 7 fois plus vite que l'AA par les cellules de la cornée (44). La vitamine C est ensuite maintenue sous forme réduite. La glande lacrymale capte également l'AA et le DHA afin de protéger la partie antérieure de la cornée (45). L'accumulation d'AA dans l'humeur aqueuse se fait par un transport actif sodium-dépendant grâce à SVCT2 uniquement (Figure 9).

I.2.2.5. Au niveau du placenta

C'est durant les dernières semaines de gestation que le transfert placentaire est le plus élevé. Chez le prématuré et le nouveau-né à terme, les teneurs moyennes en vitamine C du sang du cordon sont plus élevées que dans le sang maternel (46). A la naissance, les taux plasmatiques de vitamine C sont plus élevés chez le prématuré que chez le nouveau-né à terme. L'AA ne franchissant pas la barrière placentaire, les tissus du fœtus « accumulent » le DHA puis le réduisent en ascorbate. Le placenta est un tissu qui pourrait également intervenir dans le métabolisme de la vitamine C dans la mesure où il pourrait avoir un rôle d'épuration du DHA contenu dans le sang maternel.

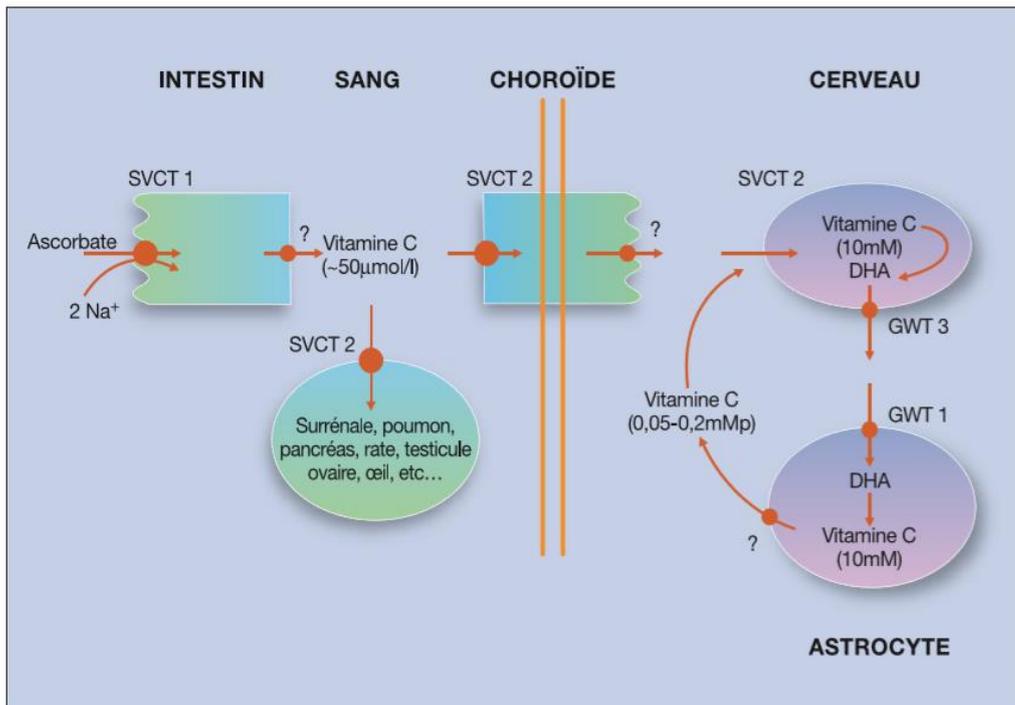


Figure 9 : Mécanismes impliqués dans le transport de la vitamine C

I.2.3. Catabolisme et élimination

L'ascorbate est métabolisé dans le foie et à un moindre degré dans le rein.

La perte de deux électrons entraîne la production de DHA. Le DHA est soit rapidement réduit en AA, soit décomposé du fait de son instabilité au pH physiologique. Ces métabolites et l'AA sont éliminés dans les urines. La quantité de chaque métabolite dépend de la dose d'AA ingérée. Dans le rein, l'AA en circulation est filtré du lit capillaire glomérulaire dans la capsule de Bowman par le biais d'un mécanisme de filtration glomérulaire. Tout en traversant le tubule contourné proximal, il est réabsorbé dans le lit capillaire de cette partie du tubule rénal par l'intermédiaire de cellules épithéliales rénales par le transporteur SVCT1 (47). La différence entre la quantité filtrée et la quantité réabsorbée constitue l'excrétion rénale. L'absorption intestinale et l'excrétion rénale déterminent le taux sérique de vitamine C et donc sa biodisponibilité. La biodisponibilité diminue en fonction des apports, se traduisant par une augmentation de l'excrétion urinaire. L'élimination est urinaire, sous forme inchangée ou sous forme d'acide oxalique.

Le principal métabolite urinaire est l'acide oxalique (55%). On retrouve également de l'acide ascorbique, de l'acide déhydroascorbique (25%), de l'acide dicétogluconique (2%) et de l'ascorbate-2-sulfate.

Pour une dose inférieure ou égale à 200 mg, le débit urinaire de la vitamine C a la même valeur que la vitamine, soit administrée par voie orale ou par voie intraveineuse. A la dose de 100 mg, l'excrétion urinaire est nulle tandis que la quasi-totalité de la vitamine absorbée est excrétée à la dose de 500 mg (26). A dose physiologique, entre 60-100 mg/jour, la totalité de l'AA est absorbée et l'acide oxalique représente le principal métabolite présent dans l'urine. A doses plus élevées (> 2 g/jour), une grande partie de l'AA absorbé est excrétée

dans l'urine sans avoir subi de transformation et le débit d'acide oxalique augmente peu (26,29).

Contrairement au rat et au cobaye, l'ascorbate n'est pas métabolisé en dioxyde de carbone (CO₂) chez l'homme. Mais, la production de CO₂ peut apparaître lorsque de fortes doses de vitamine C sont ingérées et dégradées par la flore intestinale. De fortes doses de vitamine C peuvent être toxiques (48). L'oxalate en excès peut s'accumuler dans divers organes.

Elle peut s'accumuler en cas d'insuffisance rénale et est également perdue dans le liquide de dialyse lors de l'hémodialyse (49–51). Le remplacement de la vitamine C chez les patients souffrant d'insuffisance rénale doit prendre en compte ces deux facteurs afin d'éviter à la fois une carence en vitamine C et une toxicité de la vitamine C (49,52).

I.2.4. Fonctions biologiques

La vitamine C exerce un certain nombre de fonctions biochimiques et physiologiques, principalement en tant que coenzyme et antioxydant. En effet, on attribue à la vitamine C de nombreuses actions de type pharmacologique sur l'immunité et le statut en antioxydant plasmatique et cellulaire.

L'acide ascorbique est une poudre cristalline, blanche, inodore, de saveur légèrement acide et qui se décompose à la température de 190°C. Le groupe ène-diol de l'acide ascorbique (HO-C=C-OH) lui confère des propriétés réductrices puissantes.

La vitamine C intervient dans les réactions d'hydroxylation, la neutralisation des radicaux libres et des nitrosamines, le métabolisme de l'histamine et du fer et les réactions immunologiques anti-infectieuses.

I.2.4.1. Réactions d'hydroxylation

L'acide ascorbique est un donneur d'hydrogène dans les réactions d'oxydo-réduction et d'hydroxylation. Il agit en tant que cofacteur dans ce type de réaction, nécessaire à la synthèse de collagène, des catécholamines, de la carnitine, de la phénylalanine et de la tyrosine.

I.2.4.1.1. Synthèse de collagène

Elle débute par la synthèse du procollagène, chaîne polypeptidique, dans le fibroblaste. Puis, afin de synthétiser le collagène, l'hydroxylation du procollagène s'effectue après celle de la lysine et de la proline, par la lysine hydroxylase et la proline hydroxylase. Le collagène est le principal constituant fibreux du tissu conjonctif. L'AA possède un rôle protecteur de ces hydroxylases, nécessaires à l'hydroxylation de la lysine et de la proline (53). Ce mécanisme d'action est expliqué par la Figure 10.

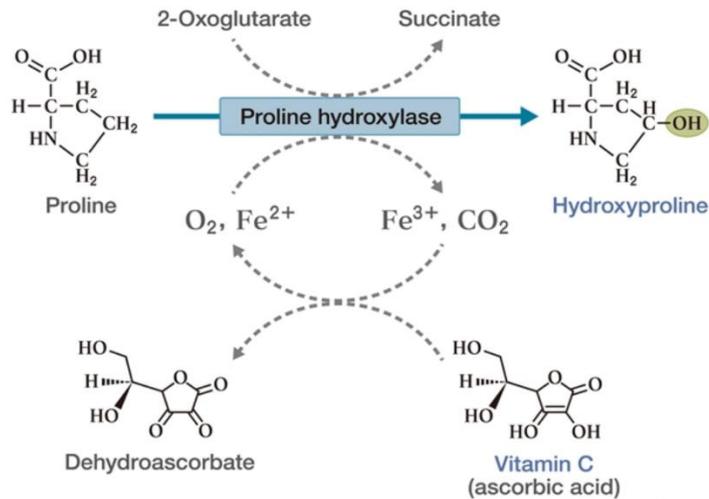


Figure 10 : Hydroxylation de la proline en présence d'acide ascorbique

La vitamine C est impliquée dans le remodelage vasculaire ainsi que dans le maintien de l'intégrité des cellules vasculaires en influençant la différenciation des cellules du muscle lisse vasculaire et l'expression des protéines du tissu conjonctif (54,55).

Bourne a démontré que la résistance à la traction d'une cicatrice chez le cobaye augmentait proportionnellement à la dose de vitamine C, jusqu'à 2 mg par jour (56).

De plus, il a été décrit par Gessin et Berg, une action directe de l'ascorbate sur l'expression des gènes de synthèse du collagène dans les fibroblastes en culture, indépendamment de son rôle en tant que cofacteur enzymatique (57).

I.2.4.1.2. Synthèse des catécholamines

Les catécholamines (dopamine, noradrénaline, adrénaline) sont synthétisées à partir de deux acides aminés, la phénylalanine et la tyrosine. Pour cette synthèse, sont nécessaires des hydroxylases avec la présence d'AA, telles que la phénylalanine hydroxylase, la tyrosine hydroxylase et la dopamine hydroxylase (Figure 11).

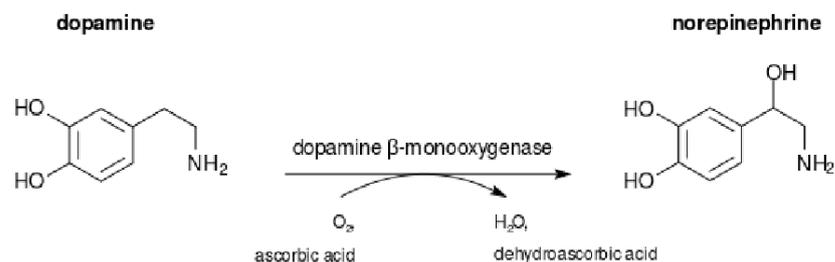


Figure 11 : Hydroxylation de la Dopamine en Noradrénaline par le β-dopamine hydroxylase en présence d'acide ascorbique

I.2.4.1.3. Synthèse de la carnitine

La carnitine est synthétisée dans le foie à partir de la lysine. Pour cette synthèse, l'intervention de l'AA est nécessaire pour catalyser l'hydroxylation. La carnitine, une fois

synthétisée, est distribuée aux tissus périphériques, en particulier aux muscles squelettiques et au cœur. Elle sert de transporteur à l'acétyl CoA qui ne peut traverser la membrane mitochondriale.

I.2.4.1.4. Catabolisme de la phénylalanine et de la tyrosine

Le fonctionnement de l'hydroxylase nécessaire au catabolisme de ces acides aminés requiert la présence d'AA.

I.2.4.1.5. Hydroxylases dépendantes du Cytochrome P450

Ces hydroxylases catalysent, en présence d'AA, la transformation du cholestérol en acides biliaires et la dégradation de nombreux xénobiotiques (pesticides, polluants, carcinogènes ...). L'AA inhibe la formation des nitrosamines à partir des nitrites, hautement toxiques et cancérigènes, mais est sans effet sur les nitrosamines déjà formées.

Un composé cancérigène (ou cancérigène) est défini comme étant une substance et/ou un mélange qui, par inhalation, ingestion ou pénétration cutanée, peut provoquer un cancer ou en augmenter la fréquence. Ces dérivés N-nitroso-aminés sont responsables de transformation cellulaire maligne.

I.2.4.2. Action antioxydante

La vitamine C est l'un des cinq antioxydants de l'alimentation avec la vitamine E, le β -carotène, le sélénium et le zinc. L'AA est un composé anti-oxydant hydrosoluble, assurant la protection des milieux intra- et extra-cellulaires. Il permet la dégradation des radicaux libres oxygénés, composés toxiques pour la cellule. Il piège les espèces réactives dérivées de l'oxygène (ERO), tels que le radical hydroxyle, l'anion superoxyde et les espèces réactives dérivées de l'azote (ERN). L'action antioxydante de l'AA est inversement proportionnelle à sa concentration.

In vitro, l'ascorbate est préférentiellement oxydé dans le plasma avant les autres antioxydants (acide urique, tocophérols et bilirubine) (58). L'AA est un composé réducteur qui agit en synergie avec l' α -tocophérol en permettant sa régénération. Bien que les effets antioxydants de la vitamine C et d'autres antioxydants aient été démontrés in vitro, leur signification n'est pas claire. Il n'a pas été possible d'attribuer définitivement des processus pathologiques à une carence en antioxydants, ni à un manque d'antioxydants spécifiques.

La vitamine C diminue la peroxydation lipidique responsable de la fragilisation des cellules endothéliales vasculaires. Elle contribue à réduire l'oxydation des lipoprotéines de faible densité (LDL) pendant l'athérogénèse. Ainsi, et par ses propriétés anti-inflammatoires, elle ralentit expérimentalement la progression de l'athérosclérose (52). Dans une méta-analyse récente d'essais contrôlés randomisés portant sur les vitamines C et E, il a été constaté qu'une supplémentation en vitamine C ou en vitamine E seule améliorerait la fonction endothéliale (59). De façon indirecte, elle agit également en tant qu'anti-oxydant en régénérant d'autres anti-oxydants tels que le glutathion et la vitamine E. La vitamine E, ou l' α -tocophérol, est un antioxydant lipophile essentiel dans le système vasculaire par son action dans les nombreux processus contribuant à l'apparition et à la progression de l'athérosclérose (60). Elle peut donc interagir avec les composants lipidiques des systèmes vasculaires, tels que les LDL, afin de les protéger des modifications oxydantes athérogènes (61). Cependant, elle peut également être oxydée par des radicaux en phase aqueuse et être transformée en radical tocophérol

réactif. La vitamine E oxydée peut être ramenée à sa forme antioxydante par d'autres agents réducteurs en phase aqueuse (62). L'AA réagit rapidement avec le radical tocophérol, le ramenant à sa forme native. De plus, l'ascorbate peut séquestrer les radicaux aqueux dans le plasma, avant qu'ils puissent oxyder la vitamine E dans la phase lipidique, et offre une protection préventive aux tocophérols liés aux lipides (63).

Le stress oxydatif étant associé à l'initialisation et au développement de nombreuses pathologies, un meilleur statut en anti-oxydant peut expliquer, en partie, l'incidence plus basse de cancers et de maladies cardio-vasculaires observée chez les plus grands consommateurs de fruits et légumes.

I.2.4.3. Métabolisme de l'histamine

L'AA prévient l'accumulation d'histamine et participe à sa dégradation et à son élimination (64). Il entraîne une diminution de la sensibilité de l'organisme à l'histamine par augmentation de sa dégradation et de son élimination, par modulation de la synthèse des prostaglandines (augmentation de la synthèse des PgE et diminution de la synthèse des PgF) ayant un rôle dans la sensibilité à l'histamine et par augmentation de la concentration des nucléotides cycliques (AMPc et GMPc) par inhibition de la phosphodiesterase.

I.2.4.4. Métabolisme du fer

L'apport alimentaire de fer se compose de fer héminique et de fer non héminique. Il existe une prédominance de fer non héminique dans l'organisme, cependant son absorption est très limitée et largement dépendante de la composition du bol alimentaire. L'AA est connu pour faciliter l'absorption du fer non héminique par 2 mécanismes : d'une part la réduction des ions ferriques (Fe^{3+}) en ions ferreux (Fe^{2+}), ces derniers étant plus facilement absorbés, et d'autre part la chélation des ions ferriques.

Il a été démontré une relation dose-effet entre la quantité de vitamine C ingérée et le coefficient d'absorption intestinale du fer pour des doses de vitamine C comprises entre 10 et 100 mg (65).

De plus, l'AA a également un rôle dans la répartition du fer dans l'organisme (fer circulant lié à la sidérophiline et fer de réserve lié à la ferritine) : il favorise l'incorporation du fer dans la ferritine et sa mobilisation à partir de cette forme de réserve (66).

I.2.4.5. Réactions immunologiques

L'AA tient un rôle important dans les réactions immunologiques, par l'augmentation de la mobilité, du chimiotactisme et des capacités phagocytaires des polynucléaires neutrophiles, la différenciation des lymphocytes et l'expression de certains antigènes. L'ascorbate est mis en jeu dans la fonction bactéricide des polynucléaires en augmentant leur mobilité et en protégeant leur membrane des attaques oxydatives. Il stimule la formation de l'interféron (67).

I.2.4.6. Rôle pro-oxydant

Sachant que les électrons de la vitamine C peuvent réduire les espèces oxydées, la vitamine C est souvent qualifiée d'antioxydant, mais cette terminologie est trompeuse. Paradoxalement, l'acide ascorbique peut également jouer le rôle de pro-oxydant, favorisant les dommages oxydatifs de l'ADN (68).

Quelques auteurs ont rapporté que l'acide ascorbique pouvait avoir des effets génotoxiques. L'effet antioxydant de la vitamine C implique son oxydation en DHA et la régénération de l'ascorbate à partir de sa forme oxydée pourrait conduire à la formation d'espèces radicalaires, qui à leur tour pourraient être responsables d'effets génotoxiques, *in vitro* (69). Les électrons de l'ascorbate peuvent réduire les métaux tels que le cuivre et le fer, conduisant à la formation de superoxyde et de peroxyde d'hydrogène, et à la génération ultérieure d'espèces oxydantes réactives (11). Donc, en présence de métaux de transition, l'AA est susceptible de se comporter en pro-oxydant (70).

Ainsi, dans certaines circonstances, l'ascorbate, par son action réductrice, générera des oxydants. Ceci est visible *in vivo* lorsque les concentrations pharmacologiques d'ascorbate, en μmol , sont atteintes dans le plasma et dans les liquides extracellulaires, ou également en cas de concentration physiologique d'ascorbate dans les milieux de culture cellulaire en présence de métaux (71). Cependant, la pertinence de cette information dans des conditions physiologiques normales *in vivo* a été remise en question, car la plupart des métaux de transition existent sous une forme inactive liée à la protéine *in vivo* (72).

En revanche, utilisé à des concentrations pharmacologiques (0,3 à 20 mmol/l), l'AA présenterait une activité pro-oxydante indépendante du métal de transition, qui serait plus importante dans les cellules cancéreuses et provoquerait la mort cellulaire (73). Cette réponse cellulaire varie en fonction du temps d'incubation de l'ascorbate et de la concentration extracellulaire en ascorbate (73). Cette toxicité sélective pourrait être attribuée à plusieurs propriétés intrinsèques des cellules tumorales, notamment des concentrations réduites d'enzymes antioxydantes, telles que la catalase (74) et la superoxyde dismutase (75), une augmentation de la disponibilité de métal de transition intracellulaire (76) et une meilleure accumulation de DHA par la surexpression du transporteur GLUT (77,78). Toutes ses propriétés contribuent à augmenter les concentrations de peroxyde d'hydrogène intracellulaire. Cependant, les données actuelles ne permettent pas d'évaluer avec certitude le potentiel génotoxique des doses élevées de vitamine C, et en particulier sa capacité à induire des mutations dans les gènes et les chromosomes.

Au total, la vitamine C joue un rôle dans la synthèse du collagène, dans l'absorption du fer, intervient dans la synthèse de plusieurs hormones et neurotransmetteurs et participe à la dégradation des radicaux libres oxygénés par son action antioxydante.

II. Exploration du statut vitaminique C

II.1. Dosage biologique

Plusieurs techniques ont été évaluées, basées sur des principes variés. Le dosage peut être réalisé par des tests statiques dans le plasma, les leucocytes et l'urine (19). Actuellement, la mesure des niveaux d'AA plasmatiques et leucocytaires reste le test biologique le plus pratique et le plus fiable pour évaluer le statut en vitamine C chez l'homme. Il a été démontré, dans les études épidémiologiques et expérimentales, que les taux plasmatiques d'AA sont en corrélation avec l'apport alimentaire en AA et avec l'AA leucocytaire (79,80).

Dans le plasma, le dosage de la vitamine C se fait par utilisation des propriétés physico-chimiques des deux principaux vitamères, l'acide ascorbique (AA) et l'acide déhydroascorbique (DHA). Le dosage de la vitamine C dans le plasma reste le test biologique le plus couramment utilisé en pratique clinique dans les établissements de santé. Les études de « déplétion-réplétion » mettent en évidence que l'ascorbémie est plus sensible à l'apport alimentaire récent tandis que les taux intra-leucocytaires sont le reflet des stocks cellulaires et du pool total de l'organisme. Dans le plasma, plus de 99% de la vitamine C est sous forme d'acide ascorbique.

Le dosage leucocytaire est d'interprétation plus complexe en raison d'une répartition inégale de vitamine C entre les différents compartiments leucocytaires. Les monocytes ont une teneur en vitamine C trois fois plus élevée que les polynucléaires. Il est donc nécessaire d'isoler les cellules mononuclées (monocytes et lymphocytes) dans un certain volume de sang total. En cas de carence inexplicée, le dosage leucocytaire peut être effectué par certains laboratoires spécialisés.

D'autres tests biologiques, tels que le dosage dans les érythrocytes et le sang total, ont été évalués. Les études de « déplétion-réplétion » ont montré que la tendance des modifications de concentrations était qualitativement la même que pour le taux plasmatique, en raison de l'échange relativement rapide de la vitamine C entre le plasma et les globules rouges.

La concentration salivaire en AA n'apparaît pas être une mesure fiable pour évaluer le statut en vitamine C. De faibles taux, voire indétectables, d'AA salivaire ont été rapportés chez des patients ne présentant pas de carence sévère en vitamine C ni de scorbut. De plus, le taux salivaire d'AA ne semble pas être corrélé aux apports alimentaires en vitamine C, à l'ascorbémie et au taux leucocytaire (34).

D'autres substances interférant avec les dosages de la vitamine C peuvent également être présentes, et il est nécessaire de prendre en compte la possibilité d'artefacts de mesure (20).

II.2. Techniques de dosage

La vitamine C est un terme générique correspondant à la forme réduite, l'acide ascorbique (AA) et la forme oxydée, l'acide déhydroascorbique (DHA). De très nombreuses méthodes de dosage de la vitamine C dans le plasma ont été décrites (81).

Les techniques les plus utilisées sont :

- La titrimétrie

- La spectrophotométrie
- La fluorimétrie
- La polarographie
- La CLHP (en anglais HPLC)
- Les méthodes enzymatiques

Les méthodes spectrophotométriques automatisées sur plaques de microtitration ont été largement utilisées pour la détermination de l'acide ascorbique plasmatique et leucocytaire, développées pour augmenter la vitesse et la sensibilité du test.

Actuellement, bien que les méthodes spectrophotométriques soient pratiques, les méthodes de chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP) offrent généralement une meilleure spécificité et une meilleure sensibilité. Une variété de conditions chromatographiques a été utilisée et l'AA ou le DHA peuvent être déterminés en utilisant des modes de détection ultraviolets, électrochimiques ou fluorescents.

L'acide isoascorbique, épimère de l'acide L-ascorbique, peut également être déterminé par CLHP. Sa présence dans l'alimentation (ajoutée en tant qu'antioxydant) peut entraîner des valeurs d'AA plasmatiques élevées erronées, déterminées par certaines méthodes analytiques non CLHP.

Plus récemment, le dosage du radical ascorbyle a été proposé comme indice du stress oxydatif, mais il fait appel à des méthodes plus lourdes faisant intervenir la résonance paramagnétique électronique.

Les méthodes de dosage les plus récentes utilisent des agents réducteurs (comme le dithiothreitol, l'homocystéine...) ou des oxydants (iode, ferricyanure de potassium, ascorbate oxydase ...) afin de convertir la vitamine C en une seule forme chimique. Celle-ci sera quantifiée par la méthode CLHP, méthode actuellement recommandée (82). Elle permet donc de doser la vitamine C totale (DHA et acide ascorbique) et si besoin de les différencier sous l'une de ses 2 formes en fonction de l'agent utilisé.

II.3. Préparation de l'échantillon

Quelle que soit la méthode utilisée, la vitamine C est une vitamine très fragile, qui a donc des exigences en matière de conservation et des conditions pré-analytiques importantes. Le temps écoulé entre le prélèvement et le traitement au laboratoire doit être le plus court possible. La préparation de l'échantillon est une étape essentielle du fait de la grande oxydabilité de l'acide ascorbique et de l'instabilité de l'acide déhydroascorbique (DHA) (35).

L'AA reste stable à l'obscurité, sans oxygène, en milieu acide ou neutre. Il est décomposé par l'oxygène en milieu alcalin, détruit par les oxydants et les catalyseurs d'oxydation (cuivre, fer). L'échantillon doit être à l'abri de la lumière et dans une température < 4°C (83).

Diverses méthodes ont pu être proposées pour une bonne conservation du prélèvement avant l'analyse. L'ajout de dithiothreitol (DTT) permet de stabiliser le prélèvement, mais empêche l'analyse séparée de l'AA et du DHA (84). L'ajout du glutathion (100 µl/tube de prélèvement d'une solution à 100 mg/ml) vient diminuer l'oxydation de l'AA en DHA (85). Une technique de déprotéinisation du plasma a montré une possibilité de stockage sans aucune perte de vitamine C dans le prélèvement. Cependant une transformation de l'AA en DHA est possible, ce qui impose une limite de temps entre le prélèvement et l'analyse en laboratoire (35).

L'AA en solution dans le plasma se dégrade très rapidement. Son oxydation est rapide au contact de l'oxygène de l'air et s'accélère sous l'effet de la chaleur. Le prélèvement doit être centrifugé rapidement. Le plasma sera conservé congelé, à l'abri de la lumière (papier d'aluminium), sous 1 ml de vaseline pour éviter l'oxydation. Au laboratoire de biochimie du CHU de Limoges, le sang est prélevé sur tube avec héparinate de lithium, à l'abri de la lumière. On procède ensuite à une centrifugation pendant 30 minutes après le prélèvement puis à la déprotéinisation du plasma.

II.4. Indications actuelles du dosage et modalités de prise en charge à l'hôpital

En 2016, la Haute Autorité de Santé (HAS) s'est autosaisie afin d'évaluer l'utilité du dosage de la vitamine C en pratique clinique et de décider de l'intérêt de la pérennisation de sa prise en charge via une inscription à la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM).

Le dosage de la vitamine C dans le sang (code K092) fait partie des 60 examens de la liste complémentaire du Référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN) les plus réalisés en 2016, parmi les établissements de santé français éligibles au financement des actes hors nomenclature. En effet, plus de 40 000 dosages ont été déclarés à la DGOS en 2016, par les établissements de santé français, représentant un coût de plus d'un million d'euros (8).

Selon l'Article L.165-1 du code de la Sécurité Sociale, la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (NABM) inclut les actes réalisés dans des laboratoires d'analyses médicales sous le contrôle d'un biologiste (médecin ou pharmacien). Le remboursement, par l'assurance maladie, de tout acte hospitalier de biologie médicale et d'anatomo-cytopathologie est également conditionné par son inscription à la nomenclature. Celle-ci est scindée en 19 chapitres classés par thématique.

Une enquête de pratiques auprès des onze établissements de santé français ayant déclaré plus de 1000 dosages en 2016 a donc été menée par la HAS (8). Six indications principales du dosage de l'ascorbémie ont pu être identifiées. La suspicion de scorbut en présence de symptômes évocateurs était considérée comme une indication acquise, le dosage permettant d'apporter la confirmation biologique de ce diagnostic (8). Ces principales indications concernaient :

- Bilan nutritionnel pré- et postopératoires en chirurgie bariatrique
- Bilan de dénutrition
- Suivi nutritionnel des patients atteints de malabsorption digestive (maladie cœliaque, maladie de Crohn, syndrome de grêle court...)
- Suivi nutritionnel des patients sous nutrition artificielle (entérale ou parentérale)
- Suivi nutritionnel des patients dialysés

Les conclusions de cette étude, publiées en mai 2018, sont les suivantes :

- « Le dosage sanguin de la vitamine C est associé à des difficultés pré-et post-analytiques substantielles dont le principal risque peut être de conduire à un surdiagnostic de déficits en vitamine C. Par conséquent, il semble souhaitable que l'utilisation de ce test se limite à la confirmation diagnostique de scorbut chez les

patients présentant des symptômes cliniquement évocateurs d'une carence prolongée en vitamine C (hémorragies diffuses, atteintes gingivales, arthralgies, troubles de la cicatrisation) »

- « En l'absence de symptômes cliniquement évocateurs d'une carence prolongée en vitamine C, le dosage de vitamine C n'apparaît indiqué dans aucun des contextes suivants : bilans nutritionnels pré-et postopératoire de chirurgie bariatrique, bilan de dénutrition, bilan nutritionnel du patient atteint de maladie malabsorptive, bilan nutritionnel du patient sous nutrition artificielle, bilan nutritionnel du patient dialysé »
- « La HAS relève qu'une inscription à la NABM n'apparaît pas nécessaire pour prendre en charge les patients concernés par une suspicion de diagnostic de scorbut lorsqu'ils sont hospitalisés, ce qui est généralement le cas »

II.5. Limites de normalité et carence

Dans la littérature, l'ascorbémie est exprimée en $\mu\text{mol/l}$ (unité internationale) ou en mg/L (unité majoritairement utilisée dans les publications). Les facteurs de conversion sont les suivants : $1 \text{ mg/L} = 5,67 \mu\text{mol/L}$ et $1 \mu\text{mol/L} = 0,176 \text{ mg/L}$. La concentration plasmatique normale de vitamine C se situe, de façon relativement consensuelle en fonction des données de la littérature, entre 5 et 15 mg/L (soit 28,4 – 85,2 $\mu\text{mol/L}$). Une carence en vitamine C, ou « scorbut biologique », est définie par un taux plasmatique d'acide ascorbique $< 11 \mu\text{mol/l}$. L'état de pré-carence, ou déficit modéré en vitamine C, est défini par une concentration plasmatique entre 11 et 23 $\mu\text{mol/L}$, mais les valeurs varient fortement en fonction des publications et des laboratoires. La définition d'un seuil limite supérieur est variable en fonction des données actuelles voire absente, certaines écoles considérant qu'il n'existe pas d'hypervitaminose (86,87). La concentration de vitamine C leucocytaire moyenne est de 360 $\mu\text{g}/10^8$ cellules. De ce fait, il n'existe pas, actuellement, de standardisation des valeurs « normales » et « pathologiques » de concentrations sanguines en vitamine C en fonction des laboratoires.

Pour le laboratoire du CHU de Limoges, les normes pour l'ascorbémie sont fixées à :

- 26,1- 84,6 $\mu\text{mol/L}$ (soit 4,6-14,9 mg/L) : valeurs normales
- 10 – 26,1 $\mu\text{mol/L}$: hypovitaminose C, déficit marginal en vitamine C
- $< 10 \mu\text{mol/L}$: seuil scorbutique ou « scorbut biologique »
- $> 84,6 \mu\text{mol/L}$: hypervitaminose C

L'évolution des méthodes biologiques d'évaluation du statut en micronutriments a permis également de définir des états subcarentiels et des états carentiels infracliniques, contribuant à la définition de groupes à risque dans lesquels se pose le problème d'un dépistage ou d'une supplémentation systématique (88).

III. Sources de vitamine C

En raison de l'absence de stockage de la vitamine C dans l'organisme, un apport alimentaire quotidien est nécessaire. Il existe une grande variabilité du contenu en vitamine C des aliments. La vitamine C est largement présente dans les aliments d'origine végétale et animale, mais les meilleures sources en sont les fruits et légumes frais et les abats (89). La germination augmentant la teneur en vitamine C, les graines germées de céréales et de légumineuses en contiennent également de grandes quantités (90). Le lait maternel couvre les besoins en vitamine C du nourrisson.

En France, la base de données de référence sur la composition nutritionnelle des aliments est gérée par l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). La table de composition CIQUAL est mise à disposition gratuitement sur internet *via* le site <http://www.ciqual.anses.fr>. Elle fournit les teneurs en lipides, acides gras, glucides, sucres, protéines, sel, vitamines et minéraux de plus de 2800 aliments, représentatifs de ceux consommés en France. En complément d'information, la table CIQUAL met à disposition des utilisateurs un code de confiance. Ce code, sous la forme d'une lettre, est un indicateur de la fiabilité de la teneur moyenne. Le code confiance est symbolisé par une échelle de fiabilité allant de A (le plus fiable) à D (moins fiable). La fiabilité est principalement estimée selon la représentativité des données par rapport au marché français, leur année et la qualité de la méthode analytique.

D'autres tables de composition sont souvent utilisées comme le SU.VI.MAX.2, la table du CIQUAL 3 (1996), la table de Souci 4 et la table de McCance. Il faut être prudent dans l'interprétation car les tables de composition n'intègrent pas les variations dues à de multiples facteurs : variété, effet du stockage, modes de préparation ... et l'on sait que la vitamine C est instable en milieu alcalin et lorsqu'elle est exposée à l'oxygène, à la lumière et à la chaleur, les pertes peuvent être importantes lors du stockage et de la cuisson (91).

Concernant la vitamine C, les aliments sont répertoriés par ordre croissant en fonction de leur teneur en vitamine C (mg/100g). Les principales sources de vitamine C, à partir de la table CIQUAL sont représentées dans le tableau 1.

Nom	Teneur moyenne	Min	Max	Code confiance
Guacamole, préemballé	359	0,5		A
Goyave, pulpe, crue	228	173	283	C
Poivron jaune, cru	184			C
Cassis, cru	181	113	255	B
Persil, frais	177	89	358	C
Thym, frais	160			C
Poivron rouge, cru	159	1	210	C
Piment, cru	155	44,8	245	C
Raifort, cru	152	102	260	B
Chou frisé, cru	145	104	262	C
Persil, séché	137	125	149	B
Citron, zeste, cru	129			C
Poivron, vert, jaune ou rouge, cru	121			A
Poivron rouge, appertisé, égoutté	109	46,5	171	C
Brocoli, cru	106	85,2	121	C
Chou de Bruxelles, cru	103	85	158	B
Herbes aromatiques fraîches (aliment moyen)	102			D
Tomate, séchée, à l'huile	102			C
Ascophylle noueux ou goémon noir (<i>Ascophyllum nodosum</i>), séché ou déshydraté	94,8	0,21	239	A
Kiwi, pulpe et graines, cru	92,7	77,4	118	B
Sauce pesto, préemballée	92,6			A
Poivron vert, cru	92,2	64,8	134	C
Brocoli, purée	90			C
Céréales pour petit déjeuner "équilibre" nature ou au miel, enrichies en vitamines et minéraux	88,9	50	134	A
Dulse (<i>Palmaria palmata</i>), séchée ou déshydratée	83,6	15,9	187	A

Poivron rouge, cuit	81			D
Safran	80,8			C
Chou de Bruxelles, surgelé, cru	77,5	74,1	80,9	C
Fruits rouges, crus (framboises, fraises, groseilles, cassis)	77,5	67,9	87	C
Céréales pour petit déjeuner "équilibre" aux fruits, enrichies en vitamines et minéraux	77,4	18	127	A
Poivre de Cayenne ou piment de Cayenne	76,4			C
Céréales pour petit déjeuner "équilibre" aux fruits secs (à coque), enrichis en vitamines et minéraux	75,8	59,9	106	A
Oignon, séché	75			C
Poivron vert, cuit	74,4			C
Céréales pour petit déjeuner "équilibre" aux fruits (non enrichies en vitamines et minéraux)	74			A
Litchi, pulpe, cru	71,5			C
Chou romanesco ou brocoli à pomme, cru	70,6	53	118	C
Aneth, frais	70	8	140	B

Tableau 1 : Table de composition nutritionnelle Ciqual des aliments à teneur la plus élevée en vitamine C (Source : CIQUAL)

Les recommandations « 5 fruits et légumes par jour » du Programme National Nutrition Santé (PNNS), de l'Institut National du Cancer (INCa), ainsi que du Ministère de l'Agriculture des Etats-Unis apporterait une quantité de vitamine C estimée entre 200 et 300 mg (26).

Les fruits et les légumes participent pour : 38,5% aux apports en fibres, 37,8% à ceux en vitamine A par leur richesse en caroténoïdes provitaminiques A, 41,6% en vitamine B9, 73% en vitamine C, 28,8% en potassium et 22,15% en magnésium. Peu énergétiques, ils représentent le groupe d'aliments avec la plus forte densité nutritionnelle. Au sein du groupe fruits et légumes, les fruits frais, les crudités et les jus sont les principaux contributeurs de vitamine C. Inciter à consommer plus de produits frais et des jus d'agrumes, reconnus pour leur richesse en vitamine C, est un moyen pour couvrir les besoins en vitamine C chez les très faibles consommateurs de fruits et légumes.

Néanmoins, les apports alimentaires de vitamine C sont difficilement évaluables du fait des pertes occasionnées par la conservation, la préparation et la cuisson des aliments. De fait, les données de la troisième enquête américaine sur la santé et la nutrition (NHANES III 1988-1994) montrent que la consommation médiane de vitamine C dans l'alimentation n'est que de 84 mg/jour chez l'homme adulte et de 73 mg/jour chez la femme adulte (92). Selon l'étude Val de Marne publiée en 1994 (93), réalisée sur 1108 sujets non hospitalisés, 20% des hommes ont des apports en vitamine C inférieurs à 2/3 des ANC. Le risque de carence chez l'adulte (définie comme un taux d'AA sérique < 2 mg/L, soit 11 µmol/L) concerne 3-5% des femmes et 8-12% des hommes, atteignant 15% des femmes et 20% des hommes après 65 ans.

On peut considérer que les données INCA 2 reflètent au plus juste la consommation moyenne de fruits et légumes, laquelle peut être évaluée à environ 350 g par jour (94). Mais il existe une grande disparité de consommation au sein de la population française. Tout d'abord, on peut constater, d'une part une consommation assez élevée de fruits et légumes et produits dérivés chez les consommateurs plus âgés, et d'autre part un pourcentage important de très faibles consommateurs (environ 25% de la population dont la consommation est inférieure à

250g). Une telle disparité a déjà été rapportée pour différents pays d'Europe, même pour des pays présentant une consommation moyenne élevée comme la Grèce et l'Espagne. Par ailleurs, les femmes sont plus consommatrices de fruits et légumes. La consommation quotidienne de cinq portions d'une variété de fruits et de légumes fournira d'importantes quantités de vitamine C (environ 200 à 250 mg de vitamine C). Le risque de déficience est plus important dans la population des plus de 65 ans, estimé à 15% chez les femmes et 25% chez les hommes.

L'apport alimentaire indispensable de certaines vitamines ne doit pas faire oublier le rôle important des traitements technologiques et des traitements culinaires dans l'altération de la teneur des aliments en vitamines. En effet, une de leurs caractéristiques essentielles est leur fragilité. Lorsque les aliments sont transformés par les technologies industrielles visant à les stabiliser, à modifier leur texture ou à augmenter leur palatabilité, ils perdent une grande partie de leurs qualités nutritionnelles. La vitamine C est très instable à température élevée. Des pertes considérables sont notées pendant le stockage des fruits et légumes. Le sulfite, un additif fréquemment utilisé dans les boissons, protège la vitamine C contre toute oxydation.

IV. Apports nutritionnels conseillés (ANC)

En premier lieu, l'objectif des apports nutritionnels conseillés (ANC) était de prévenir le scorbut puis la découverte des bénéfices de la vitamine C sur les pathologies dégénératives, entre autres, a contribué à réévaluer les objectifs. L'établissement des premiers ANC date de 1945. Ces recommandations sont définies régulièrement dans les principaux pays occidentaux par des comités d'experts, selon des critères fondés à la fois sur des données scientifiques et sur des éléments liés à la politique nutritionnelle et agroalimentaire propre à chacun des pays. En France, les dernières recommandations datent de 2001.

IV.1. Définition

Pour chaque micronutriment, le besoin nutritionnel moyen (BNM) est estimé expérimentalement sur des échantillons limités de sujets, il correspond à la moyenne des besoins individuels. L'ANC est calculé à partir des BNM pour couvrir les besoins de la plus grande partie de la population, soit 97,5% des individus en tenant compte de la variabilité inter-individuelle (de l'âge et du sexe). Il s'agit donc de valeur statistique correspondant à la somme de la valeur des besoins et de deux écart-types (ET). A l'échelle de l'individu, si l'apport en un nutriment donné est situé entre 80 et 100% de l'ANC, il peut être considéré comme satisfaisant (Figure 12).

Les valeurs de référence, définies sur les mêmes critères d'un pays à l'autre ou d'une époque à l'autre, peuvent présenter des niveaux différents. Ainsi, les ANC français ont été modifiés entre 1992 et 2001 parfois à la hausse (fibres, vitamine C) ou à la baisse (protéines, certains minéraux, plusieurs vitamines du groupe B). En effet, par l'émergence de nouvelles voies en matière de prévention par la nutrition, les ANC de 2001 ont inclus la relation entre la nutrition et le développement de certaines pathologies, de type morbidité cardio-vasculaire ou cancer, chaque fois que les données scientifiques l'autorisaient. Ces valeurs nécessitent d'être réévaluées, réajustées ou confirmées à intervalles réguliers à la lumière des nouvelles données scientifiques. Les ANC ont donc une valeur relative et ne valent que sur une période donnée (95,96).

Les ANC doivent être distingués des apports journaliers recommandés (AJR), qui sont des valeurs utilisées pour l'étiquetage des produits. Les AJR sont des valeurs uniques pour chaque nutriment, et ne prennent pas en compte les différences liées à l'âge ou au sexe, ils sont harmonisés au niveau européen et ont une valeur réglementaire (arrêté du 3 décembre 1993) (97). Ils sont en général plus faibles que les ANC et donc plus faciles à atteindre : comme pour le seuil de 2/3 des ANC, un sujet dont les apports se situent au niveau des AJR a peu de risques de se trouver en insuffisance d'apport. Ils sont équivalents au PRI (*Population reference intake*) adopté au niveau européen et aux anciens RDA (*Recommended dietary allowances*) utilisés par les nutritionnistes américains. Contrairement aux Européens, les Américains font actuellement des RDA une norme individuelle.

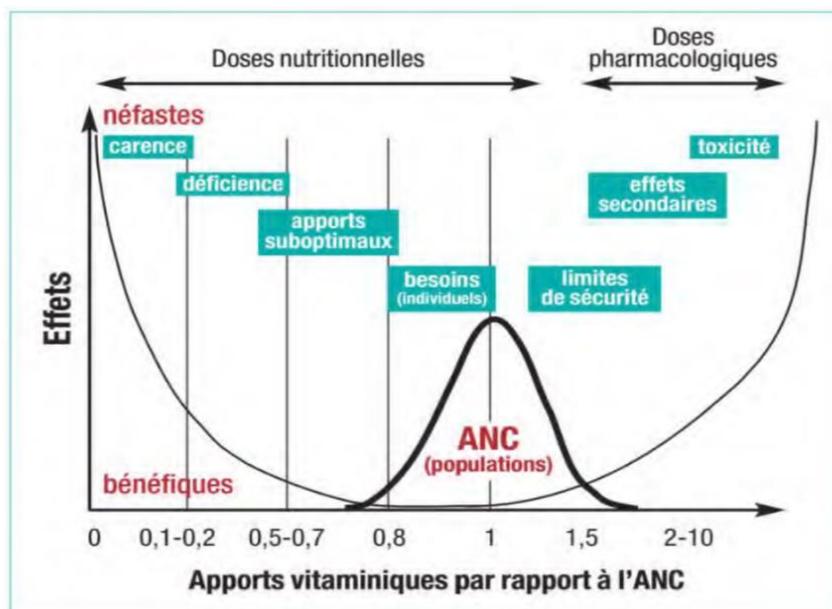


Figure 12 : Courbe « effet-dose » théorique (82)

Aux Etats-Unis, les RDA en vitamine C, préconisés par l'US Institute of Medicine (IOM) sont de 90 mg/jour chez l'homme adulte et de 75 mg/jour chez la femme adulte. Chez l'adulte, des apports supérieurs à la RDA sont recommandés pendant la grossesse, l'allaitement, et chez le fumeur (15, 50 et 35 mg/jour supplémentaires, respectivement) (70,98)

Au niveau européen, les ANC sont déterminés par l'European Food Safety Authority (EFSA) et diffèrent sensiblement, 110 mg/jour pour les hommes et 95 mg/jour pour les femmes (87,98). De plus, une majoration de 60 mg/jour est proposée chez les femmes allaitantes en comparaison des femmes non allaitantes. Aucune variation des ANC n'est proposée pour les sujets âgés comparativement aux sujets plus jeunes (87).

IV.2. ANC en France

En France, ces valeurs de référence se nomment Apports Nutritionnels Conseillés (ANC). Ils sont définis par l'ANSES pour chaque nutriment. Ils varient en fonction de l'âge, du sexe et de l'état physiologique (croissance, grossesse, allaitement).

Les ANC en France, proposés en 2001, sont estimés à 110 mg/jour pour les hommes et les femmes adultes, 120 mg/jour chez la femme enceinte et les personnes âgées de plus de 75 ans. Les données de la littérature rapportent qu'un apport entre 35 et 100 mg/jour chez l'enfant et l'adolescent et de 120 mg chez le fumeur est conseillé (99).

Les besoins journaliers pour les adultes des 2 sexes ont été estimés selon une méthode similaire à celle des experts américains. Ces valeurs sont définies pour prévenir les états de déficience vitaminique et, dans le cas de la vitamine C, vitamine B9 et vitamine B12, pour prévenir le développement de pathologies au long cours.

Il a été considéré que la concentration plasmatique optimale de vitamine C était de 60 $\mu\text{mol/L}$ (soit 10 mg/L environ), concentration assurant le maximum de protection quant au risque de développement des maladies dégénératives. Cette concentration plasmatique optimale correspond à :

- La concentration n'entraînant pas d'excrétion urinaire
- Une concentration atteinte par l'apport de 100 mg/ jour de vitamine C par voie orale et entraînant une absorption intestinale totale
- Une dose assurant une concentration leucocytaire maximale

A concentration optimale, son pouvoir réducteur protège nos tissus de l'ensemble des espèces radicalaires produites en milieu aqueux dans des conditions normales.

Des expériences humaines menées au Royaume-Uni (100), au Canada (101) et aux États-Unis (102,103) ont conclu qu'un minimum de 10 mg de vitamine C/jour suffisait à prévenir le scorbut. Les besoins journaliers en micronutriments représentent la dose minimale quotidienne requise pour prévenir l'installation d'une carence.

La notion d'apports recommandés prend en compte la variabilité des besoins au sein d'une population. Ces apports sont définis pour couvrir les besoins de la quasi-totalité de la population et sont donc supérieurs aux besoins réels d'une large partie de la population. Ces recommandations sont basées sur une dose visant à prévenir l'apparition du scorbut avec une marge de sécurité en fonction des variabilités inter-individuelles. Le Conseil de l'alimentation et de la nutrition de l'Institute of Medicine (National Academy of Sciences, États-Unis) a révisé la RDA pour la vitamine C en 2000, en utilisant des directives différentes des réserves corporelles en vitamine C ou des critères de déficience clinique utilisés précédemment. Pour la vitamine C, ces directives intègrent la capacité de la vitamine C à conférer une protection antioxydante. Aucun bénéfice clinique associé à une consommation de vitamine C supérieure à l'apport nutritionnel recommandé n'a été démontré.

Si les AJR sont classiquement estimés à 60 mg/j, certains auteurs préconisent 120 à 140 mg/j, en particulier chez les fumeurs et les diabétiques. Par ailleurs, des doses de 100 à 200 mg/j ont été considérées comme suffisantes à titre thérapeutique.

IV.3. Habitudes de consommation alimentaire

On constate depuis les années 50, des modifications qualitatives et quantitatives du comportement alimentaire des Français. L'évolution des habitudes de consommation alimentaire comporte des points positifs et des points négatifs. Globalement, d'après le rapport du HCSP (104) paru en 2000, on constate :

- Réduction globale de l'apport énergétique (en rapport avec la diminution des dépenses énergétiques)
- Diversification importante de l'alimentation (avec une participation des différents groupes d'aliments dans la ration journalière)
- Modification de la répartition des différents macronutriments dans la couverture des besoins énergétiques : diminution de la part des glucides particulièrement complexes et augmentation de la part des sucres simples (saccharose), augmentation de la part des protéines d'origine animale et diminution de la part des protéines d'origine végétale, augmentation de la part des lipides, notamment invisibles et saturés
- Réduction des apports en de nombreux micronutriments en rapport avec, d'une part la réduction globale des apports énergétiques et, d'autre part, avec la modification structurelle de la ration caractérisée aujourd'hui par une part de plus en plus importante

d'aliments fournissant des calories « vides », c'est-à-dire des aliments (sodas, confiseries...) contenant des sucres simples, mais sans apport en micronutriments. Ce phénomène a contribué à réduire la « densité » en micronutriments de l'alimentation (concentration en vitamines et minéraux par unité d'énergie)

- Diminution de l'apport des fibres alimentaires

Le rapport du HCSP (104), montre une augmentation de la consommation de fruits et légumes, de viandes, de produits laitiers, de matières grasses et de sucre et une diminution de la consommation de pain, pommes de terre et légumes secs. Cette diminution de l'apport énergétique global et de la part des glucides, et l'augmentation de la consommation de protéines animales ont probablement contribué à la diminution de l'apport en micronutriments.

L'étude Val-de-Marne, conduite par enquête alimentaire en 1988, a montré une nette variabilité inter-individuelle de l'apport en micronutriments (105). Cet apport augmente avec l'âge jusqu'à l'adolescence puis reste stable par la suite. Il était plus élevé chez les hommes que chez les femmes, excepté pour la vitamine C dont les apports sont équivalents entre les deux sexes. L'apport en vitamine C était inférieur aux 2/3 des apports recommandés pour 20% des adultes (hommes et femmes confondus).

Malgré l'augmentation observée de la consommation moyenne de fruits et légumes, un certain nombre de facteurs joueraient un rôle essentiel dans le maintien d'une situation carencielle. Le premier d'entre eux porte sur la teneur en vitamine C des aliments sources, fortement dépendante de la durée et des conditions de stockage ainsi que du mode de préparation de ces aliments. L'apparition d'une carence-maladie n'est pas conditionnée uniquement par le niveau de la réserve en micronutriments, mais également par le délai d'exposition à la carence.

V. Vitamine C et pathologies

Les fruits et légumes sont la source alimentaire principale de vitamine C. Les biomarqueurs de consommation de fruits et légumes sont la vitamine C (acide ascorbique) et les caroténoïdes (α -carotène, β -carotène, lycopène, β -cryptoxanthin). De nombreuses études prospectives ont évalué le lien entre une alimentation riche en anti-oxydants, comme la vitamine C, la vitamine E et les caroténoïdes, et la survenue d'événements cardio-vasculaires (IDM, AVC), pathologies cancéreuses et mortalité toute cause.

L'état de déplétion prolongée, asymptomatique, en vitamine C est associé à de nombreuses pathologies en lien, le plus souvent, avec la diminution de l'effet anti-oxydant de la vitamine C (70). L'état de déplétion, ou déficience, se définit par des valeurs d'ascorbémie comprises entre 2 et 5 mg/L (soit 11,35 et 28,39 μ mol/L).

L'étude SU.VI.MAX est un essai randomisé en double aveugle, ayant testé, chez 12 741 sujets adultes présumés sains, l'impact, sur une moyenne de 7,5 ans d'un apport quotidien d'antioxydants à des doses nutritionnelles, accessibles par l'alimentation sur l'incidence des cardiopathies ischémiques, des cancers et sur la mortalité (106).

V.1. Vitamine C et pathologies cardio-vasculaires

L'alimentation est un facteur de mode de vie majeur qui peut majoritairement influencer sur l'incidence et la progression du diabète de type 2 et ses complications cardiovasculaires.

Les altérations de la couche interne des vaisseaux sanguins, l'endothélium, jouent un rôle précoce et critique dans le développement de ces complications.

Les études évaluant un lien entre le statut vitaminique et le développement de pathologies cardio-vasculaires ne sont pas concordantes, certaines mettent en évidence une association inverse alors que d'autres ne montrent pas de différence significative (107).

Une méta-analyse publiée en 2018, établit que la consommation d'aliments riches en anti-oxydants tels que la vitamine C, la vitamine E et les caroténoïdes entraîne une diminution significative du risque relatif (RR) de 12%, 8%, 11%, 7%, et 11% de pathologies coronariennes, d'AVC, de maladies cardio-vasculaires, de cancer et de mortalité toutes causes, respectivement (108). Concernant l'analyse de la concentration sanguine de vitamine C, des associations inverses ont été observées pour tous les résultats, avec une réduction de 24-30% du RR (108). Il existait des preuves d'association non linéaire entre l'ascorbémie et la survenue de cancer, avec des associations inverses plus fortes à des concentrations plus faibles en vitamine C, mais pas pour les maladies coronariennes, les accidents vasculaires cérébraux, les maladies cardiovasculaires, ou la mortalité (108).

La pression artérielle est inversement proportionnelle aux apports en vitamine C (109). Une méta-analyse a également suggéré l'existence d'une relation inverse entre les apports alimentaires en vitamine C, les taux circulants de vitamine C, et le risque d'accident cardiovasculaire (110).

De nombreuses études d'observation et d'essais d'intervention limités ont montré les avantages d'une consommation accrue de fruits et de légumes sur la réduction du risque cardiovasculaire et de la mortalité toutes causes confondues (111–114).

V.2. Vitamine C et diabète

L'obésité et le diabète s'accompagnent généralement d'un état chronique de stress oxydatif, de déséquilibre de la balance rédox, impliqué dans le développement et la progression de complications telles que les micro- et macroangiopathies.

Différentes études se sont intéressées à ce sujet. On retrouve, en fonction des études, un taux abaissé ou élevé chez les patients diabétiques de type 1 ou 2 (115). Mais après ajustement de plusieurs variables, tels que la consommation de vitamine C, la pratique d'une activité physique et le tabagisme actif, la concentration n'était pas significativement différente entre les patients récemment diagnostiqués diabétiques et les patients non diabétiques.

Un essai randomisé en double aveugle chez des patients diabétiques de type 2 présentant une microalbuminurie (ou une macroalbuminurie) persistante a montré qu'un traitement par de la vitamine C et de la vitamine E à doses pharmacologiques (1250 mg et 680 UI/ jour, respectivement) pendant quatre semaines conduisait à une réduction de la microalbuminurie (116).

V.3. Vitamine C et cancer

La mortalité par cancer est la principale cause de décès dans les pays industrialisés. De nombreux facteurs génétiques, hormonaux, environnementaux, peuvent concourir au développement du cancer et agir à différentes phases de la cancérogénèse. Les radicaux libres, les espèces radicalaires dérivées de l'oxygène et les processus oxydatifs sont impliqués dans l'initiation de la cancérogénèse et la promotion des tumeurs.

Le rôle de la vitamine C dans la lutte contre le cancer fait depuis longtemps l'objet d'un débat depuis que son potentiel anticancéreux a été revendiqué il y a près de 50 ans. McCormick avait postulé que l'ascorbate pouvait prévenir le cancer en induisant la synthèse de collagène. Plus récemment, en 1972, Ewan Cameron émit l'hypothèse que l'ascorbate pourrait avoir une action anti-cancéreuse par inhibition de la hyaluronidase, empêchant ainsi sa progression. C'est en 1978 que Cameron et Pauling démontrent une augmentation significative de la survie des patients atteints d'un cancer en phase terminale avec un apport quotidien de 10 g de vitamine C *per os* (117). Cependant, cet effet bénéfique n'est pas retrouvé sur les autres études réalisées versus placebo (118,119), ce qui limite les recommandations de son utilisation dans la prise en charge thérapeutique du cancer actuellement. L'ensemble des études expérimentales soutient fortement son efficacité anticancéreuse *in vitro* et *in vivo*, en réduisant l'incidence et la progression de plusieurs types de cancer, bien que les mécanismes d'action ne soient pas complètement clairs (120).

V.3.1. Prévention des cancers

Un grand nombre d'études épidémiologiques a mis en évidence qu'un apport important en fruits et légumes est associé à une diminution significative du risque de développer un cancer. Cependant, dans l'état actuel des connaissances, il est encore difficile d'attribuer l'effet protecteur de ces aliments à un seul constituant ou à certains particuliers. Une analyse réalisée par Doll et Peto, au début des années 1980, suggérait que l'alimentation contribuait pour 30 à 40 % des cancers chez l'homme et pour 60 % des cancers chez la femme (121). Ces données ne peuvent bien entendu pas démêler complètement les rôles de la vitamine C et ceux des autres nutriments apportés par les aliments riches en vitamine C, notamment les caroténoïdes, les folates et la vitamine E (122). Certaines vitamines agissent sur la prévention des cancers

en intervenant sur une ou plusieurs étapes de la carcinogénèse, en tant qu'antioxydant, en prévenant l'excès de radicaux libres carcinogènes ou en agissant sur la régulation du cycle cellulaire et la différenciation.

De nombreuses études épidémiologiques ont cherché à évaluer le lien entre l'apport en vitamine C et/ou le statut vitaminique C et la survenue de certains cancers. Elles suggèrent que la vitamine C joue un rôle important dans la réduction du risque de plusieurs types de cancers (123). En effet, en tant qu'antioxydant d'une part, l'acide-L-ascorbique peut bloquer certains mécanismes impliqués dans l'initiation de la cancérogénèse et d'autre part, il est un piègeur de nitrites, inhibant ainsi la formation de nitrosamines carcinogènes à partir de précurseurs présents dans le bol alimentaire. Plusieurs études cas-témoins ou prospectives ont montré que l'ascorbémie était plus élevée chez les sujets témoins que chez les sujets atteints de cancer.

Cependant, il reste à établir si la diminution de l'ascorbémie est le facteur causal du développement tumoral ou la conséquence de l'état pathologique. Il a été suggéré qu'une ascorbémie > 50 µmol/l correspondait à un effet protecteur optimal de la vitamine C vis-à-vis des cancers (124). En 1997, la *World Cancer Research Fund* et l'*American Institute for Cancer Research* ont rédigé une mise au point mettant en évidence l'effet protecteur probable de la vitamine C vis-à-vis du cancer de l'estomac, possible vis-à-vis du cancer de la prostate, de la bouche, du pharynx, de l'œsophage, du poumon, du pancréas, du col de l'utérus et non établi pour le cancer du côlon, du rectum, du larynx, du sein et de la vessie (125).

V.3.1.1. Pancréas

Une étude menée à Seattle, par Farrow et al., n'a montré aucune association significative entre l'apport en vitamine C (ajusté sur la dépense énergétique) et la survenue de cancer du pancréas (126). Les conclusions de cette étude, en ce qui concerne la vitamine C, ne confirment pas celles d'études précédentes, qui ont largement fait état d'un effet protecteur des aliments riches en cet élément nutritif (127,128).

V.3.1.2. Estomac

La vitamine C prévient la formation des nitrosamines et des nitrosamides carcinogènes à partir des nitrates (129). Il a été mis en évidence que l'apport oral de vitamine C avait pour effet de diminuer les lésions de l'ADN des cellules de la muqueuse gastrique chez 28 des 43 patients atteints de gastrite atrophique (130).

Zheng et Carman ont apporté la preuve qu'un apport en vitamines plus important pourrait être utile dans la prévention des cancers des organes digestifs supérieurs (131,132). Une étude intéressante menée en Chine a également révélé qu'une plus grande quantité de vitamines circulantes était associée à une diminution du risque de l'incidence de cancer gastrique (133). De même, les résultats d'une méta-analyse réalisée en 2014, comprenant 47 études, ont montré que de faibles doses de vitamines, en particulier les vitamines A,C et E, étaient associées à une réduction du risque de cancer gastrique (134). L'effet protecteur de l'ascorbate était plus marqué chez les consommateurs de produits carnés, impliqués dans la production de composés N-nitroso (135). L'ascorbate réagit en milieu acide avec les nitrites et bloque la formation des composés N-nitroso, qui sont mutagènes et cancérogènes.

V.3.1.3. Poumons

Il a été établi que les caroténoïdes jouent un rôle important dans la réduction du risque de cancer du poumon, mais des études récentes suggèrent que la vitamine C est également

un facteur de protection (136–138). Les études ayant évalué le rôle de la vitamine C ont montré un risque réduit de cancer du poumon avec un apport élevé, y compris après ajustement en fonction de la consommation de tabac (138).

Une étude prospective menée auprès de 4538 hommes finlandais, initialement non atteints de cancer du poumon, a cherché à évaluer l'association entre l'apport en vitamine et le risque de développer un cancer du poumon (139). Parmi eux, 117 ont développé un cancer du poumon au cours des 20 années de suivi. Parmi les non-fumeurs se situant dans le tiers inférieur de l'apport en vitamine C, l'OR pour le cancer du poumon était de 3,11 ($p < 0,01$). Chez les fumeurs, il n'y avait pas d'association pour l'un ou l'autre des nutriments, ce qui concorde avec le fait que le tabagisme réduit les concentrations plasmatiques de nutriments antioxydants.

V.3.1.4. ORL : cavité buccale, pharynx, œsophage

La preuve d'un rôle protecteur de la vitamine C sur ces sites est forte. Plusieurs études ont estimé l'apport réel en vitamine C, et mis en évidence un effet protecteur statistiquement significatif d'un apport accru (140–142).

En 1990, Gridley et al, ont interrogé 190 personnes atteintes d'un cancer de la bouche ou du pharynx (constituant 77% des sujets éligibles) et 201 témoins de la population. Les résultats ont été ajustés pour tenir compte du tabagisme, de l'alcool et de l'apport énergétique, et un OR de 0,3 a été observé chez les hommes du quartile supérieur de vitamine C ($p < 0,004$) chez les femmes, l'OR était de 0,6 (non significatif).

V.3.2. Effet dans le traitement des cancers

La vitamine C administrée par voie intraveineuse permet d'atteindre des concentrations pharmacologiques non observables par la voie orale. Administrée par voie intraveineuse à des doses allant jusqu'à 100 g, elle est utilisée depuis plusieurs décennies pour le traitement des infections, des cancers et autres indications (143), sans que l'efficacité thérapeutique n'ait été démontrée par des études randomisées en double aveugle. Des études chez l'animal montrent que seules ces concentrations pharmacologiques d'ascorbate (comprises entre 1000 et 5000 $\mu\text{mol/l}$) produisent un radical d'ascorbate et du peroxyde d'hydrogène dans le liquide extracellulaire (73). Le peroxyde d'hydrogène, ou les espèces oxydantes résultant du peroxyde, endommagent les cellules cancéreuses mais pas les cellules normales. Les concentrations pharmacologiques d'ascorbate ont une activité antitumorale in vitro et chez l'animal (71,144–146). Lors d'études cliniques de phase I, portant sur de faibles échantillons, l'ascorbate administré par voie intraveineuse était sans danger (147). La survie était doublée chez les patients atteints d'un cancer du pancréas métastatique, mais seuls des contrôles rétrospectifs étaient utilisés. Les études de phase II et de phase III n'ont pas encore été menées pour évaluer les avantages de la vitamine C administrée par voie intraveineuse chez les patients atteints de cancer (148).

Les traitements interviennent par les mêmes mécanismes que les agents carcinogènes, c'est-à-dire par lésions de l'ADN ou anomalies de la méthylation, mais de façon amplifiée afin de limiter la prolifération tumorale et d'entraîner l'apoptose ou la sénescence. Il est donc légitime de se poser la question de l'effet des vitamines sur ces traitements anti-cancéreux. Est-il préférable de diminuer la toxicité du traitement en renforçant les défenses naturelles antioxydantes du patient, ou au contraire, doit-on les diminuer afin de faciliter l'apoptose des cellules tumorales ?

Une étude a montré que la vitamine C, utilisée seule ou associée au β -carotène et à la vitamine E, potentialisait l'effet antiprolifératif du cisplatine, du tamoxifène, du dacarbazine ou de l'interféron α -2b, sur des cellules de mélanomes humains (149). Cependant, il est nécessaire d'attendre les résultats d'études randomisées de plus grande ampleur afin de statuer sur le sujet. En effet, il pourrait exister des liens potentiels entre les mécanismes de résistance aux traitements anti-cancéreux et les défenses antioxydantes. La supplémentation vitaminique n'est alors pas recommandée chez les patients ayant un apport nutritionnel suffisant.

Il est donc actuellement nécessaire de disposer de plus de données validées pour déterminer le rôle de la vitamine C dans le traitement du cancer, en particulier concernant les différentes voies d'administration et les doses recommandées (150).

V.4. Vitamine C et pathologies ostéoarticulaires

Des données épidémiologiques récentes ont également montré une association entre un statut sous-optimal en vitamine C et des douleurs rachidiennes (151,152). La douleur serait liée à des saignements dans les tissus musculosquelettiques (œdème avec myalgies en présence de saignements dans les muscles et tissus mous, arthralgies lors d'hémarthroses au niveau de la hanche, des genoux ou des chevilles, et douleurs osseuses en cas de saignements au sein du périoste) (153).

Un certain nombre d'études cliniques récentes a montré que l'administration de vitamine C à des patients atteints de syndrome douloureux régional complexe diminuerait leurs symptômes (151). Les résultats de ces études ont été regroupés dans diverses combinaisons dans un certain nombre de méta-analyses récentes et toutes, sauf une, ont conclu que l'administration quotidienne de vitamine C pouvait réduire l'incidence de SDRC après une chirurgie de fracture distale. Selon Aïm et al., la prise quotidienne de vitamine C à la dose de 500 mg pendant 50 jours tend à diminuer de moitié le taux de syndrome douloureux régional complexe à un an d'une fracture de poignet (154).

Cependant, ces effets restent controversés. Selon la revue « Prescrire », globalement, lorsque tous les patients inclus dans les essais sont pris en compte dans l'analyse, il n'apparaît pas de différence significative entre vitamine C et placebo.

Il a été démontré que la vitamine exerce un certain nombre d'effets régulateurs sur les cellules du système squelettique, notamment les protéines ostéogènes, chondrogéniques et ostéoblastogènes (155). Les mécanismes d'action de la vitamine C dans les cellules osseuses impliquent principalement une régulation à la hausse ou à la baisse de l'expression de gènes spécifiques via la régulation de facteurs de transcription et de marques épigénétiques.

Les résultats de radiographies simples comprennent une bande métaphysaire transversale claire avec une bande sclérotique dense adjacente, un éperon métaphysaire, et des signes non spécifiques d'ostéopénie diffuse et d'amincissement cortical (156). L'IRM peut révéler un signal anormal dans la moelle osseuse, une élévation périostée et un fluide sous-périosté hétérogène compatible avec une hémorragie (156). La névralgie zostérienne et post-zostérienne serait également diminuée par de fortes doses de vitamine C (151).

V.5. Vitamine C et pathologies oculaires

Bien que la vitamine A soit la principale vitamine associée à la vision, l'œil contient également d'autres vitamines qui sont nécessaires aux différents processus métaboliques. La rétine est un tissu particulièrement sensible au stress oxydatif, par son exposition à la lumière. L'étude AREDS a montré l'intérêt d'une supplémentation en micronutriments antioxydants (comprenant 500 mg/j de vitamine C, 400 UI/j de vitamine E et 15 mg/j de β -carotène) associée à une supplémentation en cuivre et en zinc (cofacteurs d'enzymes antioxydantes) chez les patients à risque de développer une DMLA (dégénérescence maculaire liée à l'âge). Elle diminuerait de 25% le risque de développer une DMLA chez les patients à risque (157,158).

Le cristallin contient des concentrations élevées d'acide ascorbique. L'acide ascorbique et d'autres substances antioxydantes retarderaient le processus d'altération du cristallin responsable de la cataracte (78). De nombreuses études ont évalué l'intérêt d'une supplémentation préventive en vitamine C à des doses de 120 à 500 mg/j pendant plusieurs années, variant de 5 à 10 ans, associée à la vitamine E et au β -carotène (159,160). Cependant, tous les résultats de ces études ne sont pas concordants.

V.6. Vitamine C et troubles cognitifs

Toutes les vitamines sont indispensables au fonctionnement normal du cerveau (161). L'AA joue un rôle dans l'élaboration et le fonctionnement du tissu nerveux. Il est nécessaire à la synthèse de certaines catécholamines telles que l'adrénaline et la noradrénaline. On a observé une baisse de l'expression de SVCT 1 chez le rat avec l'âge, dans les cellules hépatiques, et une diminution de la capacité des cellules à capter l'acide ascorbique ce qui peut suggérer la possibilité de besoins en vitamine C plus élevés au cours du vieillissement (157). Par rapport à l'adulte jeune, de plus grandes quantités de vitamine C sont nécessaires chez le sujet âgé pour atteindre une ascorbémie identique (162).

Chez les personnes âgées, il a été décrit une diminution de la prévalence de troubles cognitifs en cas de consommation de vitamine C, tels que mesurés par le Mini-Mental State Examination (MMSE) (163). Dans le même sens, un statut déficient en vitamine C a été associé à une prévalence des déficits cognitifs et à une mortalité due aux AVC plus importantes chez le sujet âgé (164). Dans une étude israélienne, publiée en 1996, le meilleur niveau intellectuel aux tests cognitifs et émotionnels, réalisés chez des personnes âgées d'âge moyen supérieur à 80 ans, était obtenu avec des quantités quotidiennes \geq 150 mg pour la vitamine C, 3 mg pour la vitamine B6 et 3 mg pour la riboflavine (B2) (165). En effet, son rôle avec celui des caroténoïdes permettrait de limiter la baisse des performances cognitives au cours du vieillissement (161,166).

Un effet protecteur de la vitamine C est biologiquement plausible. Les vitamines antioxydantes protègent contre l'oxydation des radicaux libres, et les radicaux libres pourraient être impliqués dans l'étiologie des deux principales maladies responsables des troubles cognitifs chez les personnes âgées : la maladie d'Alzheimer et la démence vasculaire (167). Des lésions oxydatives des membranes des cellules neuronales et de l'ADN mitochondrial pourraient conduire à la maladie d'Alzheimer (168), tandis que l'oxydation de lipoprotéines de faible densité pourrait augmenter le risque de démence vasculaire (169).

La déficience en vitamine C est fréquente dans la population âgée et quelques cas de scorbut ont été rapportés dans les services de long séjour (170). Elle est d'origine diverse selon le type de population, mais il s'agit, le plus souvent, d'une déficience d'origine nutritionnelle. Des recherches épidémiologiques supplémentaires sur la vitamine C et les troubles cognitifs

devraient inclure des études de grande cohorte avec de longues périodes de suivi et des évaluations neurologiques afin de déterminer les causes des troubles cognitifs.

V.7. Vitamine C et infection

L'état nutritionnel de l'hôte, en partie par altération du système immunitaire, influence la susceptibilité aux germes, la sévérité des infections, et l'agent pathogène lui-même (171,172). Les revues Cochrane ont effectué des méta-analyses d'études publiées dans lesquelles la vitamine C était utilisée pour la prophylaxie ou le traitement de la rhino-pharyngite aiguë (173–175). 29 essais contrôlés avec placebo (mais pas nécessairement randomisés) ont été analysés, dans lesquels la vitamine C par voie orale était utilisée à des doses quotidiennes de 200 mg ou plus. Dans la population générale, la supplémentation en vitamine C, prise à titre prophylactique, n'a aucun effet sur l'incidence de la rhino-pharyngite aiguë, mais a eu un effet modeste sur la réduction de la durée (de 8% chez l'adulte et de 13% chez l'enfant) et de la sévérité des symptômes.

En raison de son faible coût et de son innocuité, et de ses avantages constants, bien que modestes, la supplémentation en vitamine C peut être envisagée individuellement chez les patients atteints de rhino-pharyngite aiguë, en l'absence de contre-indication à la supplémentation en vitamine C (174).

Il est difficile de conclure, dans l'état actuel des connaissances, à un effet bénéfique de la vitamine C sur les infections respiratoires. En effet, la plupart des études n'ont pas été conduites dans des conditions contrôlées et ne prennent pas en compte les variables confondantes, tels que la consommation de fruits et légumes, la prise d'antibiotiques, le niveau d'activité physique, et le niveau d'apport basal en vitamine C. Néanmoins, il apparaît que la vitamine C peut être bénéfique dans la prévention des infections respiratoires aiguës chez les populations déficientes en vitamine C (175) et chez les sujets ayant une activité physique intense et répétée.

VI. Carence en vitamine C

VI.1. Diagnostic

Une carence est le résultat d'une inadéquation entre les besoins et les pertes. La carence en vitamine C chez l'adulte correspond au scorbut et à la maladie de Barlow chez l'enfant. Une carence vitaminique peut être révélée par :

- Un défaut d'apport alimentaire
- Un trouble de l'absorption intestinale
- Une carence d'utilisation
- Une carence vitaminique iatrogène

Les besoins journaliers en micronutriments représentent la dose minimale quotidienne pour prévenir le risque d'installation d'une carence. Les besoins sont variables d'un individu à l'autre et dépendent de facteurs génétiques, environnementaux et nutritionnels.

Le délai d'apparition entre l'installation d'un déficit apport/besoins et l'apparition d'une carence clinique varie en fonction des stocks tissulaires. On considère que les carences en vitamines hydrosolubles apparaissent plus précocement que les carences en vitamines liposolubles, car leurs stocks tissulaires sont plus faibles (176).

Des études utilisant de la vitamine C radiomarquée indiquent que les réserves corporelles chez l'homme en bonne santé sont d'environ 1500 mg. On pense que le scorbut survient lorsque le taux chute en dessous de 300 mg (103), avec des concentrations plasmatiques de vitamine C inférieures à 10 $\mu\text{mol/L}$. Cependant, ces expériences ont été réalisées à une période où les dosages colorimétriques détectaient non seulement la vitamine C mais également d'autres substances interférentes inconnues. La surestimation de la vitamine C était plus marquée lorsque les concentrations mesurées étaient faibles (103,177). Les dosages actuels de vitamine C sont beaucoup plus précis.

Sans aucun apport en vitamine C, le taux sanguin apparaît nul au bout du 41^{ème} jour. Les signes cutanés apparaissent au 132^{ème} jour et les anomalies dentaires au sixième mois.

La confirmation diagnostic se fait par le dosage biologique de la vitamine C dans le sang. Chez les patients atteints de scorbut, des taux **<11 $\mu\text{mol/L}$** sont fréquemment retrouvés. Il apparaît 1 à 3 mois après l'absence d'apport en vitamine C. Les différentes études soulignent que la carence en vitamine C est fréquente et probablement sous-estimée.

Les valeurs d'ascorbémie doivent être interprétées avec prudence, en fonction du syndrome inflammatoire. L'inflammation favorise le transfert de la vitamine C du sérum plasmatique vers les leucocytes (178). La carence est définie, selon les auteurs, par des valeurs d'ascorbémie inférieures à 2 ou 2,5 mg/L (soit 11,35 – 14,20 $\mu\text{mol/L}$). L'état de déplétion est défini pour des valeurs d'ascorbémie comprises entre 2 et 5 mg/L (soit 11,35 – 28,39 $\mu\text{mol/L}$) sans signes cliniques associés.

VI.1.1. Fréquence de la carence

La vitamine C fut le premier micronutriment dont la carence a été historiquement rendue responsable d'une maladie nutritionnelle, le scorbut. Si le scorbut était particulièrement fréquent entre le XV^{ème} et le XVIII^{ème} siècle, il est devenu rarissime dans les pays développés, bien qu'une recrudescence soit actuellement signalée. En 1757, Lindt, médecin naval écossais, publie un traité sur le scorbut et préconise la consommation de fruits et en particulier de citrons pour prévenir le scorbut (179). L'origine du scorbut est une carence profonde et prolongée en vitamine C.

Une recrudescence actuelle a été signalée dans les pays anglo-saxons et également en France, chez l'adulte et chez l'enfant. De par la composition du lait maternel suffisante en AA et l'enrichissement en AA des préparations infantiles, le scorbut infantile est devenu une maladie rare.

Les carences graves restent globalement rares dans les pays développés, mais peuvent se produire en cas de consommation inférieure à 10 mg/jour de vitamine C. Au-delà de la carence profonde, mortelle en l'absence de traitement, les états de déplétion en vitamine C pourraient favoriser l'apparition de certaines maladies.

Il y a peu, les publications médicales sur le scorbut étaient plutôt rares. Seulement douze patients avaient été traités pour un scorbut entre 1976 et 2002 dans l'un des plus grands hôpitaux américains, la Mayo Clinic à Rochester (Minnesota) (180). Les cas cliniques récemment rapportés dans la littérature médicale montrent que le scorbut est bel et bien de retour en France, comme aux Etats-Unis, en Australie, en Suisse, en Grande-Bretagne, aux Pays-Bas et en Italie.

Publiée en 1994, l'étude Val-de-Marne, réalisée sur 1108 sujets non hospitalisés en région parisienne mettait en évidence un taux de vitamine C inférieure à 2 mg/L (11,4 µmol/L) chez 5 % des femmes et 12 % des hommes, pourcentage atteignant 15 % des femmes et 20 % des hommes après 65 ans. Par ailleurs, en 2002, une étude menée auprès de 87 sujets sans domicile fixe de la région parisienne montrait des valeurs inférieures au seuil de détection de la vitamine C chez 72 % d'entre eux. Les différentes études disponibles à ce jour sur l'évaluation du statut biochimique en micronutriments, l'étude « SU.VI.MAX » (106), l'étude « Val-de-Marne » (105) et l'étude « INCA 2 » (94) montrent qu'une partie importante de la population présente des valeurs « basses » de certaines vitamines ou minéraux mais pas de carence majeure, considérées plutôt comme un état de déficience.

Dans une étude menée par Duron-Bourzeix et al, portant sur 94 patients séjournant en unité de soins de longue durée (USLD) en 2014, une carence en vitamine C (définie par un taux plasmatique <11,4 µmol/L) peu ou non symptomatique a été retrouvée chez 20% des patients, majoritairement dénutris (170).

Aux Etats-Unis, selon les données de l'Enquête Nationale de Santé et Nutrition (NHANES 2003-2006), la prévalence globale de la carence en vitamine C était de 6% (carence en vitamine C définie par un taux sérique < 11,4 µmol/L) (92). Les carences étaient nettement plus prévalentes chez les hommes (7%) que chez les femmes (5%), les Mexicains (12%) et les Noirs non hispaniques (31%) par rapport aux Blancs non hispaniques (3%). La carence était moins fréquemment observée chez les enfants (âgés de 6 à 11 ans) et les adultes plus

âgés (âgés de 60 ans ou plus) que chez les adultes jeunes (âgés de 20 à 39 ans). Aux Etats-Unis, plus de la moitié des personnes atteinte de scorbut était obèse.

La troisième enquête de surveillance multinationale de la population MONICA (1 267 sujets issus de 12 populations européennes) menée à Glasgow, dans le cadre de la surveillance des tendances et des déterminants de la maladie cardiovasculaire, a révélé que 26% des hommes et 14% des femmes souffraient d'une carence sévère en vitamine C (181,182).

Au Canada, moins de 3% des canadiens adultes ont une carence en vitamine C, selon une enquête canadienne sur les mesures de la santé de 2012-2013 (183).

Au Royaume-Uni des études, réalisées dans les années 1970, ont montré que 50 % des personnes âgées vivant à domicile avaient une ascorbémie inférieure à 2 mg/L. Une autre étude, réalisée dans une population défavorisée constituée de 433 hommes et 876 femmes entre 2003 et 2005, a retrouvé des carences en vitamine C (taux <11 µmol/l) chez environ 25% des hommes et 16% des femmes (184).

Quelques cas récents de scorbut dans la littérature :

- Un case-report, publié en 1993, d'un diagnostic de scorbut chez une adolescente de 14 ans à l'hôpital de Belfast, en Irlande (185). Cette patiente n'avait pas d'antécédents médicaux notables hormis une obésité. Elle présentait une éruption cutanée purpurique au niveau du tronc et des deux jambes, associée à une hyperkératose folliculaire au niveau de l'abdomen et des cuisses, des signes de gingivite et des muqueuses sèches et fissurées. L'analyse biologique ne montrait pas d'anomalies associées. Le test de saturation en AA a montré une nette diminution de l'excrétion de l'AA entre 2 -5 mg (excrétion dans un régime alimentaire normal de 40 à 50 mg), ce qui a confirmé le diagnostic de scorbut. L'évaluation diététique relevait un faible apport en vitamine C, apport quotidien évalué entre 5-8 mg/jour, issu quasi-exclusivement de chips de pomme de terre.
- Un autre cas de scorbut dans le Michigan aux Etats-Unis a été décrit en 2016 dans le New England Journal of Medicine (186). Il s'agissait d'un enfant de 2 ans et demi qui présentait une boiterie à la marche, sans notion de traumatisme. Il n'avait pas d'antécédents notables hormis un retard de langage et était décrit comme ayant un appétit très sélectif. Après une mise en décharge du membre inférieur, le patient continuait à boiter et des douleurs sont apparues au niveau de la jambe gauche. De plus, il présentait des gencives œdématisées de façon diffuse et un saignement gingival. Le bilan radiologique était normal. Le bilan biologique montrait une anémie microcytaire hypochrome et un temps de prothrombine augmenté. Après de multiples explorations, une ascorbémie inférieure à 10 µmol/l a été mise en évidence. A la lumière du diagnostic, la présence de bandes métaphysaires de Lucent a été décrite au niveau des fémurs sur les radiographies et la tomodensitométrie. Par ailleurs, l'examen cutané a relevé une hyperkératose folliculaire avec hémorragie périfolliculaire. L'enquête diététique révélait une alimentation très restrictive. Un traitement par 100 mg d'acide ascorbique, trois fois par jour, a permis une meilleure mobilité des jambes après quelques jours de traitement, une reprise de la marche à 10 jours et une résolution de l'hypertrophie gingivale à 7 jours.
- La description d'un cas de scorbut, à l'hôpital Louis Mourier à Colombes, en France, a également été publiée en 1994 (187). Il concernait un patient âgé de 48 ans sans antécédents médicaux qui présentait un purpura ecchymotique unilatéral, douloureux,

du membre inférieur droit. Ce tableau clinique s'accompagnait d'une anémie hypochrome normocytaire régénérative et d'une hypocholestérolémie. La biopsie cutanée révélait une folliculite ostiale. L'ascorbémie était $< 6 \mu\text{mol/l}$. Son alimentation était marquée par une absence de consommation de fruits et légumes frais depuis plusieurs mois. Le traitement par 1 g par jour de vitamine C pendant 1 mois a permis la disparition du purpura, la normalisation de la cholestérolémie et la régression de l'anémie en quelques jours.

- Dans la population âgée également des cas de scorbut peuvent être retrouvés (188,189). Cinq cas de scorbut ont été mis en évidence en 2001 dans un service de Médecine Interne-Gériatrie du CHU de Besançon, chez une population d'âge moyen de 82,6 ans, comprenant quatre femmes et un homme (188). Un cas sur cinq présentait un purpura infiltré et un purpura ecchymotique non infiltré été décrit sur quatre patients sur cinq. Il touchait les membres inférieurs chez tous les patients et 60% d'entre eux présentaient des lésions au niveau des membres supérieurs. L'ascorbémie était effondrée dans 100% des cas, par carence d'apport (régime diététique restrictif, anorexie mentale, dépression compliquée d'anorexie). L'évolution a été favorable avec 1 g de vitamine C par jour, par la disparition du purpura en une à deux semaines.

Les cas de scorbut ne sont pas uniquement observés en France métropolitaine. Cette maladie existe également dans les territoires d'Outre-Mer jouissant pourtant d'une importante production de fruits riches en vitamine C. Une étude menée à La Réunion (Groupe Hospitalier Est Réunion, Saint Benoît), publiée en 2016, a confirmé la réalité du déficit en vitamine C et de sa manifestation la plus grave, le scorbut (190). Elle a été menée auprès de patients hospitalisés dans des services de diabétologie, de médecine interne et médecine polyvalente. Sur les 152 patients inclus dans l'étude, 106 avaient un déficit en vitamine C et 13 d'entre eux, dont l'âge moyen était de 67 ans, présentaient un scorbut.

D'autres cas avaient été antérieurement observés en milieu tropical français. Ainsi, quatre cas de scorbut avaient été recensés en Martinique entre 2005 et 2009 chez des patients présentant des troubles psychiatriques (191).

VI.2. Signes cliniques de carence

La première description formelle du scorbut est attribuée à Hippocrate (460-370 av J.-C.) vers 400 av J.-C dans le Traité des affections internes : « *les symptômes de cette maladie sont les suivants : la bouche se sent mal, les gencives sont détachées des dents, le sang coule des narines. Parfois, il se développe avec des ulcérations sur les jambes, certains d'entre eux guérissent, d'autres pas, et leur couleur est noire et la peau est mince* ».

Le diagnostic clinique d'une carence, que celle-ci soit isolée ou associée à une dénutrition globale, est souvent difficile car les signes cliniques sont variés et plus ou moins présents selon les individus et les pathologies associées. Un apport insuffisant en vitamine sur plusieurs semaines peut causer le scorbut. Il n'existe pas de corrélation systématique entre le dosage biologique et la clinique.

La carence en vitamine C est classiquement rapportée au syndrome scorbutique avec baisse de l'état général, myalgies, arthralgies, œdème des membres, syndrome hémorragique, gingivite et parodontolyse. Il existe également une atteinte de la peau et des phanères, des troubles psychiatriques et à un stade avancé, des complications infectieuses (192). Les

manifestations cliniques du scorbut résultent principalement d'un défaut de métabolisme du collagène. Ce défaut entraîne une instabilité des fibrilles de tropocollagène et une dégradation du tissu conjonctif au niveau des parois vasculaires et des zones périvasculaires, entraînant une hémorragie.

Plusieurs études expérimentales chez l'homme, par déplétion en vitamine C, ont permis de montrer que les signes cliniques de scorbut apparaissent lorsque les réserves corporelles sont inférieures à 300 mg et que l'ascorbémie s'abaisse en dessous de 2 à 2,5 mg/l (13). Une altération de l'état psychique a été constatée avec des réserves inférieures à 600 mg (193). Il n'existe pas de signe clinique pathognomonique du scorbut. Des altérations de l'état général ont été décrites dans la littérature. Dans les études sur la déplétion par épuisement, la fatigue est apparue lorsque les concentrations plasmatiques étaient inférieures à environ 20 µmol/L (20,26).

VI.2.1. Manifestations stomatologiques

Hodges et al. ont étudié l'apparition et l'évolution du scorbut chez l'homme dans le cadre d'une étude portant sur 5 volontaires de sexe masculin de la prison de l'État de l'Iowa, dont les régimes étaient strictement contrôlés (103). Les premiers signes cliniques de scorbut apparaissaient lorsque l'ascorbémie était comprise entre 1,3 et 2,4 mg/l, après avoir créé un scorbut expérimental chez ces cinq patients.

Dans ces études américaines sur le scorbut expérimental chez l'homme, des signes de scorbut ont commencé à apparaître environ 40 jours après le sevrage de la vitamine C (103,193). Le premier signe à apparaître était une hémorragie pétéchiale. Les lésions buccales consistaient en une gingivite hypertrophique (Figure 13), une hémorragie gingivale et des hémorragies pétéchiales sublinguales. Les lésions étaient plus marquées chez les personnes atteintes de gingivite. Il n'y avait que des lésions gingivales mineures chez un sujet présentant une gencive en bonne santé et aucune chez un sujet édenté. Tous les sujets ont développé au moins une composante du syndrome de Sjögren (xérostomie et kérato-conjonctivite, hypertrophie des glandes salivaires parotidiennes et sous-maxillaires) (102,103,193,194).

Dans ces études, les signes et symptômes du scorbut sont apparus plus tard, entre 29 et 90 jours suivant la privation de vitamine C, et étaient moins graves que ceux rapportés dans les registres historiques, probablement parce que le scorbut chez les marins ou dans d'autres populations était survenu dans des conditions beaucoup plus défavorables. Il est responsable également, d'une désorganisation des odontoblastes donnant une structure irrégulière à la dentine (déchaussement dentaire) et une décalcification de la pré-dentine (195).



Figure 13 : Hémorragie avec hypertrophie gingivale chez un patient de 42 ans atteint de scorbut

VI.2.2. Manifestations cutanées

D'après l'étude du scorbut expérimental, une hyperkératose est survenue chez tous les sujets, de même qu'une alopecie. Les poils « en tire-bouchon » (dystrophie pileaire) sont apparus chez deux des sujets et des ecchymoses spontanées se sont manifestées sur les jambes de quatre des cinq hommes (102).

D'autres troubles cutanés ont été décrits par la suite dans la littérature, tels que : l'hyperkératose folliculaire avec hémorragie périfolliculaire, l'ichtyose pigmentaire, une pâleur cutanée, une sécheresse cutanée, des troubles de la cicatrisation, une hyperpigmentation de la langue, des gencives et de la muqueuse jugale, un purpura et des ecchymoses par fragilité des capillaires sanguins (Figure 14).



Figure 14 : Lésions purpuriques et nécrotiques péri-malléolaires (A) et du genou droit (C) chez une patiente de 48 ans, anorexique et atteinte de scorbut

VI.2.3. Manifestations ostéoarticulaires

Dans l'étude américaine sur le scorbut expérimental, quatre des cinq volontaires ont développé des arthralgies et trois d'entre eux des épanchements articulaires (102). Les symptômes articulaires étaient des manifestations relativement tardives. Il est décrit dans la littérature des symptômes ostéoarticulaires comme une pseudo-paralysie, des douleurs musculosquelettiques, des arthralgies des épaules, des genoux, des poignets, des hémarthroses (153).

Chez l'enfant, les manifestations sont principalement ostéoarticulaires, responsables de douleurs osseuses secondaires aux hémorragies sous-périostées. Les radiographies montrent un manchon périostéodiaphysaire et un élargissement de l'extrémité antérieure des côtes (153,196). Il en résulte un retard du développement staturo-pondéral.

VI.2.4. Autres manifestations

D'autres descriptions du scorbut soulignent des symptômes non spécifiques, notamment une faible fièvre, une dyspnée d'effort, une fatigabilité et des myalgies. Les manifestations cardiaques sont généralement rares et incluent des anomalies électrocardiographiques telles que des élévations du segment ST et des blocs AV (197,198).

VI.3. Signes biologiques

Les anomalies biologiques retrouvées au cours du scorbut ne sont pas spécifiques de la pathologie.

L'anomalie biologique la plus fréquente est une anémie, présente chez 75% des patients atteints de scorbut, normochrome et normocytaire (199). Elle est d'ailleurs généralement la seule anomalie biologique présente sur les analyses de routine. L'anémie qui accompagne le scorbut est d'origine multifactorielle. Elle résulte du syndrome hémorragique, d'une absorption réduite du fer, d'une carence concomitante en acide folique souvent observée et d'une carence d'apport alimentaire associées à la carence en vitamine C chez les patients atteints de scorbut (200).

On retrouve également, selon les auteurs, de façon modérée une leucopénie, intéressant essentiellement la lignée neutrophile.

La thrombopénie est rare (201). Certaines études antérieures suggéraient des anomalies plaquettaires chez les personnes atteintes du scorbut, mais d'autres investigations ne les ont pas confirmées. En effet, la numération plaquettaire, le temps de prothrombine, le temps de céphaline activée, temps de saignement, l'agrégation et l'adhérence des plaquettes sont normaux chez les patients atteints (202). Johnson a montré que le syndrome hémorragique des sujets carencés était lié à diverses carences préexistantes et non pas à une anomalie plaquettaire (203).

L'hypocholestérolémie est fréquente. Le taux de cholestérol plasmatique évoluerait de façon parallèle au taux d'acide ascorbique selon certains auteurs. Des études chez l'animal ont montré que la vitamine C participe au métabolisme du cholestérol et que l'effet le plus important semble se situer au niveau du catabolisme (204).

L'hypoalbuminémie est fréquemment retrouvée en cas de scorbut, témoin de la malnutrition associée (205).

La baisse du fer sérique est liée à un défaut d'absorption et de fixation à la ferritine.

En l'absence de diagnostic et de traitement, l'évolution peut être dramatique avec aggravation du syndrome hémorragique et risque infectieux important par diminution des défenses immunitaires. L'ensemble des signes cliniques pouvant être présents au cours d'un scorbut sont présentés dans le tableau 2.

<i>Signes généraux</i>
Asthénie
Anorexie
<i>Manifestations ostéoarticulaires</i>
Arthralgies
Myalgies
Hémarthrose
Chez l'enfant
- Douleurs osseuses (hémorragies sous-périostées)
- Radiographies (manchon périostéodiaphysaire, élargissement de l'extrémité antérieure des côtes)
<i>Syndrome hémorragique</i>
Purpura
Ecchymoses
Hématomes
Hémarthrose
Hémorragies des gaines des nerfs
Hémorragies cérébrales, gynécologiques
<i>Manifestations stomatologiques</i>
Gingivite hypertrophique et hémorragique (absente en cas d'édentation)
Parodontolyse
Chutes des dents
<i>Manifestations cutanées</i>
Hyperkératose folliculaire
Ichtyose pigmentée
Œdèmes des membres inférieurs
Atteinte des phanères : « cheveux en tire-bouchon », alopecie
<i>Autres</i>
Syndrome sec
Hypertrophie parotidienne
Troubles psychiatriques : dépression
Déficit de l'immunité cellulaire et troubles de la phagocytose
Convulsions
Atteintes cardiaques
- Modifications du segment ST et des ondes T
- Morts subites
<i>Signes biologiques</i>
Anémie
Leucopénie
Hypocholestérolémie
Hypoalbuminémie
Ascorbémie inférieure à 2 mg/L ;
baisse de l'acide ascorbique leucocytaire

Tableau 2 : Manifestations cliniques et biologiques du scorbut

VI.4. Populations à risque

Les résultats d'études épidémiologiques montrent que chez l'individu en bonne santé, l'alimentation « standard » couvre les besoins vitaminiques recommandés mais il existe des groupes à risque de carence.

Les concentrations de vitamine C peuvent également être faibles en cas de pathologie aiguë, telle que l'infarctus du myocarde (206,207), la pancréatite aiguë (208,209), la septicémie (210) et chez des patients atteints d'une maladie grave (211). L'installation d'une carence peut se faire par diminution des apports, par augmentation des besoins, par augmentation du métabolisme, par diminution de l'absorption et par interférences médicamenteuses.

VI.4.1. Par diminution des apports

Ce défaut d'apport est lié au mode de vie et aux conditions socio-économiques défavorables. Les groupes à risque concerne alors :

- Les personnes sans domicile fixe ou en situation de précarité
- Les personnes âgées isolées
- Patients hospitalisés
- Les individus atteints de troubles psychiatriques
- Les éthyliques et/ou tabagiques chroniques
- Les personnes suivant un régime alimentaire restrictif ou autres régimes déséquilibrés
- Les patients présentant des allergies alimentaires
- Antécédents de chirurgie bariatrique
- Patients sous nutrition artificielle (entérale ou parentérale) sans supplémentation

Le tabac diminue l'absorption de la vitamine C en même temps qu'il accélère sa dégradation, avec un turn-over quotidien supérieur de 40% chez les gros fumeurs (>20 cigarettes/ jour) comparativement aux non-fumeurs (212). L'alcool diminue son absorption. Une étude réalisée à Paris, entre 1999 et 2000, chez 87 sujets sans domicile fixe (depuis plus de deux ans) a recensé 95% des sujets déplétés et 72 % ayant des taux inférieurs au seuil de détection. 84% d'entre eux consommaient régulièrement de l'alcool (175 ± 167g par jour) et 75,5% fumaient (213).

En 1970, une étude réalisée au Royaume Uni a mis en évidence que près de la moitié des personnes âgées vivant seules, avait une ascorbémie inférieure à 2 mg/l (205).

Une étude rétrospective menée en Tunisie en 2015 sur 100 patients suivis en Unité d'obésité, présentant un IMC moyen de 40,66 kg/m², a montré que 60% d'entre eux avaient une carence en vitamine C (214). Malgré un apport alimentaire excessif, les carences vitaminiques sont fréquentes chez le sujet obèse par déséquilibre alimentaire et malnutrition. En cas de chirurgie bariatrique, les carences nutritionnelles sont principalement dues à une malabsorption digestive et à la diminution des apports (215).

En règle générale, les patients hospitalisés sont plus susceptibles de présenter une hypovitaminose C (définie par une concentration plasmatique de vitamine C < 23 µmol/L) par rapport à la population générale (216).

Chez l'enfant, les facteurs de risque de scorbut (ou maladie de Barlow) sont les pathologies entraînant des troubles de l'alimentation avec suivi de régimes restrictifs, un antécédent de maladie neurologique, de troubles du développement (infirmité motrice et cérébrale), d'autisme, ou une malnutrition liée à une maltraitance.

VI.4.2. Par augmentation des besoins

Les besoins en vitamine C sont augmentés au cours de la croissance, de la grossesse et de l'allaitement (217).

En cas de surcharge en fer (ou d'hémochromatose), les besoins en vitamine C sont accrus par l'augmentation de son élimination. Les patients atteints d'infections sévères et de sepsis

présentent également un appauvrissement important en vitamine C (218). Les traumatismes et les interventions chirurgicales sont connus pour réduire de manière significative les concentrations de vitamine C (219).

VI.4.3. Par augmentation du métabolisme

On sait qu'un grand nombre de conditions cliniques courantes entraînent des états pro-oxydants qui contribuent à un état pathologique, notamment ceux attribués au tabagisme et au diabète. Ces résultats, en plus d'être fréquemment dus à des apports alimentaires plus faibles, sont également liés à une augmentation du métabolisme de la vitamine C. Cela concerne :

- Patients fumeurs
- Patients diabétiques
- Patients dialysés (hémodialyse ou dialyse péritonéale)
- Pathologies chroniques cachectisantes (cancer, VIH ...)

Cunningham et al. ont montré que le taux d'acide ascorbique leucocytaire était plus bas chez les diabétiques insulinodépendants malgré des apports quotidiens conformes aux recommandations (220), ce qu'ont confirmé Johnston et Thompson (221) pour des valeurs plasmatiques. L'hyperglycémie réduit les concentrations de vitamine C dans les globules rouges (222).

Le taux de vitamine C est abaissé chez les fumeurs. De plus, l'étude NHANES II (données portant sur 11 592 sujets, recueillies de 1976 à 1980) montre que l'ascorbémie est inférieure chez les fumeurs même après une supplémentation en vitamine C comparativement aux sujets non-fumeurs recevant les mêmes apports (223).

Les personnes atteintes d'une insuffisance rénale chronique ou d'une pathologie rénale en phase terminale, traitées par hémodialyse ou dialyse péritonéale ont un risque majoré de développer le scorbut (205). Lors de ces traitements, les pertes urinaires en vitamine C sont augmentées car la vitamine C est très soluble dans l'eau en présence de diurétiques. De plus, au cours d'une dialyse, une grande partie de la vitamine C est perdue dans le dialysat (224).

VI.4.4. Par diminution de l'absorption

La carence peut être liée à une diminution de l'absorption au cours de pathologies intestinales : la maladie de Crohn (225), la maladie cœliaque et la maladie de Whipple (226).

VI.4.5. Interférences médicamenteuses

Plusieurs types d'interférences, dans le métabolisme de la vitamine, peuvent être envisagés par différentes classes thérapeutiques telles que les salicylates, indométacine, contraceptifs oraux, tétracyclines, corticostéroïdes ... L'altération du métabolisme s'effectue par :

- Modification de l'absorption digestive par dilution, chélation, compétition, ou blocage des systèmes actifs des passages transmembranaires
- Modification de la synthèse de la vitamine par le traitement au long cours (antibiotiques pour les vitamines K et B en détruisant la flore intestinale, par exemple)

- Blocage de l'action de la vitamine par le traitement (les antivitamines K, les anti-foliques par exemple)
- Modification du métabolisme de la vitamine

De plus, il a été démontré que l'administration de certaines chimiothérapies diminuait considérablement les concentrations de vitamine C chez les patients, donnant lieu à des tableaux proche du scorbut (227). D'autres médicaments, telle que l'aspirine, peuvent également interférer avec l'absorption de vitamine C, entraînant potentiellement une hypovitaminose C chez les individus ayant un faible apport en vitamine C (228).

Les différentes classes thérapeutiques susceptibles d'être responsables d'interférences sur le métabolisme d'une vitamine, lors d'une prise au long cours, sont résumées dans le tableau 3.

(S) diminution probable, (M) diminution faible, (M) diminution modérée, (M) état de carence possible

VITAMINES	A	B ₁	B ₂	B ₃	B ₅	B ₆	B ₉	B ₁₂	C	D	E	K
Médicaments ou classes pharmacologiques	Rétinol	Thiamine	Riboflavine	PP; Nicotinamide	Pyridoxine	Biotine	Acide folique	Cobalamine	Acide ascorbique	Cholécalférol Ergo-calférol	Alpha-Tocophérol	Phyto-ména-dione
Anti-acides	(M)	(M)										
Anti H2								(M)				
Anti vit K /coumarine												(M)
Anticonvulsivants*							(M)			(M)		
Amitriptyline			(M)									
Chloramphénicol												(M)
Cholestyramine (chélateurs)	(M)			(M)			(M)	(M)		(M)	(M)	(M)
Colchicine							(M)	(M)				
Contraceptifs oraux				(M)			(M)	(M)	(M)			
Corticoïdes									(M)			
Huile de paraffine	(M)									(M)	(M)	(M)
Hydralazine					(M)							(M)
Isoniazide				(M)	(M)		(M)			(M)		
Kanamycine								(M)				(M)
Metformine							(M)	(M)				
Méthotrexate							(M)	(M)	(M)			
Monoxyde d'azote							(M)	(M)				
Neomycine	(M)							(M)		(M)		
Estrogène							(M)	(M)	(M)			(M)
Para aminosalicylate								(M)	(M)			
Penicillamine					(M)							
Phénothiazine			(M)									
Phénybutazone							(M)					
Polymyxine												(M)
Pyriméthamine (antimalarien)							(M)					
Salicylates								(M)	(M)			
Sulfasalazine (antimflammatoire)							(M)					
Sulfonamides												(M)
Tétracycline									(M)			(M)
Triamterène (diurétique)							(M)					
Trifluopérazine								(M)				
Triméthoprim (Antibactérien)							(M)					
SFU		(M)						(M)				
Mercaptopurine/Thioguanine/Azathioprine							(M)					
Divers												
Alcool		(M)	(M)	(M)	(M)		(M)	(M)		(M)		(M)
Tabac	(M)								(M)		(M)	
Végétalisme						(M)		(M)		(M)		
Dialyse		(M)	(M)	(M)	(M)		(M)	(M)	(M)			
Régime hypocalorique	(M)	(M)	(M)	(M)	(M)		(M)	(M)	(M)	(M)	(M)	(M)

*pénicillamine, diphenylhydantoina

Tableau 3 : Interférences des traitements chroniques sur les résultats du dosage de la vitamine

VI.5. Traitement du scorbut

Si, selon les auteurs les données varient à ce sujet, la seule indication thérapeutique de l'acide ascorbique ayant un fondement scientifique concerne le traitement du scorbut. La

dose thérapeutique n'est pas unanimement codifiée et varie en fonction des cas rapportés, entre 125 et 1000 mg/jour (199). L'objectif du traitement est de restaurer une ascorbémie normale et de réapprovisionner les tissus. Plusieurs schémas ont été proposés afin de corriger la carence en acide ascorbique.

Selon Fain et al., le traitement consiste en l'administration d'1 g de vitamine C, per os, réparti en plusieurs prises quotidiennes pendant 15 jours. La voie parentérale peut être envisagée en cas de malabsorption, selon la même posologie (205). De petites doses de vitamine C permettent d'obtenir rapidement le taux de saturation plasmatique alors qu'il faut des doses importantes pour corriger une déplétion cellulaire.

Les symptômes s'amendent en trois à cinq jours. Les signes cliniques disparaissent en une à deux semaines. Le syndrome hémorragique disparaît en 48 heures, les pétéchies périfolliculaires disparaissent en 2 semaines et l'amélioration globale est décrite après 15 jours de traitement (196,229). La reprise d'une alimentation normale est nécessaire. Les nourrissons et les enfants atteints de scorbut doivent recevoir 150 à 300 mg de vitamine C par jour pendant un mois. Les patients doivent également être informés sur une nutrition appropriée et recevoir un régime alimentaire contenant suffisamment de vitamine C. Dans la mesure où les régimes alimentaires déficients en vitamine C présentent aussi un déficit en d'autres nutriments, une supplémentation multivitaminique pourra être apportée au patient.

On retient que le traitement du scorbut est de 1g de vitamine C par jour pendant les 3 à 5 premiers jours, suivi de 300 à 500 mg par jour pendant au moins une semaine (230,231). Les formes galéniques possibles pour la supplémentation en vitamine C sont présentées dans le tableau 4.

Forme galénique	Nom commercial	Dénomination Commune Internationale (DCI)	Dosage
Gélule	ASCOFER ®	Ascorbate ferreux	33 mg
Poudre pour solution buvable (enfant)	ASCORBATE DE CALCIUM RICHARD ®	Acide ascorbique et sel de calcium	100 mg/sachet
Solution injectable par voie intraveineuse (IV)	LAROSCORBINE ®	Acide ascorbique	1 g/5 ml
Comprimé effervescent	LAROSCORBINE ®	Acide ascorbique	1g
	VITAMINE C ARROW® VITAMINE C PHR LAB® VITAMINE C UPSA ® VITASCORBOL ®	Acide ascorbique	1g

Tableau 4 : Formes galéniques possibles pour le traitement du scorbut

À noter, concernant les spécialités polyvitaminiques disponibles par voie parentérale en Europe, que Cernevit® contient 125 mg de vitamine C et Soluvit® 100 mg.

VII. La supplémentation vitaminique

Jusqu'à récemment, il pouvait paraître paradoxal de s'intéresser au statut vitaminique et minéral de la population. En France, comme dans l'ensemble des pays de haut niveau socio-économique, l'intérêt était davantage axé, compte tenu du contexte d'abondance, sur des pathologies de surcharge que sur des maladies de carence. Cependant, les modifications alimentaires survenues au cours des dernières décennies, telles que la réduction des apports énergétiques et la modification structurelle de la ration alimentaire, laissent entrevoir une insuffisance d'apports en certains minéraux et vitamines.

Certaines situations bien connues justifient une supplémentation en vitamines et/ou minéraux telles que la carence en fer au cours de la grossesse, les problèmes de couverture en vitamine D chez les femmes enceintes, la couverture en folates chez les femmes à risque, en vitamine D et en calcium chez le sujet âgé, les carences vitaminiques ou minérales des sujets institutionnalisés ou en situation de grande précarité.

VII.1. Les compléments alimentaires

Les compléments alimentaires sont définis, d'après le Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires, comme « des denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique ». Créés aux États-Unis dans les années 60, les premiers compléments alimentaires manufacturés étaient considérés comme des produits alimentaires.

Le terme complément doit être réservé aux apports de nutriments sous forme de médicament ou de « nouvel aliment », c'est-à-dire un aliment qui n'est pas considéré comme un « aliment courant », à des doses qui, en utilisation habituelle, ne dépassent pas les apports nutritionnels conseillés (ANC). Mais, les compléments alimentaires ne sont pas des médicaments dans le sens où ils n'exercent pas d'action thérapeutique. Ces produits sont en théorie destinés à compléter l'alimentation usuelle pour satisfaire les ANC.

Le terme supplément doit être réservé aux apports de nutriments sous une forme médicamenteuse à des doses qui, en utilisation habituelle, avec une seule prise unitaire dépassent les ANC. L'utilisation de ces produits devrait être réservée à un usage médical pour la correction de déficiences ou de carences avérées.

Les autorités sanitaires ont retenu un service médical rendu faible et donc une non prise en charge financière par le système de soins en France (232).

VII.1.1. La réglementation des compléments alimentaires

D'après le Règlement (CE) n°178/2002 établissant les principes généraux et les prescriptions générales de la législation alimentaire : « toute denrée alimentaire destinée aux consommateurs, y compris celles présentées comme des compléments alimentaires, doit répondre aux obligations de sécurité, de loyauté et d'information édictées par la réglementation en vigueur ».

Leur fabrication et leur commercialisation sont régies par une réglementation européenne.

En France, les concentrations en vitamines et minéraux des compléments alimentaires sont limitées par une réglementation. Avant sa mise sur le marché, en France, une déclaration à la

Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) est nécessaire. Elle est chargée d'analyser leur composition et de réaliser des contrôles.

Les substances chimiques utilisées comme sources de vitamines et de minéraux dans la fabrication des compléments alimentaires doivent être sans danger. Ces substances sont listées par le décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux nutriments pouvant être employés dans la fabrication des compléments alimentaires (233). Les fibres, les acides aminés et les plantes incorporés doivent être autorisés par le ministre chargé de la consommation, après avis de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire pour l'alimentation, le travail et l'environnement (ANSES).

Cependant leur consommation n'est pas sans risque. Les compléments alimentaires mis sur le marché ne sont pas soumis systématiquement à une évaluation scientifique préalable visant à garantir leur qualité. C'est l'importateur ou le fabricant qui est responsable de la conformité de leur mise sur le marché dans le respect des normes en vigueur, de sécurité et de non-tromperie du consommateur. Ces compléments peuvent également avoir des conséquences néfastes sur la santé des consommateurs et entraîner des effets toxiques en raison notamment de surdosage ou de surconsommation. Il importe donc d'exercer une vigilance et de dispenser une information en cas d'association de compléments alimentaires de composition similaire.

Ces compléments peuvent être vendus en pharmacie, grande surface, magasin diététique ainsi que sur des sites de vente en ligne.

Le dispositif de nutrivigilance est mis en place par l'ANSES depuis 2009, à la suite du vote de la loi Hôpital, Patients, Santé et Territoire (HPST). Il vise à la surveillance de la sécurité d'emploi des compléments alimentaires. Les produits alimentaires concernés par la nutrivigilance sont :

- Les compléments alimentaires
- Les aliments ou boissons enrichis en substances à but nutritionnel ou physiologique
- Les « nouveaux aliments » (*novel food*) et nouveaux ingrédients non traditionnels en

Europe

- Les produits destinés à l'alimentation de populations particulières

La déclaration se fait via un formulaire téléchargeable sur le site de l'ANSES, à disposition des professionnels de la santé lorsqu'ils constatent la survenue d'effets indésirables après la consommation de compléments alimentaires par leurs patients (Annexe 2).

La mise à disposition de ce protocole résulte du constat par le ministère de la Santé de l'augmentation, depuis quelques années, de la consommation de compléments alimentaires et d'aliments ou de boissons enrichis en substances à but nutritionnel ou physiologique (vitamines, minéraux, acides aminés, extraits de plantes...). Ce système a enregistré 1 565 déclarations d'effets indésirables depuis sa mise en place par l'ANSES en 2012. À titre d'exemple, les compléments alimentaires à visée oculaire ont fait l'objet d'une quarantaine de signalements.

Pour rappel, au niveau européen, l'EFSA, et au niveau national, l'ANSES, fixent des valeurs supérieures (ou de sécurité) ainsi que des valeurs inférieures (ou nutritionnelles) utilisées comme valeurs de référence pour la protection de la population. Ces repères, évolutifs, servent également de base à l'harmonisation de l'étiquetage nutritionnel.

VII.1.2. Les habitudes de consommation

Sur le marché européen, selon Synadiet, la France arrive en quatrième position des pays consommateurs de compléments alimentaires (12% de parts de marché) derrière l'Allemagne, l'Italie et le Royaume-Uni. Aux Etats-Unis, au moins la moitié des personnes âgées consomme des compléments en vitamines et oligo-éléments (234). Ces produits sont largement utilisés en automédication.

L'étude INCA 2 réalisée entre 2006 et 2007, concernant les habitudes de consommation en France, a permis de préciser l'usage de compléments alimentaires chez les adultes et enfants de plus de 3 ans (94). On constate que près d'un adulte sur cinq a consommé des compléments alimentaires au moins une fois dans l'année précédant sa participation à l'étude INCA 2.

Dans la population infantile, un enfant sur dix a consommé un complément alimentaire ou des vitamines et minéraux sous forme médicamenteuse pendant la même période. La prise de ces produits est d'autant plus fréquente que le niveau d'études des participants ou de leur représentant est élevé. Les consommateurs de compléments alimentaires ont un mode de vie plus sain et des connaissances plus poussées en nutrition. Les femmes apparaissent deux fois plus consommatrices que les hommes et la consommation régulière de complément alimentaire augmente avec l'âge. De plus, l'étude INCA 2 montre que les informations dont dispose le consommateur sont diffusées, en grande partie, par les fabricants, dans une logique marketing présentant les compléments alimentaires comme inoffensifs et efficaces au niveau préventif (94). Seuls, 30% des achats sont réalisés sur prescription médicale ou sur les conseils de professionnels de santé.

VII.2. Recommandations

Les données actuelles ne permettent pas de recommander l'utilisation de compléments et/ou suppléments vitaminiques et minéraux en automédication par la population générale (104).

Il est indispensable que les produits mis à la disposition des consommateurs fournissent des informations précises sur les doses apportées et leur contribution aux ANC, ainsi que les conditions d'utilisation. De plus, les compléments et suppléments devraient contenir la mention rappelant que l'alimentation est la principale source de vitamines et minéraux.

Le Programme national nutrition santé (PNNS) est un programme de santé publique initié et mis en place en 2001 par le ministère de la Santé et destiné à améliorer la santé des Français. Le PNNS et le ministère de la Santé rappellent qu'« un régime alimentaire adapté et varié [...] apporte à un être humain tous les nutriments nécessaires à son bon développement et à son maintien en bon état de santé ». La recommandation officielle du PNNS sous-tend que toute intervention nutritionnelle faite par un autre moyen que les aliments courants est du domaine médical. L'alimentation en elle-même ne peut pas toujours pallier les dysfonctionnements organiques ou les déséquilibres alimentaires qui ne sont pas le fait du consommateur.

La littérature scientifique complète les avertissements dispensés par le Ministère de la Santé quant à l'utilisation des compléments alimentaires. En effet, un certain nombre d'interactions entre compléments alimentaires et médicaments ont été identifiées. De plus, de nombreux cas de surdosage ont été décrits. Ces intoxications proviennent parfois d'une mauvaise utilisation du produit par le patient (235) ou de l'ingestion d'un grand nombre de suppléments contenant la même substance. A ces mauvaises utilisations, peuvent se rajouter les défauts de fabrication et les risques de contamination. Les normes et les contrôles de fabrication sont loin d'être aussi drastiques que celles des composés pharmaceutiques. Les contaminations peuvent être involontaires et dues à des défauts de fabrication.

Des épidémiologistes ont montré qu'une consommation chronique de suppléments, aussi populaires que les antioxydants (vitamines C et E, β -carotène, sélénium), pouvait induire une hausse de la mortalité (236). Cependant, cette méta-analyse ne prend pas en compte toutes les études disponibles à ce sujet et une hausse de la mortalité n'était observée qu'avec l'utilisation d'antioxydants à très fortes doses. Cette donnée est bien connue de la communauté scientifique, de fortes doses d'antioxydants perturbent l'équilibre fragile de synergie des antioxydants qui deviennent eux-mêmes des substances pro-oxydantes (237).

L'étude SU.VI.MAX réalisée en France entre 1994 et 2002 sur une cohorte de 13 000 personnes a permis d'évaluer l'existence d'un lien causal entre un faible apport de vitamines et minéraux antioxydants (à doses nutritionnelles, c'est-à-dire 6 mg/j pour le β -carotène, 120 mg/j pour la vitamine C, 30 mg/j pour la vitamine E, 100 μ g/j pour le sélénium, et 20 mg/j pour le zinc) et le risque de cancer ou de cardiopathie ischémique (106). Une supplémentation à long terme en antioxydant ne semble pas apporter de réels bénéfices en matière de santé, hormis chez les hommes ayant un taux très bas de β -carotène pour lesquels il y a un intérêt de retour dans les valeurs normales. Cette provitamine A se trouve essentiellement dans les fruits et légumes, il est donc important de promouvoir leur consommation. Chez les femmes, dont le statut en antioxydants est meilleur que celui des hommes, l'effet de l'intervention n'est pas décelable voire s'accompagne d'un effet défavorable pour le cancer de la peau. Aucun effet de la supplémentation n'a été retrouvé pour les maladies cardiovasculaires. Cette étude apporte une donnée essentielle : prendre un complexe d'antioxydants à des doses nutritionnelles apporte un avantage chez les sujets qui présentent des valeurs plasmatiques basses en antioxydants.

L'Académie de Médecine précise, en 2017, qu'en l'absence de données scientifiques supplémentaires, une supplémentation à long terme en vitamines et minéraux reste nécessaire de façon empirique à la suite d'une chirurgie bariatrique. Les manifestations cliniques des déficits doivent être reconnus et corrigés (238).

La HAS recommande, dans son rapport de 2016, une supplémentation systématique en multivitamines, vitamine D et vitamine B12 après chirurgie malabsorptive. Après chirurgie restrictive, la supplémentation doit se discuter en fonction du bilan clinique et biologique (239).

Selon l'European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), le risque de déficit en vitamines hydrosolubles (vitamine C et vitamines du groupe B) existe dans toutes les formes de dénutrition. Il est recommandé d'utiliser une supplémentation multivitaminique à des doses de l'ordre de celles couvrant les ANC journaliers (240).

Selon la Société Francophone de Nutrition Clinique et Métabolisme (SFNCM), les personnes âgées, en particulier celles institutionnalisées et/ou dénutries, sont une population particulièrement à risque de carences en micronutriments (241). Il semble raisonnable

d'apporter une supplémentation en micronutriments aux doses des ANC en début de renutrition des patients dénutris. En cas de chirurgie digestive, telles qu'une gastrectomie et une résection iléale de plus de 60 cm, une supplémentation en vitamine B12 est indispensable. Après gastrectomie ou entérectomie, une supplémentation en vitamine D est recommandée. Une supplémentation en vitamines A, E, K et B1 peut être nécessaire ou souhaitable en fonction des types de chirurgie. Dans le syndrome de grêle court, la malabsorption lipidique s'accompagne d'une malabsorption des vitamines liposolubles (A, D, E, K) dont la supplémentation doit être systématique (242). Une étude américaine a montré une différence significative de la consommation de supplémentation vitaminique en fonction de l'âge (deux fois plus élevée chez les plus âgés que chez les plus jeunes), du sexe (plus importante chez les femmes que chez les hommes), la région géographique (plus importante à l'Ouest des Etats-Unis et plus basse au Sud des Etats-Unis) et le niveau d'éducation (plus élevée en cas de niveau d'éducation supérieur) (243).

Une étude anglaise a voulu évaluer l'effet d'une supplémentation, d'1g de vitamine C pendant deux mois, sur le poids, l'albuminémie, la pré-albuminémie et l'état général d'une population de personnes âgées versus placebo. En effet, une ascorbémie basse est plus fréquemment observée chez le sujet âgé hospitalisé au long cours (81,216). La supplémentation par 1 g de vitamine C par jour pendant deux mois a montré une légère, mais significative, amélioration du statut nutritionnel comparativement au groupe placebo, évalué par le poids (augmentation de 0,41 kg), l'albuminémie (0,46 g/l) et la pré-albuminémie (25,4 mg/l) (244).

Concernant la nutrition artificielle, l'American Society for Enteral and Parenteral Nutrition (ASPEN) et la Society of Critical Care Medicine (SCCM) expliquent, dans leurs recommandations de 2016, qu'une combinaison de vitamines antioxydantes (incluant les vitamines C et E) devrait être apportée, à des doses rapportées comme étant sans risque toxique, aux patients en phase critique qui requièrent un soutien nutritionnel spécialisé (en particulier dans les contextes de brûlures graves, de traumatisme ou d'état critique requérant une ventilation mécanique). Cependant, la plupart des conditions d'administration, telles que la posologie, la fréquence, la durée et la voie d'apport, ne sont pas standardisées (245,246).

La HAS émet également des recommandations dans le même sens : un apport en vitamines est nécessaire en complément des mélanges nutritifs industrialisés lors d'une nutrition parentérale. Le mélange nutritif utilisé dans ce cadre doit couvrir les besoins nutritionnels (incluant les besoins vitaminiques) du patient et par conséquent être adapté qualitativement et quantitativement à sa situation clinique. Les vitamines ne sont jamais contenues dans les solutions de nutrition parentérale industrielles et doivent donc être ajoutées avant administration. En France, il s'agit de Cernevit® (5 ml) et de Soluvit® (10 ml).

Selon la SFNCM, l'adaptation des apports en vitamines aux besoins réels est délicate et il n'existe pas de consensus international fort quant au niveau recommandé d'apports pour les différentes vitamines en nutrition artificielle :

- Les ANC pour ces micronutriments sont issues des recommandations pour la population en bonne santé et visent en premier lieu à prévenir les carences. Cette approche peut être insuffisante dans les situations pathologiques où les besoins en micronutriments sont accrus.
- Une part importante de la population, en particulier âgée, présente déjà une carence en certains micronutriments avant même la survenue de la pathologie qui va nécessiter une prise en charge nutritionnelle.

- L'analyse des taux sanguins ou tissulaires fait appel à des techniques parfois peu disponibles et coûteuses, et dans certains cas, ces taux ne sont qu'un reflet imparfait des réserves tissulaires et donc des besoins de l'organisme.
- La recherche dans le domaine des micronutriments a été moins développée que dans d'autres domaines de la nutrition clinique avec, pour résultat un niveau de preuve insuffisant pour permettre l'établissement de recommandations.

L'utilisation de doses pharmacologiques de certaines vitamines à visée antioxydante (telles que 2000 mg/jour de vitamine C en nutrition parentérale en réanimation) a été proposée dans certaines situations d'agression mais les niveaux de preuve les justifiant sont limités. De plus, lorsque l'élimination rénale est perturbée, la supplémentation doit être prudente.

Chez les grands brûlés, l'opportunité d'une stratégie antioxydante complémentaire utilisant les vitamines C et E à doses pharmacologiques est en cours d'évaluation (247).

Une supplémentation en vitamines hydrosolubles doit être apportée chez les patients dialysés du fait des pertes associées à la dialyse. Les recommandations pour les apports quotidiens en vitamine C chez les insuffisants rénaux chroniques sont : de 30-50 mg pour le stade pré-dialytique et en cas d'hémodialyse, de 100 mg en cas de dialyse péritonéale (248).

En population générale, comme indiqué dans un rapport récent, l'hypothèse selon laquelle les groupes à faible statut en micronutriment pourraient bénéficier d'une supplémentation n'a pas encore été formellement démontrée (249). Ils ne sont actuellement pas recommandés en prévention dans la population générale.

VII.3. Suppléments polyvitaminiques

Les suppléments polyvitaminiques les plus utilisés en pratique clinique courante sont résumés dans le tableau 3. Ils se différencient selon leur forme per os ou injectable. Leur composition en vitamines et oligo-éléments, pour chacun d'entre eux, est également présentée dans le tableau 5.

WLS OPTIMUM (sleeve)		WLS FORTE (bypass)		ALVITYL Vitalité		AZINC F et Vitalité		BION 3 adulte		BION Séniór	
1 gél		1 gélule		1 cp		2 gél		1 cp		1 cp	
Dose/%AJR		Dose/%AJR		Dose/%AJR		Dose/%AJR		Dose/%AJR		Dose/%AJR	
800mcg/100	Vit A	600µg/75	Vit A	800µg/100	Vit A	800µg/100	Vit A	800µg/100	Vit A	800µg/100	Vit A
2,75/250	Vit B1	2,75mg/250	Vit B1	1,1mg/100	Vit B1	1,4mg/127	Vit B1	1,4mg/127	Vit B1	1,4mg/127	Vit B1
2mg/143	Vit B2	3,5mg/250	Vit B2	1,4mg/100	Vit B2	1,6mg/114	Vit B2	1,6mg/114	Vit B2	1,6mg/114	Vit B2
25mg/156	Vit B3	32mg/200	Vit B3	16mg/100	Vit B3	18mg/113	Vit B3	18mg/113	Vit B3	18mg/113	Vit B3
9mg/150	Vit B5	18mg/300	Vit B5	6mg/100	Vit B5	6mg/100	Vit B5	6mg/100	Vit B5	6mg/100	Vit B5
2mg/143	Vit B6	980µg/70	Vit B6	1,4mg/100	Vit B6	2mg/143	Vit B6	2mg/143	Vit B6	2mg/143	Vit B6
150µg/300	Vit B8	100µg/200	Vit B8	50µg/100	Vit B8		Vit B8	150µg/300	Vit B8	150µg/300	Vit B8
500µg/250	Acide folique	600µg/300	Acide folique	200µg/100	Acide folique	200µg/100	Acide folique	200µg/100	Acide folique	200µg/100	Acide folique
100µg/4000	Vit B12	350µg/14000	Vit B12	2,5µg/100	Vit B12	1µg/40	Vit B12	1µg/40	Vit B12	1µg/40	Vit B12
100mg/125	Vit C	120mg/150	Vit C	80mg/100	Vit C	120/150	Vit C	60mg/75	Vit C	60mg/75	Vit C
75µg/1500	Vit D	75µg/1500	Vit D	5µg/100	Vit D	5µg/100	Vit D	5µg/100	Vit D	5µg/100	Vit D
12mg/100%	Vit E	24mg/200	Vit E	12mg/100	Vit E	10mg/83	Vit E	10mg/83	Vit E	10mg/83	Vit E
	Vit K		Vit K		Vit K		Vit K		Vit K		Vit K
40µg/100	Chrome	160µg/400	Chrome	20µg/50	Chrome	25µg/63	Chrome	25µg/63	Chrome	25µg/63	Chrome
28mg/200	Fer	70mg/500	Fer	14mg/100	Fer	8mg/57	Fer	5mg/36	Fer	5mg/36	Fer
150µg/100	Iode	225µg/150	Iode		Iode		Iode	100µg/67	Iode	100µg/67	Iode
1mg/100	Cuivre	3mg/300	Cuivre	1mg/100	Cuivre	1,5mg/150	Cuivre		Cuivre		Cuivre
3mg/150	Magnésium		Magnésium	57mg/15	Magnésium		Magnésium		Magnésium		Magnésium
3mg/150	Manganese	3mg/150	Manganese	2mg/100	Manganese	3,5mg/175	Manganese	1,2mg/60	Manganese	0,4mg/20	Manganese
50µg/100	Molybdene	112,4µg/225	Molybdene	50µg/100	Molybdene	80µg/160	Molybdene	25µg/50	Molybdene	25µg/50	Molybdene
55µg/100	Selenium	105µg/191	Selenium	50µg/91	Selenium	50µg/91	Selenium	30µg/55	Selenium	30µg/55	Selenium
28mg/280	Zinc	22,5mg/225	Zinc	10mg/100	Zinc	15mg/150	Zinc	5mg/50	Zinc	5mg/50	Zinc
	Choline		Choline		Choline		Choline		Choline		Choline
	L-Tyrosine		L-Tyrosine		L-Tyrosine		L-Tyrosine		L-Tyrosine		L-Tyrosine
	Calcium		Calcium		Calcium		Calcium		Calcium		Calcium

ELEVIT B9		UFINOVO		SUPRADYN Intensia		SURGILINE		VECT PASS		CERNEVIT		HYDROSOL Polyvitamine	
1 cp		1 gél		1 cp		2 cp		1 gel		1 flacon = 5mL		Pour 50 gouttes = 2mL	
Dose/%AJR		Dose/%AJR		Dose/%AJR		Dose/%AJR		Dose/%AJR		Dose/%AJR		Dose/%AJR	
1200µg/150	Vit A	800µg/100	Vit A	800µg/100	Vit A	800µg/100	Vit A		Vit A	3500UI	Vit A	5000UI	Vit A
1,6mg/145	Vit B1	2,75mg/250	Vit B1	1,1mg/100	Vit B1	2,5mg/227	Vit B1	0,7mg/14	Vit B1	3,51mg	Vit B1	2mg	Vit B1
1,8mg/129	Vit B2	1,4mg/100	Vit B2	1,4mg/100	Vit B2	2mg/143	Vit B2		Vit B2	4,14mg	Vit B2	1,5mg	Vit B2
19mg/119	Vit B3	16mg/100	Vit B3	16mg/100	Vit B3	24mg/150	Vit B3		Vit B3		Vit B3		Vit B3
10mg/167	Vit B5	6mg/100	Vit B5	6mg/100	Vit B5	6mg/100	Vit B5		Vit B5	17,250mg	Vit B5	4mg	Vit B5
2,6mg/186	Vit B6	1,58mg/112	Vit B6	1,4mg/100	Vit B6	2,8mg/200	Vit B6	1mg/72	Vit B6	4,53mg	Vit B6	2mg	Vit B6
200µg/400	Vit B8	150µg/300	Vit B8	50µg/100	Vit B8	150µg/300	Vit B8		Vit B8	0,069mg	Vit B8		Vit B8
800µg/400	Acide folique	200µg/400	Acide folique	200µg/100	Acide folique	500µg/250	Acide folique	100µg/50	Acide folique	0,414mg	Acide folique		Acide folique
4µg/160	Vit B12	3µg/120	Vit B12	2,5µg/100	Vit B12	150µg/6000	Vit B12	0,5µg/20	Vit B12	0,006mg	Vit B12		Vit B12
100mg/125	Vit C	80mg/100	Vit C	80mg/100	Vit C	100mg/125	Vit C		Vit C	125mg	Vit C	50mg	Vit C
12,5µg/250	Vit D	5µg/100	Vit D	5mg/100	Vit D	25µg/500	Vit D	2,5µg/50	Vit D	220UI	Vit D	1000UI	Vit D
15mg/125%	Vit E	24mg/200	Vit E	12mg/100	Vit E	24mg/200	Vit E		Vit E	10,2mg	Vit E	2mg	Vit E
	Vit K		Vit K	25µg/33	Vit K		Vit K		Vit K		Vit K		Vit K
60mg/429	Chrome	25µg/62	Chrome		Chrome	20µg/50	Chrome		Chrome		Chrome		Chrome
	Fer	14mg/100	Fer	14mg/100	Fer	14mg/100	Fer	2,1mg/15	Fer		Fer		Fer
	Iode		Iode	150µg/100	Iode		Iode	50µg/34	Iode		Iode		Iode
1mg/100	Cuivre	0,5mg/50	Cuivre	1mg/100	Cuivre	2mg/200	Cuivre		Cuivre		Cuivre		Cuivre
100mg/27	Magnésium	120mg/32	Magnésium	80mg/21	Magnésium	300mg/80	Magnésium	28mg/8%	Magnésium		Magnésium		Magnésium
1mg/50	Manganese	1,4mg/70	Manganese	2mg/100	Manganese	3mg/150	Manganese		Manganese		Manganese		Manganese
	Molybdene	50µg/100	Molybdene	50µg/100	Molybdene	100µg/200	Molybdene		Molybdene		Molybdene		Molybdene
	Selenium	32µg/50	Selenium	50µg/91	Selenium	50µg/90	Selenium	25µg/46	Selenium		Selenium		Selenium
7,5mg/75	Zinc	10mg/100	Zinc	10mg/100	Zinc	15mg/150	Zinc	2,25mg/23	Zinc		Zinc		Zinc
	Choline		Choline		Choline		Choline		Choline		Choline		Choline
	L-Tyrosine	40mg	L-Tyrosine		L-Tyrosine		L-Tyrosine		L-Tyrosine		L-Tyrosine		L-Tyrosine
125mg/16	Calcium		Calcium	120mg/15	Calcium		Calcium	120,5mg/15	Calcium		Calcium		Calcium
										46mg	Vit PP	10mg	Vit PP

Tableau 5 : Supplémentation en vitamines et oligo-éléments

VIII. Hypervitaminose C

On a longtemps considéré que seules les vitamines liposolubles (A, D, E et K) pouvaient induire une toxicité en étant stockées dans le tissu adipeux et le foie. Concernant les vitamines hydrosolubles, vitamine C et vitamines du groupe B, les données sont moins claires. De possibles effets toxiques ont été suggérés avec l'apport de vitamine C à doses pharmacologiques allant de 1 g à 15 g par jour.

VIII.1. Effets rénaux

Le principal effet délétère de l'hypervitaminose C est la formation de cristaux d'oxalate au niveau rénal. En effet, le rein est la principale voie d'excrétion de l'AA chez l'homme, et l'acide oxalique un de ses principaux métabolites.

Le fait que l'acide oxalique soit un métabolite du catabolisme de l'AA suggère un risque quant à l'hyperoxalurie et au risque de formation de calculs rénaux, bien que l'excès d'AA soit principalement excrété dans l'urine sous forme inchangée et que la quantité métabolisée en oxalate soit limitée quelle que soit l'absorption. De plus, en présence de faibles doses d'AA, seulement 35 à 50% de l'oxalate excrété par voie urinaire proviennent de l'ascorbate. Toutefois, les résultats des études expérimentales sur l'excrétion urinaire restent discordants.

Selon Wandzilak et al., après avoir mesuré l'excrétion urinaire de l'oxalate chez 15 volontaires consommant des doses différentes de vitamine C (1 g, 5 g et 10 g par jour) pendant 5 jours, il apparaît que l'oxalurie augmente peu même en présence de doses élevées de vitamine C et qu'elle n'est pas proportionnelle à la dose de vitamine C ingérée chez les sujets sains (250).

A l'inverse, un apport supplémentaire d'1 g d'AA par jour chez 7 volontaires était responsable d'une excrétion urinaire d'oxalate et d'urate plus élevée chez les volontaires en bonne santé, par rapport aux doses plus faibles (26). D'autres études montrent que l'augmentation des apports en AA n'augmente pas de manière significative la concentration en oxalate, et les formations de calculs directement liées à un apport excessif en AA sont limitées à de rares cas de personnes souffrant d'insuffisance rénale (80,251,252). Par conséquent, il est conseillé aux patients présentant des calculs rénaux ou une maladie rénale chronique d'éviter un apport excessif en AA. De plus, une étude récente contrôlée a été menée chez 29 sujets lithiasiques et 19 sujets non lithiasiques, qui reçurent 2 g de vitamine C par jour pendant 6 jours (253). Celle-ci a montré une augmentation de l'excrétion urinaire de l'acide oxalique > 10% chez 40% des sujets lithiasiques et non lithiasiques. Cela met alors en évidence l'existence de répondeurs chez les sujets aux antécédents de lithiase urinaire comme chez les sujets sans histoire de lithiase. Il apparaît donc difficile de connaître la réponse de chaque individu à un apport supplémentaire de vitamine C. C'est pourquoi il est préférable de limiter son apport quotidien à 500 mg, y compris chez les sujets sans antécédents de calculs rénaux.

Concernant l'excrétion urinaire d'acide urique, on sait que l'AA et l'acide urique sont réabsorbés par un mécanisme actif faisant intervenir le même transporteur, il est donc légitime de penser que de plus fortes concentrations d'acide ascorbique augmentent l'excrétion urinaire d'acide urique. Une hyperuricosurie a été observée pour des doses uniques > 4 g (254). L'hyperuricosurie, d'une part, et l'acidification des urines par la vitamine C, d'autre part, pourraient favoriser la précipitation des urates et être responsables, secondairement, de lithiase urinaire (254).

VIII.2. Toxicité du DHA

Le DHA, également, a des effets toxiques potentiels (255). Ces effets toxiques peuvent s'expliquer par sa structure chimique (3 groupements carbonyles adjacents dans un noyau), structure chimique proche de l'alloxane, substance diabétogène par la destruction des cellules β du pancréas. Une toxicité du DHA a également été décrite sur les protéines de transport, dans la membrane de la bordure en brosse rénale (diminution du transport de glucose) et dans les érythrocytes (altération de la membrane et hémolyse).

Cependant, ces effets sont limités du fait que le DHA est généralement absent du plasma ou présent en très faible concentration dans le milieu extracellulaire. C'est le stress oxydatif possible dans certaines conditions pathologiques, qui peut entraîner une augmentation de sa concentration dans le plasma. Pour rappel, Le DHA entre dans la cellule par l'intermédiaire du transporteur GLUT 1 et GLUT 3, puis est réduit en AA. Cette transformation est possible par la plupart des tissus.

VIII.3. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment décrits lors de la prise de doses > 1-2 g/jour de vitamine C sont des troubles intestinaux à type de diarrhées, de nausées, de crampes abdominales. Ces troubles s'expliquent par un effet osmotique direct de la vitamine C sur l'intestin et sembleraient moins fréquents lorsque sa prise se fait après un repas (250,256).

Selon les données actuelles, des résultats récents de l'excrétion urinaire (250) et des critères de l'Institut de Médecine, les doses maximales de vitamine C estimées sans danger sont <1000 mg par jour chez les personnes en bonne santé. Il n'est actuellement pas recommandé d'utiliser de doses plus élevées. En effet, l'excès de vitamine C excrété ou non absorbé ne présente aucun avantage évident. Les concentrations plasmatiques étaient proches de la saturation à 400 mg par jour, la biodisponibilité de la vitamine C diminue rapidement avec la dose et il pourrait en résulter des conséquences indésirables aux doses > 1000 mg (250). De plus, il est actuellement recommandé d'éviter les doses supérieures à 2 g/jour pour prévenir les effets secondaires, en particulier le météorisme abdominal et la diarrhée osmotique, dus à la présence d'une grande quantité de vitamine C non absorbée dans la lumière intestinale.

VIII.4. Autres effets

Une hémolyse a été rapportée chez des patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase et recevant un traitement à base d'AA à fortes doses (80).

Le métabolisme de la vitamine B12 et B6 semble altéré par de hautes doses de vitamine C (257). Cependant les effets décrits, par l'utilisation de fortes doses de vitamine C, semblent être peu importants et nécessitent d'être confirmés (34).

L'action réductrice de grandes quantités d'AA dans l'urine et les selles peut interférer avec certains tests de diagnostic en laboratoire tels que ceux pour la glycosurie et le sang occulte dans les selles. Plusieurs tests sanguins basés sur des réactions chimiques rédox sont biaisés par des taux plasmatiques élevés d'AA, résultant de la consommation de suppléments (258,259). De fortes doses d'AA peuvent interférer avec le traitement anticoagulant par l'héparine ou la coumarine.

La vitamine C agissant localement peut avoir des effets érosifs sur les dents. Des cas d'érosion dentaire dus à la consommation de vitamine C ont été signalés, mais ils sont rares compte tenu de leur utilisation à grande échelle (260). In vitro, une exposition prolongée à l'AA provoque des érosions dentaires visibles au microscope électronique à balayage (260,261). Des comprimés de vitamine C à croquer (ou des comprimés de 500 mg utilisés expérimentalement) ont réduit le pH salivaire de 7 à environ 4,5 en deux minutes et demie (262). Chez les sujets en bonne santé, aucun changement dans les dents n'a été observé après une semaine de consommation de vitamine C, même en l'absence de nettoyage mécanique (261). Cependant, il est possible que la consommation chronique de vitamine C à croquer (260) ou effervescente (261) puisse éroder l'émail dentaire.

La vitamine C perturbe l'équilibre antioxydant et pro-oxydant sain du corps (263). L'effet antioxydant de la vitamine C implique son oxydation en DHA et la régénération de l'ascorbate à partir de sa forme oxydée pourrait conduire à la production d'espèces radicalaires (69,264).

Toutefois, dans la littérature, des études contrôlées utilisant de fortes doses d'acide ascorbique n'ont montré aucune toxicité liée (80,265–267). La rareté des effets nocifs rapportés dans la population américaine, dans laquelle environ un tiers des individus consomme des suppléments, suggère que la vitamine est non toxique pour les adultes en bonne santé, même en grande quantité.

Une supplémentation en vitamine C peut provoquer une hémolyse chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (268) et chez les patients présentant une hémoglobinurie paroxystique nocturne (11). D'autres effets secondaires peuvent survenir plus rarement. Des cas d'érosion œsophagienne, d'insuffisance rénale (251,269–271) et d'interactions inattendues avec d'autres médicaments ou suppléments ont été décrits (272). En cas de thalassémie ou d'hémochromatose, il se produit une surcharge en fer (273).

En résumé, de fortes doses intraveineuses de vitamine C semblent avoir démontrées :

- Un profil d'innocuité positif
- Une pharmacologie favorable
- Certains effets anticancéreux in vitro et chez les animaux
- Une utilisation répandue en dehors de la médecine conventionnelle avec un risque minimal, mais sans aucun avantage clinique démontré.

Son utilisation mérite une surveillance stricte chez les patients aux antécédents de maladie rénale chronique, d'insuffisance rénale, de déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase, de lithiase rénale d'oxalate ou d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (274).

IX. Statut nutritionnel

De nombreux outils sont utilisés pour évaluer l'état nutritionnel. Ils sont environnementaux, cliniques, anthropométriques et diététiques et cherchent à évaluer les données du métabolisme protéique. En effet, il est très largement reconnu aujourd'hui que le pronostic de la dénutrition est lié à la diminution des réserves protéiques. La gravité d'une dénutrition vient de la perte de masse musculaire et donc de la masse protéique. Il existe des indices composites permettant d'augmenter la sensibilité de ces marqueurs. Le diagnostic d'une dénutrition et l'évaluation de l'état nutritionnel doivent être réalisés dans de nombreuses situations cliniques (situations favorisant une carence d'apport isolée et les situations favorisant un hypercatabolisme). Les éléments nécessaires à l'évaluation du statut nutritionnel comprennent : les données anthropométriques (poids usuel, poids actuel, taille, indice de masse corporelle, la circonférence musculaire brachiale, le pli cutané tricipital, le périmètre brachial, le tour de taille), les données biologiques (albumine, pré-albumine) et les données impédancemétriques.

La dénutrition est un état de déficit en énergie, en protéines et/ou en micronutriments responsable d'une perte de poids et d'un changement mesurable de la composition corporelle (diminution de la masse maigre et de la masse grasse) et donc des fonctions corporelles (déficits immunitaires, musculaires et cognitifs). Elle résulte soit d'une diminution des apports alimentaires, soit d'une augmentation des dépenses énergétiques, soit d'une combinaison des deux processus (275,276).

IX.1. Composition corporelle

La composition corporelle correspond à l'analyse du corps humain en compartiments. Son analyse a d'abord été effectuée par des méthodes directes, les premiers résultats étant obtenus par dissection de cadavres. Actuellement, toutes les approches sont des méthodes indirectes (277,278). L'étude de la composition corporelle constitue un élément essentiel de l'évaluation du statut nutritionnel. Plusieurs modélisations et systèmes de la composition corporelle sont décrits en fonction du niveau anatomique, moléculaire, cellulaire, tissulaire ou compartimental.

Le modèle anatomique ou tissulaire, le plus ancien, décrit la composition corporelle en différents tissus : le tissu musculaire, le tissu adipeux, le tissu osseux et le tissu viscéral. Ainsi, pour un sujet « de référence », le muscle squelettique représente 40% du poids corporel, le tissu adipeux 20%, la peau 7%, le foie et le cerveau 2,5% chacun, le cœur et les reins 0,5%. Le perfectionnement de l'imagerie médicale, avec la tomodensitométrie et la résonance magnétique nucléaire, ont renouvelé l'intérêt de ce modèle.

Le modèle biochimique, ou moléculaire, divise les compartiments de l'organisme en fonction de ses composants chimiques tels que : l'eau, les protéines, les lipides, les glucides et les minéraux.

Le modèle compartimental, ou physiologique, classe les composants corporels en différents groupes reliés entre eux par leur fonction. Parmi eux, les modèles les plus utilisés sont :

- Le modèle à deux compartiments (bi-compartimental), composé de la masse grasse et de la masse non grasse. La masse grasse correspond aux triglycérides (TG) stockés

dans les adipocytes répartis dans l'ensemble du corps. La masse non grasse correspond à la somme de l'eau, des os, et des organes.

- Le modèle à trois compartiments est composé de la masse grasse, de l'eau extracellulaire (correspondant aux liquides interstitiels et au plasma) et de la masse cellulaire active (correspondant à l'ensemble des cellules viscérales et musculaires, les minéraux et l'eau intra-cellulaire).

IX.1.1. Techniques de mesure de la composition corporelle

IX.1.1.1. Mesure de la densité corporelle

En utilisant le modèle bi-compartimental, on considère que le corps humain est divisé en deux compartiments, la masse maigre (ou masse non grasse) et la masse grasse. On admet que la masse maigre a une densité constante de 1,1 g/ml et la masse grasse de 0,9 g/ml. La proportion de chaque compartiment peut être calculée à partir de la densité corporelle (D). Elle se définit par le rapport masse sur volume. La densité corporelle s'obtient par de nombreuses techniques (hydrostatique, pneumatique, stéréophotogrammétrie ...) mais en pratique seule l'hydrodensitométrie est utilisée. Elle utilise le principe d'Archimède qui consiste à mesurer un volume en l'immergeant dans l'eau. Puis, grâce à la formule de Siri, on obtient le pourcentage de masse grasse (MG) :

$$\text{MG (\%)} = 100 \times (4,95/D-4,5)$$

Cette méthode a longtemps été considérée comme la méthode de référence.

IX.1.1.2. Données anthropométriques

IX.1.1.2.1. Poids actuel, poids usuel et taille

Le poids, la taille et l'indice de masse corporelle (IMC) sont des mesures de base qui doivent toujours être obtenues (279).

Le poids et la taille doivent être mesurés dans des conditions standardisées au mieux en sous-vêtement, le matin à jeun. Le poids exprime l'état des réserves énergétiques de l'organisme et s'exprime en kilogrammes (kg). Il ne donne à lui seul aucune indication sur la répartition des réserves entre la masse maigre et la masse grasse et son interprétation doit tenir compte des variations du pool hydrique de l'organisme. La taille, exprimée en mètres, ne peut être prise comme un indicateur de l'état nutritionnel, mais reste indispensable pour le calcul de certains indices comme l'Indice de Masse Corporelle (IMC). Dans certains cas, elle ne peut être mesurée du fait de l'impossibilité à maintenir la position orthostatique. La mesure de la hauteur talon-genou permet alors son estimation à partir de la formule de Chumlea (280). La distance talon-genou (dTG) est corrélée à la taille maximale atteinte.

La formule de Chumlea est différente en fonction du sexe :

- Taille Femme (cm) : **(1,83 x dTG en cm) – (0,24 x âge en années) + 84,88**
- Taille Homme (cm) : **(2,02 x dTG en cm) – (0,04 x âge en années) + 64,19**

Le poids doit être rapporté à la taille. L'indice de masse corporelle (IMC ou indice de Quételet) permet l'étude de la corpulence (kg/m²). Il est l'indicateur le plus largement utilisé pour l'évaluation du statut nutritionnel et se calcule par le rapport entre le poids (kg) et le carré de

la taille (mètres). Pour l'enfant (jusqu'à 18 ans) il faut se référer aux courbes spécifiques définies en collaboration avec l'INPES. Il permet une classification de l'état nutritionnel selon l'OMS et l'HAS :

- Pour les adultes de < 70 ans :
 - o IMC entre 18,5-24,9 kg/m² : Statut nutritionnel normal
 - o IMC < 18,5 kg/m² : Dénutrition
 - o IMC entre 25 – 29,9 kg/m² : Surpoids
 - o IMC entre 30-34,9 kg/m² : Obésité modérée
 - o IMC entre 35-39,9 kg/m² : Obésité sévère
 - o IMC ≥ 40 kg/m² : Obésité morbide
- Pour les adultes de > 70 ans :
 - o IMC 21- 26,9 kg/m² : Statut nutritionnel normal
 - o IMC < 21 kg/m² : Dénutrition

L'IMC est fortement corrélé à la masse grasse (281). De plus, IMC et mortalité sont liés, dans de nombreuses populations, par une courbe en J ou en U, les IMC les plus bas et les IMC les plus hauts sont associés à une augmentation du risque (282). Cependant, si l'IMC reste une mesure de base d'évaluation de l'état nutritionnel et de l'obésité, on lui connaît aujourd'hui plusieurs limites (283). Le reflet de la composition corporelle, en particulier de la masse grasse, à partir de l'IMC reste imparfait et il existe une forte variation de la masse grasse pour un IMC donné (par exemple pour le sportif, la femme enceinte et le sujet âgé) (284).

Selon l'HAS, il est recommandé d'évaluer l'état nutritionnel de tous les patients adultes hospitalisés par le calcul de l'IMC (kg/m²), le calcul de la perte de poids (en %) par rapport à une valeur antérieure à l'hospitalisation actuelle, et le calcul du score de dépistage avec le Mini Nutritional Assessment ou MNA-SF® (sur 14 points) ou l'albuminémie chez les sujets adultes âgés de plus de 70 ans (Annexe).

IX.1.1.2.2. Tour de taille et rapport des circonférences taille/hanche

Le rapport taille/hanche est le rapport entre la circonférence de la taille et celle des hanches. Il est un indicateur de l'état de santé et un écart par rapport à certaines valeurs peut être corrélé à l'apparition de diverses pathologies. L'OMS (2000) considère qu'un ratio > 0,85 pour les femmes et > 1 pour les hommes est corrélé à un risque de développer des complications cardio-vasculaires liées à l'obésité. En pratique clinique, la distribution abdominale des graisses peut être appréciée par le seul tour de taille (TT). L'excès de graisse abdominale est associé, indépendamment de l'IMC, au développement des complications vasculaire et métaboliques de l'obésité.

La mesure doit être prise directement sur la peau à l'aide d'un mètre ruban, après une expiration normale, au point situé à mi-distance entre la partie inférieure de la dernière côte palpable et la crête iliaque en suivant la ligne axillaire. L'obésité abdominale est définie avec des valeurs spécifiques du tour de taille en fonction des ethnies (annexe). Selon l'HAS, chez les Caucasiens, l'obésité abdominale est définie par un tour de taille ≥ 80 cm chez la femme et ≥ 94 cm chez l'homme.

IX.1.1.2.3. Mesure des plis cutanés et de la circonférence musculaire brachiale

La mesure des plis cutanés est basée sur l'hypothèse que près de 70% du tissu adipeux est sous-cutané et qu'il existe une relation constante entre la masse grasse totale et l'épaisseur de la graisse sous-cutanée. Il s'agit d'un tissu métaboliquement actif, lieu de synthèse de 80% des triglycérides de l'organisme.

Cette méthode est simple, peu coûteuse et facilement utilisable au lit du patient mais elle nécessite cependant un bon entraînement de l'examineur pour être reproductible. Le pli cutané correspond à la graisse sous-cutanée qui donne une estimation de la masse grasse (MG) de l'organisme. La mesure s'effectue grâce à un adipomètre, un compas calibré (pince type Harpenden ou compas de Lange), sur 4 zones corporelles précises et par convention du côté dominant, comme cela est présenté sur la Figure 15. Cet appareil est conçu pour exercer une pression de 10g/mm² sur le pli choisi. Les valeurs s'expriment en millimètres (mm). Elles correspondent aux plis cutanés tricipital, bicipital, supra-iliaque et sous-scapulaire. La précision de la mesure décroît lorsque l'épaisseur des plis dépasse 20 mm. Des abaques précisent les valeurs de référence de ces paramètres par tranche d'âge et par sexe (285).

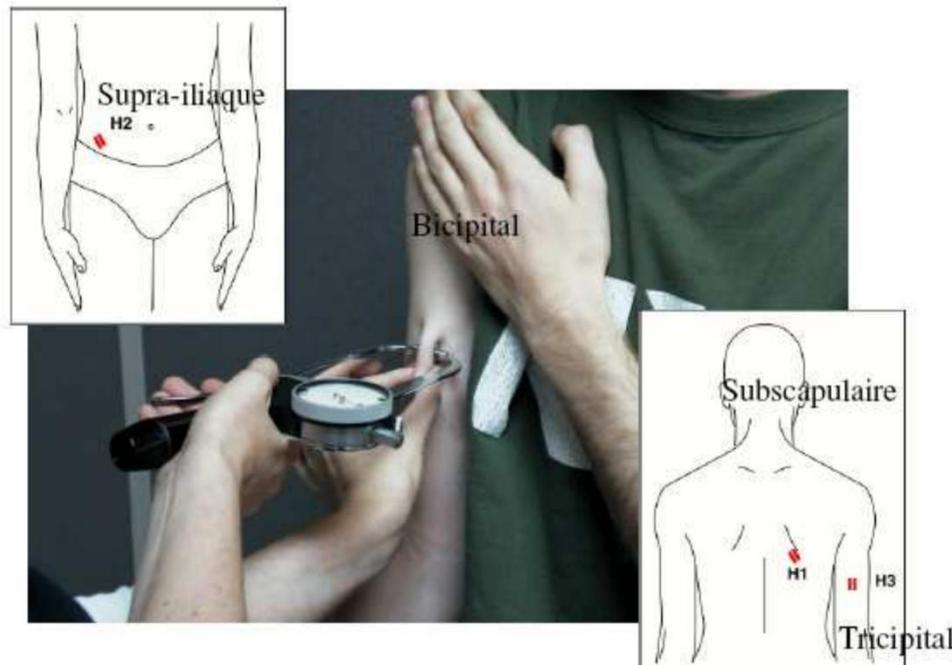


Figure 15 : Mesure des plis cutanés avec un adipomètre

La sévérité de la dénutrition est généralement appréciée par comparaison à des valeurs de référence et/ou à des valeurs minimales en dessous desquelles le pronostic vital est en jeu. Les valeurs de référence sont issues de mesures effectuées sur un échantillon représentatif de la population générale en bonne santé. Des tables de référence sont disponibles pour le pli cutané tricipital et la circonférence musculaire brachiale, données établies en comparaison avec des mesures de densité hydrostatique (286).

IX.1.1.2.3.1. Etude de la masse grasse

Il se mesure sur la face postérieure du bras, en regard du triceps à mi-distance entre l'acromion et l'olécrâne. Un PCT < 5 mm chez l'homme et < 12 mm chez la femme indique une perte de masse grasse sous-cutanée.

Le pli cutané bicipital (PCB) se mesure en regard du biceps, face antérieure du bras, à mi-distance entre l'acromion et l'olécrâne.

Le pli cutané supra-iliaque (PSI) se mesure à environ 1 cm au-dessus de la crête iliaque sur la ligne axillaire moyenne, tandis que le pli sous-scapulaire (PSS) s'effectue sur à 1 cm sous l'angle inférieur de l'omoplate.

Des équations de prédiction de la masse grasse ont été établies à l'aide de ces données anthropométriques. Les formules les plus utilisées sont celles de Durnin et Womersley (1974), telles qu'elles sont présentées sur le tableau 6. Le calcul de la masse grasse s'effectue à partir de l'épaisseur des 4 plis selon une équation, présentée dans le tableau 6, en fonction de l'âge et du sexe. La masse maigre se calcule par la différence entre le poids corporel et la masse grasse.

1. Déterminer le poids (kg) et l'âge (années) du patient		
2. Mesurer l'épaisseur (mm) des 4 plis bicipital, tricipital, sous-scapulaire et supra-iliaque		
3. Faire la somme (Σ) des 4 plis (mm)		
4. Calculer le logarithme décimal de la somme ($\log \Sigma$)		
5. Appliquer les équations suivantes suivant l'âge et le sexe pour calculer la densité corporelle (D)		
<i>Âge (années)</i>	<i>Homme</i>	<i>Femme</i>
17-19	$D = 1,1620 - 0,0630 \times (\log \Sigma)$	$D = 1,1549 - 0,0678 \times (\log \Sigma)$
20-29	$D = 1,1631 - 0,0632 \times (\log \Sigma)$	$D = 1,1599 - 0,0717 \times (\log \Sigma)$
30-39	$D = 1,1422 - 0,0544 \times (\log \Sigma)$	$D = 1,1423 - 0,0632 \times (\log \Sigma)$
40-49	$D = 1,1620 - 0,0700 \times (\log \Sigma)$	$D = 1,1333 - 0,0612 \times (\log \Sigma)$
≥ 50	$D = 1,1715 - 0,0779 \times (\log \Sigma)$	$D = 1,1339 - 0,0645 \times (\log \Sigma)$
6. Calculer la masse grasse = poids corporel (kg) $\times [4,95/D - 4,5]$		
7. Calculer la masse maigre = poids corporel (kg) - masse grasse (kg)		

Tableau 6 : Calcul des masses grasse et maigre selon la méthode de Durnin et Womersley

Les limites de ces mesures tiennent à la corpulence des sujets (sujets obèses ou trop maigres) et aux difficultés de mise en œuvre lorsqu'il existe des œdèmes. L'hydratation du tissu adipeux est extrêmement variable non seulement dans le temps mais également en différentes régions du pannicule adipeux d'un même sujet.

IX.1.1.2.3.2. Etude de la masse maigre

Le périmètre brachial (PB) permet d'estimer l'état de la masse grasse et de la masse musculaire. Il est exprimé en centimètres et mesuré avec un mètre ruban autour du bras à mi-distance entre l'acromion et l'olécrane. A l'aide du PCT, il permet le calcul de la circonférence musculaire brachiale (CMB), selon la formule :

$$\text{CMB} = \text{CB} - (\pi \times \text{PCT})$$

Elle objective la masse maigre. Son évolution est importante car la masse maigre reflète en grande partie la masse musculaire. Une fonte musculaire est définie par une CMB inférieure au 5^{ème} percentile, soit < 19 cm chez la femme et < 24 cm chez l'homme de moins de 65 ans (< 22 cm chez l'homme de plus de 65 ans).

IX.1.1.3. Données impédancemétriques

L'impédancemétrie bioélectrique mesure la résistance au passage d'un courant électrique alternatif indolore à travers le corps. Cette méthode est basée sur la capacité des tissus hydratés à conduire l'énergie électrique. C'est une méthode d'application aisée pour la mesure de la composition corporelle des patients, notamment dénutris (287). Les liquides et les électrolytes (principalement présents dans la masse maigre) sont peu résistants au passage du courant et donc très conducteurs. Contrairement à la peau, la graisse et l'os qui sont peu conducteurs et ont une résistance élevée. Elle permet d'obtenir l'angle de phase (AP), critère biophysique reflétant le fonctionnement cellulaire, ainsi que le volume d'eau extracellulaire, le volume d'eau totale, le volume d'eau intracellulaire, la masse maigre (MM) et la masse grasse (MG) de l'organisme. Des appareils à fréquences multiples, et au minimum double, doivent être préférés afin d'améliorer la précision de la mesure de l'eau totale. Les balances impédancemètres ne sont pas adaptées.

Les mesures s'effectuent chez un patient en décubitus, après un repos de 10 à 15 minutes. Les électrodes sont placées sur la face dorsale du pied et sur la face dorsale de la main homolatérale. Le courant imposé est de faible intensité (100 à 800 μA), ce qui rend l'examen indolore et sans danger, avec une fréquence de 50 Hz. Quand le courant a une fréquence supérieure à 50 kHz, le volume mesuré est assimilé à l'eau corporelle totale. Quand cette fréquence est inférieure à 5 kHz, le volume correspond à l'eau extracellulaire.

L'angle de phase est fonction du rapport entre la réactance (X_c) et la résistance (r). Il est obtenu en même temps que l'impédance. Il se calcule selon la formule :

$$\text{AP} (^{\circ}) = (X_c/r) \times 180^{\circ} / \pi$$

Il représente la qualité des tissus et donne une indication sur les cellules, tant sur leur intégrité physique que sur leur fonctionnement. Il apparaît donc comme un marqueur pronostique et un indicateur du statut nutritionnel du patient (288). Sa valeur normale est comprise entre 5 et 7° chez le sujet sain. Il a été démontré que chez les patients porteurs du VIH, cirrhotiques, hémodialysés, atteints de maladies néoplasiques et d'insuffisance cardiaque, un angle de phase diminué (< 5° chez l'homme et < 4,6° chez la femme) était un marqueur de mauvais pronostic et d'altération du statut nutritionnel (289–292).

La pertinence de l'impédancemétrie par rapport à d'autres méthodes d'exploration, moins ergonomiques, moins rapides, plus coûteuses et souvent incomplètes a été largement démontrée (293).

IX.1.1.4. Autres méthodes d'évaluation de la composition corporelle

IX.1.1.4.1. L'absorptiométrie biphotonique

L'absorptiométrie à rayons X ou DEXA (Dual Energy X-Ray Absorptiometry) permet de décrire un modèle à trois compartiments. Elle est considérée comme la méthode de référence pour la quantification de la masse maigre, de la masse grasse et du contenu minéral osseux.

Cette méthode consiste à irradier le corps de rayons X à deux niveaux d'énergie (44 keV et 100 keV) et permet de distinguer l'absorption des différents tissus. Ce faisceau (rayon incident), en traversant le corps du sujet, va subir une atténuation (rayon après absorption) qui va dépendre de la composition de la matière traversée. La dose d'irradiation délivrée est considérée comme négligeable sauf chez la femme enceinte (dose inférieure à celle délivrée par une radiographie thoracique). La DEXA permet de séparer trois compartiments (masse grasse, masse maigre et contenu minéral osseux) par un traitement informatique des mesures physiques.

Elle présente le triple avantage d'une excellente précision, d'une distinction des trois compartiments et la possibilité de mesures segmentaires (membres, abdomen, cou, tronc...). Toutefois, c'est une méthode d'évaluation très coûteuse et peu utilisable en pratique clinique courante par la rareté des centres équipés actuellement.

IX.1.1.4.2. La tomодensitométrie

Le progrès actuel de la tomодensitométrie permet de réaliser des coupes anatomiques abdominales fines et d'identifier dans un plan horizontal les tissus en fonction de leur densité qui atténue les rayons X. Plusieurs études se sont intéressées à l'intérêt de cette méthode pour l'évaluation de la composition corporelle en pathologie (294). Elle permet d'obtenir les surfaces des tissus adipeux profonds et superficiels et le calcul du rapport d'adiposité viscérale sur l'adiposité sous-cutanée.

Cette technique apporte des résultats précis mais l'intérêt clinique reste encore à démontrer de façon prospective sur de plus larges cohortes.

IX.1.1.4.3. Résonance magnétique nucléaire

Elle correspond à l'étude de la résonance des protons soumis, d'une part à un champ magnétique intense et d'autre part à un ou plusieurs trains d'ondes électromagnétiques. On détecte pour cela les radicaux méthyles de la graisse mis en résonance sous l'effet d'un champ magnétique intense ce qui permet d'étudier uniquement la masse grasse, avec une erreur inférieure à 3%. Cette mesure est très précise pour identifier la masse grasse totale et non irradiante mais limitée par son coût, la durée de ces mesures (1h environ), et son impossibilité d'utilisation chez le sujet obèse. Son utilisation est actuellement limitée à la recherche.

IX.2. Dépense énergétique

Les dépenses énergétiques comprennent la dépense de base, nécessaire à l'entretien de la vie chez l'individu au repos, et les dépenses liées à la thermorégulation, à l'alimentation et à l'activité physique. Au total les dépenses énergétiques quotidiennes sont de l'ordre de 2 400 – 2 500 kcal ou 35 kcal/kg chez un adulte vivant dans des conditions normales.

IX.2.1. Dépense énergétique de base

La dépense énergétique de base (DEB) ou dépense énergétique de repos (DER) correspond à la dépense énergétique minimale nécessaire au métabolisme de base de l'organisme. Il représente environ 60% de la dépense énergétique des 24h. Pour un homme adulte de 70 kg, de morphologie normale, au repos complet, en état de veille et en équilibre thermique avec le milieu environnant, elle représente environ 1 500 kcal. En raison de différences dans la composition corporelle (moins de masse maigre), les dépenses basales sont plus faibles chez la femme et après 40 ans.

Elle se calcule d'après les formules de Harris et Benedict :

- **Femme : DER (kcal) = 655,1 + 9,56 P (kg) + 1,85T (cm) – 4,67 A (années)**
- **Homme : DER (kcal) = 66,47 + 13,75 P (kg) + 5T (cm) – 6,77 A (années)**

IX.2.2. Dépense énergétique liée à la thermorégulation

Elles augmentent lors de l'exposition au froid, mais ce facteur joue peu en climat tempéré et en zone citadine, où ces dépenses sont faibles, < 5 % des dépenses énergétiques globales.

IX.2.3. Dépense énergétique liée à l'alimentation

Afin que l'énergie chimique contenue dans les aliments puisse être convertie en énergie utilisable, les aliments doivent être digérés, c'est-à-dire transformés en substances plus simples, puis être stockés par exemple au niveau du foie et du muscle sous forme de glycogène, ou au niveau du tissu adipeux sous forme de triglycérides. L'ensemble de ces processus dépense de l'énergie sous forme de chaleur. Ce coût varie avec les voies biochimiques empruntées. On estime que ce coût représente environ 5 % à 10 % de la valeur calorique ingérée sous forme de glucides, 20 % à 30 % pour les protéines, et moins de 5 % pour les lipides.

La thermogénèse induite par les aliments représente habituellement environ 10 % de la dépense énergétique des 24 heures.

IX.2.4. Dépense énergétique liée au travail musculaire

Elle correspond à toute forme de dépense énergétique qui s'ajoute au métabolisme de base, par le mouvement. Ceci concerne tout aussi bien les activités de la vie quotidienne que les exercices physiques plus intenses, qu'ils soient sportifs ou non. Ce poste de dépense énergétique est le plus variable d'un individu à l'autre, et représente entre 15 % et 30 % de la dépense énergétique totale.

IX.3. Dénutrition

IX.3.1. Définition

La dénutrition protéino-énergétique est secondaire à une inadéquation entre les apports et les besoins en protéines et/ou en énergie nécessaires aux besoins métaboliques de l'organisme. Elle constitue un des problèmes majeurs de santé publique.

Selon la définition de l'HAS, « ce déséquilibre entraîne des pertes tissulaires ayant des conséquences fonctionnelles délétères ». La dénutrition est d'installation progressive ou

rapide selon les circonstances d'apparition. Elle doit être différenciée de la maigreur et de la malnutrition.

La maigreur se définit par un état clinique caractérisé par un poids en dessous d'une valeur normale moyenne habituellement observée, mais ne signifie pas obligatoirement un état pathologique. La malnutrition désigne aussi bien une sous-alimentation par carence qu'une suralimentation par excès, et signifie que les apports alimentaires ne sont pas équilibrés.

Le pronostic de la dénutrition est lié à la diminution des réserves protéiques. Elle s'accompagne d'une diminution de la masse maigre, notamment de la masse dite « cellulaire active », de la masse musculaire, et d'une altération d'une ou plusieurs fonctions physiologiques notamment musculaire, immunitaire, de cicatrisation et de la vie de relation ou psychique. La mort survient lorsque les réserves énergétiques mobilisables sont déplétées, en l'absence d'intervention thérapeutique, lorsque 50% de la masse protéique est épuisée et ceci indépendamment de la ou des causes de la dénutrition (295).

En oncologie médicale, les données de la littérature suggèrent qu'une perte pondérale de 5% est associée à une altération du pronostic des patients (augmentation de la mortalité et de la morbidité) (296). La prévalence de la perte de poids est liée principalement au type de tumeur et au statut évolutif (297). Une intervention nutritionnelle précoce permet d'améliorer le devenir des patients en limitant les complications des traitements.

En chirurgie, une étude prospective a mis en évidence une association entre des complications post-opératoires infectieuses et une perte de poids $\geq 10\%$ et une association entre tous types de complications et une perte de poids $\geq 15\%$ (298). Une prise en charge nutritionnelle est recommandée chez les patients dénutris et non dénutris qui doivent bénéficier d'une chirurgie majeure (299). De plus, une réalimentation post-opératoire précoce est associée à une réduction des complications infectieuses et de la mortalité (300).

IX.3.2. Epidémiologie

Elle ne concerne pas uniquement les pays en voie de développement. Elle atteint la population des pays développés souffrant de maladies aiguës ou chroniques, soit les individus en situation économique précaire, les enfants aussi bien que les adultes. On estime, en Europe, la prévalence de la dénutrition entre 5 et 10%. Elle est supérieure dans la population française âgée, dont la proportion de plus de 75 ans atteindra en 2050 une personne sur cinq (données Insee).

La prévalence de la dénutrition hospitalière est élevée, elle concerne 30 à 40% des adultes hospitalisés et sa prise en charge reste insuffisante (301). La prévalence de la dénutrition est également élevée au cours des cancers, en moyenne de l'ordre de 40%.

Dans les établissements hébergeant des personnes âgées (EHPAD), les problèmes nutritionnels sont au premier plan en raison de l'âge, des handicaps alimentaires, des nombreuses pathologies présentes et du nombre de médicaments ingérés (302). En EHPAD, la dénutrition est estimée en moyenne à 27% (303).

IX.3.3. Diagnostic

Le dépistage de la dénutrition s'effectue sur des paramètres anthropométriques (variation pondérale, l'IMC), l'évaluation des ingesta, l'âge, la pathologie sous-jacente et des paramètres biologiques (albumine, pré-albumine).

De nombreux scores ont été développés pour estimer le statut nutritionnel du fait de l'insuffisance des méthodes décrites précédemment. Parmi les nombreux index multiparamétriques construits, actuellement le seul faisant référence chez l'adulte jusqu'à 75 ans est le *Nutritional risk index* (NRI) ou index de Buzby. C'est un index nutritionnel pronostique basé sur l'albumine plasmatique et le pourcentage de perte de poids par rapport au poids usuel :

$$\text{NRI} = 1,519 \times \text{albuminémie (g/L)} + 0,417 \times (\text{poids actuel/poids usuel}) \times 100$$

Il permet de différencier 3 classes :

- NRI > 97,5% : état nutritionnel normal
- NRI entre 83,5 et 97,5% : dénutrition modérée
- < 83,5% : dénutrition sévère

La dénutrition chez l'adulte de moins de 70 ans se définit selon les recommandations de l'HAS (2003). Elle repose sur la présence d'au moins un des critères suivants :

- Perte de poids $\geq 10\%$ par en 6 mois ou $\geq 5\%$ en un mois
- IMC $\leq 17 \text{ kg/m}^2$
- En l'absence de syndrome inflammatoire : albuminémie < 30 g/L et transthyrétinémie < 110 mg/L

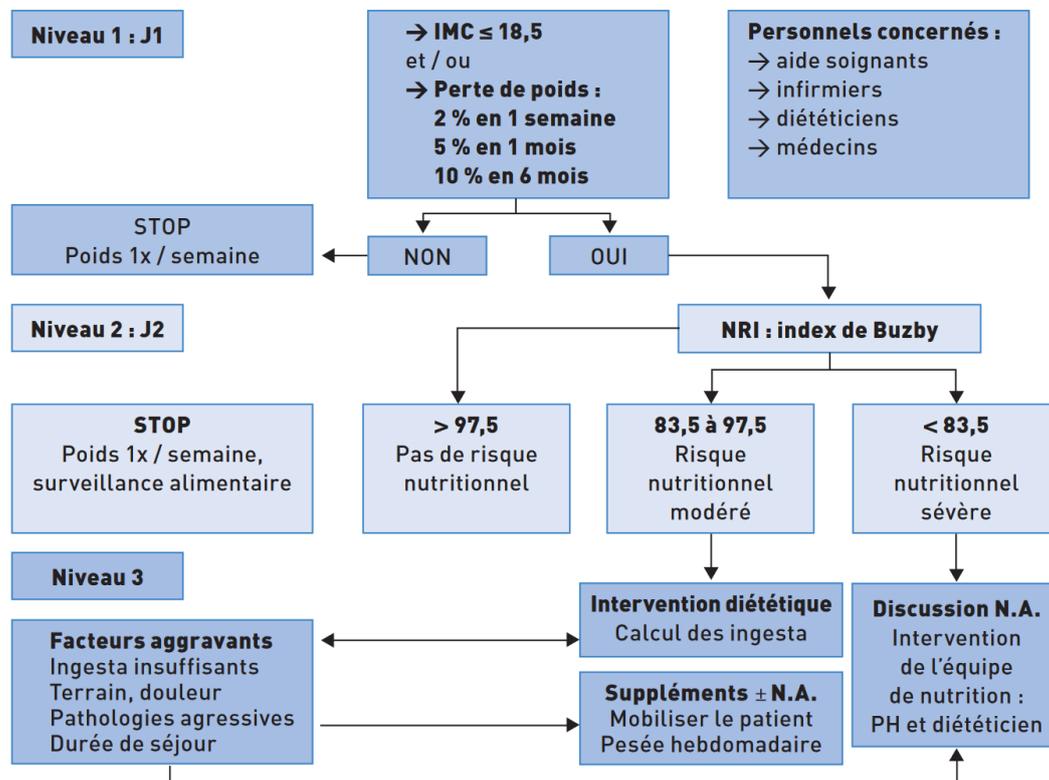
La dénutrition sévère se définit par une perte de poids $\geq 15\%$ en 6 mois ou $\geq 10\%$ en un mois. Si le prescripteur a dosé l'albuminémie et la transthyrétinémie, il est recommandé d'évoquer le diagnostic de dénutrition sévère, en l'absence de syndrome inflammatoire, lorsque l'albuminémie est < 20 g/L et la transthyrétinémie < 50 mg/L.

Chez l'adulte de plus de 75 ans, la dénutrition se définit, selon les recommandations HAS de 2007, par la présence d'au moins un des critères suivants :

- Perte de poids $\geq 5\%$ en 1 mois ou $\geq 10\%$ en 6 mois
- Indice de masse corporelle < 21 kg/m^2
- Albuminémie < 35 g/L
- *Mini-Nutritional Assessment global*® (MNA®) < 17

De nouvelles recommandations ont été publiées en 2018 afin d'harmoniser les définitions au niveau mondial (304). La principale nouveauté est l'association de critères dits phénotypiques à des critères dits étiologiques. Elles seront disponibles courant 2019 après relecture par un groupe d'experts indépendants de ceux du groupe de travail et après validation par le Collège de la HAS.

Des recommandations sur l'évaluation diagnostique de la dénutrition protéino-énergétique des adultes hospitalisés ont été élaborées en 2003, dans le cadre du PNNS (Programme National Nutrition Santé). Elles reposent sur 4 algorithmes chez l'enfant, l'adulte, la personne âgée et le patient en réanimation (305). La stratégie diagnostique de l'évaluation de l'état nutritionnel chez l'adulte est présentée dans la Figure 16.



NA : nutrition artificielle

Figure 16 : Dépistage de la dénutrition chez l'adulte hospitalisé

IX.3.4. Marqueurs biologiques

Pour être utilisé dans le dépistage de la dénutrition, un marqueur biologique doit être facilement réalisable et peu coûteux. Plusieurs marqueurs biochimiques ont été proposés mais, utilisés isolément, aucun n'a suffisamment de sensibilité et de spécificité pour remplir cette fonction. Leur utilisation couplée, éventuellement avec des marqueurs anthropométriques au sein d'index multifactoriels, tel que le NRI, permet en revanche d'améliorer leur performance.

La baisse des concentrations plasmatiques des protéines circulantes est considérée comme un indicateur de dénutrition si elle témoigne d'une diminution de synthèse par carence d'apports en acides aminés. La chute des concentrations plasmatiques de ces protéines sera détectable d'autant plus rapidement que leur demi-vie est brève. L'albumine (demi-vie de 20 jours), la transferrine (demi-vie de 8 jours), la transthyrétine ou pré-albumine (demi-vie de 2 jours) et la protéine vectrice du rétinol ou RBP (demi-vie de 12 heures) sont les quatre protéines les plus utilisées.

Ce sont des protéines de transport d'origine hépatique qui, par leurs demi-vies différentes, permettent de dater l'ancienneté de la dénutrition et d'évaluer la rapidité de la renutrition. Aucune n'est réellement spécifique de l'état nutritionnel et de nombreuses conditions pathologiques sont susceptibles de faire chuter les taux plasmatiques de ces protéines en dehors de toute dénutrition (insuffisance hépato-cellulaire, syndrome inflammatoire). Lors des syndromes néphrotiques, des entéropathies exsudatives et des brûlures étendues, la réduction des concentrations plasmatiques des protéines circulantes est liée à des pertes importantes qui ne sont pas compensées par une augmentation suffisante de leur synthèse.

Au cours des états d'agression, les taux des protéines nutritionnelles diminuent de façon inversement proportionnelle à l'élévation des cytokines plasmatiques imposant l'évaluation de l'état inflammatoire du patient avant toute interprétation de son état nutritionnel (306).

L'albumine est la protéine la plus importante, d'un point de vue quantitatif, synthétisée par le foie. Le plasma contient 40% de l'albumine totale, et est responsable de 80% de la pression oncotique au sein de ce secteur. Elle est une protéine de transport pour de nombreux éléments de l'organisme. Le taux d'albuminémie normal est compris entre 35 et 50 g/L. Il diminue dans de nombreuses conditions pathologiques mais on considère que, quelle que soit la cause, un taux inférieur à 30 g/L est toujours un facteur de mauvais pronostic (307). Son dosage est utile pour le dépistage d'une dénutrition ancienne, du fait de sa demi-vie de 20 jours environ, et pour le calcul de certains index de dépistage de la dénutrition, tel le NRI décrit précédemment.

La transthyréline ou pré-albumine, a un taux plasmatique variant entre 280 et 330 mg/L. Elle est utilisée en pratique clinique, de par demi-vie courte, pour dépister des malnutritions très récentes encore inapparentes sur le plan clinique, et apprécier rapidement l'efficacité des thérapeutiques nutritionnelles.

La transferrine a longtemps été utilisée pour dépister les états de malnutrition récents et apprécier rapidement l'effet de la réalimentation en raison de sa demi-vie courte et d'un faible stock tissulaire. Ce marqueur n'est actuellement plus recommandé du fait d'une mauvaise spécificité.

La protéine vectrice du rétinol (RBP), liée à la transthyréline, est la protéine de transport de la vitamine A. Sa production hépatique dépend du stock en vitamine A. Son taux plasmatique normal varie entre 30 et 65 mg/L. C'est théoriquement un bon marqueur nutritionnel (308) mais qui n'apporte pas plus d'information que la transthyréline. La RBP est en revanche plus difficile et plus onéreuse à doser, elle ne doit pas faire partie des bilans nutritionnels courants.

IX.4. Surpoids et Obésité

Après avoir en premier lieu touché les pays les plus développés, l'obésité est actuellement considérée comme un problème de santé publique mondial. Elle est reconnue comme étant une « maladie », par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) depuis 1997.

Elle se définit par « un excès de masse grasse entraînant des conséquences néfastes pour la santé », sur le bien-être physique, psychique et social de l'individu. La phase de gain de poids

et de masse grasse résulte d'un bilan d'énergie positif où les apports sont supérieurs aux dépenses.

IX.4.1. Epidémiologie de l'obésité

Selon l'OMS, 35% des adultes dans le monde sont atteints d'obésité ou de surpoids. En France, l'obésité concernait 17,5% des adultes en 2012. Contrairement au surpoids, l'obésité touche autant les hommes (16%) que les femmes (17%). La prévalence de l'obésité augmente régulièrement avec l'âge, quel que soit le sexe (309). D'après les récentes données de l'Imperial College de Londres, publiées en 2016, les plus fortes hausses d'IMC sont relevées dans les pays à revenus élevés, dont le Royaume-Uni, les États-Unis, l'Australie, l'Irlande et le Canada anglophone (310). Ces seuls pays concentrent plus de 25 % de la prévalence de l'obésité dans le monde. Cependant, cette hausse de la prévalence de l'obésité ne semble pas corrélée, sur la période d'étude entre 1975 et 2014, à une augmentation simultanée des décès liés à l'obésité et ses complications. Selon les données les plus récentes, la progression de l'obésité ralentit en France, en particulier chez l'enfant.

Les connaissances sur la physiologie et la physiopathologie de l'obésité ont permis d'attribuer au tissu adipeux de réelles fonctions métaboliques et endocrines (311). Il est apparu comme un organe central de l'homéostasie énergétique et métabolique. Les adipocytes s'hypertrophient au fur et à mesure que s'accumulent les lipides. Après avoir atteint leur taille maximale, ils peuvent recruter de nouvelles cellules, les pré-adipocytes, qui se différencient en adipocytes matures capables de se charger de triglycérides. Ce mécanisme s'appelle l'adipogénèse. La masse grasse s'accroît donc par augmentation de la taille des adipocytes (hypertrophie) et par augmentation du nombre d'adipocytes la composant (hyperplasie). Lorsque les capacités de stockage sont dépassées, le tissu adipeux s'accumule, de façon ectopique, au niveau viscéral (le muscle, le cœur, le pancréas, les vaisseaux, le foie). Ces dépôts sont responsables des complications de l'obésité telles que l'insulinorésistance et le diabète de type 2, l'athérogénèse, l'hypertension artérielle, les coronaropathies et la stéatose hépatique.

Les liens entre obésité et morbidité sont aujourd'hui bien connus, en particulier au niveau métabolique, cardiovasculaire, respiratoire et digestif. Les complications liées à l'obésité, tels que le diabète et les maladies cardio-vasculaires, seraient responsables du décès d'environ 2,8 millions de personnes dans le monde. De façon plus récente, le lien entre obésité et cancer a également été largement évalué. Les données de l'International Agency for Research on Cancer (IARC) publiées dans le *New England Journal of Medicine* (NEJM) ont montré qu'une surcharge pondérale à l'âge adulte, mais aussi dans l'enfance, augmenterait le risque de développer un cancer de l'estomac, du foie, de la vésicule biliaire, du pancréas, des ovaires, de la thyroïde, ainsi qu'un myélome multiple et un méningiome (312). Une des hypothèses à la cause de ce surrisque serait une surproduction d'insuline, de testostérone et d'œstrogènes et un état inflammatoire chronique liés à l'excès de masse grasse.

Néanmoins, la physiopathologie de cette maladie reste complexe. Outre de multiples facteurs environnementaux, il existe une différence de susceptibilité individuelle à l'obésité par prédisposition génétique. Certains gènes ont été mis en évidence dans l'implication de la prise de poids, l'obésité sévère et/ou les complications de l'obésité. Le développement de la masse grasse est sous l'influence de facteurs génétiques qui s'expriment en fonction de facteurs

environnementaux et comportementaux. C'est une maladie hétérogène sur le plan phénotypique dont les déterminants sont multiples. On parle donc d'obésités.

Son diagnostic repose sur la mesure de l'IMC, mesure simple pour évaluer la masse grasse du patient. Pour rappel, on parle de surpoids lorsque l'IMC est supérieur à 25 Kg/m² et d'obésité lorsqu'il est supérieur à 30 kg/m², selon la classification de l'OMS. L'obésité sévère se définit par un IMC > 35 kg/m² et l'obésité morbide par un IMC > 40 kg/m².

La mise en œuvre du Programme National Nutrition Santé 3 (PNNS), en 2011, et le Plan Obésité ont permis la création de 37 centres spécialisés de l'obésité (CSO) en France, en 2012 pour assurer une prise en charge pluridisciplinaire de l'obésité sévère ou complexe et l'organisation des filières de soins dans les régions par le soutien des Agences Régionales de Santé (313).

IX.4.2. Quelques aspects thérapeutiques

L'obésité est une maladie de physiopathologie complexe nécessitant une prise en charge pluridisciplinaire.

IX.4.2.1. Règles hygiéno-diététiques

Il s'agit de la première étape de la prise en charge thérapeutique. Elles reposent sur des conseils diététiques, l'instauration d'une activité physique et un soutien psychologique. L'éducation thérapeutique et les changements restent la pierre angulaire de la prise en charge de l'obésité. Cependant l'impact des inégalités socio-économiques sur le suivi des thérapeutiques non médicamenteuses ne doit pas être sous-estimé. L'HAS a précisé, dans son rapport de 2011, l'existence de nombreux freins organisationnels, économiques, socio-culturels et symboliques dans le développement de cette prise en charge.

D'un point de vue diététique, de nombreuses recommandations ont vu le jour, sans connaître de validation scientifique. Il n'existe pas de recommandations diététiques universelles en raison de grandes variabilités inter-individuelles aux différents types d'apport alimentaire.

Une étude rigoureuse, publiée en 2015, a comparé le bénéfice d'un régime pauvre en hydrates de carbone (HC) par rapport à un régime pauvre en graisse sur la perte de poids, chez 19 sujets (314). Une mesure précise de la prise alimentaire, de l'oxydation des substrats et de la dépense énergétique a été effectuée chez chacun des sujets. Les résultats ont montré, qu'à nombres de calories égales, la restriction en lipides permet une perte de poids plus importante que la restriction en hydrates de carbone. Cependant, les affirmations populaires prônent généralement une restriction massive en HC pour une réduction pondérale significative. Cela montre que les affirmations diététiques doivent être pondérées et adaptées.

Une autre étude (315), publiée en 2015, s'est intéressée à la notion de « bon » ou « mauvais » aliment basé sur l'index glycémique (IG). L'IG permet de quantifier la capacité d'un aliment à élever la glycémie par rapport à un glucide de référence : le glucose. Il se définit comme l'aire sous la courbe de la réponse glycémique après ingestion d'un aliment, exprimé en pourcentage de l'aire sous la courbe de la réponse glycémique après ingestion équivalente de glucide de référence. Les auteurs ont montré que la réponse glycémique post-prandiale est

reproductible en intra-individuel mais qu'il existe une grande variabilité inter-individuelle en réponse aux différents types de repas.

IX.4.2.2. Chirurgie bariatrique

La chirurgie bariatrique, ou chirurgie de l'obésité, propose des interventions qui modifient l'anatomie du tractus gastro-intestinal, diminuant l'absorption calorique et pour certaines d'entre elles modifiant les sécrétions hormonales gastro-intestinales.

Elle a connu un essor en France avec une multiplication des actes par 3 entre 2006 et 2014, passant de 13 000 à 40 000 interventions par an, dont 56% de sleeve-gastrectomies (316). Cela place la France au 3^{ième} rang dans le monde, en termes d'intervention, après les États-Unis et le Brésil (317). En France, le taux d'intervention chirurgicale n'est pas corrélé à la prévalence de l'obésité par région (318). La prévalence de l'obésité et le taux d'intervention chirurgicale par région en France sont présentés dans les Figures 17 et 18.

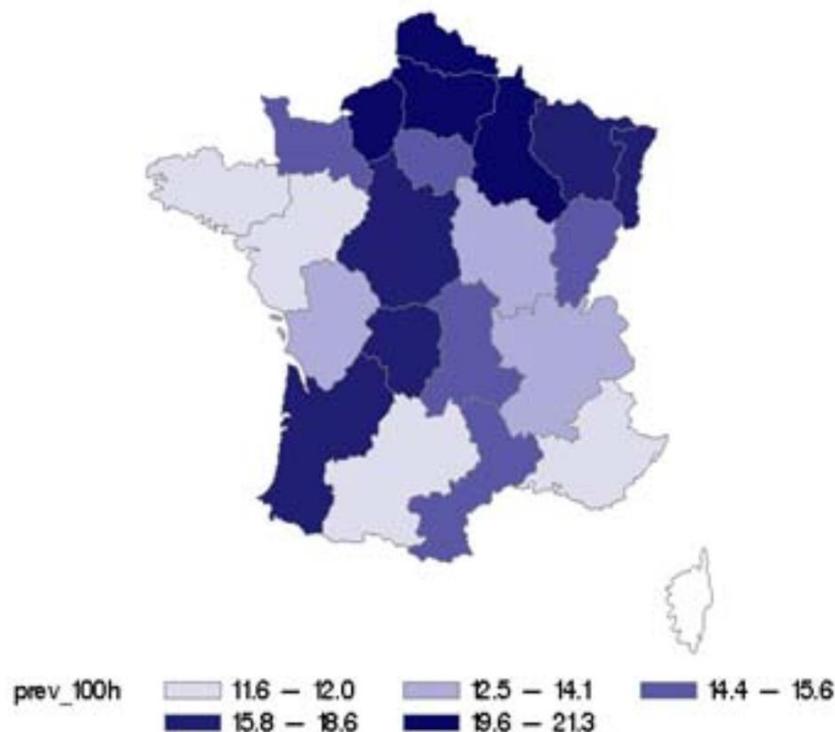


Figure 17 : Prévalence de l'obésité par région selon l'enquête Obepi 2012 (318)

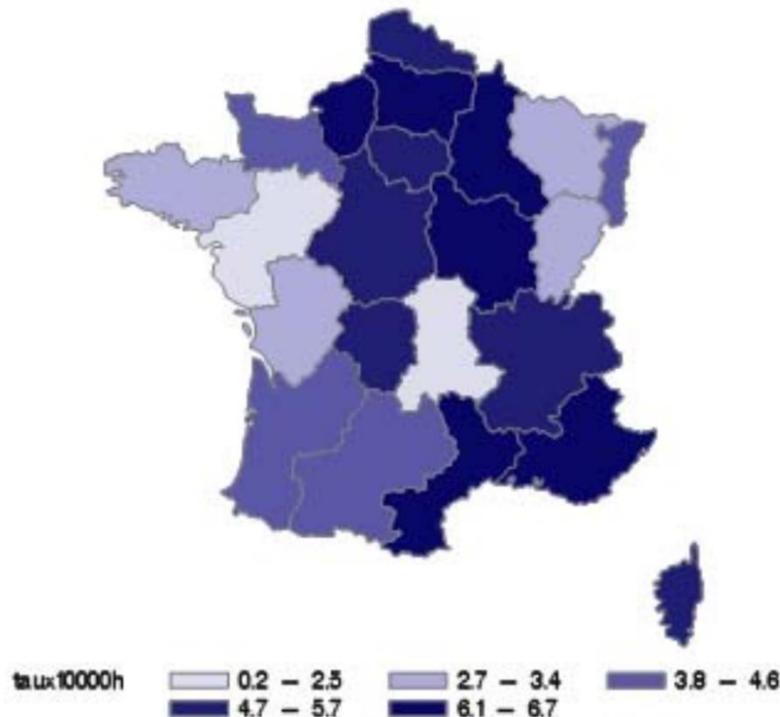


Figure 18 : Taux d'interventions de chirurgie bariatrique pour 10 000 habitants par région

En 1967, Edward Mason, chirurgien à Iowa City publiait pour la première fois des résultats significatifs montrant une perte de poids objective après bypass gastrique (court-circuit gastrique). La gastroplastie verticale calibrée a ensuite été proposée dans les années 1980, mais n'est actuellement plus réalisée en raison d'une perte de poids et de complications spécifiques (sténose, érosion gastrique) non satisfaisantes (153). À la même époque, d'autres montages chirurgicaux plus agressifs ont commencé à être développés associant une réduction gastrique et un court-circuit de l'intestin grêle (diversion biliopancréatique).

Cette intervention a été modifiée environ dix années plus tard et est toujours réalisée sous le terme de switch duodénal. L'anneau gastrique ajustable a été proposé en 1983. La gastrectomie longitudinale (ou sleeve) est une intervention plus récente décrite au départ comme le premier temps d'une diversion biliopancréatique. Cependant, plusieurs groupes ont ensuite montré son efficacité sans la nécessité d'une conversion en bypass ou en diversion biliopancréatique (319). La sleeve est devenue une intervention bariatrique à part entière à la fin des années 2000 pour devenir le montage chirurgical le plus réalisé en France par année depuis 2012.

L'HAS a émis des recommandations en 2009 sur les indications, les contre-indications et les principaux éléments de suivi (320). Les indications correspondent aux conditions de remboursement des actes de chirurgie bariatrique et sont présentées dans le tableau 7.

La chirurgie bariatrique est indiquée par décision collégiale, prise après discussion et concertation pluridisciplinaires (accord professionnel), chez des patients adultes réunissant l'ensemble des conditions suivantes :

- patients avec un IMC ≥ 40 kg/m² ou bien avec un IMC ≥ 35 kg/m² associé à au moins une comorbidité susceptible d'être améliorée après la chirurgie (notamment maladies cardio-vasculaires dont HTA, syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil et autres troubles respiratoires sévères, désordres métaboliques sévères, en particulier diabète de type 2, maladies ostéo-articulaires invalidantes, stéatohépatite non alcoolique) (grade B) ;
- en deuxième intention après échec d'un traitement médical, nutritionnel, diététique et psychothérapeutique bien conduit pendant 6-12 mois (grade B) ;
- en l'absence de perte de poids suffisante ou en l'absence de maintien de la perte de poids (grade B) ;
- patients bien informés au préalable (accord professionnel), ayant bénéficié d'une évaluation et d'une prise en charge préopératoires pluridisciplinaires (grade C) ;
- patients ayant compris et accepté la nécessité d'un suivi médical et chirurgical à long terme (accord professionnel) ;
- risque opératoire acceptable (accord professionnel).

Tableau 7 : Indications actuelles de la chirurgie bariatrique recommandées par l'HAS (2009)

Elle était initialement indiquée chez les patients âgés de moins de 60 ans. Depuis peu, on assiste à un élargissement de cet âge limite avec des patients opérés entre 60 et 65 ans. De plus, les indications s'étendent également chez le patient plus jeune, puisque la chirurgie bariatrique s'adresse aujourd'hui aux adolescents (321). Cependant, des études sont encore nécessaires afin d'évaluer le rapport bénéfice/risque de cet élargissement d'indication, la décision doit se faire au cas par cas. Le parcours de chirurgie bariatrique comprend une phase, au minimum de 6 mois à 1 an, de préparation médicale pluridisciplinaire pré-chirurgicale.

Les contre-indications à la chirurgie bariatrique sont représentées, selon l'HAS, par les troubles cognitifs ou mentaux sévères, les troubles sévères et non stabilisés du comportement alimentaire, l'incapacité prévisible du patient à participer à un suivi médical prolongé, la dépendance à l'alcool et/ou aux substances psychoactives, l'absence de prise en charge médicale préalable identifiée, les maladies mettant en jeu le pronostic vital à court ou moyen terme, les contre-indications à l'anesthésie générale, et la grossesse.

Les effets bénéfiques de la chirurgie bariatrique sur le métabolisme glucidique sont rapportés depuis 1995 (322) et lui valent aujourd'hui une nouvelle dénomination, la chirurgie métabolique (323). L'étude STAMPEDE, publiée en 2014, portait sur 150 patients obèses diabétiques de type 2, répartis aléatoirement dans 3 groupes : le groupe « traitement médical intensif », le groupe court-circuit gastrique et le groupe sleeve gastrectomie. Après 3 ans de traitement, 5 % des patients du groupe traitement médical ont atteint l'objectif primaire, c'est-à-dire une hémoglobine glyquée ≤ 6 %, contre 24 % dans le groupe sleeve gastrectomie et 38 % dans le groupe court-circuit gastrique (324). Néanmoins, les mécanismes responsables de cet effet bénéfique sur la glycémie sont encore mal connus.

Les techniques chirurgicales, schématisées dans la Figure 19, peuvent être classées en trois groupes en fonction de leur impact sur la digestion :

- Les procédures malabsorptives telles que la dérivation bilio-pancréatique (DBP) et la DBP avec switch duodéal (SD)

- Les procédures restrictives qui diminuent l'ingestion alimentaire par réduction de la capacité gastrique et en retardant sa vidange par la diminution du diamètre de sortie tels que l'anneau gastrique ajustable (AGA) et la gastrectomie longitudinale (GL) ou sleeve gastrectomie
- Les procédures mixtes qui associent une réduction gastrique à une malabsorption intestinale par la création d'un système de court-circuit ou de dérivation tels que le by-pass gastrique (BPG)

La gastrectomie verticale calibrée (GVC) ou intervention de Mason n'est actuellement plus réalisée. Le bypass en Omega ou mini bypass, court-circuit gastrique avec une seule anastomose, tend à être de plus en plus réalisé en raison des risques per-opératoires moins importants que le BPG « classique » et de sa relative facilité en termes de technique chirurgicale. Cependant, cette innovation nécessite des études supplémentaires et un suivi sur le long terme afin d'être recommandée.

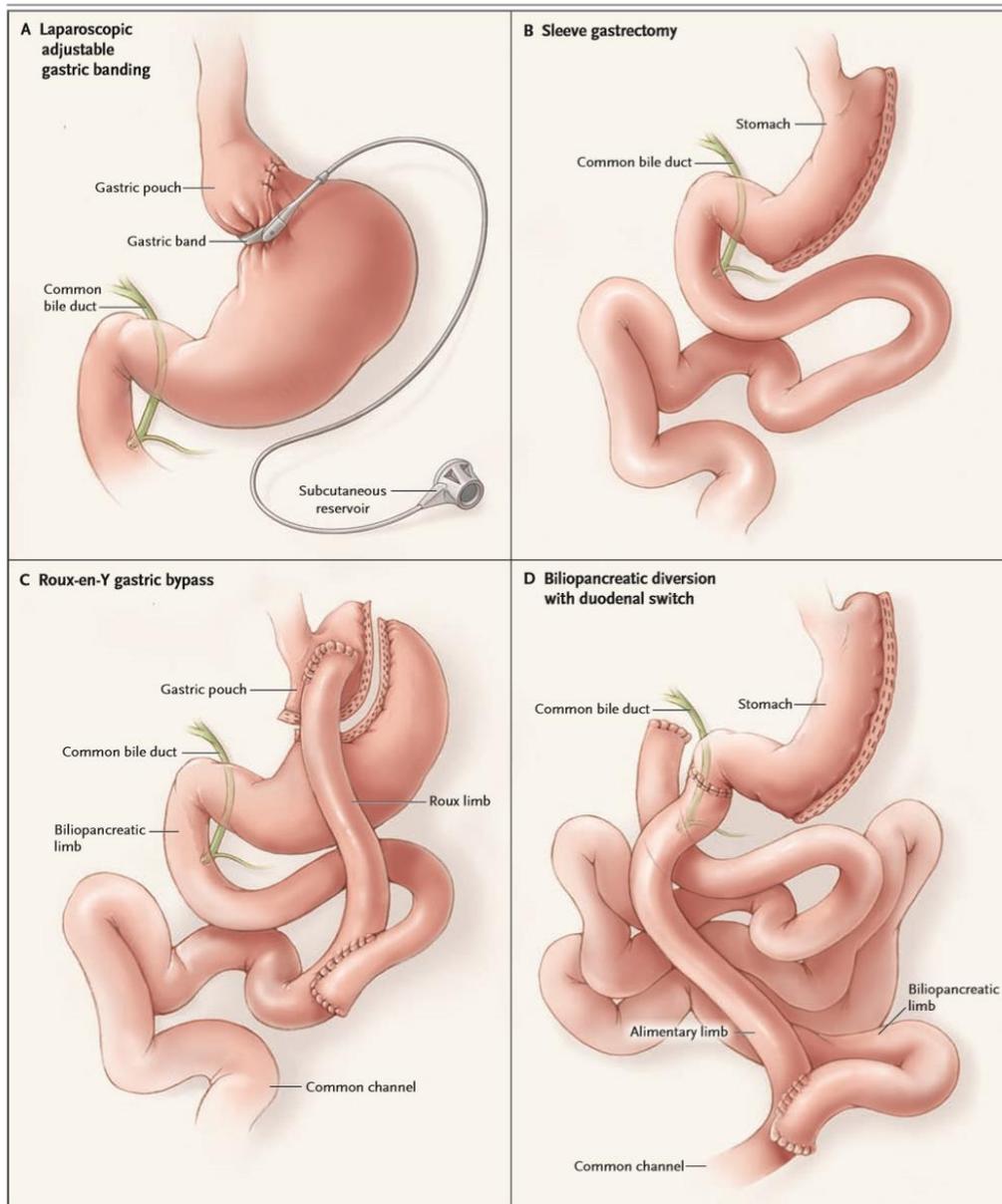


Figure 19 : Représentation des 4 techniques de chirurgie bariatrique les plus réalisées en France (319)

En plus de ces procédures restrictives ou malabsorptives, certaines techniques peuvent entraîner des modifications des sécrétions hormonales gastro-intestinales. C'est le cas de la GL, l'exérèse de la partie gauche de l'estomac (fundus) entraîne une diminution de la sécrétion de la ghréline (hormone digestive qui stimule l'appétit, antagoniste de la leptine) responsable d'une augmentation de la satiété et d'une diminution de la sensation de faim. Le by-pass gastrique, par l'exclusion du duodénum et du grêle proximal, permet la diminution de la sécrétion de substances anti-incrélines. De plus, la présence précoce du bol alimentaire dans le grêle distal stimule certaines incrélines comme le glucagon-like peptide 1 (GLP-1) qui améliore la sensibilité à l'insuline en augmentant la production d'insuline et/ou en diminuant la résistance à l'insuline. Cet effet est indépendant de la perte de poids (325).

La voie d'abord chirurgicale recommandée est la voie laparoscopique. Elle permet une chirurgie moins douloureuse, avec moins de complications pariétales et une durée d'hospitalisation plus courte.

Le type de chirurgie s'est également modifié entre 2006 et 2013, avec une diminution du nombre de gastroplasties par anneau (divisé par deux), au profit du by-pass gastrique (multiplié par 6) et de la sleeve-gastrectomie (multipliée par 24) (316). Depuis 2012, la GL est devenue l'intervention la plus fréquente en France et aux Etats-Unis (Figure 20). En effet, le geste chirurgical est plus facilement réalisé que le court-circuit gastrique ou la dérivation bilio-pancréatique. Elle permet une perte de poids supérieure à l'AGA (326). Enfin, le risque de malabsorption en fer, calcium, et vitamines B1, B9, B12, D, est aussi plus faible, ce qui est particulièrement important chez les femmes en âge de procréer (327).

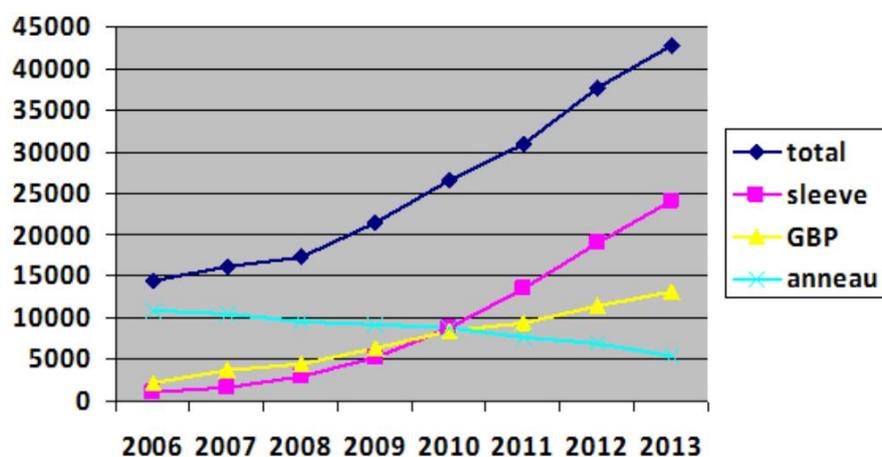


Figure 20 : Evolution du nombre d'interventions de chirurgie bariatrique en France entre 2006 et 2013

Le risque de carence en vitamines et/ou minéraux est élevé après BPG et justifie la prescription d'une supplémentation qui reste mal codifiée actuellement. Après AGA et GL le risque est moins documenté mais reste fréquent (328). Les avantages et les inconvénients de chaque technique sont résumés dans le tableau 8.

Procédure	Avantages	Inconvénients
Sleeve	Bonne faisabilité Préserve le passage duodénal et diminue le risque de carences (calcium et certaines vitamines) Perte de poids similaire au CCG à 5 ans de suivi Pas de matériel prothétique Modifications des hormones gastro-intestinales avec Diminution de la satiété peut être utilisé comme premier temps d'une DBP	Complications postopératoires immédiates supérieures à l'anneau (fuites difficiles à prendre en charge) Complications tardives (sténose, reflux, dilatation) pouvant faire convertir en CCG Risque de reflux important à long terme (> 10 ans) Seule intervention qui résèque 80 % de l'estomac
CCG	Perte de poids significative composante restrictive par le petit volume de la poche gastrique (diminution apport calorique) Modifications des hormones gastro-intestinales avec amélioration du métabolisme du glucose et de la satiété Intervention de référence avec 50 années de recul	Procédure plus complexe que la sleeve et l'anneau Risque de carences postopératoires (protéines, vitamines, sels minéraux) Taux de complications postopératoires immédiates plus importants que la sleeve et l'anneau Risque de complications tardives (ulcère, hernie interne, occlusion)
Anneau	Bonne faisabilité pas de transection de l'estomac durée opératoire courte possible (ambulatoire) Caractère ajustable de l'anneau préserve le passage duodénal et diminue le risque de carences (calcium et certaines vitamines) Taux le plus faible de complications (mortalité et morbidité)	Risque de réintervention à 15 ans > 50 % Perte de poids plus faible que les autres interventions Risque de problème de matériel (anneau, tube, boîtier) Risque de dilatation de l'œsophage
DBP	Perte de poids la plus importante de toutes les interventions amélioration la plus importante Des comorbidités et notamment du diabète de type 2 Modifications des hormones gastro-intestinales avec amélioration du métabolisme du glucose et de la satiété	Taux le plus important de complications (mortalité et morbidité) Risque important de carences postopératoires (protéines, vitamines, sels minéraux) Nécessité d'un suivi postopératoire régulier et impératif (risque nutritionnel)

CCG : court-circuit gastrique, DBP : dérivation bilio-pancréatique

Tableau 8 : Avantages et inconvénients des 4 techniques de chirurgie bariatrique les plus réalisées en France en 2018 (329)

Plusieurs actes ou produits de santé recommandés dans le cadre de la prise en charge chirurgicale de l'obésité ne sont pas remboursés par l'Assurance maladie. C'est par exemple le cas : de certains suppléments vitaminiques après l'intervention dont le coût est estimé entre 9 et 25 euros par mois, des suppléments protidiques, des consultations de psychologie et de diététique, de certains actes de biologie (par exemple le dosage de la vitamine B1), de certains actes de chirurgie réparatrice (comme par exemple la mammoplastie).

X. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la présence d'un éventuel lien entre le statut nutritionnel des patients vus en consultation à l'Unité transversale de Nutrition (UTN) du CHU de Limoges et la présence d'une carence en vitamine C.

Les objectifs secondaires étaient :

- Réaliser une analyse comparative des données qualitatives et quantitatives en fonction de la présence d'une hypervitaminose C
- Réaliser une analyse comparative des données qualitatives et quantitatives en fonction de la prise d'une supplémentation vitaminique
- Rechercher les facteurs associés à une carence en vitamine C, à l'hypervitaminose C et à la prise d'une supplémentation vitaminique en analyse multivariée.

XI. Etude

XI.1. Matériels et méthodes

XI.1.1. Description de l'étude

Elle était descriptive rétrospective, réalisée au CHU de Limoges, incluant les patients suivis en consultation externe à l'Unité Transversale de Nutrition (UTN) pour lesquels un dosage de l'ascorbémie était réalisé à la suite de la consultation entre le 02 janvier 2018 et le 16 octobre 2018.

Cette étude concernait 295 dosages pour une cohorte de 270 patients. Les données cliniques étaient recueillies grâce au logiciel NutriLim, correspondant à celles relevées le jour de la consultation.

XI.1.2. Données cliniques, anthropométriques et impédancemétriques

Le jour de la consultation, les patients bénéficiaient tous d'un examen clinique complet avec prise de tension artérielle, mesure de la glycémie capillaire, d'une anthropométrie et d'une impédancemétrie.

Les données étaient intégrées dans un logiciel standardisé sécurisé, le logiciel NutriLim. Il permettait de recueillir les données anthropométriques incluant, en fonction des patients, le poids actuel (kg), le poids usuel (kg), la taille (cm), la variation pondérale (%), le tour de taille (cm), le pli cutané bicipital (mm), le pli cutané tricipital (mm), le pli cutané supra-iliaque (mm), le pli sous-scapulaire (mm), le périmètre brachial (cm), la circonférence musculaire brachiale (cm). Des précisions sur l'état clinique pouvaient être apportées en ce qui concerne l'état des phanères (peau, ongles), l'état d'hydratation (bouche, yeux) et l'existence ou non d'une amyotrophie, d'œdème et d'un pli cutané. Il permettait le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC) en kg/m², la mesure de la composition corporelle grâce aux plis cutanés (masse grasse et masse maigre en kg et en %) et la mesure de la dépense énergétique de repos (kcal/24h). Les données impédancemétriques (masse grasse et masse maigre en kg et en %, angle de phase en °) étaient également intégrées dans le logiciel NutriLim. Les patients étaient classés, pour leur statut nutritionnel, en fonction de l'IMC.

XI.1.2. Données biologiques

Les prélèvements sanguins étaient réalisés chez des patients dont l'état clinique justifiait, *a priori*, une prescription de l'ascorbémie. Les dosages étaient réalisés au centre de prélèvement du CHU de Limoges dans les suites de la consultation en respectant les conditions de prélèvement et d'acheminement. Le dosage de l'ascorbémie était effectué par le laboratoire de biochimie du CHU de Limoges selon la technique par CLHP.

Selon les normes du laboratoire, basées sur les normes du fournisseur Chromsystems, un taux entre 26,1 µmol/L et 84,6 µmol/L (soit 4,59-14,88 mg/L) était considéré comme normal, un taux inférieur à 26,1 µmol/L était considéré comme traduisant une carence en vitamine C. Les résultats inférieurs à 10 µmol/L définissaient le seuil scorbutique.

XI.1.3. Tests statistiques

Les données étaient collectées dans un tableau Excel® (Microsoft, Redmond, Etats-Unis). Les valeurs quantitatives étaient exprimées en médiane et écart interquartile (EIQ). Les valeurs qualitatives étaient exprimées en nombre et pourcentage. La normalité des variables était étudiée à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

Pour l'étude comparative des données en fonction de la présence ou non d'une carence en vitamine C, les comparaisons des variables quantitatives étaient réalisées à l'aide du test non paramétrique de Mann-Whitney. Les comparaisons des variables qualitatives étaient réalisées à l'aide des tests du Chi² ou de Fischer si moins de 5 patients dans un groupe. L'étude comparative des données en fonction du statut en vitamine C a intégré trois classes : hypervitaminose, statut vitaminique normal, carence (hypovitaminose et dosages inférieurs au seuil scorbutique). Les comparaisons des variables quantitatives étaient réalisées à l'aide du test non paramétrique de Kruskal-Wallis. Les comparaisons des variables qualitatives étaient réalisées à l'aide des tests du Chi². En cas de significativité statistique globale d'un test de Kruskal-Wallis ou du Chi², une analyse post-hoc de différences de deux à deux était réalisée à l'aide des tests de Mann-Whitney, du Chi² ou de Fischer. Le seuil de significativité pour les tests post-hoc était adapté en fonction de Bonferroni ($0,05 / 3 = p < 0,017$). La recherche de corrélations entre le dosage de la vitamine C et les autres variables quantitatives était réalisée à l'aide du test non paramétrique de Spearman.

Pour l'étude des facteurs associés à la carence en vitamine C (variable d'intérêt), après analyse univariée, les covariables avec un seuil de significativité de $p < 0,20$ étaient sélectionnées pour l'analyse multivariée par régression logistique. Une procédure de sélection pas à pas descendante était utilisée lors de la régression. L'analyse statistique était réalisée à l'aide des logiciels GraphPad Prism 6.0 (Graphpad Software, La Jolla, CA, USA) et Statview 5.0 (SAS Institute, Cary, NC, USA), Stata® version 15.1 (Statacorp, Lakeway, USA). Le seuil de significativité pour l'ensemble des analyses statistiques était fixé à $p < 0,05$.

XII. Résultats

XII.1. Description de l'échantillon

Entre janvier 2018 et octobre 2018, 1533 dosages de vitamine C étaient effectués au laboratoire du CHU de Limoges (Figure 21). Seuls les dosages réalisés au centre de prélèvement à la suite de la consultation à l'UTN étaient inclus dans cette étude. Lorsque le taux de vitamine C était indisponible, pour causes d'interférences ou de prélèvement hémolysé principalement, les patients étaient exclus de l'étude. Au total, les 295 dosages inclus représentaient 19,2% de l'ensemble des dosages réalisés au CHU.

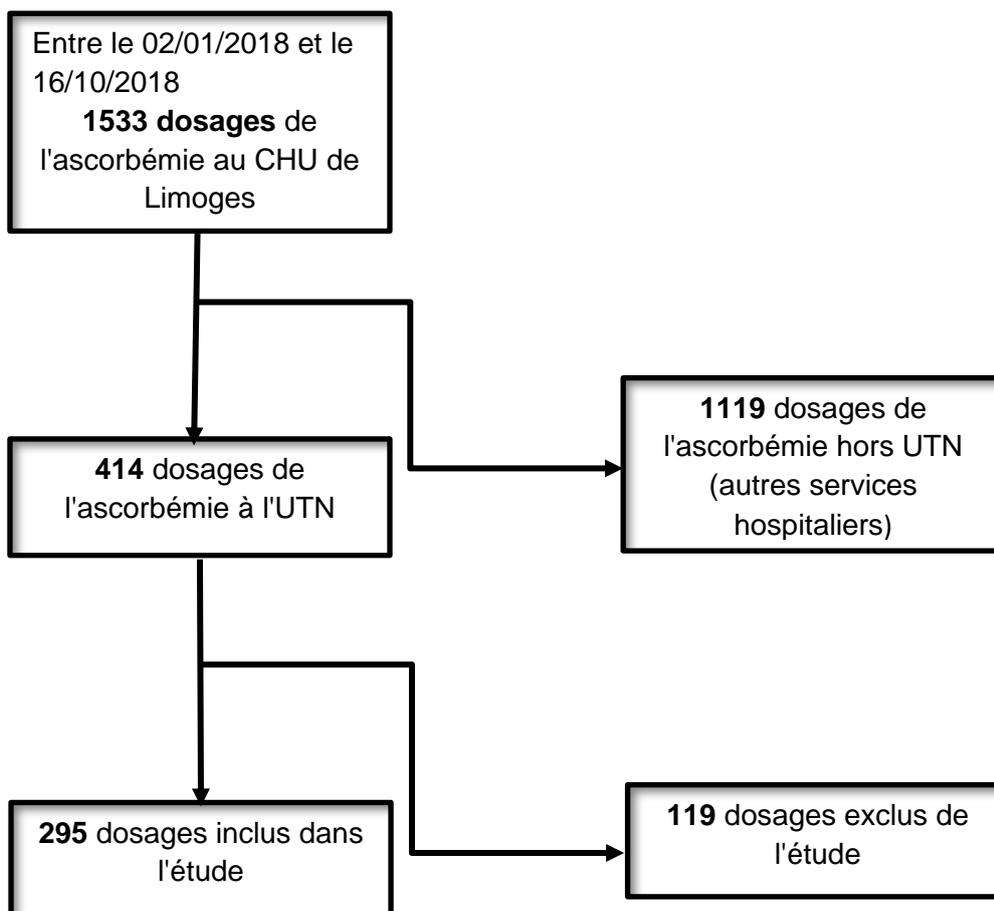


Figure 21 : Diagramme de flux, population de l'étude.

Les 295 dosages de l'ascorbémie réalisés à la suite de la consultation à l'UTN, pendant cette période, concernaient une population de 270 patients (25 patients, dont 20 femmes et 5 hommes, ont bénéficié d'un double dosage de l'ascorbémie).

XII.1. Critères quantitatifs

XII.1.1. Comparaison hommes-femmes

Les données anthropométriques et impédancemétriques de la population étudiée sont décrites dans le tableau 9.

	Population totale Moyenne +/- ET (n = 295)	Hommes (n = 95) Moyenne +/- ET	Femmes (n = 200) Moyenne +/- ET	p	Données manquantes
Age (années)	51,9 ± 17,2	56,1 ± 16,2	49,9 ± 17,4	0,004	0
Taux de vitamine C (µmol/L)	49,2 ± 31,1	45,3 ± 32,2	51,1 ± 32,16	0,211	0
Poids (kg)	65,6 ± 22,2	72,3 ± 21,4	62,4 ± 21,9	0,0001	1
IMC (kg/m²)	24,5 ± 7,9	24,6 ± 6,6	24,4 ± 8,5	0,129	1
Tour de taille (cm)	84,1 ± 18,4	91,1 ± 17,4	80,9 ± 18	0,0001	10
PCT (mm)	14,1 ± 8,6	11,6 ± 7,6	15,3 ± 8,8	0,0001	6
PB (cm)	28,6 ± 7,5	29,4 ± 7,4	28,1 ± 7,6	0,019	5
CMB (cm)	23,9 ± 5,4	25,2 ± 4,5	23,4 ± 5,7	0,0001	6
Variation pondérale (%)	-2,8 ± 11,5	-1,4 ± 10,1	-3,4 ± 11,9	0,205	45
Variation pondérale/mois (%/mois)	-0,6 ± 2,9	0,6 ± 2,6	0,6 ± 3,2	0,287	47
DER calculée (kcal/24h)	1389 ± 294,1	1542,3 ± 346,5	1316,2 ± 231,4	0,0001	3
MM (kg)	43,3 ± 12,3	53 ± 12,9	39,04 ± 9,2	0,0001	22
MM (%)	67,8 ± 11,3	74,3 ± 8,4	65 ± 11,2	0,0001	22
MG (kg)	22,3 ± 14	20,4 ± 13	23,1 ± 14,4	0,248	22
MG (%)	31,8 ± 11,3	25,5 ± 8,6	34,5 ± 11,3	0,0001	22
AP (°)	4,8 ± 1,1	5,2 ± 1,2	4,7 ± 0,9	0,0001	21

IMC : Indice de masse corporelle, PCT : pli cutané tricipital, PB : périmètre brachial, CMB : circonférence musculaire brachiale, DER : dépense énergétique de repos, MM : masse maigre, MG : masse grasse, AP : angle de phase, ET : écart-type, n : nombre

Tableau 9 : Caractéristiques principales de la population étudiée. Critères quantitatifs

XII.2. Critères qualitatifs

XII.2.1. Comparaison hommes-femmes

Les critères qualitatifs de la population étudiée sont décrits dans le tableau 10.

	Population générale n = 295 n (%)	Hommes n = 95 Fréquence n (%)	Femmes n = 200 Fréquence n (%)	p	Données manquantes
Motifs de consultation :					
- Néoplasie	62 (21%)	30 (31,6%)	32 (16%)	0,0001	0
- Malabsorption	60 (20,3%)	29 (30,6%)	31 (15,5%)		
- TCA	33 (11,2%)	2 (2,1%)	31 (15,5%)		
- Chirurgie bariatrique	70 (23,7%)	16 (16,8%)	54 (27%)		
- Pathologies neurologiques	17 (5,8%)	7 (7,4%)	10 (10,6%)		
- Obésité	24 (8,1%)	3 (3,2%)	21 (22,1%)		
- Perte de poids involontaire	12 (4,1%)	2 (2,1%)	10 (10,6%)		
- Pathologies digestives autres	17 (5,8%)	6 (6,3%)	11 (11,6 %)		
Statut nutritionnel :					
- Dénutrition	85 (28,9%)	18 (19,1%)	67 (33,6%)	0,004	1
- Normal	111 (37,7%)	48 (51%)	63 (31,6%)		1
- Surpoids	42 (14,3%)	15 (15,9%)	27 (13,6%)		1
- Obésité	56 (19%)	13 (13,8%)	43 (21,6%)		1
Statut vitaminique :					
- Carence	92 (31,2%)	31 (32,6%)	61 (30,5%)	0,397	0
- Normal	160 (54,2%)	54 (56,8%)	106 (53%)		
- Hypervitaminose	43 (14,6%)	10 (10,5%)	33 (16,5%)		
Carence :					
- Oui	92 (31,2%)	31 (32,6%)	61 (30,5%)	0,712	0
- Non	203 (68,8%)	64 (67,4%)	139 (69,5%)		
Hypervitaminose :					
- Oui	43 (14,6%)	10 (10,5%)	33 (16,5%)	0,174	0
- Non	252 (85,4%)	85 (89,5%)	167 (83,5%)		
Supplémentation vitaminique :					
- Oui	87 (29,5%)	23 (24,4%)	64 (32%)	0,163	1
- Non	207 (70,4%)	72 (75,6%)	135 (67,8%)		

n : nombre

Tableau 10 : Caractéristiques principales de la population étudiée. Critères qualitatifs

Les motifs de consultation à l'UTN étaient variés (Figure 22). Le principal motif de consultation concernait le suivi post-chirurgie bariatrique (23,7%). Dans 21% des cas, les patients consultaient à l'UTN dans un contexte de néoplasie, dans 20% des cas pour une malabsorption, dans 11% des cas dans un contexte de troubles du comportement alimentaire (TCA). Les autres motifs de consultation, moins fréquents, concernaient : une obésité pour 8% des cas, une pathologie neurologique ou une pathologie digestive autre pour 6% des cas chacun et une perte de poids involontaire dans 6% des cas.

Le groupe des pathologies digestives autres (6%) se répartissait de la façon suivante : une hémochromatose, un végétarisme, trois troubles fonctionnels intestinaux (TFI), un VIH, une phénylcétonurie, une mucoviscidose et une intolérance alimentaire.

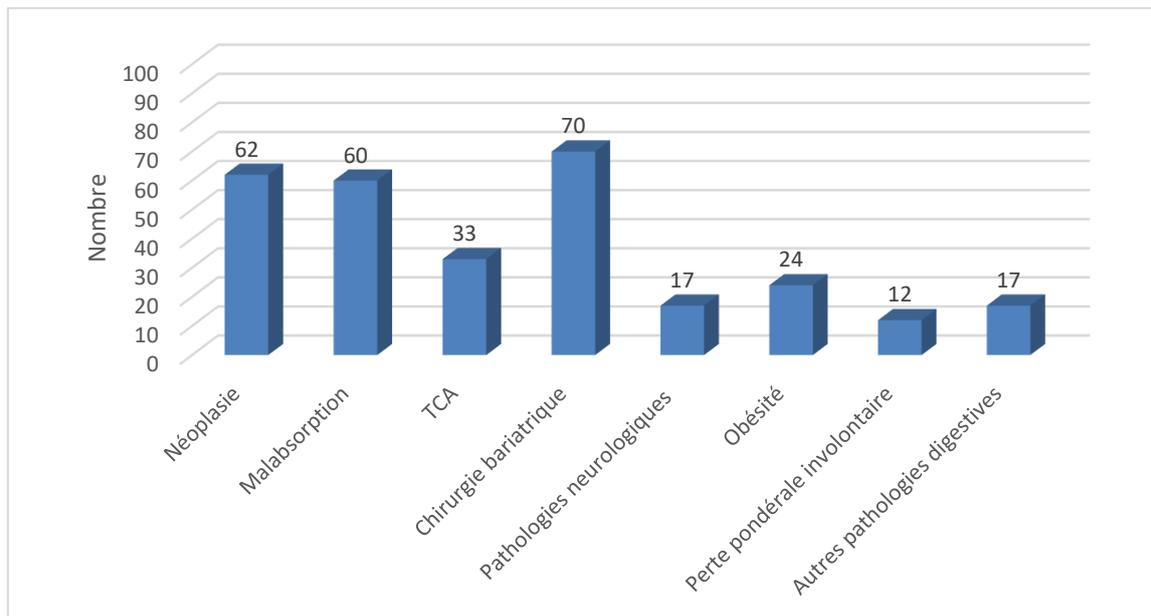


Figure 22 : Motifs de consultation des patients ayant bénéficié d'un dosage de vitamine C à la suite de la consultation à l'UTN.

XII.2.2. Statut nutritionnel de la population étudiée

Le statut nutritionnel de la population étudiée est présenté dans la figure 23.

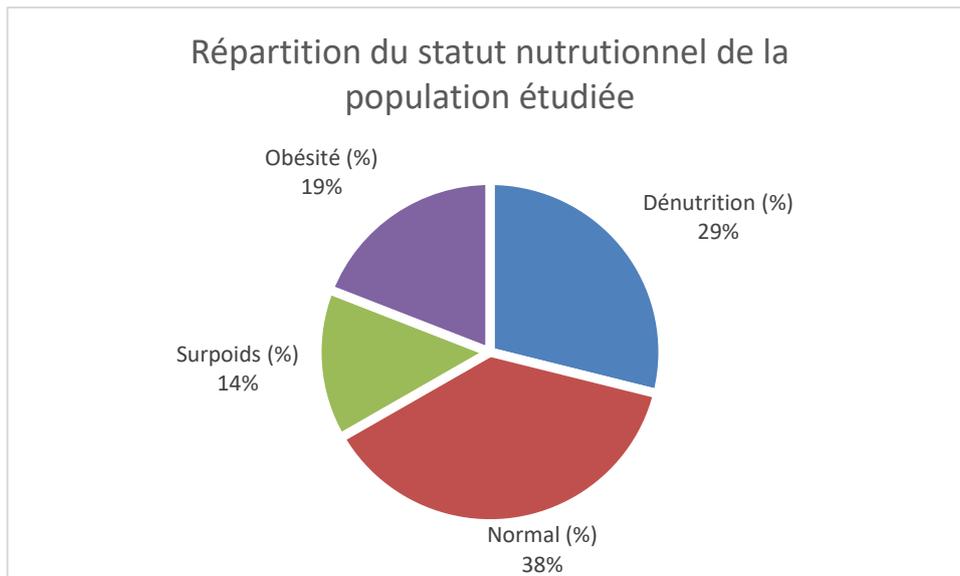


Figure 23 : Répartition du statut nutritionnel des patients ayant bénéficié d'un dosage de la vitamine C à la suite de la consultation à l'UTN (%).

XII.2.3. Statut vitaminique

Les résultats sont donnés par la figure 24.

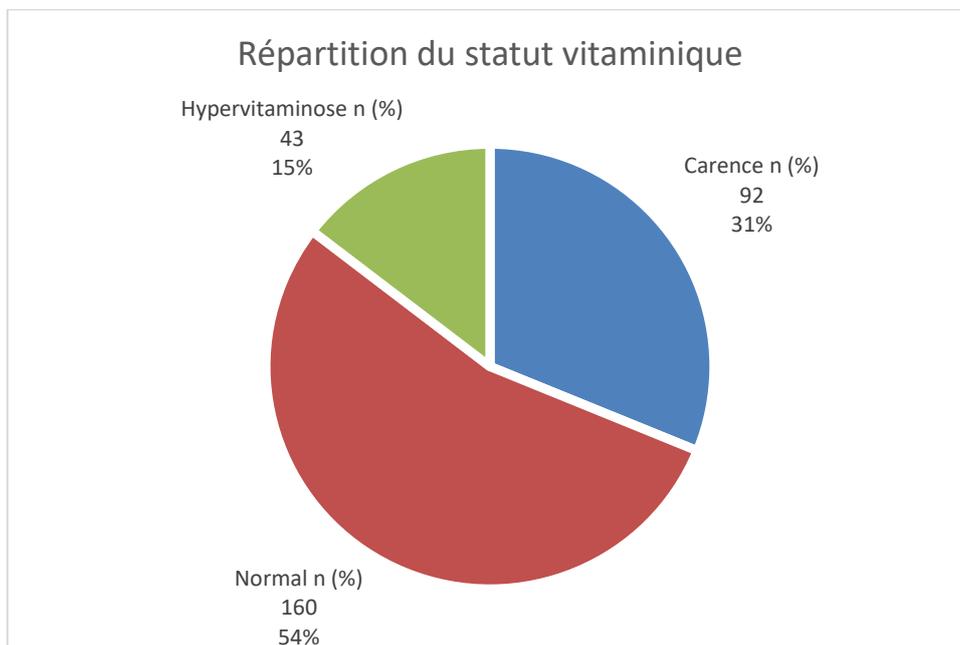


Figure 24 : Répartition du statut en vitamine C des patients ayant bénéficié d'un dosage de la vitamine C à la suite de la consultation à l'UTN.

Parmi les sujets carencés, la répartition du statut en vitamine C en deux groupes (hypovitaminose C et seuil scorbutique) est illustrée par la figure 25. 13,9% des dosages étaient au-dessous du seuil scorbutique.

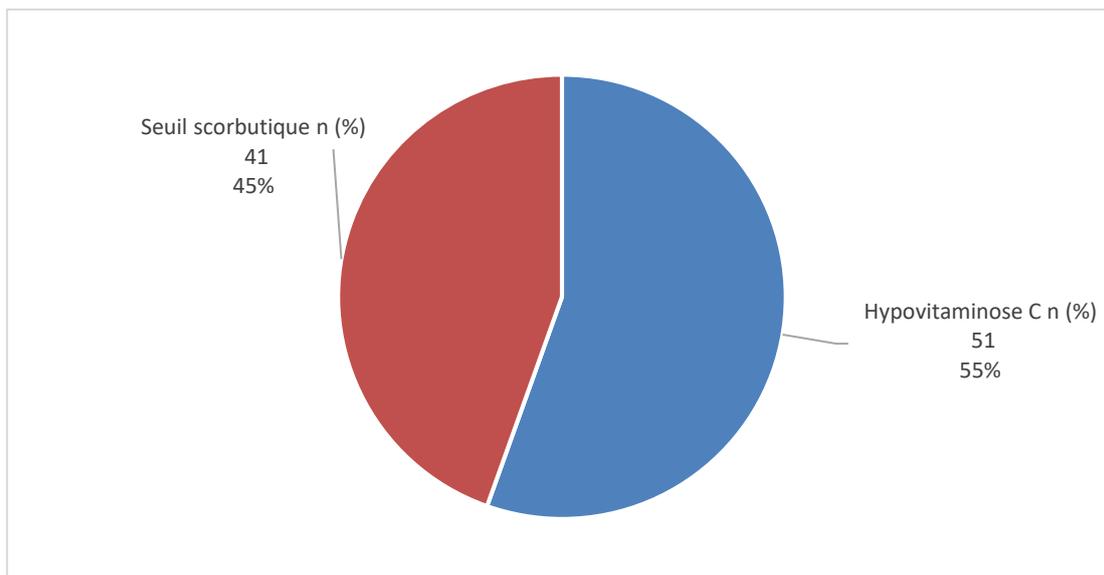


Figure 25 : Répartition du statut en vitamine C des patients présentant une carence en vitamine C.

XII.2.4. Supplémentation vitaminique

La supplémentation vitaminique correspondait à un apport de compléments vitaminiques, principalement composés de multivitamines et oligo-éléments tels que Azinc Forme et Vitalité®, Supradyn Intensia® ... La prise d'une supplémentation vitaminique, spécifiée dans le dossier médical lors de la consultation. La répartition de la prise d'une supplémentation dans la population étudiée est illustrée par la figure 26.

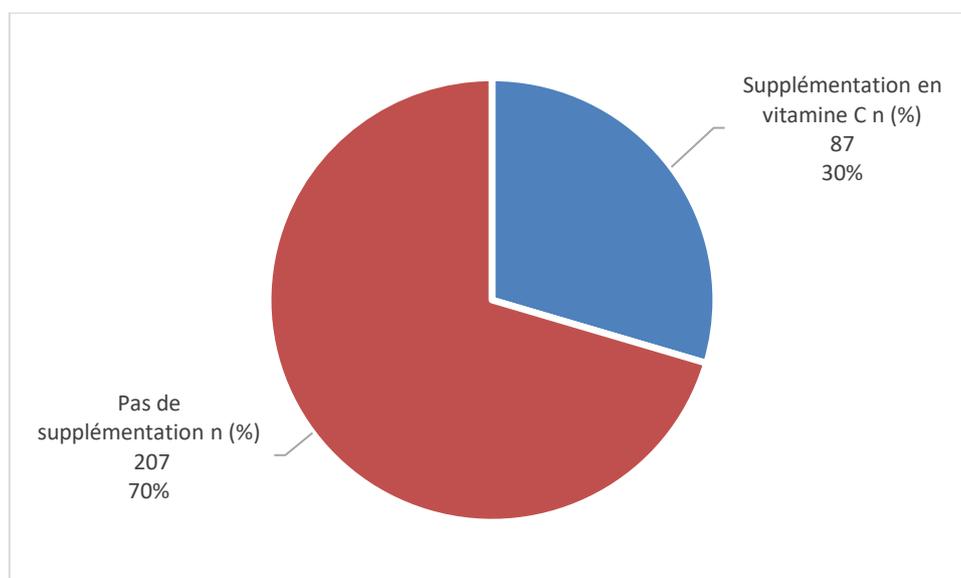


Figure 26 : Répartition de la supplémentation en vitamine C des patients ayant bénéficié d'un dosage de la vitamine C à la suite de la consultation à l'UTN.

XII.3. Analyses comparatives

XII.3.1. En fonction de la carence en vitamine C

L'analyse comparative concernait deux groupes de la population de patients : les sujets carencés en vitamine C, c'est-à-dire ayant un taux de vitamine C $< 21,6 \mu\text{mol/L}$ et les sujets non carencés en vitamine C, ceux-ci comprenant les sujets présentant un taux normal de vitamine C (entre $26,1 \mu\text{mol/L}$ et $84,6 \mu\text{mol/L}$) et ceux présentant une hypervitaminose C ($> 84,6 \mu\text{mol/L}$). Hormis l'ascorbémie, aucune différence n'était significative pour les données quantitatives présentées dans le tableau 11.

	Carence en vitamine C Moyenne +/- ET (n = 92)	Pas de carence en vitamine C Moyenne +/- ET (n = 203)	p	Données manquantes
Age (ans)	51,8 ± 18,8	53 ± 16,5	0,83	0
Taux de vitamine C (µmol/L)	14,7 ± 5,4	64,9 ± 24,5	< 0,0001	0
Poids (kg)	68,5 ± 26,7	64,3 ± 19,8	0,56	1
IMC (kg /m²)	25,2 ± 8,4	24,2 ± 7,3	0,48	1
Tour de taille (cm)	87 ± 21,3	82,9 ± 16,9	0,26	10
PCT (mm)	14,5 ± 9,5	14 ± 8,2	0,79	6
PB (cm)	28,8 ± 8,4	28,5 ± 7,1	0,94	5
CMB (cm)	23,5 ± 4,7	24,1 ± 5,7	0,69	6
Variation pondérale (%)	-3,1 ± 14,6	-2,7 ± 9,9	0,58	45
Variation pondérale (%)/mois	-0,8 ± 2,9	-0,5 ± 3	0,39	47
DER calculée (kcal/24h)	1444 ± 386,9	1365 ± 238,7	0,45	3
Masse maigre (kg)	44,4 ± 15,3	42,8 ± 10,8	0,89	22
Masse maigre (%)	66,6 ± 11,8	68,34 ± 11,1	0,19	22
Masse grasse (kg)	23,8 ± 14,3	21,7 ± 13,9	0,26	22
Masse grasse (%)	33,1 ± 12,2	31,18 ± 10,9	0,16	22
Angle de phase (°)	4,7 ± 1,3	4,9 ± 0,9	0,20	21

IMC : Indice de masse corporelle, PCT : pli cutané tricipital, PB : périmètre brachial, CMB : circonférence musculaire brachiale, DER : dépense énergétique de repos, MM : masse maigre, MG : masse grasse, AP : angle de phase, n : nombre, ET : écart-type

Tableau 11 : Caractéristiques principales de la population en fonction de la carence en vitamine C. Critères quantitatifs.

Concernant les critères qualitatifs (tableau 12), on constatait qu'une perte de poids involontaire était plus fréquemment présente en cas de carence en vitamine C (8,69% vs 1,97%, $p=0,01$). Pour les autres critères, il n'y avait pas de différence significative.

	Carence en vitamine C n (%) (n = 92)	Pas de carence en vitamine C n (%) (n = 203)	p	Données Manquantes
Femme	61 (66,3%)	139 (68,5%)	0,71	0
Homme	31 (33,7%)	64 (31,5%)		
Néoplasie	21 (22,8%)	41 (20,2%)	0,61	0
Malabsorption	15 (16,3%)	45 (22,2%)	0,25	0
TCA	9 (9,8%)	24 (11,8%)	0,61	0
Chirurgie bariatrique	20 (21,7%)	50 (24,6%)	0,59	0
Pathologies neurologiques	5 (5,4%)	12 (5,9%)	1	0
Obésité	11 (12%)	13 (6,4%)	0,11	0
Perte de poids involontaire	8 (8,7%)	4 (2%)	0,01	0
Pathologies digestives autres	3 (3,3%)	14 (6,9%)	0,29	0
Statut Nutritionnel :				
- Dénutrition	29 (31,8%)	56 (27,7%)	0,45	1
- Normal	29 (31,8%)	82 (40,5%)	0,16	1
- Surpoids	11 (12%)	31 (15,3%)	0,47	1
- Obésité	22 (24,2%)	34 (16,8%)	0,13	1

TCA : troubles du comportement alimentaire, n : nombre

Tableau 12 : Caractéristiques principales de la population en fonction de la carence en vitamine C. Critères qualitatifs

XII.3.2. En fonction de la présence d'une hypervitaminose C ou non

Pour rappel, la présence d'une hypervitaminose C était définie par un taux d'ascorbémie $> 84,6 \mu\text{mol/L}$, normes du laboratoire. Le groupe « pas d'hypervitaminose C » comprenait les patients présentant un statut vitaminique normal et ceux présentant une carence en vitamine C.

Dans le groupe « hypervitaminose C », on retrouvait un poids (kg), un IMC (kg/m^2), un périmètre brachial (cm), une CMB (cm), une MM (kg) et une MG (kg) significativement plus faibles comparativement au groupe sans hypervitaminose C.

L'ensemble des résultats est présenté dans le tableau 13.

	Hypervitaminose C Moyenne ± ET (n = 43)	Pas Hypervitaminose C Moyenne ± ET (n = 252)	p	Données manquantes
Âge (années)	49,2 ± 19,4	52,4 ± 16,8	0,28	0
Taux de vitamine C (µmol/l)	101,7 ± 13,9	40,3 ± 23,3	<0,0001	0
Poids (kg)	56,1 ± 15,03	67,2 ± 22,8	0,0017	1
IMC (kg/m ²)	21,7 ± 5,80	24,9 ± 8,2	0,0089	1
Tour de taille (cm)	75,9 ± 13,8	85,6 ± 18,8	0,0027	10
PCT (mm)	12,5 ± 6,3	14,4 ± 8,9	0,48	6
PB (cm)	26,1 ± 5,4	29 ± 7,8	0,014	5
CMB (cm)	22,1 ± 3,9	24,2 ± 5,6	0,0097	6
Variation pondérale (%)	-5,7 ± 11,9	-2,3 ± 11,3	0,27	45
Variation pondérale/mois	-0,8 ± 4,3	-0,6 ± 2,7	0,62	47
DER (kcal/24h)	1279 ± 189,6	1408 ± 304,9	0,013	3
MM (kg)	38,6 ± 9,8	44,1 ± 12,5	0,0064	22
MM (%)	70,3 ± 11,2	67,4 ± 11,3	0,16	22
MG (kg)	19 ± 13,7	22,8 ± 14	0,03	22
MG (%)	29,7 ± 11,2	32,1 ± 11,3	0,23	22
AP (°)	4,7 ± 1,01	4,8 ± 1,08	0,45	21

Indice de masse corporelle, PCT : pli cutané tricipital, PB : périmètre brachial, CMB : circonférence musculaire brachiale, DER : dépense énergétique de repos, MM : masse maigre, MG : masse grasse, AP : angle de phase, ET : écart-type

Tableau 13 : Caractéristiques principales de la population en fonction de l'hypervitaminose C. Critères quantitatifs

D'un point de vue qualitatif, les résultats sont présentés dans le tableau 14. En cas d'hypervitaminose C, les pathologies malabsorptives étaient moins souvent rencontrées alors que les troubles du comportement alimentaire (TCA) étaient plus fréquents. Pour les autres critères, il n'y avait pas de différence significative.

	Hypervitaminose C n (%) (n = 43)	Pas d'hypervitaminose C n (%) (n = 252)	p	Données Manquantes
Femme	33 (76,7%)	167 (66,26%)	0,17	0
Homme	10 (23,2%)	85 (33,7%)		
Néoplasie	9 (21%)	53 (21%)	0,99	0
Malabsorption	4 (9,3%)	56 (22,2%)	0,052	0
TCA	12 (27,9%)	21 (8,3%)	0,0002	0
Chirurgie bariatrique	10 (23,2%)	60 (23,8%)	0,94	0
Pathologies neurologiques	0 (0%)	17 (6,7%)	0,15	0
Obésité	3 (6,9%)	21 (8,3%)	0,94	0
Perte de poids involontaire	1 (2,3%)	11 (4,4%)	1	0
Pathologies digestives autres	4 (9,3%)	13 (5,2%)	0,29	0
Statut Nutritionnel :				
- Dénutrition	17 (40,5%)	68 (27%)	0,09	1
- Normal	15 (35,7%)	96 (38,2%)	0,67	1
- Surpoids	5 (11,9%)	37 (14,7%)	0,59	1
- Obésité	6 (14,3%)	50 (19,9%)	0,36	1

TCA : troubles du comportement alimentaire, n : nombre

Tableau 14 : Caractéristiques principales de la population en fonction de l'hypervitaminose
C. Critères qualitatifs

XII.3.3. En fonction d'une supplémentation vitaminique ou non

Les données concernant les critères quantitatifs sont présentées dans le tableau 15.

Il existait une différence significative entre les 2 groupes en fonction de l'âge, du taux de vitamine C, du poids, de l'IMC, du tour de taille, du PCT, du PB, de la CMB, de la variation pondérale et de la masse grasse (kg). Pour les autres critères, aucune différence significative n'était mise en évidence.

	Supplémentation en vitamine C Moyenne ± ET (n = 87)	Pas de supplémentation en vitamine C Moyenne ± ET (n = 207)	p	Données manquantes
Âge (années)	48,6 ± 15,7	53,41 ± 17,7	0,02	1
Taux de vitamine C (µmol/L)	57,8 ± 30,7	45,6 ± 30,6	0,002	1
Poids (kg)	69,7 ± 23,3	63,8 ± 21,6	0,03	2
IMC (kg/m²)	26,2 ± 8,3	23,8 ± 7,7	0,004	2
Tour de taille (cm)	87 ± 17,2	83 ± 18,9	0,03	11
PCT (mm)	15,1 ± 7,1	13,7 ± 9	0,013	7
PB (cm)	29,8 ± 6,7	28 ± 7,8	0,01	6
CMB (cm)	25 ± 5,1	23,4 ± 5,5	0,008	7
Variation pondérale (%)	-5,9 ± 11,8	-1,3 ± 10,9	0,009	45
Variation pondérale/mois (%/mois)	-1 ± 2,9	-0,4 ± 3	0,005	48
DER (kcal/24h)	1445 ± 306,5	1365 ± 286,8	0,02	4
MM (kg)	45,3 ± 13	42,5 ± 11,9	0,11	22
MM (%)	66,5 ± 9,4	68,4 ± 12	0,13	22
MG (kg)	24,3 ± 13,8	21,4 ± 14	0,02	22
MG (%)	32,9 ± 0,16	31,3 ± 11,7	0,15	22
AP (°)	4,8 ± 0,9	4,8 ± 1,1	0,93	21

IMC : Indice de masse corporelle, PCT : pli cutané tricipital, PB : périmètre brachial, CMB : circonférence musculaire brachiale, DER : dépense énergétique de repos, MM : masse maigre, MG : masse grasse, AP : angle de phase, ET : écart-type

Tableau 15 : Caractéristiques principales de la population en fonction de la supplémentation en vitamine C. Critères quantitatifs

Les résultats pour les données qualitatives sont présentés dans le tableau 16.

	Supplémentation en vitamine C n (%) (n = 87)	Pas de supplémentation en vitamine C n (%) (n = 207)	p	Données manquantes
Sexe				
- Femme	64 (74,4%)	135 (65,5%)	0,16	1
- Homme	23 (26,7%)	72 (35%)		
Néoplasie	11 (12,8%)	51 (24,7%)	0,02	1
Malabsorption	18 (20,9%)	42 (20,4%)	0,94	1
TCA	2 (2,3%)	31 (15%)	0,0009	1
Chirurgie bariatrique	47 (54,6%)	23 (11,2%)	< 0,0001	1
Pathologies neurologiques	3 (3,5%)	14 (6,8%)	0,41	1
Obésité	3 (3,5%)	21 (10,2%)	0,06	1
Perte de poids involontaire	1 (1,2%)	11 (5,3%)	0,12	1
Pathologies digestives	2 (2,3%)	14 (6,8%)	0,16	1
Statut en vitamine C				
- Carence	16 (18,6%)	76 (36,9%)	0,002	1
- Normal	55 (63,9%)	104 (50,5%)	0,04	1
- Hypervitaminose	16 (18,6%)	27 (13,1%)	0,23	1
Statut nutritionnel				
- Dénutrition	12 (14,1%)	73 (35,6%)	0,0003	2
- Normal	37 (43,5%)	74 (36%)	0,24	2
- Surpoids	17 (20%)	24 (11,7%)	0,07	2
- Obésité	20 (23,5%)	36 (15,6%)	0,24	2

TCA : troubles du comportement alimentaire, n : nombre

Tableau 16 : Caractéristiques principales de la population en fonction de la supplémentation en vitamine C. Critères qualitatifs.

XII.3.4. En fonction de la carence en vitamine C versus un statut vitaminique normal

Les résultats des données quantitatives en fonction d'une carence en vitamine C ou d'un statut vitaminique normal sont présentés dans le tableau 17. Hormis l'ascorbémie, il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les 2 groupes.

	Carence en vitamine C Moyenne ± ET (n = 92)	Statut vitaminique normal Moyenne ± ET (n = 160)	p
Âge	51,75 ± 18,95	52,73 ± 15,57	0,58
Taux de vitamine C (µmol/L)	14,65 ± 5,45	55 ± 15,61	0,0001
Poids (Kg)	68,47 ± 26,69	66,45 ± 20,31	0,82
IMC (Kg/m²)	25,17 ± 8,37	24,85 ± 8,05	0,99
Tour de taille (cm)	86,96 ± 21,27	84,78 ± 17,2	0,72
PCT (mm)	14,53 ± 9,46	14,37 ± 8,65	0,62
PB (cm)	28,76 ± 8,39	29,12 ± 7,39	0,44
CMB (cm)	23,54 ± 4,7	24,61 ± 5,97	0,25
Variation pondérale (%)	-3,14 ± 14,62	-1,83 ± 9,1	0,38
Variation pondérale/ mois	-0,82 ± 2,99	-0,44 ± 2,55	0,31
DER (Kcal/24h)	1444 ± 386,9	1388 ± 245,9	0,85
MM (Kg)	44,38 ± 15,25	44 ± 10,84	0,59
MM (%)	66,58 ± 11,81	67,81 ± 11	0,32
MG (Kg)	23,84 ± 14,28	22,37 ± 13,89	0,55
MG (%)	33,13 ± 12,24	31,58 ± 10,77	0,24
AP (°)	4,7 ± 1,31	4,9 ± 0,92	0,13

IMC : Indice de masse corporelle, PCT : pli cutané tricipital, PB : périmètre brachial, CMB : circonférence musculaire brachiale, DER : dépense énergétique de repos, MM : masse maigre, MG : masse grasse, AP : angle de phase, n : nombre, ET : Ecart-type

Tableau 17 : Comparaison des caractéristiques principales (critères quantitatifs) en fonction de la carence ou d'un statut vitaminique normal

Concernant les données qualitatives, celles-ci sont décrites dans le tableau 18.

On constate que dans le groupe « carence en vitamine C », une perte de poids involontaire est plus fréquemment rencontrée comparativement au groupe « statut vitaminique normal ». Il n'existait aucune différence significative entre les 2 groupes pour les autres critères.

	Carence en vitamine C n (%) (n = 92)	Statut vitaminique normal n (%) (n = 160)	p
Sexe :			
- Femme	61 (67%)	54 (34%)	0,99
- Homme	31 (34%)	106 (66,7%)	
Néoplasie	21 (23%)	32 (20,1%)	0,67
Malabsorption	15 (16,5%)	41 (25,8%)	0,09
TCA	9 (9,9%)	12 (7,5%)	0,56
Chirurgie bariatrique	20 (22%)	40 (25,1%)	0,56
Pathologie neurologique	5 (5,5%)	12 (7,5%)	0,61
Obésité	11 (12,1%)	10 (6,3%)	0,11
Perte de poids involontaire	8 (8,8%)	3 (1,9%)	0,02
Pathologies digestives autres	3 (3,3%)	10 (6,3%)	0,38
Statut Nutritionnel :			
- Dénutrition	29 (32,2%)	39 (24,7%)	0,19
- Normal	29 (32,2%)	67 (42,4%)	0,12
- Surpoids	11 (12,2%)	26 (16,4%)	0,37
- Obésité	22 (24,4%)	28 (17,7%)	0,2

TCA : trouble du comportement alimentaire, n : nombre

Tableau 18 : Comparaison des caractéristiques principales (critères qualitatifs) en fonction de la carence ou d'un statut vitaminique normal

XII.3.5. En fonction d'un statut vitaminique normal ou d'une hypervitaminose C

Les résultats des données quantitatives de l'analyse comparative en fonction d'un statut vitaminique normal ou d'une hypervitaminose C sont présentés dans le tableau 19.

Il apparaissait que dans le groupe « statut vitaminique normal », le poids, l'IMC, le TT, le PB, la CMB, la DER et la MM (kg) étaient plus élevés que dans le groupe « hypervitaminose ». Il n'a pas été observé de différence significative en ce qui concerne les autres critères quantitatifs.

	Statut vitaminique normal Moyenne ± ET (n = 160)	Hypervitaminose C Moyenne ± ET (n = 43)	p
Âge (années)	52,7 ± 15,6	49,2 ± 19,4	0,24
Taux de vitamine C (µmol/L)	55 ± 15,6	101,7 ± 13,9	< 0,0001
Poids (kg)	66,5 ± 20,3	56,1 ± 15,	0,0015
IMC (kg/m²)	24,9 ± 8,1	21,7 ± 5,8	0,01
Tour de taille (cm)	84,8 ± 17,2	76 ± 13,8	0,004
PCT (mm)	14,4 ± 8,7	12,5 ± 6,3	0,43
PB (cm)	29,1 ± 7,4	26,1 ± 5,4	0,0097
CMB (cm)	24,6 ± 6	22,1 ± 3,9	0,005
Variation pondérale (%)	-1,8 ± 9,1	-5,7 ± 11,8	0,19
Variation pondérale/mois	-0,44 ± 2,6	-0,8 ± 4,3	0,44
DER (kcal/24h)	1388 ± 245,9	1279 ± 189,6	0,01
MM (kg)	44 ± 10,8	38,6 ± 9,8	0,0035
MM (%)	67,8 ± 11	70,3 ± 11,2	0,25
MG (kg)	22,4 ± 13,9	19 ± 13,7	0,05
MG (%)	31,6 ± 10,8	29,7 ± 11,2	0,36
AP (°)	4,9 ± 0,9	4,7 ± 1	0,2

IMC : Indice de masse corporelle, PCT : pli cutané tricipital, PB : périmètre brachial, CMB : circonférence musculaire brachiale, DER : dépense énergétique de repos, MM : masse maigre, MG : masse grasse, AP : angle de phase, n : nombre, ET : Ecart-type

Tableau 19 : Comparaison des caractéristiques principales (critères quantitatifs) en fonction d'un statut vitaminique normal ou d'une hypervitaminose C.

Concernant les valeurs qualitatives, les résultats sont présentés dans le tableau 20. On constate qu'une pathologie malabsorptive était plus fréquemment rencontrée dans le groupe « statut vitaminique normal » comparativement au groupe « hypervitaminose C ». En revanche, un antécédent de TCA était moins fréquemment retrouvé dans le groupe « statut vitaminique normal » comparativement au groupe « hypervitaminose C ». Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les 2 groupes pour les autres critères qualitatifs.

	Statut vitaminique normal n (%) (n = 160)	Hypervitaminose C n (%) (n = 43)	p
Sexe :			0,19
- Femme	54 (34%)	33 (78,6%)	
- Homme	106 (66,7%)	10 (23,8%)	
Néoplasie	32 (20%)	9 (21,4%)	0,91
Malabsorption	41 (25,8%)	4 (9,5%)	0,02
TCA	12 (7,5%)	12 (28,6%)	0,018
Chirurgie bariatrique	40 (25,1%)	10 (23,8%)	0,81
Pathologie neurologique	12 (7,5%)	0 (0%)	0,07
Obésité	10 (6,3%)	3 (7,1%)	1
Perte de poids involontaire	3 (1,9%)	1 (2,4%)	1
Pathologies digestives autres	10 (6,3%)	4 (9,5%)	0,5
Statut nutritionnel :			
- Dénutrition	39 (24,7%)	17 (41,5%)	0,38
- Normal	67 (42,4%)	15 (36,6%)	0,73
- Surpoids	26 (16,4%)	5 (12,2 %)	0,94
- Obésité	28 (17,8%)	6 (14,6%)	0,17

TCA : trouble du comportement alimentaire, n : nombre

Tableau 20 : Comparaison des caractéristiques principales (critères qualitatifs) en fonction d'un statut vitaminique normal ou d'une hypervitaminose C.

XII.3.6. En fonction d'une carence en vitamine C ou d'une hypervitaminose C

Les résultats comparatifs des données quantitatives, en fonction de la présence d'une carence ou d'une hypervitaminose C, sont détaillés dans le tableau 21.

L'analyse montre que les patients présentaient un poids, un IMC, un TT et une MG (kg) plus élevés en cas de carence en vitamine C comparativement au groupe « hypervitaminose C ». Il n'a pas été mis en évidence de différence significative des autres données quantitatives entre les 2 groupes.

	Carence en vitamine C Moyenne ± ET (n = 92)	Hypervitaminose C Moyenne ± ET (n = 43)	p
Âge (années)	51,8 ± 19	49,2 ± 19,4	0,45
Taux de vitamine C (µmol/L)	14,7 ± 5,5	101,7 ± 14	0,0001
Poids (kg)	68,5 ± 26,7	56,1 ± 15	0,01
IMC (kg/m ²)	25,2 ± 8,4	21,7 ± 5,8	0,02
Tour de taille (cm)	87 ± 21,3	76 ± 13,8	0,0076
PCT (mm)	14,5 ± 9,5	12,5 ± 6,3	0,65
PB (cm)	28,8 ± 8,4	26,1 ± 5,4	0,07
CMB (cm)	23,5 ± 4,7	22,1 ± 3,9	0,07
Variation pondérale (%)	-3,1 ± 14,6	-5,7 ± 11,8	0,58
Variation pondérale/mois	-0,8 ± 3	-0,8 ± 4,3	0,94
DER (kcal/24h)	1444 ± 386,9	1279 ± 189,6	0,05
MM (kg)	44,4 ± 15,3	38,6 ± 9,8	0,06
MM (%)	66,6 ± 11,8	70,3 ± 11,2	0,11
MG (kg)	23,8 ± 14,3	19 ± 13,7	0,04
MG (%)	33,1 ± 12,2	29,7 ± 11,2	0,14
AP (°)	4,7 ± 1,3	4,7 ± 1	0,96

IMC : Indice de masse corporelle, PCT : pli cutané tricipital, PB : périmètre brachial, CMB : circonférence musculaire brachiale, DER : dépense énergétique de repos, MM : masse maigre, MG : masse grasse, AP : angle de phase, n : nombre, ET : Ecart-type

Tableau 21 : Comparaison des caractéristiques principales (critères quantitatifs) en fonction d'une carence en vitamine C ou d'une hypervitaminose C.

Un antécédent de TCA était plus fréquemment rencontré en cas d'hypervitaminose C, comparativement au groupe « carence en vitamine C ».

Hormis l'antécédent de TCA, aucune autre différence significative entre les 2 groupes n'était mise en évidence pour les données qualitatives. Les résultats, pour les critères qualitatifs sont présentés dans le tableau 22.

	Carence en vitamine C n (%) (n = 92)	Hypervitaminose C n (%) (n = 43)	p
Sexe :			
- Femme	61 (67%)	33 (78,6%)	0,22
- Homme	31 (34,1%)	10 (23,9%)	
Néoplasie	21 (23,1%)	9 (21,4 %)	0,84
Malabsorption	15 (16,5%)	4 (9,5%)	0,43
TCA	9 (9,9%)	12 (28,6%)	0,02
Chirurgie bariatrique	20 (22%)	10 (23,9%)	0,84
Pathologie neurologique	5 (5,5%)	0 (0%)	0,17
Obésité	11 (12,1%)	3 (7,1%)	0,55
Perte de poids involontaire	8 (8,8%)	1 (2,4%)	0,27
Pathologies digestives autres	3 (3,3%)	4 (9,5%)	0,21
Statut nutritionnel :			
- Dénutrition	29 (32,2%)	17 (41,5 %)	0,38
- Normal	29 (32,2%)	15 (36,6%)	0,73
- Surpoids	11 (12,2%)	5 (12,2%)	0,94
- Obésité	22 (24,4%)	6 (14,6%)	0,17

TCA : troubles du comportement alimentaire, n : nombre

Tableau 22 : Comparaison des caractéristiques principales (critères qualitatifs) en fonction d'une carence en vitamine C ou d'une hypervitaminose C.

XII.4. Analyses univariée et multivariée

L'analyse univariée utilisait tous les critères qualitatifs (sexe, motifs de consultation, statut nutritionnel, supplémentation vitaminique) testés dans l'étude. Pour les critères quantitatifs, seules la DER calculée et la variation pondérale en % n'ont pas été intégrées dans l'analyse univariée.

La CMB n'a pas été intégrée dans le modèle multivarié car elle est calculée à partir du PCT et du PB, tous les deux inclus dans l'analyse.

XII.4.1. Facteurs associés à la carence en vitamine C en analyse univariée et multivariée

Ils sont décrits dans le tableau 23.

En analyse multivariée, le TT était positivement associé à la carence en vitamine C. En revanche, l'angle de phase et la supplémentation apparaissaient négativement associés à la carence en vitamine C.

	Univariée			Multivariée		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Âge	0,99	0,98-1,01	0,92	0,98	0,96-1	0,07
Sexe	1,10	0,65-1,86	0,71	1,04	0,55-2	0,89
Tour de taille (cm)	1,01	0,99-1,03	0,09	1,02	1,01-1,04	0,007
MG (%)	1,02	0,99-1,04	0,19	1,01	0,97-1,06	0,59
AP (°)	0,85	0,67-1,09	0,20	0,65	0,47-0,9	0,01
Supplémentation vitaminique	0,39	0,21-0,72	0,002	0,29	0,15-0,59	0,01

MG : masse grasse, AP : angle de phase, OR : odds ratio, IC : intervalle de confiance

Tableau 23 : Facteurs associés à la carence en vitamine C.

XII.4.2. Facteurs associés à l'hypervitaminose C en analyse univariée et multivariée

Ils sont présentés dans le tableau 24.

On constate, en analyse univariée, que les facteurs négativement associés à l'hypervitaminose C sont : le TT, le PB, la CMB et la MM en kg.

En analyse multivariée, l'étude montre une association négative entre le TT et l'hypervitaminose C.

	Univariée			Multivariée		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Âge	0,98	0,97-1	0,26	0,99	0,97-1,01	0,54
Sexe	0,60	0,28-1,26	0,18	0,77	0,33-1,76	0,53
Statut nutritionnel	0,77	0,56-1,07	0,12	1,83	0,93-3,6	0,08
Tour de taille (cm)	0,97	0,94-0,99	0,002	0,97	0,95-0,99	0,009
PCT (mm)	0,97	0,93-1,01	0,18	1,01	0,92-1,12	0,78
PB (cm)	0,93	0,88-0,99	0,017	0,91	0,76-1,08	0,26
MG (kg)	0,98	0,95-1	0,11	1,03	0,98-1,08	0,16
MM (kg)	0,96	0,93-0,99	0,009	0,97	0,91-1,04	0,44
CMB (cm)	0,90	0,83-0,98	0,01			

PCT : pli cutané tricipital, PB : périmètre brachial, CMB : circonférence musculaire brachial, MG : masse grasse, MM : masse maigre, AP : angle de phase, OR : odds ratio, IC : intervalle de confiance

Tableau 24 : Analyse univariée et multivariée en fonction de l'hypervitaminose C.

XII.4.3. Facteurs associés à la supplémentation en vitamine C en analyse univariée et multivariée

Les facteurs associés à la prise d'une supplémentation en vitamine C sont décrits dans le tableau 25.

Les facteurs positivement associés à la prise d'une supplémentation en vitamine C étaient : la CMB, le statut nutritionnel normal et la dénutrition.

Il existait une association négative entre l'âge et la prise d'une supplémentation vitaminique.

	Univariée			Multivariée		
	OR	IC (95%)	<i>p</i>	OR	IC (95%)	<i>p</i>
Âge	0,98	0,97-0,99	0,02	0,98	0,97-1	0,07
Sexe	0,67	0,39-1,17	0,16	0,69	0,39-1,24	0,21
Tour de taille (cm)	1,01	0,99-1,02	0,09	1,02	0,97-1,07	0,55
PB (cm)	1,03	0,99-1,06	0,08	0,98	0,92-1,05	0,63
CMB (cm)	1,06	1-1,11	0,03			
Variation pondérale/mois	0,93	0,85-1,02	0,14	0,92	0,84-1,01	0,09
MG (kg)	1,01	0,99-1,03	0,12	0,97	0,94-1,01	0,16
MM (kg)	1,01	0,99-1,04	0,08	1,02	0,97-1,07	0,40
Statut nutritionnel	1,43	1,13-1,18	0,003	Normal 1,42 Dénutris 0,27 Surpoids 1,36 Obésité 0,95	1,12-1,8 0,13-0,58 0,64-2,87 0,47-1,89	0,003 0,001 0,42 0,87

PCT : pli cutané tricipital, PB : périmètre brachial, CMB : circonférence musculaire brachial, MG : masse grasse, MM : masse maigre, AP : angle de phase, OR : odds ratio, IC : intervalle de confiance

Tableau 25 : Facteurs associés à la supplémentation en vitamine C.

XIII. Discussion

Notre étude a été réalisée dans le but d'évaluer l'existence d'un lien entre le statut nutritionnel et le niveau d'ascorbémie chez les patients suivis en consultation externe, à l'UTN du CHU de Limoges, sur la période du 02 janvier 2018 au 16 octobre 2018. En effet, cette unité avait recueilli 27% des dosages de l'ascorbémie de l'ensemble du CHU de Limoges, sur cette période. Le choix de cette population permettait d'obtenir des données associées au statut nutritionnel des patients, ceux-ci bénéficiant d'un examen clinique complet avec des mesures anthropométriques et impédancemétriques.

L'axe de cette étude a été établi selon l'hypothèse d'un lien positif entre dénutrition et hypovitaminose C ou carence en vitamine C. En effet, une insuffisance en vitamine C peut être liée soit à un déficit d'apport alimentaire, soit à un excès de l'utilisation de la vitamine C, soit aux deux causes associées. Concernant le déficit d'apport, il peut être dû à un régime trop pauvre en fruits et légumes, qui sont les sources principales de vitamine C en consommation courante. Il paraissait possible que les patients dénutris puissent avoir un tel déficit, du fait d'une anorexie et/ou de difficultés mécaniques pour s'alimenter (troubles de la déglutition par exemple).

Concernant l'excès de perte, là encore les patients dénutris paraissaient être candidats à des troubles de ce type, par exemple lors d'un état infectieux ou inflammatoire ou lors d'une pathologie cancéreuse. En effet, dans ces cas il existe une augmentation de la production de radicaux libres, donc une consommation d'antioxydants, comme la vitamine C. Si cette hypothèse était vraie, un dosage de la vitamine C serait important pour tous les patients dénutris. Les résultats de l'étude n'ont pas montré de liens entre dénutrition et niveau d'ascorbémie ou dénutrition et hypovitaminose ou carence. Il n'est donc pas nécessaire, devant un patient dénutri, de doser la vitamine C. Il existe des situations pathologiques qui favorisent le déficit en vitamine C, comme les états infectieux, l'intoxication tabagique ou alcoolique (216,330), mais ces données n'ont pas été intégrées dans la base de données. Il s'agit donc là d'un biais de ce travail. Une étude à la fois prospective et comprenant ces facteurs de risque serait souhaitable.

Cependant, l'étude montre que ces troubles sont fréquents, et que les patients en excès de masse grasse sont les plus touchés, soit en situation d'excès de poids en dehors de la chirurgie bariatrique, soit en pré-chirurgie bariatrique.

XIII.1. Descriptif de la population étudiée

Le sex-ratio H/F de la population de l'étude était de 1/2, soit non représentatif de la population générale. Sachant que les taux de vitamine C sont habituellement plus élevés chez les femmes que chez les hommes, il est possible que nos résultats sous-estiment la prévalence de la carence (331,332).

Dans notre étude, l'IMC moyen était de $24,5 \pm 7,9$ kg/m², proche de celui de l'enquête nationale ObEpi-Roche de 2012, en population générale (318). Cependant, notre étude s'adressait à une population avec un statut nutritionnel différent de celui de la population générale : 29% de patients dénutris, 14% de patients en surpoids et 19% de patients obèses. Selon l'étude ObEpi, l'obésité représentait 15% de la population française, la dénutrition 3,5%, le surpoids 32,3%. L'étude n'est donc pas représentative de la population générale française, pour le statut nutritionnel. Le statut nutritionnel des patients était évalué selon le niveau d'IMC uniquement.

Dans la population étudiée, le taux plasmatique moyen de vitamine C était de $49,2 \pm 31,1 \mu\text{mol/L}$, soit dans une zone d'ascorbémie normale. La proportion de patients carencés en vitamine C, comprenant les patients déplétés en vitamine C et ceux ayant une ascorbémie infra-scorbutique, représentait 31% de l'échantillon. Parmi les sujets carencés, 45% présentaient une ascorbémie inférieure au seuil scorbutique de $10 \mu\text{mol/L}$ et 55% d'entre eux se situaient dans la zone d'hypovitaminose. Il n'existe pas de documentation bibliographique sur la prévalence de l'hypovitaminose et de la carence en vitamine C lors de consultation spécialisée de Nutrition.

Aux Etats-Unis, les données de l'enquête NHANES 2003-2004 ont montré une prévalence de 20,8 % du taux de vitamine C inférieur à $28 \mu\text{mol/L}$ dans une population générale de classe moyenne (92).

Une étude prospective réalisée en 2004 sur 184 patients hospitalisés dans un service de médecine interne de Seine-Saint-Denis a mis en évidence une hypovitaminose dans 47,3% et une carence en vitamine C dans 16,9% des cas, soit au total 63,2% des patients avec une ascorbémie inférieure à la normale (216).

Pour notre étude, 30% des patients étaient supplémentés, ce qui peut expliquer le positionnement entre l'étude française et l'étude américaine.

XIII.2. Analyse des résultats en fonction de la carence en vitamine C

Le tour de taille était un facteur positivement associé à la carence en vitamine C (OR = 1,02 [IC 95 % : 1,01-1,04], $p = 0,007$). Cette donnée rejoint les résultats de précédentes études, selon lesquelles la composition corporelle, en particulier l'obésité abdominale, influence le statut vitaminique. Une étude anglaise évaluait chez 19 068 sujets, l'association entre l'obésité abdominale (mesurée par la rapport taille/hanche) et la concentration plasmatique d'acide ascorbique (333). Un ratio taille/hanche plus élevé était associé à des concentrations d'acide ascorbique plus faibles, après ajustement sur l'âge, l'IMC, la prise d'une supplémentation vitaminique, le tabagisme et le statut social. L'association entre la répartition abdominale de la masse grasse et les concentrations plasmatiques d'acide ascorbique pourrait avoir des facteurs sous-jacents communs, tels que le mode de vie et le régime alimentaire. De plus, les concentrations plasmatiques d'acide ascorbique plus basses observées chez les fumeurs, les diabétiques et même les patients atteints d'angor non diagnostiqué seraient compatibles avec le concept d'augmentation de l'utilisation d'acide ascorbique et d'autres antioxydants chez ces personnes présentant un risque élevé de développer des maladies cardio-vasculaires (330,334–337). Une étude issue de la cohorte NHANES II montrait une relation inverse entre l'IMC et le taux plasmatique de vitamine C (330). Une autre étude américaine allait dans le même sens, en montrant que le taux plasmatique de vitamine C était inversement corrélé à l'IMC, au taux de masse grasse (%) et au tour de taille chez les hommes et les femmes, après ajustement sur l'âge et la consommation de suppléments vitaminiques (221). Cependant, une étude menée en France chez 361 hommes et 426 femmes n'avait pas retrouvé de lien entre l'IMC et le taux plasmatique de vitamine C (338).

L'hypovitaminose et la carence en acide ascorbique se retrouvent chez des patients obèses morbides en pré-chirurgie bariatrique (339). Une étude américaine portant sur 266 patients candidats à la chirurgie bariatrique montrait une prévalence de 36% d'ascorbémie anormalement basse. Les facteurs associés à cette insuffisance en vitamine C étaient : l'âge jeune, la consommation limitée de fruits et légumes, un manque de supplémentation en vitamine C et un IMC élevé (340). En Norvège, une étude comparant le statut vitaminique

d'une population de patients avec un IMC > 40 kg/m² ou > 35 kg/m² avec comorbidités à un groupe témoin montrait une concentration plasmatique en vitamine C significativement plus faible chez les patients en obésité morbide (327).

Ces données soulèvent l'hypothèse d'un déséquilibre entre les apports alimentaires quantitatifs et qualitatifs chez la population de patients obèses ou en surpoids. Un plus faible apport en fruits, légumes et alcool était décrit en cas d'obésité sévère (341). Cependant, la force de l'association étant faible, la responsabilité de l'excès de masse grasse abdominale dans l'augmentation du risque de carence en vitamine C nécessiterait d'être évaluée par une étude à plus grande échelle. D'autres facteurs pourraient intervenir, comme un état inflammatoire chronique, rencontré en cas d'obésité (342). En effet, les études précédentes montraient que des concentrations plasmatiques plus faibles en vitamine C sont retrouvées en cas de CRP modérément élevée (entre 8 à 69 mg/L), comparativement aux patients ayant une CRP < 8 mg/L (327,343). De plus, les sujets obèses ont une quantité d'eau totale plus élevée et leur compartiment extracellulaire est plus étendu comparativement au compartiment intracellulaire (344). On peut donc supposer qu'il existe un phénomène de dilution responsable d'un taux plasmatique plus bas chez le sujet obèse. Enfin, le tabagisme actif est plus fréquent chez les sujets obèses (331), il est de plus associé à une augmentation de l'adiposité abdominale (345,346) et une diminution de la concentration plasmatique d'acide ascorbique (330,347). Ces données pourraient, d'autre part, expliquer l'entretien du maintien d'une concentration plasmatique plus basse en vitamine C chez les sujets obèses.

L'angle de phase, considéré comme le reflet du bon fonctionnement cellulaire de l'organisme, apparaît négativement associé à la carence en vitamine C en analyse multivariée (OR = 0,65 [IC 95% : 0,47-0,9], p = 0,01). Les patients présentant un meilleur état général semblent donc moins prédisposés au risque de carence. Aucune donnée de la littérature n'a été retrouvée, reliant l'angle de phase et la carence en vitamine C.

Une étude réalisée en France, en milieu hospitalier, avait identifié un certain nombre de facteurs de risque associés à la carence en vitamine C, tels que la consommation excessive d'alcool et de tabac et le fait d'être retraité (216). En cas d'affection grave, en particulier en cas de sepsis, une consommation réduite et une augmentation du stress oxydatif peuvent réduire l'ascorbémie (348).

De façon logique, l'étude montrait une association négative de la carence avec la prise d'une supplémentation vitaminique (OR = 0,29 [IC 95% : 0,15-0,59], p = 0,01). Parmi les patients de l'étude, 30% d'entre eux étaient supplémentés en vitamine C. La supplémentation vitaminique concernait des patients avec un diagnostic de carence avérée, des patients ayant un support nutritionnel ou des patients en prévention dans un contexte de chirurgie bariatrique. Ces données nécessiteraient d'être complétées par une étude prospective longitudinale organisée en groupe de patients homogènes afin d'établir un profil de patient justifiant un dosage de l'ascorbémie.

XIII.3. Analyse des résultats en fonction de l'hypervitaminose C

Le tour de taille apparaissait, en analyse multivariée, négativement associé au risque d'hypervitaminose C (OR=0,97 [IC 95% : 0,95-0,99], p = 0,009). Cette donnée confortait le premier résultat mettant en évidence une association positive entre le tour de taille et le risque de carence. On peut supposer que les patients ayant un excès de masse grasse viscérale étaient de plus faibles consommateurs d'aliments sources de vitamine C.

XIII.4. Analyse des résultats en fonction de la supplémentation en vitamine C

En analyse multivariée, la supplémentation en vitamine C apparaissait positivement associée à un statut nutritionnel normal (OR = 1,42 [IC 95% : 1,12-1,8], p = 0,003) et négativement associée à la dénutrition (OR = 0,27 [IC 95% : 0,13-0,58], p = 0,001). Nous n'avons pas retrouvé de donnée bibliographique sur l'association entre dénutrition et supplémentation en vitamine C. La population de patients supplémentés et ayant un statut nutritionnel normal pouvait témoigner d'une prise en charge nutritionnelle tandis que les patients dénutris non supplémentés reflèteraient une population nouvellement suivie. Cependant, en l'absence d'informations datées, ces données soulèvent l'hypothèse d'une insuffisance de traitement chez les patients dénutris.

Conclusion

L'hypovitaminose et la carence en vitamine C restent très fréquentes chez le patient agressé en raison de l'augmentation des besoins et de la diminution des apports. L'actualité de la vitamine C est dominée, à ce jour, par la recrudescence des cas de scorbut et d'un état de déplétion chronique dans la population générale, pouvant avoir des conséquences délétères à long terme. Si le scorbut reste une pathologie d'actualité dans les populations à risque, la carence reste également sous-évaluée dans la population générale.

Il est probable que les besoins en vitamine C varient en fonction de son métabolisme, déterminé génétiquement, et des états pathologiques. Les diagnostics principaux pouvant expliquer les faibles taux d'ascorbémie, par défaut d'apport ou augmentation des besoins, sont les maladies digestives avec malabsorption ou des montages chirurgicaux, la nutrition parentérale, les néoplasies, les troubles psychiatriques avec troubles du comportement alimentaire, les patients présentant un amaigrissement important dans le cadre de pathologies infectieuses ou inflammatoires et les sujets socialement défavorisés. Notre étude cherchait à relier un état de dénutrition avec une carence ou une hypovitaminose C afin de documenter l'intérêt du dosage plasmatique de la vitamine C, alors que les agences sanitaires envisagent le retrait du remboursement du dosage en établissements de santé.

Dans notre population d'étude, il apparaît qu'une surcharge de masse grasse abdominale est positivement associée à la carence en vitamine C et dans le même sens, négativement associée à une hypervitaminose C. Ce résultat, en apparence paradoxal, suggère la responsabilité d'une faible qualité nutritionnelle des apports alimentaires, et permet de privilégier le lien entre carence et malnutrition, plutôt que dénutrition. L'imputabilité de l'obésité abdominale dans le risque de carence ou de déficience en vitamine C doit être étayée par de nouvelles études de plus grande échelle sur une population plus ciblée et plus homogène. De plus, l'association négative entre l'angle de phase et la carence en vitamine C ouvre des perspectives intéressantes quant à l'intérêt d'un statut optimal en vitamine C sur l'état général.

A l'issue de cette étude, il apparaît qu'il n'existe pas de corrélation entre l'ascorbémie et la dénutrition, justifiant la pertinence du dosage de la vitamine C chez les dénutris, mais que ce dosage est souhaitable chez les patients ayant une masse grasse abdominale élevée. Une étude longitudinale prospective permettrait de préciser le profil des patients à risque d'hypovitaminose ou de carence en vitamine C pour lesquels une mesure de l'ascorbémie, avant d'atteindre le seuil scorbutique, serait nécessaire, dans le but d'améliorer ainsi la prise en charge nutritionnelle globale.

Références bibliographiques

1. Littré E H (0460-0377 av J-C) A du. Oeuvres complètes d'Hippocrate : traduction nouvelle avec le texte grec en regard, collationné sur les manuscrits et toutes les éditions, accompagnée d'une introduction de commentaires médicaux, de variantes et de notes philologiques, suivie d'une table générale des matières. [Internet]. 1839 [cité 18 sept 2019]. Disponible sur: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k6267166m>
2. Piro A, Tagarelli G, Lagonia P, Tagarelli A, Quattrone A. Casimir Funk : his discovery of the vitamins and their deficiency disorders. *Ann Nutr Metab.* 2010;57(2):85-8.
3. Magiorkinis E, Beloukas A, Diamantis A. Scurvy: past, present and future. *Eur J Intern Med.* 2011;22(2):147-52.
4. Svrbely JL, Szent-Györgyi A. The chemical nature of vitamin C. *Biochem J.* 1932;26(3):865-70.
5. Rajakumar K. Infantile Scurvy: A Historical Perspective. *Pediatrics.* 2001;108(4):e76-e76.
6. Martin A, Potier de Courcy G. Besoins nutritionnels et apports conseillés pour la satisfaction de ces besoins. *EMC - Endocrinol - Nutr.* 2012;9(1):1-26.
7. Fain O. Le retour des carences vitaminiques. *Rev Med Interne.* 2000;11(21):941-2.
8. Giraud C, Carbonneil C. Dosage de la vitamine C dans le sang - Argumentaire [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2018 [cité 24 sept 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2823990/fr/dosage-de-la-vitamine-c-dans-le-sang
9. Linster CL, Van Schaftingen E. Vitamin C: Biosynthesis, recycling and degradation in mammals. *FEBS J.* janv 2007;274(1):1-22.
10. Nandi A, Mukhopadhyay CK, Ghosh MK, Chattopadhyay DJ, Chatterjee IB. Evolutionary Significance of Vitamin C Biosynthesis in Terrestrial Vertebrates. *Free Radic Biol Med.* 1997;22(6):1047-54.
11. Padayatty S, Levine M. Vitamin C : the known and the unknown and Goldilocks. *Oral Dis.* 2016;22(6):463-93.
12. Herrmann W, Obeid R. Vitamins in the prevention of human diseases. illustrée. Walter de Gruyter; 2011. 745 p.
13. Levine M. New concepts in the biology and biochemistry of ascorbic acid. *N Engl J Med.* 1986;314(14):892-902.
14. Buettner GR. The pecking order of free radicals and antioxidants : lipid peroxidation, alpha-tocopherol, and ascorbate. *Arch Biochem Biophys.* 1993;300(2):535-43.
15. Malo C, Wilson JX. Glucose Modulates Vitamin C Transport in Adult Human Small Intestinal Brush Border Membrane Vesicles. *J Nutr.* 2000;130(1):63-9.
16. Goldenberg H, Schweinzer E. Transport of vitamin C in animal and human cells. *J Bioenerg Biomembr.* 1994;26(4):359-67.

17. Rumsey SC, Kwon O, Xu GW, Burant CF, Simpson I, Levine M. Glucose Transporter Isoforms GLUT1 and GLUT3 Transport Dehydroascorbic Acid. *J Biol Chem.* 1997;272(30):18982-9.
18. Wilson RJ, Beezer AE, Mitchell JC. A kinetic study of the oxidation of L-ascorbic acid (vitamin C) in solution using an isothermal microcalorimeter. *Thermochim Acta.* 1995;264:27-40.
19. Helbig H, Korbmacher C, Wohlfarth J, Berweck S, Kuhner D, Wiederholt M. Electrogenic Na⁺-ascorbate cotransport in cultured bovine pigmented ciliary epithelial cells. *Am J Physiol-Cell Physiol.* 1989;256(1):C44-9.
20. Padayatty SJ, Levine M. New insights into the physiology and pharmacology of vitamin C. *CMAJ Can Med Assoc J.* 2001;164(3):353-5.
21. Stankova L, Gerhardt NB, Nagel L, Bigley RH. Ascorbate and Phagocyte Function. *Infect Immun.* 1975;12:5.
22. Hemilä H, Roberts P, Wikström M. Activated polymorphonuclear leucocytes consume vitamin C. *FEBS Lett.* 1984;178(1):25-30.
23. Levine M, Dhariwal KR, Washko PW, Butler JD, Welch RW, Wang YH, et al. Ascorbic acid and in situ kinetics : a new approach to vitamin requirements. *Am J Clin Nutr.* 1991;54(6):1157S-1162S.
24. Mayersohn M. Ascorbic acid absorption in man — pharmacokinetic implications. *Eur J Pharmacol.* 1972;19(1):140-2.
25. Melethil S, Mason WD, Chian-Jo C. Dose-dependent absorption and excretion of vitamin C in humans. *Int J Pharm.* 1986;31(1-2):83-9.
26. Levine M, Conry-Cantilena C, Wang Y, Welch RW, Washko PW, Dhariwal KR, et al. Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers : evidence for a recommended dietary allowance. *Proc Natl Acad Sci.* 1996;93(8):3704-9.
27. Lindblad M, Tveden-Nyborg P, Lykkesfeldt J. Regulation of Vitamin C Homeostasis during Deficiency. *Nutrients.* 2013;5(8):2860-79.
28. Nelson EW, Lane H, Fabri PJ, Scott B. Demonstration of Saturation Kinetics in the Intestinal Absorption of Vitamin C in Man and the Guinea Pig. *J Clin Pharmacol.* 1978;18(7):325-35.
29. Blanchard J, Tozer TN, Rowland M. Pharmacokinetic perspectives on megadoses of ascorbic acid. *Am J Clin Nutr.* 1997;66(5):1165-71.
30. Wilson JX. Regulation of Vitamin C transport. *Annu Rev Nutr.* 2005;25(1):105-25.
31. Savini I, Catani MV, Arnone R, Rossi A, Frega G, Del Principe D, et al. Translational control of the ascorbic acid transporter SVCT2 in human platelets. *Free Radic Biol Med.* 2007;42(5):608-16.
32. Graumlich JF, Ludden TM, Conry-Cantilena C, Cantilena LR, Wang Y, Levine M. Pharmacokinetic model of ascorbic acid in healthy male volunteers during depletion and repletion. *Pharm Res.* 1997;14(9):1133-9.

33. Evans RM, Currie L, Campbell A. The distribution of ascorbic acid between various cellular components of blood, in normal individuals, and its relation to the plasma concentration. *Br J Nutr.* 1982;47(3):473-82.
34. Jacob A, Skala H, Omaye T. Biochemical indices of human vitamin C status. *Am J Clin Nutr.* 1987;9.
35. Levine M, Dhariwal KR, Welch RW, Wang Y, Park JB. Determination of optimal vitamin C requirements in humans. *Am J Clin Nutr.* 1995;62(6 Suppl):1347S-1356S.
36. Henry EB, Carswell A, Wirz A, Fyffe V, Mccoll KEL. Proton pump inhibitors reduce the bioavailability of dietary vitamin C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(6):539-45.
37. Wilson CWM. Clinical pharmacological aspects of ascorbic acid. *Ann N Y Acad Sci.* 1975;258(1 Second Confer):355-76.
38. Hampl JS, Taylor CA, Johnston CS. Vitamin C Deficiency and Depletion in the United States : The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 to 1994. *Am J Public Health.* 2004;94(5):870-5.
39. Johnston CS, Cox SK. Plasma-Saturating Intakes of Vitamin C Confer Maximal Antioxidant Protection to Plasma. *J Am Coll Nutr.* 2001;20(6):623-7.
40. Berger UV, Hediger MA. The vitamin C transporter SVCT2 is expressed by astrocytes in culture but not in situ. *NeuroReport.* 2000;11(7):1395-9.
41. Grünewald RA. Ascorbic acid in the brain. *Brain Res Brain Res Rev.* 1993;18(1):123-33.
42. Lykkesfeldt J, Perez Trueba G, Poulsen HE, Christen S. Vitamin C deficiency in weanling guinea pigs: differential expression of oxidative stress and DNA repair in liver and brain. *Br J Nutr.* 2007;98(6):1116-9.
43. Utoguchi N, Ikeda K, Saeki K, Oka N, Mizuguchi H, Kubo K, et al. Ascorbic acid stimulates barrier function of cultured endothelial cell monolayer. *J Cell Physiol.* 1995;163(2):393-9.
44. Bode AM, Vanderpool SS, Carlson EC, Meyer DA, Rose RC. Ascorbic acid uptake and metabolism by corneal endothelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1991;32(8):2266-71.
45. Dreyer R, Rose RC. Lacrimal Gland Uptake and Metabolism of Ascorbic Acid. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1993;202(2):212-6.
46. Baydas G, Karatas F, Gursu MF, Bozkurt HA, Ilhan N, Yasar A, et al. Antioxidant Vitamin Levels in Term and Preterm Infants and Their Relation to Maternal Vitamin Status. *Arch Med Res.* 2002;33(3):276-80.
47. Takanaga H, Mackenzie B, Hediger MA. Sodium-dependent ascorbic acid transporter family SLC23. *Pflugers Arch.* 2004;447(5):677-82.
48. Levine M, Rumsey SC, Daruwala R, Park JB, Wang Y. Criteria and Recommendations for Vitamin C Intake. *JAMA.* 1999;9.
49. Balcke P. Ascorbic Acid Aggravates Secondary Hyperoxalemia in Patients on Chronic Hemodialysis. *Ann Intern Med.* 1984;101(3):344.

50. Handelman GJ. New Insight on Vitamin C in Patients With Chronic Kidney Disease. *J Ren Nutr.* 2011;21(1):110-2.
51. Sullivan JF, Eisenstein AB. Ascorbic Acid Depletion in Patients Undergoing Chronic Hemodialysis. *Am J Clin Nutr.* 1970;23(10):1339-46.
52. Pru C, Eaton J, Kjellstrand C. Vitamin C intoxication and hyperoxalemia in chronic hemodialysis patients. *Nephron.* 1985;39(2):112-6.
53. Marini JC, Cabral WA, Barnes AM, Chang W. Components of the Collagen Prolyl 3-Hydroxylation Complex are Crucial for Normal Bone Development. *Cell Cycle.* 2007;6(14):1675-81.
54. Villacorta L, Azzi A, Zingg J-M. Regulatory role of vitamins E and C on extracellular matrix components of the vascular system. *Mol Aspects Med.* 2007;28(5-6):507-37.
55. May JM, Harrison FE. Role of Vitamin C in the Function of the Vascular Endothelium. *Antioxid Redox Signal.* 2013;19(17):2068-83.
56. Sebrell WH, Harris RS. *The Vitamins: Chemistry, Physiology, Pathology, Methods.* 2^e, révisée éd. Academic Press; 2017. 585 p.
57. Gessin JC, Brown LJ, Gordon JS, Berg RA. Regulation of collagen synthesis in human dermal fibroblasts in contracted collagen gels by ascorbic acid, growth factors, and inhibitors of lipid peroxidation. *Exp Cell Res.* 1993;206(2):283-90.
58. Frei B, England L, Ames BN. Ascorbate is an outstanding antioxidant in human blood plasma. *Proc Natl Acad Sci.* 1989;86(16):6377-81.
59. Ashor AW, Lara J, Mathers JC, Siervo M. Effect of vitamin C on endothelial function in health and disease: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Atherosclerosis.* 2014;235(1):9-20.
60. Kaliora AC, Dedoussis GVZ, Schmidt H. Dietary antioxidants in preventing atherogenesis. *Atherosclerosis.* 2006;187(1):1-17.
61. Burton GW, Ingold KU. Vitamin E as an in Vitro and in Vivo Antioxidant. *Ann N Y Acad Sci.* 1989;570(1 Vitamin E):7-22.
62. Nagaoka S, Kakiuchi T, Ohara K, Mukai K. Kinetics of the reaction by which natural vitamin E is regenerated by vitamin C. *Chem Phys Lipids.* 2007;146(1):26-32.
63. Ingold KU. Autoxidation of lipids and antioxidation by α -tocopherol and ubiquinol in homogeneous solution and in aqueous dispersions of lipids: Unrecognized consequences of lipid particle size as exemplified by oxidation of human low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993;5.
64. Clemetson CAB. Histamine and Ascorbic Acid in Human Blood. *J Nutr.* 1980;110(4):662-8.
65. Bendich A, Cohen M. Ascorbic acid safety : analysis of factors affecting iron absorption. *Toxicol Lett.* 1990;51(2):189-201.
66. Fain O. Vitamine C. *Rev Prat.* 2013;(N° 8):1091-6.

67. Gershoff SN. Vitamin C (Ascorbic Acid) : New Roles, New Requirements? *Nutr Rev.* 2009;51(11):313-26.
68. Norkus EP, Kuenzig W, Conney AH. Studies on the mutagenic activity of ascorbic acid in vitro and in vivo. *Mutat Res Toxicol.* 1983;117(1-2):183-91.
69. Ballin A, Brown EJ, Koren G, Zipursky A. Vitamin C-induced erythrocyte damage in premature infants. *J Pediatr.* 1988;113(1):114-20.
70. Carr AC, Frei B. Toward a new recommended dietary allowance for vitamin C based on antioxidant and health effects in humans. *Am J Clin Nutr.* 1999;69(6):1086-107.
71. Parrow NL, Leshin JA, Levine M. Parenteral Ascorbate As a Cancer Therapeutic : A Reassessment Based on Pharmacokinetics. *Antioxid Redox Signal.* 2013;19(17):2141-56.
72. Halliwell B, Gutteridge JMC. Oxygen free radicals and iron in relation to biology and medicine : Some problems and concepts. *Arch Biochem Biophys.* 1986;246(2):501-14.
73. Chen Q, Espey MG, Krishna MC, Mitchell JB, Corpe CP, Buettner GR, et al. Pharmacologic ascorbic acid concentrations selectively kill cancer cells : Action as a pro-drug to deliver hydrogen peroxide to tissues. *Proc Natl Acad Sci.* 2005;102(38):13604-9.
74. Sun Y, Colburn NH, Oberley LW. Depression of catalase gene expression after immortalization and transformation of mouse liver cells. *Carcinogenesis.* 1993;14(8):1505-10.
75. Huang Y, He T, Domann FE. Decreased Expression of Manganese Superoxide Dismutase in Transformed Cells Is Associated with Increased Cytosine Methylation of the SOD2 Gene. *DNA Cell Biol.* 1999;18(8):643-52.
76. González MJ, Miranda-Massari JR, Mora EM, Guzmán A, Riordan NH, Riordan HD, et al. Orthomolecular Oncology Review : Ascorbic Acid and Cancer 25 Years Later. *Integr Cancer Ther.* 2005;4(1):32-44.
77. Kawamura T, Kusakabe T, Sugino T, Watanabe K, Fukuda T, Nashimoto A, et al. Expression of glucose transporter-1 in human gastric carcinoma : Association with tumor aggressiveness, metastasis, and patient survival. *Cancer.* 2001;92(3):634-41.
78. Kurata T, Oguri T, Isobe T, Ishioka S, Yamakido M. Differential Expression of Facilitative Glucose Transporter (GLUT) Genes in Primary Lung Cancers and Their Liver Metastases. *Jpn J Cancer Res.* 1999;90(11):1238-43.
79. Jacob RA. Assessment of Human Vitamin C Status. *J Nutr.* 1990;120(suppl_11):1480-5.
80. Sauberlich HE. Pharmacology of Vitamin C. *Annu Rev Nutr.* 1994;21.
81. Bates JF, Hughes RE, Hurley RJ. Ascorbic acid status in man : Measurements of salivary, plasma and white blood cell concentration. *Arch Oral Biol.* 1972;17(7):1017-20.
82. Guillaud J-C, Lequeu B. Encyclopédie des vitamines: du nutriment au médicament. Volume 1, Données fondamentales : métabolisme et fonctions. Paris, France: Tec & Doc; 2009.

83. Galan P, Hercberg S, Keller HE, Bellio JP, Bourgeois CF, Furlon CH. Plasma ascorbic acid determination: is it necessary to centrifuge and to stabilize blood samples immediately in the field? *Int J Vitam Nutr Res.* 1988;58(4):473-4.
84. Margolis SA, Duester DL. Measurement of ascorbic acid in human plasma and serum: stability, intralaboratory repeatability, and interlaboratory reproducibility. *Clin Chem.* 1996;42(8):1257-62.
85. Löwik MR, Schrijver J, Wedel M. Vitamin C analysis in whole blood, plasma and cells using reduced glutathione as preservative (stabilizer): losses and redistribution. *Int J Vitam Nutr Res.* 1991;61(1):43-5.
86. Department of health and human services - USA C. Second National Report on Biochemical Indicators of Diet and Nutrition in the U.S. Population. *Natl Cent Environ Health.* 2012;495.
87. European Food Safety Authority (EFSA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for vitamin C. *EFSA J.* 2013;11(11):3418.
88. Gisèle Le Moël, Agnès Saverot-Dauvergne, Thérèse Gousson, Jean-Louis Guéant. *Le statut vitaminique : Physiopathologie, exploration biologique et intérêt clinique.* Cachan : Éd. médicales internationales. 1998.
89. Vanderslice JT, Higgs DJ. Vitamin C content of foods: sample variability. *Am J Clin Nutr.* 1991;54(6 Suppl):1323S-1327S.
90. Hughes RE, Jones PR. Natural and synthetic sources of vitamin C. *J Sci Food Agric.* 1971;22(10):551-2.
91. Gregory JF. Ascorbic acid bioavailability in foods and supplements. *Nutr Rev.* 1993;51(10):301-3.
92. Schleicher RL, Carroll MD, Ford ES, Lacher DA. Serum vitamin C and the prevalence of vitamin C deficiency in the United States: 2003–2004 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Am J Clin Nutr.* 1 nov 2009;90(5):1252-63.
93. Hercberg S, Preziosi P, Galan P, Deheeger M, Papoz L, Dupin H. Dietary intake of a representative sample of the population of Val-de-Marne Mineral and vitamin intake. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 1991;39(3):245-61.
94. Agence Française de sécurité sanitaire des aliments. Etude individuelle nationale des consommations alimentaires 2 (INCA 2) [Internet]. AFSSA. 2009 [cité 24 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/PASER-Ra-INCA2.pdf>
95. Martin A. The « apports nutritionnels conseillés (ANC) » for the French population. *Reprod Nutr Dev.* 2001;41(2):119-28.
96. Masson E. Besoins nutritionnels et apports conseillés : valeurs de référence pour l'énergie, les macronutriments et les micronutriments [Internet]. EM-Consulte. [cité 18 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1188801/besoins-nutritionnels-et-apports-conseilles-valeur>
97. Babusiaux C, Girard J-F, Guthmann J-F. Arrêté du 3 décembre 1993 portant application du décret n° 93-1130 du 27 septembre 1993 concernant l'étiquetage relatif aux qualités nutritionnelles des denrées alimentaires [Internet]. Disponible sur:

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000484070&dateTexte=20080402&fastPos=2&fastReql=1055289996&oldAction=rechTexte>

98. European Food Safety Authority (EFSA) I of M. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids [Internet]. Washington, D.C.: National Academies Press; 2000 [cité 22 juin 2019]. Disponible sur: <http://www.nap.edu/catalog/9810>
99. Rivière S, Birlouez-Aragon I, Nourhashemi F, Vellas B. Low plasma vitamin C in Alzheimer patients despite an adequate diet. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1998;13(11):749-54.
100. Peters RC, Barnes AE, Bartley W, Frankau IM, Higgins GA, Pemberton J, et al. Vitamin C Requirement of Human Adults. A Report by the Vitamin C Sub-committee of the Accessory Food Factors Committee. *Vitam C Requir Hum Adults Rep Vitam C Sub-Comm Accessory Food Factors Comm* [Internet]. 1953 [cité 20 sept 2019]; Disponible sur: <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/19542701604>
101. Johnstone WM, Drake TGH. A study of the ascorbic acid. Study of the ascorbic acid. Metabolism of healthy young Canadians. *Can Med Assoc J*. 1946;5.
102. Hodges RE, Baker EM, Hood J, Sauberlich HE, March SC. Experimental Scurvy in Man. *Am J Clin Nutr*. 1969;22(5):535-48.
103. Hodges RE, Hood J, Canham JE, Sauberlich HE, Baker EM. Clinical manifestations of ascorbic acid deficiency in man. *Am J Clin Nutr*. 1971;24(4):432-43.
104. Haut comité de la Santé Publique. Pour une politique nutritionnelle de santé publique en France: enjeux et propositions. ENSP. Rennes: Ecole nationale de la santé publique; 2000. 275 p. (Collection Avis et rapports).
105. 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 Int Z Vitam- Ernahrungsforschung J Int Vitaminol Nutr*. 1994;64(3):220-32.
106. 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*. 2004;164(21):2335-42.
107. Padayatty SJ, Katz A, Wang Y, Eck P, Kwon O, Lee J-H, et al. Vitamin C as an Antioxidant: Evaluation of Its Role in Disease Prevention. *J Am Coll Nutr*. 2003;22(1):18-35.
108. Aune D, Keum N, Giovannucci E, Fadnes LT, Boffetta P, Greenwood DC, et al. Dietary intake and blood concentrations of antioxidants and the risk of cardiovascular disease, total cancer, and all-cause mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr*. 1 nov 2018;108(5):1069-91.
109. Juraschek SP, Guallar E, Appel LJ, Miller ER. Effects of vitamin C supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(5):1079-88.
110. Chen G, Lu D, Pang Z, Liu Q. Vitamin C Intake, Circulating Vitamin C and Risk of Stroke: A Meta-Analysis of Prospective Studies. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 18 nov 2013 [cité

111. Wang L, Sesso HD, Glynn RJ, Christen WG, Bubes V, Manson JE, et al. Vitamin E and C supplementation and risk of cancer in men: posttrial follow-up in the Physicians' Health Study II randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2014;100(3):915-23.
112. Hartley L, Igbinedion E, Holmes J, Flowers N, Thorogood M, Clarke A, et al. Increased consumption of fruit and vegetables for the primary prevention of cardiovascular diseases. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2013 [cité 20 sept 2019];(6). Disponible sur:
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009874.pub2/abstract>
113. Woodside JV, Young IS, McKinley MC. Fruit and vegetable intake and risk of cardiovascular disease. *Proc Nutr Soc.* 2013;72(4):399-406.
114. Hung H-C, Joshipura KJ, Jiang R, Hu FB, Hunter D, Smith-Warner SA, et al. Fruit and Vegetable Intake and Risk of Major Chronic Disease. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2004;96(21):1577-84.
115. Sinclair AJ, Taylor PB, Lunec J, Girling AJ, Barnett AH. Low Plasma Ascorbate Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Consuming Adequate Dietary Vitamin C. *Diabet Med.* 1994;11(9):893-8.
116. Gaede P, Poulsen HE, Parving H-H, Pedersen O. Double-blind, randomised study of the effect of combined treatment with vitamin C and E on albuminuria in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med.* 2001;18(9):756-60.
117. Cameron E, Pauling L. Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer : Prolongation of survival times in terminal human cancer. *Proc Natl Acad Sci.* 1976;73(10):3685-9.
118. Creagan ET, Moertel CG, O'Fallon JR, Schutt AJ, O'Connell MJ, Rubin J, et al. Failure of High-Dose Vitamin C (Ascorbic Acid) Therapy to Benefit Patients with Advanced Cancer: A Controlled Trial. *N Engl J Med.* 1979;301(13):687-90.
119. Moertel CG, Fleming TR, Creagan ET, Rubin J, O'Connell MJ, Ames MM. High-dose vitamin C versus placebo in the treatment of patients with advanced cancer who have had no prior chemotherapy. A randomized double-blind comparison. *N Engl J Med.* 1985;312(3):137-41.
120. Zhao C-N, Li Y, Meng X, Li S, Liu Q, Tang G-Y, et al. Insight into the roles of vitamins C and D against cancer: Myth or truth? *Cancer Lett.* 2018;431:161-70.
121. Blot WJ, Tarone RE. Doll and Peto's Quantitative Estimates of Cancer Risks: Holding Generally True for 35 Years. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2015;107(4):d4v044-d4v044.
122. Temple NJ, Gladwin KK. Fruit, vegetables, and the prevention of cancer: research challenges. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* mai 2003;19(5):467-70.
123. Block G. Vitamin C Status and Cancer. *Ann N Y Acad Sci.* 1992;669(1):280-90.
124. Fred Gey K. Vitamins E plus C and interacting conutrients required for optimal health. *BioFactors.* 1998;7(1-2):113-74.

125. Glade MJ. Food, nutrition, and the prevention of cancer: a global perspective. American Institute for Cancer Research/World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research, 1997. Nutr Burbank Los Angel Cty Calif. 1999;15(6):523-6.
126. Farrow DC, Davis S. Diet and the risk of pancreatic cancer in men. Am J Epidemiol. 1990;132(3):423-31.
127. Gold EB, Gordis L, Diener MD, Seltser R, Boitnott JK, Bynum TE, et al. Diet and other risk factors for cancer of the pancreas. Cancer. 1985;55(2):460-7.
128. Mills PK, Beeson WL, Abbey DE, Fraser GE, Phillips RL. Dietary habits and past medical history as related to fatal pancreas cancer risk among adventists. Cancer. 1988;61(12):2578-85.
129. Mirvish SS. Effects of vitamins C and E on N-nitroso compound formation, carcinogenesis, and cancer. Cancer. 1986;58(S8):1842-50.
130. Dyke GW, Craven JL, Hall R, Garner RC. Effect of vitamin C upon gastric mucosal O6-alkyltransferase activity and on gastric vitamin C levels. Cancer Lett. 1994;86(2):159-65.
131. Epplein M, Shu X-O, Xiang Y-B, Chow W-H, Yang G, Li H-L, et al. Fruit and Vegetable Consumption and Risk of Distal Gastric Cancer in the Shanghai Women's and Men's Health Studies. Am J Epidemiol. 2010;172(4):397-406.
132. Zheng W, Sellers TA, Doyle TJ, Kushi LH, Potter JD, Folsom AR. Retinol, Antioxidant Vitamins, and Cancers of the Upper Digestive Tract in a Prospective Cohort Study of Postmenopausal Women. Am J Epidemiol. 1995;142(9):955-60.
133. Lam TK, Freedman ND, Fan J-H, Qiao Y-L, Dawsey SM, Taylor PR, et al. Prediagnostic plasma vitamin C and risk of gastric adenocarcinoma and esophageal squamous cell carcinoma in a Chinese population. Am J Clin Nutr. 2013;98(5):1289-97.
134. Kong P, Cai Q, Geng Q, Wang J, Lan Y, Zhan Y, et al. Vitamin Intake Reduce the Risk of Gastric Cancer: Meta-Analysis and Systematic Review of Randomized and Observational Studies. Grce M, éditeur. PLoS ONE. 2014;9(12):e116060.
135. Jenab M, Riboli E, Ferrari P, Sabate J, Slimani N, Norat T, et al. Plasma and dietary vitamin C levels and risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST). Carcinogenesis. 2006;27(11):2250-7.
136. Fontham ETH, Pickle LW, Haenszel W, Correa P, Lin Y, Falk RT. Dietary vitamins A and C and lung cancer risk in louisiana. Cancer. 1988;62(10):2267-73.
137. Kvåle G, Bjelke E, Gart JJ. Dietary habits and lung cancer risk. Int J Cancer. 1983;31(4):397-405.
138. Shareck M, Rousseau M-C, Koushik A, Siemiatycki J, Parent M-E. Inverse Association between Dietary Intake of Selected Carotenoids and Vitamin C and Risk of Lung Cancer. Front Oncol [Internet]. 28 févr 2017 [cité 17 juill 2019];7. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2017.00023/full>
139. Knekt P, Järvinen R, Seppänen R, Rissanen A, Aromaa A, Heinonen OP, et al. Dietary antioxidants and the risk of lung cancer. Am J Epidemiol. 1991;134(5):471-9.

140. McLaughlin JK, Gridley G, Block G, Winn DM, Preston-Martin S, Schoenberg JB, et al. Dietary Factors in Oral and Pharyngeal Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 1988;80(15):1237-43.
141. Rossing MA, Vaughan TL, McKnight B. Diet and pharyngeal cancer. *Int J Cancer.* 1989;44(4):593-7.
142. Brown LM, Blot WJ, Schuman SH, Smith VM, Ershow AG, Marks RD, et al. Environmental Factors and High Risk of Esophageal Cancer Among Men in Coastal South Carolina. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 1988;80(20):1620-5.
143. Padayatty SJ, Levine M. Reevaluation of Ascorbate in Cancer Treatment: Emerging Evidence, Open Minds and Serendipity. *J Am Coll Nutr.* 2000;19(4):423-5.
144. Chen Q, Espey MG, Sun AY, Pooput C, Kirk KL, Krishna MC, et al. Pharmacologic doses of ascorbate act as a prooxidant and decrease growth of aggressive tumor xenografts in mice. *Proc Natl Acad Sci.* 2008;105(32):11105-9.
145. Chen Q, Espey MG, Sun AY, Lee J-H, Krishna MC, Shacter E, et al. Ascorbate in pharmacologic concentrations selectively generates ascorbate radical and hydrogen peroxide in extracellular fluid in vivo. *Proc Natl Acad Sci.* 2007;104(21):8749-54.
146. Yun J, Mullarky E, Lu C, Bosch KN, Kavalier A, Rivera K, et al. Vitamin C selectively kills KRAS and BRAF mutant colorectal cancer cells by targeting GAPDH. *Science.* 2015;350(6266):1391-6.
147. Assouline S. High-dose vitamin C therapy : Renewed hope or false promise? *Can Med Assoc J.* 2006;174(7):956-7.
148. Stephenson CM, Levin RD, Spector T, Lis CG. Phase I clinical trial to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of high-dose intravenous ascorbic acid in patients with advanced cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013;72(1):139-46.
149. Prasad KN, Hernandez C, Edwards-Prasad J, Nelson J, Borus T, Robinson WA. Modification of the effect of tamoxifen, cis-platin, DTIC, and interferon- α 2b on human melanoma cells in culture by a mixture of vitamins. *Nutr Cancer.* 1994;22(3):233-45.
150. Li Y, Schellhorn HE. New Developments and Novel Therapeutic Perspectives for Vitamin C. *J Nutr.* 2007;137(10):2171-84.
151. Carr AC, McCall C. The role of vitamin C in the treatment of pain : new insights. *J Transl Med.* 2017;15(1):77.
152. Dionne CE, Laurin D, Desrosiers T, Abdous B, Le Sage N, Frenette J, et al. Serum vitamin C and spinal pain: a nationwide study. *Pain.* 2016;157(11):2527-35.
153. Fain O. Manifestations rhumatologiques du scorbut. *Rev Rhum.* 2005;72(3):201-6.
154. Aïm F, Klouche S, Frison A, Bauer T, Hardy P. Efficacité de la vitamine C en prévention du syndrome douloureux régional complexe de type 1 après fracture du poignet : revue systématique et méta-analyse. *Rev Chir Orthopédique Traumatol.* 2017;103(3):324-9.
155. Aghajanian P, Hall S, Wongworawat MD, Mohan S. The Roles and Mechanisms of Actions of Vitamin C in Bone: New Developments. *J Bone Miner Res.* 2015;30(11):1945-55.

156. Gulko E, Collins LK, Murphy RC, Thornhill BA, Taragin BH. MRI findings in pediatric patients with scurvy. *Skeletal Radiol.* 2015;44(2):291-7.
157. Michels AJ, Joisher N, Hagen TM. Age-related decline of sodium-dependent ascorbic acid transport in isolated rat hepatocytes. *Arch Biochem Biophys.* 2003;410(1):112-20.
158. Sin HPY, Liu DTL, Lam DSC. Lifestyle modification, nutritional and vitamins supplements for age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 2013;91(1):6-11.
159. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E and beta carotene for age-related cataract and vision loss : AREDS report. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* 2001;119(10):1439-52.
160. Rautiainen S, Lindblad BE, Morgenstern R, Wolk A. Vitamin C supplements and the risk of age-related cataract: a population-based prospective cohort study in women. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(2):487-93.
161. Bourre J-M. Effets des nutriments sur les structures et les fonctions du cerveau : le point sur la diététique du cerveau. *Rev Neurol (Paris).* 2004;160(8-9):767-92.
162. Brubacher D, Moser U, Jordan P. Vitamin C concentrations in plasma as a function of intake : a meta-analysis. *Int J Vitam Nutr Res.* 2000;70(5):226-37.
163. Paleologos M, Cumming RG, Lazarus R. Cohort Study of Vitamin C Intake and Cognitive Impairment. *Am J Epidemiol.* 1998;148(1):45-50.
164. Gale CR, Martyn CN, Winter PD, Cooper C. Vitamin C and risk of death from stroke and coronary heart disease in cohort of elderly people. *BMJ.* 1995;310(6994):1563-6.
165. Dror Y, Stern F, Nemesh L, Hart J, Grinblat J. Estimation of vitamin needs-riboflavin, vitamin B6 and ascorbic acid-according to blood parameters and functional-cognitive and emotional indices in a selected well-established group of elderly in a home for the aged in Israel. *J Am Coll Nutr.* 1996;15(5):481-8.
166. Kalmijn S, Feskens EJM, Launer LJ, Kromhout D. Polyunsaturated Fatty Acids, Antioxidants, and Cognitive Function in Very Old Men. *Am J Epidemiol.* 1997;145(1):33-41.
167. Fillenbaum GG, Kuchibhatla MN, Hanlon JT, Artz MB, Pieper CF, Schmader KE, et al. Dementia and Alzheimer's Disease in Community-Dwelling Elders Taking Vitamin C and/or Vitamin E. *Ann Pharmacother.* 2005;39(12):2009-14.
168. Smith CD, Carney JM, Starke-Reed PE, Oliver CN, Stadtman ER, Floyd RA, et al. Excess brain protein oxidation and enzyme dysfunction in normal aging and in Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci.* 1991;88(23):10540-3.
169. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature.* 1993;362(6423):801-9.
170. 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). 2014 [cité 24 sept 2019]; Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01096534>

171. Levander OA. Nutrition and Newly Emerging Viral Diseases : An Overview. *J Nutr.* 1997;127(5):948S-950S.
172. Beck MA, Levander OA. Host Nutritional Status and Its Effect on a Viral Pathogen. *J Infect Dis.* 2000;182(s1):S93-6.
173. Hemilä H, Douglas RM. Vitamin C and acute respiratory infections. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* 1999;3(9):756-61.
174. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. Cochrane Acute Respiratory Infections Group, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2013 [cité 17 mars 2019]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000980.pub4>
175. Hemilä H, Louhiala P. Vitamin C for preventing and treating pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(8):CD005532.
176. Gordon MM, Howard T, Becich MJ, Alpers DH. Cathepsin L mediates intracellular ileal digestion of gastric intrinsic factor. *Am J Physiol.* 1995;268(1 Pt 1):G33-40.
177. Baker EM. Vitamin C Requirements in Stress. *Am J Clin Nutr.* 1967;20(6):583-90.
178. Moser U, Weber F. Uptake of ascorbic acid by human granulocytes. *Int J Vitam Nutr Res.* 1984;54(1):47-53.
179. Bartholomew M. James Lind's Treatise of the Scurvy (1753). *Postgrad Med J.* 2002;78(925):695-6.
180. Olmedo JM, Yiannias JA, Windgassen EB, Gornet MK. Scurvy : a disease almost forgotten. *Int J Dermatol.* 2006;45(8):909-13.
181. Wrieden WL. Plasma vitamin C and food choice in the third Glasgow MONICA population survey. *J Epidemiol Community Health.* 2000;54(5):355-60.
182. Gey KF. Vitamins E plus C and interacting conutrients required for optimal health. A critical and constructive review of epidemiology and supplementation data regarding cardiovascular disease and cancer. *BioFactors Oxf Engl.* 1998;7(1-2):113-74.
183. Gouvernement du Canada SC. Les niveaux de vitamine C chez les Canadiens adultes selon les résultats de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé, 2012–2013 [Internet]. 2016 [cité 30 déc 2018]. Disponible sur: <https://www150.statcan.gc.ca/n1/pub/82-003-x/2016005/article/14612-fra.htm>
184. Goebel L. Scurvy: Practice Essentials, Pathophysiology, Etiology. 2017 [cité 20 sept 2019]; Disponible sur: <https://emedicine.medscape.com/article/125350-overview>
185. Mckenna KE, Dawson JF. Scurvy occurring in a teenager. *Clin Exp Dermatol.* 1993;18(1):75-7.
186. Hafez D, Saint S, Griauzde J, Mody R, Meddings J. A Deficient Diagnosis. Solomon CG, éditeur. *N Engl J Med.* 2016;374(14):1369-74.
187. Beaulieu P, Lonjon I, Molinié V, Larvol L, Barge J, Pradalier A, et al. Unilateral isolated purpura disclosing scurvy. *Ann Dermatol Venereol.* 1994;121(10):715-7.

188. Delchev Y, Gil H, Magy N, Schneider M, Vuitton D, Dupond JL. Scorbut du sujet âgé révélé par un purpura ecchymotique : à propos de cinq cas. *Rev Med Interne*. 2001;22:118-118.
189. Colombo R. Etude de la carence en vitamine C dans une population gériatrique hospitalisée [Reproduction de Thèse d'exercice : Médecine, Nancy 1, 2001]. [France]; 2001.
190. Godard F. Évaluation des cas de déficit en vitamine c et de scorbut dans des services de médecine de l'est de La Réunion. 6 oct 2014 [cité 24 sept 2019]; Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01080547>
191. Deligny C, Dehlinger V, Goëb V, Baptiste GJ, Arfi S. Paradoxical appearance of adult scurvy in Martinique, French West Indies. *Eur J Intern Med*. 2011;22(2):e7-8.
192. Maury E, Bigé N, Alves M, Galbois A, Ait-Oufella H, Baudel J-L, et al. Syndromes carentiels sévères. *Réanimation*. 2013;22(S2):417-27.
193. Kinsman RA, Hood J. Some behavioral effects of ascorbic acid deficiency. *Am J Clin Nutr*. 1971;24(4):455-64.
194. Hood J, Burns CA, Hodges RE. Sjögren's syndrome in scurvy. *N Engl J Med*. 1970;282(20):1120-4.
195. Aliouat W. Le scorbut et ses manifestations bucco-dentaires : des grandes expéditions du XVème siècle à nos jours [Internet]. Université de Lille 2. 2017 [cité 24 sept 2019]. Disponible sur: <http://pepite.univ-lille2.fr/notice/view/UDSL2-workflow-9245>
196. Pimentel L. Scurvy : historical review and current diagnostic approach. *Am J Emerg Med*. 2003;21(4):328-32.
197. Shafar J. Rapid conversion of electrocardiographic abnormalities after treatment in two cases of scurvy. *The Lancet*. 1967;290(7508):176-8.
198. Hood J. Cardiac disorders in scurvy. *N Engl J Med*. 1970;282(5):283.
199. Hirschmann JV, Raugi GJ. Adult scurvy. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41(6):895-906; quiz 907-10.
200. Pateron D, Benkel J, Tchanjou LE, Blaise M, Pourriat JL. Carence en vitamine C : cause rare d'anémie grave mal tolérée. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 1993;12(6):598-600.
201. Wilson P. Platelet abnormality in human scurvy. *The Lancet*. 1967;289(7497):975-8.
202. Warshauer DM, Hayes ME, Shumer SM. Scurvy : a clinical mimic of vasculitis. *Cutis*. 1984;34(6):539-41.
203. Johnson GJ, Holloway DE, Hutton SW, Duane WC. Platelet function in scurvy and experimental human vitamin C deficiency. *Thromb Res*. 1981;24(1-2):85-93.
204. Hemilä H. Vitamin C and plasma cholesterol. *The Lancet*. 1984;324.
205. Fain O. Carences en vitamine C. *Rev Médecine Interne*. 2004;25(12):872-80.

206. Riemersma RA, Carruthers KF, Elton RA, Fox KA. Vitamin C and the risk of acute myocardial infarction. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(5):1181-6.
207. Hume R, Weyers E. Changes in Leucocyte Ascorbic Acid during the Common Cold. *Scott Med J.* 1973;18(1):3-7.
208. Bonham MJD, Abu-Zidan FM, Simovic MO, Sluis KB, Wilkinson A, Winterbourn CC, et al. Early ascorbic acid depletion is related to the severity of acute pancreatitis : Ascorbic acid in acute pancreatitis. *Br J Surg.* 1999;86(10):1296-301.
209. Scott P, Bruce C, Schofield D, Shiel N, Braganza JM, McCloy RF. Vitamin C status in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg.* 1993;80(6):750-4.
210. Fowler AA, Syed AA, Knowlson S, Sculthorpe R, Farthing D, DeWilde C, et al. Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis. *J Transl Med.* 2014;12(1):32.
211. Zhang M, Jativa DF. Vitamin C supplementation in the critically ill: A systematic review and meta-analysis. *SAGE Open Med.* 2018;6:205031211880761.
212. 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.* 1981;34(7):1347-55.
213. 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.* 2002;56(4):313-20.
214. Abdesselem H, Mahjoub F, Hamdi S, Ksira I, Jamoussi H. Apports en micronutriments chez des patients obèses. *Diabetes Metab.* 2015;41:A103.
215. Quilliot D, Sirveaux M-A, Ziegler O, Reibel N, Brunaud L. Carences en vitamines, minéraux et éléments traces, et dénutrition après chirurgie de l'obésité. *Nutr Clin Métab.* 2017;31(4):309-20.
216. Fain O, Pariés J, Jacquart B, Le Moël G, Kettaneh A, Stirnemann J, et al. Hypovitaminosis C in hospitalized patients. *Eur J Intern Med.* nov 2003;14(7):419-25.
217. Basaran A, Basaran M. Vitamin C and E supplementation during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;171(1):192-3.
218. Teng J, Pourmand A, Mazer-Amirshahi M. Vitamin C: The next step in sepsis management? *J Crit Care.* 2018;43:230-4.
219. Wilson JB. Vitamin C, disease and surgical trauma. *BMJ.* 1979;1(6168):955-955.
220. Cunningham JJ, Ellis SL, McVeigh KL, Levine RE, Calles-Escandon J. Reduced mononuclear leukocyte ascorbic acid content in adults with insulin-dependent diabetes mellitus consuming adequate dietary vitamin C. *Metabolism.* 1991;40(2):146-9.
221. Johnston CS, Beezhold BL, Mostow B, Swan PD. Plasma Vitamin C Is Inversely Related to Body Mass Index and Waist Circumference but Not to Plasma Adiponectin in Nonsmoking Adults. *J Nutr.* 2007;137(7):1757-62.
222. Tu H, Li H, Wang Y, Niyyati M, Wang Y, Leshin J, et al. Low Red Blood Cell Vitamin C Concentrations Induce Red Blood Cell Fragility: A Link to Diabetes Via Glucose, Glucose Transporters, and Dehydroascorbic Acid. *EBioMedicine.* 2015;2(11):1735-50.

223. Lykkesfeldt J. Smoking Depletes Vitamin C: Should Smokers Be Recommended to Take Supplements? In: Halliwell BB, Poulsen HE, éditeurs. *Cigarette Smoke and Oxidative Stress* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2006 [cité 22 sept 2019]. p. 237-60. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/3-540-32232-9_9
224. El Khoury R, Warren M, Ali S, Pirkle Jr. JL. An Unexpected Case of Scurvy in a Peritoneal Dialysis Patient. *Case Rep Nephrol Dial.* 2017;7(3):172-7.
225. Hébuterne X. Conséquences nutritionnelles des maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin (MICI) - Nutritional consequences of inflammatory bowel diseases. *Lett L'hépatogastro-entérologue.* 2003;6(3):6.
226. Hmamouchi I, Costes V, Combe B, Morel J. Scurvy as the Presenting Illness of Whipple's Disease Exacerbated by Treatment with Etanercept in a Patient with Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol.* 2010;37(5):1077.2-1078.
227. Oak ASW, Jaleel T, Fening K, Pavlidakey PG, Sami N. A case of scurvy associated with nilotinib. *J Cutan Pathol.* 2016;43(8):725-6.
228. Daş N, Nebioğlu S. Vitamin C aspirin interactions in laboratory animals. *J Clin Pharm Ther.* 1992;17(6):343-6.
229. Baker EM, Hodges RE, Hood J, Sauberlich HE, March SC. Metabolism of Ascorbic Acid in Experimental Human Scurvy. *Nutr Rev.* 1991;49(3):71-3.
230. Stephen R, Utecht T. Scurvy identified in the emergency department: a case report. *J Emerg Med.* 2001;21(3):235-7.
231. Oeffinger KC. Scurvy: more than historical relevance. *Am Fam Physician.* 1993;48(4):609-13.
232. Monnier L, Schlienge J-L. Les suppléments vitaminiques systématiques : ont-elles une place dans la prévention des maladies chroniques ? *Médecine Mal Métaboliques.* 2017;11(3):246-57.
233. De Villepin D, Breton T, Clément P, Bertrand X, Bussereau D. Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires. [Internet]. 2006-352 mars 20, 2006. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000638341>
234. Ervin RB, Wright JD, Kennedy-Stephenson J. Use of dietary supplements in the United States, 1988-94. *Vital Health Stat 11.* 1999;(244):1-14.
235. Ramanathan VS, Hensley G, French S, Eysselein V, Chung D, Reicher S, et al. Hypervitaminosis A Inducing Intra-hepatic Cholestasis—A Rare Case Report. *Exp Mol Pathol.* 2010;88(2):324-5.
236. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(3):CD007176.
237. Haleng J, Pincemail J, Defraigne JO, Charlier C, Chapelle JP. Oxidative stress. *Rev Med Liege.* 2007;62(10):628-38.

238. Jaffiol C, Bringer J, Laplace J-P, Buffet C, Attali C, Bringer J, et al. Améliorer le suivi des patients après chirurgie bariatrique. *Bull Académie Natl Médecine*. 2017;201(7-9):973-82.
239. Pitard A. Définition des critères de réalisation des interventions de chirurgie bariatrique chez les moins de 18 ans [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2016 [cité 24 sept 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2010309/fr/definition-des-criteres-de-realisation-des-interventions-de-chirurgie-bariatrique-chez-les-moins-de-18-ans
240. Arends J, Baracos V, Bertz H, Bozzetti F, Calder PC, Deutz NEP, et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clin Nutr*. 2017;36(5):1187-96.
241. Guex E, Roux P, Bachmann P, Rossi F, Quilliot D, Thibault R, et al. Référentiel de pratiques professionnelles : soin diététique et démarche de prise en charge du patient hospitalisé dénutri ou à risque nutritionnel. /data/revues/09850562/v30i2/S098505621630005X/ [Internet]. 2016 [cité 22 sept 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/1063838>
242. Seguy D. Conséquences nutritionnelles de la chirurgie digestive. *Nutr Clin Métab*. 2005;19(1):9-19.
243. Block G, Cox C, Madans J, Schreiber GB, Licitra L, Melia N. Vitamin supplement use, by demographic characteristics. *Am J Epidemiol*. 1988;127(2):297-309.
244. Schorah CJ, Tormey WP, Brooks GH, Robertshaw AM, Young GA, Talukder R, et al. The effect of vitamin C supplements on body weight, serum proteins, and general health of an elderly population. *Am J Clin Nutr*. 1981;34(5):871-6.
245. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *J Parenter Enter Nutr*. 2016;40(2):159-211.
246. Druyan ME, Compher C, Boullata JI, Braunschweig CL, George DE, Simpser E, et al. Clinical Guidelines for the Use of Parenteral and Enteral Nutrition in Adult and Pediatric Patients: Applying the GRADE System to Development of A.S.P.E.N. Clinical Guidelines. *J Parenter Enter Nutr*. 2012;36(1):77-80.
247. Chambrier C, Sztark F. Recommandations de bonnes pratiques cliniques sur la nutrition périopératoire. Actualisation 2010 de la conférence de consensus de 1994 sur la « Nutrition artificielle périopératoire en chirurgie programmée de l'adulte ». *Ann Fr Anesth Réanimation*. 2011;30(4):381-9.
248. Toigo G, Aparicio M, Attman PO, Cano N, Cianciaruso B, Engel B, et al. Expert Working Group report on nutrition in adult patients with renal insufficiency. *Clin Nutr*. 2000;19(3):197-207.
249. Mayne ST, Ferrucci LM, Cartmel B. Lessons Learned from Randomized Clinical Trials of Micronutrient Supplementation for Cancer Prevention. *Annu Rev Nutr*. 21 août 2012;32(1):369-90.
250. Wandzilak TR, D'Andre SD, Davis PA, Williams HE. Effect of high dose vitamin C on urinary oxalate levels. *J Urol*. 1994;151(4):834-7.

251. Nasr SH, Kashtanova Y, Levchuk V, Markowitz GS. Secondary oxalosis due to excess vitamin C intake. *Kidney Int.* 2006;70(10):1672.
252. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. A prospective study of the intake of vitamins C and B6, and the risk of kidney stones in men. *J Urol.* 1996;155(6):1847-51.
253. Massey LK, Liebman M, Kynast-Gales SA. Ascorbate Increases Human Oxaluria and Kidney Stone Risk. *J Nutr.* 2005;135(7):1673-7.
254. Stein HB. Ascorbic Acid-Induced Uricosuria: A Consequence of Megavitamin Therapy. *Ann Intern Med.* 1976;84(4):385.
255. Rose RC, Bode AM. Biology of free radical scavengers: an evaluation of ascorbate. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* 1993;7(12):1135-42.
256. Cameron E, Campbell A. The orthomolecular treatment of cancer II. Clinical trial of high-dose ascorbic acid supplements in advanced human cancer. *Chem Biol Interact.* 1974;9(4):285-315.
257. Jacob RA, Omaye ST, Skala JH, Leggott PJ, Rothman DL, Murray PA. Experimental Vitamin C Depletion and Supplementation in Young Men.: Nutrient Interactions and Dental Health Effects. *Ann N Y Acad Sci.* 1987;498(1 Third Confere):333-46.
258. Young DS. Effect of Vitamin C on Laboratory Tests. *Lab Med.* 1983;14(5):278-82.
259. Jaffe RM. False-Negative Stool Occult Blood Tests Caused by Ingestion of Ascorbic Acid (Vitamin C). *Ann Intern Med.* 1975;83(6):824.
260. Giunta JL. Dental erosion resulting from chewable vitamin C tablets. *J Am Dent Assoc* 1939. 1983;107(2):253-6.
261. Meurman JH, Murtomaa H. Effect of effervescent vitamin C preparations on bovine teeth and on some clinical and salivary parameters in man. *Eur J Oral Sci.* 1986;94(6):491-9.
262. Hays GL, Bullock Q, Lazzari EP, Puente ES. Salivary pH while dissolving vitamin C-containing tablets. *Am J Dent.* 1992;5(5):269-71.
263. Podmore ID, Griffiths HR, Herbert KE, Mistry N, Mistry P, Lunec J. Vitamin C exhibits pro-oxidant properties. *Nature.* 1998;392(6676):559.
264. Stadtman ER. Ascorbic acid and oxidative inactivation of proteins. *Am J Clin Nutr.* 1991;54(6 Suppl):1125S-1128S.
265. Bendich A, Langseth L. The health effects of vitamin C supplementation: a review. *J Am Coll Nutr.* 1995;14(2):124-36.
266. Diplock AT. Antioxidant Nutrients and Disease. *Nutr Health.* 1993;9(1):37-42.
267. Massey L. Safety of vitamin C. *Am J Clin Nutr.* 2005;82(2):488-9.
268. Rees DC, Kelsey H, Richards JD. Acute haemolysis induced by high dose ascorbic acid in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *BMJ.* 1993;306(6881):841-2.
269. Nakamoto Y, Motohashi S, Kasahara H, Numazawa K. Irreversible tubulointerstitial nephropathy associated with prolonged, massive intake of vitamin C. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13(3):754-6.

270. Rathi S, Kern W, Lau K. Vitamin C-induced hyperoxaluria causing reversible tubulointerstitial nephritis and chronic renal failure: a case report. *J Med Case Reports* [Internet]. 2007 [cité 28 août 2019];1(1). Disponible sur: <http://jmedicalcasereports.biomedcentral.com/articles/10.1186/1752-1947-1-155>
271. Mashour S, Turner JF, Merrell R. Acute Renal Failure, Oxalosis, and Vitamin C Supplementation. *Chest*. 2000;118(2):561-3.
272. Bromley J, Hughes BG, Leong DC, Buckley NA. Life-Threatening Interaction Between Complementary Medicines: Cyanide Toxicity Following Ingestion of Amygdalin and Vitamin C. *Ann Pharmacother*. 2005;39(9):1566-9.
273. Gerster H. High-dose vitamin C: a risk for persons with high iron stores? *Int J Vitam Nutr Res*. 1999;69(2):67-82.
274. Padayatty SJ, Sun AY, Chen Q, Espey MG, Drisko J, Levine M. Vitamin C: Intravenous Use by Complementary and Alternative Medicine Practitioners and Adverse Effects. Gagnier JJ, éditeur. *PLoS ONE*. 2010;5(7):e11414.
275. Melchior JC (Hopital RP. Diagnosis of denutrition. In: Cahiers de Nutrition et de Dietetique (France) [Internet]. 2000 [cité 21 sept 2019]. Disponible sur: <http://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=FR2000003163>
276. Cynober L. Physiopathologie de la dénutrition. *Rev Francoph Lab*. 2014;2014(465):47-52.
277. Brožek J, Grande F, Anderson JT, Keys A. Densitometric analysis of body composition : Revision of some quantitative assumptions. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;110(1):113-40.
278. Duren DL, Sherwood RJ, Czerwinski SA, Lee M, Choh AC, Siervogel RM, et al. Body Composition Methods: Comparisons and Interpretation. *J Diabetes Sci Technol Online*. 2008;2(6):1139-46.
279. Kondrup J. ESPEN Guidelines for Nutrition Screening 2002. *Clin Nutr*. 2003;22(4):415-21.
280. Chumlea WC, Roche AF, Steinbaugh ML. Estimating Stature from Knee Height for Persons 60 to 90 Years of Age. *J Am Geriatr Soc*. 1985;33(2):116-20.
281. Willett W, Hu F. Anthropometric Measures and Body Composition [Internet]. Oxford University Press; 2012 [cité 18 sept 2019]. (Monographs in epidemiology and biostatistics, 40). Disponible sur: <https://www.oxfordscholarship.com/view/10.1093/acprof:oso/9780199754038.001.0001/acprof-9780199754038-chapter-9>
282. Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet Lond Engl*. 2009;373(9669):1083-96.
283. Blundell JE, Dulloo AG, Salvador J, Frühbeck G. Beyond BMI - Phenotyping the Obesities. *Obes Facts*. 2014;7(5):322-8.
284. Dulloo AG, Jacquet J, Solinas G, Montani J-P, Schutz Y. Body composition phenotypes in pathways to obesity and the metabolic syndrome. *Int J Obes*. 2010;34(S2):S4-17.

285. VanItallie TB, Yang MU, Heymsfield SB, Funk RC, Boileau RA. Height-normalized indices of the body's fat-free mass and fat mass: potentially useful indicators of nutritional status. *Am J Clin Nutr.* 1990;52(6):953-9.
286. Frisancho AR. New standards of weight and body composition by frame size and height for assessment of nutritional status of adults and the elderly. *Am J Clin Nutr.* 1984;40(4):808-19.
287. Pialoux V, Mischler I, Mounier R, Gachon P, Ritz P, Coudert J, et al. Effect of equilibrated hydration changes on total body water estimates by bioelectrical impedance analysis. *Br J Nutr.* 2004;91(1):153-9.
288. Andrieu A, Jésus P, Fayemendy P, Cornu J, Ragi O, Sourisseau H, et al. Étude des liens entre angle de phase et composition corporelle en impédancemétrie chez 163 patients suivis en consultation externe de nutrition. *Nutr Clin Métab.* 2018;32(4):262.
289. Belarmino G, Sala PC, Andraus W, Torrinhas RSM, Heymsfield SB, Gonzalez MC, et al. Phase angle from bioelectrical impedance analysis as an independent predictive marker of mortality in cirrhosis. *HPB.* 2016;18:e560-1.
290. Paiva SI, Borges LR, Halpern-Silveira D, Assunção MCF, Barros AJD, Gonzalez MC. Standardized phase angle from bioelectrical impedance analysis as prognostic factor for survival in patients with cancer. *Support Care Cancer.* 2011;19(2):187-92.
291. Schwenk A, Beisenherz A, Römer K, Kremer G, Salzberger B, Elia M. Phase angle from bioelectrical impedance analysis remains an independent predictive marker in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral treatment. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(2):496-501.
292. Muzasti RA, Lubis HR. Association of phase angle on bioelectrical impedance analysis and dialysis frequency with survival of chronic hemodialysis patients. *IOP Conf Ser Earth Environ Sci.* 2018;125:012116.
293. Moreno MV. Etude de la composition corporelle par impédancemétrie sur des adultes et des enfants sains et pathologiques. 18 oct 2007 [cité 24 sept 2019]; Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00410412>
294. Mourtzakis M, Prado CMM, Lieffers JR, Reiman T, McCargar LJ, Baracos VE. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2008;33(5):997-1006.
295. Kotler DP, Tierney AR, Wang J, Pierson RN. Magnitude of body-cell-mass depletion and the timing of death from wasting in AIDS. *Am J Clin Nutr.* 1989;50(3):444-7.
296. Hébuterne X. Nutrition et cancer : pourquoi intervenir avant 5 % de perte de poids ? *Nutr Clin Métab.* 2015;29(2):126-31.
297. Senesse P, Vasson M-P. Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer : quand et comment évaluer l'état nutritionnel d'un malade atteint de cancer ? Comment faire le diagnostic de dénutrition et le diagnostic de dénutrition sévère chez un malade atteint de cancer ? Quelles sont les situations les plus à risque de dénutrition ? *Nutr Clin Métab.* 2012;26(4):165-88.

298. Antoun S, Rey A, Béal J, Montange F, Pressoir M, Vasson M-P, et al. Nutritional Risk Factors in Planned Oncologic Surgery: What Clinical and Biological Parameters Should Be Routinely Used? *World J Surg.* 2009;33(8):1633-40.
299. Awad S, Varadhan KK, Ljungqvist O, Lobo DN. A meta-analysis of randomised controlled trials on preoperative oral carbohydrate treatment in elective surgery. *Clin Nutr.* 2013;32(1):34-44.
300. Andersen HK, Lewis SJ, Thomas S. Early enteral nutrition within 24h of colorectal surgery versus later commencement of feeding for postoperative complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(4):CD004080.
301. Naber TH, Schermer T, de Bree A, Nusteling K, Eggink L, Kruijmel JW, et al. Prevalence of malnutrition in nonsurgical hospitalized patients and its association with disease complications. *Am J Clin Nutr.* 1997;66(5):1232-9.
302. Desbordes F, Jouveau S, Broussaudier A, Noailletas V, Fayemendy P, Morin B, et al. État nutritionnel des résidents d'un établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) et liens entre la dénutrition, la consommation de compléments nutritionnels oraux et le service à l'assiette. *Nutr Clin Métab.* 2018;32(4):225-9.
303. Jesus P, Desport JC, Massoulard A, Villemonteix C, Baptiste A, Gindre-Poulvelarie L, et al. Nutritional assessment and follow-up of residents with and without dementia in nursing homes in the Limousin region of France: a health network initiative. *J Nutr Health Aging.* 2012;16(5):504-8.
304. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr.* 2019;38(1):1-9.
305. Hasselmann M, Alix E. Outils et procédures de dépistage de la dénutrition et de son risque en milieu hospitalier. *Nutr Clin Métab.* 2003;17(4):218-26.
306. Rosenthal AJ, Sanders KM, McMurtry CT, Jacobs MA, Thompson DD, Gheorghiu D, et al. Is Malnutrition Overdiagnosed in Older Hospitalized Patients? Association Between the Soluble Interleukin-2 Receptor and Serum Markers of Malnutrition. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1998;53A(2):M81-6.
307. Engelman DT, Adams DH, Byrne JG, Aranki SF, Collins JJ, Couper GS, et al. Impact of body mass index and albumin on morbidity and mortality after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;118(5):866-73.
308. Baxter JP. Problems of nutritional assessment in the acute setting. *Proc Nutr Soc.* 1999;58(1):39-46.
309. Julia C, Hercberg S. Épidémiologie de l'obésité en France. *Rev Rhum Monogr.* 2016;83(1):2-5.
310. Bixby H, Bentham, J, Zhou B, Di Cesare M. Rising rural body-mass index is the main driver of the global obesity epidemic in adults. *Nature.* 2019;569(7755):260-4.
311. Faucher P, Poitou C. Physiopathologie de l'obésité. *Rev Rhum Monogr.* 2016;83(1):6-12.

312. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. Body Fatness and Cancer - Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med.* 2016;375(8):794-8.
313. Desport J-C, Labrunie A, Preux P-M, Pencreach E, Ziegler O. Bilan des enquêtes 2012, 2013 et 2014 de l'Observatoire national français des centres spécialisés de l'obésité (oNCSO). *Nutr Clin Métab.* 2018;32(1):41-8.
314. Hall KD, Bemis T, Brychta R, Chen KY, Courville A, Crayner EJ, et al. Calorie for Calorie, Dietary Fat Restriction Results in More Body Fat Loss than Carbohydrate Restriction in People with Obesity. *Cell Metab.* 2015;22(3):427-36.
315. Zeevi D, Korem T, Zmora N, Israeli D, Rothschild D, Weinberger A, et al. Personalized Nutrition by Prediction of Glycemic Responses. *Cell.* 2015;163(5):1079-94.
316. Schaaf C, Lannelli A, Gugenheim H. État actuel de la chirurgie bariatrique en France. *E-Memoires Académie Natl Chir.* 2015;(Vol. 15, fasc. 2):104-7.
317. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, Vitiello A, Zundel N, Buchwald H, et al. Bariatric Surgery and Endoluminal Procedures : IFSO Worldwide Survey 2014. *Obes Surg.* 2017;27(9):2279-89.
318. INSERM KH, Roche. ObEpi : enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité [Internet]. Roche. 2012 [cité 24 sept 2019]. Disponible sur: https://www.roche.fr/content/dam/rochexx/roche-fr/roche_france/fr_FR/doc/obepi_2012.pdf
319. DeMaria EJ. Bariatric Surgery for Morbid Obesity. *N Engl J Med.* 2007;8.
320. Haute Autorité de Santé. Obésité - prise en charge chirurgicale chez l'adulte - Recommandations. *Serv Bonnes Prat Prof.* 2009;26.
321. Inge TH, Courcoulas AP, Jenkins TM, Michalsky MP, Helmrath MA, Brandt ML, et al. Weight Loss and Health Status 3 Years after Bariatric Surgery in Adolescents. *N Engl J Med.* 2016;374(2):113-23.
322. Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, Long SB, Morris PG, Brown BM, et al. Who Would Have Thought It? An Operation Proves to Be the Most Effective Therapy for Adult-Onset Diabetes Mellitus: *Ann Surg.* 1995;222(3):339-52.
323. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, Schauer PR, Alberti KGMM, Zimmet PZ, et al. Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations. *Diabetes Care.* 2016;39(6):861-77.
324. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy in Obese Patients with Diabetes. *N Engl J Med.* 2012;366(17):1567-76.
325. Cohen RV, Pinheiro JC, Schiavon CA, Salles JE, Wajchenberg BL, Cummings DE. Effects of Gastric Bypass Surgery in Patients With Type 2 Diabetes and Only Mild Obesity. *Diabetes Care.* 2012;35(7):1420-8.
326. Phan F, Oppert J-M, Andreelli F. Synthèse des recommandations interdisciplinaires européennes sur la chirurgie bariatrique et métabolique. *Médecine Mal Métaboliques.* 2014;8(6):652-61.

327. Aasheim ET, Hofso D, Hjelmesæth J, Birkeland KI, Bøhmer T. Vitamin status in morbidly obese patients: a cross-sectional study. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(2):362-9.
328. Quilliot D, Brunaud L, Reibel N, Ziegler O, Barnoud D, Bouteloup C, et al. Prévention et traitement des carences en vitamines, minéraux et oligo-éléments après chirurgie de l'obésité. *Nutr Clin Métab.* 2010;24(1):10-5.
329. Brunaud L, Nomine-Criqui C, Fouquet T, Sirveaux M-A, Reibel N, Quilliot D. Les techniques chirurgicales bariatriques. *Presse Médicale.* 2018;47(5):447-52.
330. Schectman G, Byrd JC, Gruchow HW. The influence of smoking on vitamin C status in adults. *Am J Public Health.* 1989;79(2):158-62.
331. Galan P, Viteri F, Bertrais S, Czernichow S, Faure H, Arnaud J, et al. Serum concentrations of b-carotene, vitamins C and E, zinc and selenium are influenced by sex, age, diet, smoking status, alcohol consumption and corpulence in a general French adult population. *Eur J Clin Nutr.* :10.
332. Kuczmarski MF, Moshfegh A, Briefel R. Update on nutrition monitoring activities in the United States. *J Am Diet Assoc.* 1994;94(7):753-60.
333. Canoy D, Wareham N, Welch A, Bingham S, Luben R, Day N, et al. Plasma ascorbic acid concentrations and fat distribution in 19 068 British men and women in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Norfolk cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2005;82(6):1203-9.
334. Ginter E, Chorváthová V. Vitamin C and Diabetes Mellitus. *Nutr Health.* 1983;2(1):3-11.
335. Schectman G, Byrd JC, Hoffmann R. Ascorbic acid requirements for smokers: analysis of a population survey. *Am J Clin Nutr.* 1991;53(6):1466-70.
336. Ness AR, Khaw KT, Bingham S, Day NE. Vitamin c status and undiagnosed angina. *J Cardiovasc Risk.* 1996;3(4):373-7.
337. Cook L. Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ECG abnormalities to incidence of major coronary events: final report of the pooling project. The pooling project research group. *J Chronic Dis.* 1978;31(4):201-306.
338. Drewnowski A, Rock CL, Henderson SA, Shore AB, Fischler C, Galan P, et al. Serum beta-carotene and vitamin C as biomarkers of vegetable and fruit intakes in a community-based sample of French adults. *Am J Clin Nutr.* 1997;65(6):1796-802.
339. Fujioka K. Follow-up of Nutritional and Metabolic Problems After Bariatric Surgery. *Diabetes Care.* 2005;28(2):481-4.
340. Riess KP, Farnen JP, Lambert PJ, Mathiason MA, Kothari SN. Ascorbic acid deficiency in bariatric surgical population. *Surg Obes Relat Dis.* 2009;5(1):81-6.
341. Lissner L, Lindroos A, Sjöström L. Swedish obese subjects (SOS): an obesity intervention study with a nutritional perspective. *Eur J Clin Nutr.* 1998;52(5):316-22.
342. Wellen KE. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest.* 2005;115(5):1111-9.

343. Wannamethee SG, Lowe GD, Rumley A, Bruckdorfer KR, Whincup PH. Associations of vitamin C status, fruit and vegetable intakes, and markers of inflammation and hemostasis. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(3):567-74.
344. Waki M, Kral JG, Mazariegos M, Wang J, Pierson RN, Heymsfield SB. Relative expansion of extracellular fluid in obese vs. nonobese women. *Am J Physiol-Endocrinol Metab.* 1991;261(2):E199-203.
345. Blitzer PH, Rimm AA, Giefer EE. The effect of cessation of smoking on body weight in 57,032 women: Cross-sectional and longitudinal analyses. *J Chronic Dis.* 1977;30(7):415-29.
346. Barrett-Connor E, Khaw KT. Cigarette smoking and increased central adiposity. *Ann Intern Med.* 1989;111(10):783-7.
347. Wei W, Kim Y, Boudreau N. Association of smoking with serum and dietary levels of antioxidants in adults: NHANES III, 1988-1994. *Am J Public Health.* 2001;91(2):258-64.
348. Doig GS, Simpson F, Heighes PT, Bellomo R, Chesher D, Caterson ID, et al. Restricted versus continued standard caloric intake during the management of refeeding syndrome in critically ill adults: a randomised, parallel-group, multicentre, single-blind controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2015;3(12):943-52.

Annexes

Annexe 1. Mini Nutritional Assessment® (MNA Test®).....	163
Annexe 2. Déclaration d'effet indésirable susceptible d'être lié à la consommation de compléments alimentaires ou de certains produits alimentaires via l'ANSES	164

Annexe 1. Mini Nutritional Assessment® (MNA Test®)

Mini Nutritional Assessment MNA®



Nom :		Prénom :		
Sexe :	Age :	Poids, kg :	Taille, cm :	Date :

Répondez à la première partie du questionnaire en indiquant le score approprié pour chaque question. Additionnez les points de la partie Dépistage, si le résultat est égal à 11 ou inférieur, complétez le questionnaire pour obtenir l'appréciation précise de l'état nutritionnel.

Dépistage

A Le patient présente-t-il une perte d'appétit? A-t-il moins mangé ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ?
 0 = baisse sévère des prises alimentaires
 1 = légère baisse des prises alimentaires
 2 = pas de baisse des prises alimentaires

B Perte récente de poids (<3 mois)
 0 = perte de poids > 3 kg
 1 = ne sait pas
 2 = perte de poids entre 1 et 3 kg
 3 = pas de perte de poids

C Motricité
 0 = au lit ou au fauteuil
 1 = autonome à l'intérieur
 2 = sort du domicile

D Maladie aiguë ou stress psychologique au cours des 3 derniers mois?
 0 = oui 2 = non

E Problèmes neuropsychologiques
 0 = démence ou dépression sévère
 1 = démence légère
 2 = pas de problème psychologique

F Indice de masse corporelle (IMC) = poids en kg / (taille en m)²
 0 = IMC <19
 1 = 19 ≤ IMC < 21
 2 = 21 ≤ IMC < 23
 3 = IMC ≥ 23

Score de dépistage (sous-total max. 14 points)

12-14 points: état nutritionnel normal
 8-11 points: à risque de dénutrition
 0-7 points: dénutrition avérée

Pour une évaluation approfondie, passez aux questions G-R

Evaluation globale

G Le patient vit-il de façon indépendante à domicile ?
 1 = oui 0 = non

H Prend plus de 3 médicaments par jour ?
 0 = oui 1 = non

I Escarres ou plaies cutanées ?
 0 = oui 1 = non

J Combien de véritables repas le patient prend-il par jour ?
 0 = 1 repas
 1 = 2 repas
 2 = 3 repas

K Consomme-t-il ?

- Une fois par jour au moins des produits laitiers? oui non
- Une ou deux fois par semaine des œufs ou des légumineuses oui non
- Chaque jour de la viande, du poisson ou de volaille oui non

0,0 = si 0 ou 1 oui
 0,5 = si 2 oui
 1,0 = si 3 oui

L Consomme-t-il au moins deux fois par jour des fruits ou des légumes ?
 0 = non 1 = oui

M Quelle quantité de boissons consomme-t-il par jour ? (eau, jus, café, thé, lait...)
 0,0 = moins de 3 verres
 0,5 = de 3 à 5 verres
 1,0 = plus de 5 verres

N Manière de se nourrir
 0 = nécessite une assistance
 1 = se nourrit seul avec difficulté
 2 = se nourrit seul sans difficulté

O Le patient se considère-t-il bien nourri ?
 0 = se considère comme dénutri
 1 = n'est pas certain de son état nutritionnel
 2 = se considère comme n'ayant pas de problème de nutrition

P Le patient se sent-il en meilleure ou en moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge ?
 0,0 = moins bonne
 0,5 = ne sait pas
 1,0 = aussi bonne
 2,0 = meilleure

Q Circonférence brachiale (CB en cm)
 0,0 = CB < 21
 0,5 = CB ≤ 21 ≤ 22
 1,0 = CB > 22

R Circonférence du mollet (CM en cm)
 0 = CM < 31
 1 = CM ≥ 31

Évaluation globale (max. 16 points)

Score de dépistage

Score total (max. 30 points)

Appréciation de l'état nutritionnel

de 24 à 30 points	<input type="checkbox"/>	état nutritionnel normal
de 17 à 23,5 points	<input type="checkbox"/>	risque de malnutrition
moins de 17 points	<input type="checkbox"/>	mauvais état nutritionnel

Ref. Vellas B, Villars H, Abellan G, et al. Overview of the MNA® - Its History and Challenges. J Nut Health Aging 2006;10:456-465.
 Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF). J. Geront 2001;56A: M366-377.
 Guigoz Y. The Mini-Nutritional Assessment (MNA®) Review of the Literature - What does it tell us? J Nutr Health Aging 2006; 10:466-487.
 © Société des Produits Nestlé, S.A., Vevey, Switzerland, Trademark Owners © Nestlé, 1994, Revision 2006. N67200 12/99 10M
 Pour plus d'informations : www.mna-elderly.com

Annexe 2. Déclaration d'effet indésirable susceptible d'être lié à la consommation de compléments alimentaires ou de certains produits alimentaires via l'ANSES

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Déclaration à envoyer à :
Anses
Direction
de l'évaluation des risques
Nutrivi-gilance
14, rue Pierre et Marie Curie
94701 MAISONS-ALFORT Cedex
ou par mail : nutrivi-gilance@anses.fr

Dispositif de nutrivi-gilance

Déclaration d'effet indésirable
susceptible d'être lié à la consommation
de **complément(s) alimentaire(s)**
ou de **certain(s) produits alimentaires** ¹
Art. L 1313-1 et R 1323-1 à -6 du Code de la santé publique



anses
agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail

1 Les produits alimentaires concernés par la nutrivi-gilance sont les nouveaux aliments, les aliments qui font l'objet d'adjonction de substances à but nutritionnel ou physiologique, les compléments alimentaires et les denrées alimentaires destinées à une alimentation particulière.

A - Déclarant (Les coordonnées du déclarant sont requises pour permettre, si nécessaire, de compléter l'information) * Champs obligatoires

Profession Médecin Pharmacien Autre Autre, précisez

Nom *

Adresse

Ville * Code postal *

Téléphone Télécopie

Adresse électronique

ou cachet du déclarant

B - Données relatives au consommateur * Champs obligatoires

Nom * (2 premières lettres) Prénom (première lettre) Age OU Année de naissance (aaaa)

Sexe Homme Femme **Grossesse en cours** oui Non Ne sait pas si grossesse date dernières règles

Poids en kg (nombre entier) Profession Taille (cm)

Antécédents du consommateur

Description des facteurs/ antécédents ayant pu favoriser l'effet indésirable

sans information

C - Produits alimentaires suspectés * Champs obligatoires

	Produit 1	Produit 2	Produit 3
Nom commercial*	<input style="width: 90%;" type="text"/>	<input style="width: 90%;" type="text"/>	<input style="width: 90%;" type="text"/>
Fabricant	<input style="width: 90%;" type="text"/>	<input style="width: 90%;" type="text"/>	<input style="width: 90%;" type="text"/>
N° de lot	<input style="width: 90%;" type="text"/>	<input style="width: 90%;" type="text"/>	<input style="width: 90%;" type="text"/>
Motif de la consommation	<input style="width: 90%;" type="text"/>	<input style="width: 90%;" type="text"/>	<input style="width: 90%;" type="text"/>
Dose de consommation	<input style="width: 90%;" type="text"/>	<input style="width: 90%;" type="text"/>	<input style="width: 90%;" type="text"/>
Lieu d'achat	<input type="radio"/> Pharmacie <input type="radio"/> Internet <input type="radio"/> Autre	<input type="radio"/> Pharmacie <input type="radio"/> Internet <input type="radio"/> Autre	<input type="radio"/> Pharmacie <input type="radio"/> Internet <input type="radio"/> Autre
Autre : précisez	<input style="width: 90%;" type="text"/>	<input style="width: 90%;" type="text"/>	<input style="width: 90%;" type="text"/>

	Produit 1	Produit 2	Produit 3
Date du début de la consommation	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Arrêt du produit	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas
Date de fin de la consommation	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Réversibilité des effets à l'arrêt	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas
Reprise de la consommation du produit	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas
Si oui, l'effet indésirable est-il réapparu ?	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas

D - Description de l'effet indésirable

Date d'apparition des premiers effets

Délai d'apparition (en nb d'heures, de jours, de semaines)

Description des symptômes et examens réalisés *

(si le cadre n'est pas assez grand, il est possible d'envoyer un document plus long)

Consultations
 Médecin
 Urgences
 Hospitalisation

Mise en œuvre de traitement

oui
 Non
 Ne sait pas

Évolution

Guérison général
 Guérison en cours
 Pas de guérison
 inconnue

Si traitement, lequel ?

E - Consommations associées

Important pour juger de l'imputabilité du complément alimentaire ou du produit alimentaire dans l'apparition de l'effet indésirable

Prise de produits associés dont médicaments ?
 (posologie, nom commercial...)

sans information

Alcool	<input type="radio"/> Oui	<input type="radio"/> Non	<input type="radio"/> Ne sait pas	Quantité	<input type="text"/>
Tabac	<input type="radio"/> Oui	<input type="radio"/> Non	<input type="radio"/> Ne sait pas	Quantité	<input type="text"/>
Café	<input type="radio"/> Oui	<input type="radio"/> Non	<input type="radio"/> Ne sait pas	Quantité	<input type="text"/>
Cannabis	<input type="radio"/> Oui	<input type="radio"/> Non	<input type="radio"/> Ne sait pas	Quantité	<input type="text"/>
Autres drogues	<input type="radio"/> Oui	<input type="radio"/> Non	<input type="radio"/> Ne sait pas		

F - Commentaire éventuels

Autre informations et commentaires

envoyer par mail

Merci pour votre déclaration.

Conformément à la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification aux informations qui vous concernent. Vous pouvez exercer ce droit par courrier électronique et/ou par voie postale auprès de la Direction de l'évaluation des risques (unité nutrivigilance). Vous pouvez également, pour des motifs légitimes, vous opposer au traitement des données vous concernant.

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Evaluation du statut en vitamine C de patients vus en consultation à l'Unité Transversale de Nutrition (UTN) du CHU de Limoges et recherche de facteurs associés entre le statut nutritionnel et la carence en vitamine C

Introduction : Les données issues de différentes études épidémiologiques soutiennent le fait que le déficit biologique en vitamine C (modéré et/ou à risque scorbutique) serait relativement fréquent. Contrairement à la carence profonde (scorbut), l'hypovitaminose C est généralement asymptomatique ou associée à des signes généraux non spécifiques. L'évaluation du statut vitaminique C s'effectue généralement par le dosage sanguin de l'acide ascorbique total. La place du dosage biologique de l'ascorbémie dans le suivi de pathologies nutritionnelles est aujourd'hui débattue. L'objectif de l'étude était d'évaluer la présence d'un éventuel lien entre le statut nutritionnel des patients vus en consultation à l'Unité transversale de Nutrition (UTN) du CHU de Limoges et le niveau d'ascorbémie. **Méthodes** : Cette étude rétrospective a été réalisée au CHU de Limoges, incluant les patients suivis en consultation externe à l'Unité Transversale de Nutrition (UTN) pour lesquels un dosage de l'ascorbémie était réalisé à la suite de la consultation entre le 02 janvier 2018 et le 16 octobre 2018. Les données cliniques étaient recueillies grâce au logiciel NutriLim, correspondant à celles relevées le jour de la consultation. L'analyse statistique comprenait les tests de Mann-Whitney, du chi², de Kruskal-Wallis, de Spearman et la régression logistique. **Résultats** : 295 dosages, soit 270 patients ont été inclus dans l'étude d'un âge moyen de $51,9 \pm 17,2$ ans. L'IMC moyen était de $24,5 \pm 7,9$ kg/m². 38% des patients présentaient un statut nutritionnel normal, 29% étaient dénutris, 19% étaient obèses et 14% en surpoids. Le taux de vitamine C moyen était de $49,2 \pm 31,1$ µmol/L. 54% des patients avaient une ascorbémie normale, 31% étaient carencés (dont 55% en hypovitaminose C et 45% seuil scorbutique) et 15% en hypervitaminose C. 30% des patients avaient une supplémentation en vitamine C. En analyse multivariée, le tour de taille (TT) était positivement associé à la carence en vitamine C (OR=1,02 [IC 95 % : 1,01-1,04], p=0,007). En revanche, l'angle de phase (AP) et la supplémentation apparaissaient négativement associés à la carence en vitamine C (OR = 0,65 [IC 95% : 0,47-0,9], p = 0,01 et OR = 0,29 [IC 95% : 0,15-0,59], p = 0,01, respectivement). L'étude montre une association négative entre le TT et l'hypervitaminose C (OR=0,97 [IC 95% : 0,95-0,99], p = 0,009). Les facteurs positivement associés à la prise d'une supplémentation en vitamine C étaient : la CMB (OR=1,06 [IC 95% : 1-1,11], p = 0,03), le statut nutritionnel normal (OR = 1,42 [IC 95% : 1,12-1,8], p = 0,003) et la dénutrition (OR = 0,27 [IC 95% : 0,13-0,58], p = 0,001). Il existait une association négative entre l'âge et la prise d'une supplémentation vitaminique (OR = 0,98 [IC 95% : 0,97-1], p = 0,07). **Conclusion** : Il apparaît que le déficit en vitamine C reste fréquent y compris en dehors des situations de grande précarité et parfois en l'absence de symptomatologie spécifique. Notre étude montre qu'il n'existe pas de corrélation entre l'ascorbémie et la dénutrition, justifiant la pertinence du dosage de la vitamine C chez les patients dénutris, mais qu'il semble souhaitable chez les patients ayant une masse grasse abdominale élevée. Ces éléments méritent d'être étayés par de nouvelles études afin de valider les recommandations récentes de l'HAS.

Mots-clés : Vitamine C, statut nutritionnel, ascorbémie



Evaluation of the vitamin C status of patients seen in consultation at the Transversal Nutrition Unit of the University Hospital of Limoges and research associated factors between nutritional status and vitamin C deficiency

Introduction: Evidence from various epidemiological studies supports the fact that vitamin C deficiency (moderate and/or scorbutic) is relatively common. Unlike deep deficiency (scurvy), hypovitaminosis C is usually asymptomatic or associated with nonspecific general signs. Evaluation of the vitamin C status is generally performed by blood determination of total ascorbic acid. The place of the biological assay of ascorbemia in the monitoring of nutritional pathologies is now debated. The objective of the study was to evaluate the presence of a possible link between the nutritional status of patients seen in consultation at the transversal unit of nutrition of Limoges University Hospital and the level of ascorbemia. **Methods:** This retrospective study was conducted at Limoges University Hospital, including outpatients at the Transversal Nutrition Unit, for whom an ascorbic acid test was performed following consultation between January 2 2018 and October 16, 2018. Clinical data were collected using the NutriLim software, corresponding to those found on the day of the consultation. Statistical analysis included Mann-Whitney, Chi², Kruskal-Wallis, Spearman and logistic regression tests. **Results:** 295 doses, ie 270 patients were included in the study with a mean age of 51.9 ± 17.2 years. The average BMI was 24.5 ± 7.9 kg/m². 38% of patients had normal nutritional status, 29% were malnourished, 19% were obese and 14% were overweight. The average vitamin C level was 49.2 ± 31.1 μ mol/L. 54% of patients had normal ascorbemia, 31% were deficient (55% hypovitaminosis C and 45% scorbutic threshold) and 15% hypervitaminosis C. 30% of patients had vitamin C supplementation. In multivariate analysis, the round of size was positively associated with vitamin C deficiency (OR = 1.02 [95% CI: 1.01-1.04], p = 0.007). In contrast, phase angle and supplementation were negatively associated with vitamin C deficiency (OR = 0.65 [95% CI: 0.47-0.9], p = 0.01 and OR = 0.29 [95% CI: 0.15-0.59], p = 0.01, respectively). The study shows a negative association between the round of size and hypervitaminosis C (OR = 0.97 [95% CI: 0.95-0.99], p = 0.009). Positive factors associated with vitamin C supplementation were : brachial muscle circumference (OR = 1.06 [95% CI: 1-1.11], p = 0.03), normal nutritional status (OR = 1.42 [95% CI: 1.12-1.8], p = 0.003) and undernutrition (OR = 0.27 [95% CI: 0.13-0.58], p = 0.001). There was a negative association between age and vitamin supplementation (OR = 0.98 [95% CI: 0.97-1], p = 0.07). **Conclusion:** It appears that the vitamin C deficiency remains frequent even outside situations of great precariousness and sometimes in the absence of specific symptomatology. Our study shows there is no correlation between ascorbemia and undernutrition, justifying the dosage of the vitamin C in malnourished patients, but it seems desirable in patients with high abdominal fat. These elements deserve to be supported by new studies to validate the recent French recommendations of the HAS.

Keywords : Vitamin C, Nutritional status, ascorbemia

