

Faculté de Médecine

Année 2023

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 26 septembre 2023

Par Salomé MULLER

Actualités concernant la prescription de la vitamine C dans les infections respiratoires basses, une synthèse de la littérature.

Thèse dirigée par Dr Eric DENES, infectiologue, Polyclinique de Limoges - Site Chénieux, Limoges.

Examineurs :

Mme le Professeur DUMOITIER, PUPH de Médecine générale, Présidente du jury

M. le Professeur JESUS, PUPH de Nutrition, CHU Limoges

Mme le Professeur PLOY, PUPH de Bactériologie-Virologie, CHU Limoges

M. le Professeur VINCENT, PUPH de Physiologie, Pneumologue CHU Limoges



Faculté de Médecine

Année 2023

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 26 septembre 2023

Par Salomé MULLER

Actualités concernant la prescription de vitamine C dans les infections respiratoires basses, une synthèse de la littérature.

Thèse dirigée par Dr Eric DENES, infectiologue, Polyclinique de Limoges - Site Chénieux, Limoges.

Examineurs :

Mme le Professeur DUMOITIER, PUPH de Médecine générale, Présidente du jury

M. le Professeur JESUS, PUPH de Nutrition, CHU Limoges

Mme le Professeur PLOY, PUPH de Bactériologie-Virologie, CHU Limoges

M. le Professeur VINCENT, PUPH de Physiologie, Pneumologue CHU Limoges

Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur **Pierre-Yves ROBERT**

Asseseurs

Madame le Professeur **Marie-Cécile PLOY**

Monsieur le Professeur **Jacques MONTEIL**

Madame le Professeur **Marie-Pierre TEISSIER-CLEMENT**

Monsieur le Professeur **Laurent FOURCADE**

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BALLOUHEY Quentin	CHIRURGIE INFANTILE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE D'ADULTES
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE

DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
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
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
HOUETO Jean-Luc	NEUROLOGIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
JOUAN Jérôme	CHIRURGIE THORACIQUE ET VASCULAIRE
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
MAGNE Julien	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
MAGY Laurent	NEUROLOGIE

MARCHEIX Pierre-Sylvain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
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
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
OLLIAC Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
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
ROUCHAUD Aymeric	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
STURTZ Franck	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TCHALLA Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
TOURE Fatouma	NEPHROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE

VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

Professeurs Associés des Universités à mi-temps des disciplines médicales

BRIE Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
KARAM Henri-Hani	MEDECINE D'URGENCE
MOREAU Stéphane	EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE

Maitres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers

BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
COUVE-DEACON Elodie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DELUCHE Elise	CANCEROLOGIE
DUCHESNE Mathilde	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
FAYE Pierre-Antoine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
FREDON Fabien	ANATOMIE/CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
LALOZE Jérôme	CHIRURGIE PLASTIQUE
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
LIA Anne-Sophie	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
RIZZO David	HEMATOLOGIE
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
WOILLARD Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie	ANGLAIS
-----------------------	---------

Assistants Hospitaliers Universitaires

APPOURCHAUX Evan	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE
BUSQUET Clémence	HEMATOLOGIE
HAZELAS Pauline	BIOCHIMIE
DUPONT Marine	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE
DURIEUX Marie-Fleur	PARASITOLOGIE
LABRIFFE Marc	PHARMACOLOGIE
LADES Guillaume	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
LOPEZ Stéphanie	MEDECINE NUCLEAIRE
MARTIN ép. DE VAULX Laury	ANESTHESIE REANIMATION
MEYER Sylvain	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE HYGIENE
MONTMAGNON Noëlie	ANESTHESIE REANIMATION
PASCAL Virginie	IMMUNOLOGIE CLINIQUE
PLATEKER Olivier	ANESTHESIE REANIMATION
ROUX-DAVID Alexia	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE

Chefs de Clinique – Assistants des Hôpitaux

ALBOUYS Jérémie	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
ARGOULON Nicolas	PNEUMOLOGIE
ASLANBEKOVA Natella	MEDECINE INTERNE
AVRAM Ioan	NEUROLOGIE VASCULAIRE
BEAUJOUAN Florent	CHIRURGIE UROLOGIQUE
BERRAHAL Insaf	NEPHROLOGIE
BLANQUART Anne-Laure	PEDIATRIE (REA)
BOGEY Clément	RADIOLOGIE
BONILLA Anthony	PSYCHIATRIE

BOSCHER Julien	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CAUDRON Sébatien	RADIOLOGIE
CAYLAR Etienne	PSYCHIATRIE ADULTE
CENRAUD Marie	NEUROLOGIE
CHAUBARD Sammara	HEMATOLOGIE
CHAUVET Romain	CHIRURGIE VASCULAIRE
CHROSCIANY Sacha	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
CURUMTHAULEE Faiz	OPHTALMOLOGIE
DARBAS Tiffany	ONCOLOGIE MEDICALE
DESCHAMPS Nathalie	NEUROLOGIE
DESCLEE de MAREDSOUS Romain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
DOUSSET Benjamin	CARDIOLOGIE
DUPIRE Nicolas	CARDIOLOGIE
FESTOU Benjamin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
FIKANI Amine	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
FORESTIER Géraud	RADIOLOGIE
GEYL Sophie	GASTROENTEROLOGIE
GIOVARA Robin	CHIRURGIE INFANTILE
GUILLAIN Lucie	RHUMATOLOGIE
LAGOUEYTE Benoit	ORL
LAUVRAY Thomas	PEDIATRIE
LEMNOS Leslie	NEUROCHIRURGIE
MAURIANGE TURPIN Gladys	RADIOTHERAPIE
MOHAND O'AMAR ép. DARI Nadia	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
PARREAU Simon	MEDECINE INTERNE
PIRAS Rafaela	MEDECINE D'URGENCE

RATTI Nina	MEDECINE INTERNE
ROCHER Maxime	OPHTALMOLOGIE
SALLEE Camille	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
SANCHEZ Florence	CARDIOLOGIE
SEGUY ép. REBIERE Marion	MEDECINE GERIATRIQUE
SERY Arnaud	ORL
TARDIEU Antoine	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
THEVENOT Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
TORDJMAN Alix	GYNECOLOGIE MEDICALE
TRICARD Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
VAIDIE Julien	HEMATOLOGIE CLINIQUE
VERNAT-TABARLY Odile	OPHTALMOLOGIE

Chefs de Clinique – Médecine Générale

BOURGAIN Clément
HERAULT Kévin
RUDELLE Karen

Praticiens Hospitaliers Universitaires

CHRISTOU Niki	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE
COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
HARDY Jérémie	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
LAFON Thomas	MEDECINE D'URGENCE
SALLE Henri	NEUROCHIRURGIE

Remerciements

A Mme le Professeur DUMOITIER :

Pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A M. le Professeur JESUS :

Pour l'honneur que vous me faites de juger cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Mme le Professeur PLOY :

Pour l'honneur que vous me faites de juger cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A M. le Professeur VINCENT :

Pour l'honneur que vous me faites de juger cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A M. le Docteur DENES :

Je te suis si reconnaissante de m'avoir soutenue, guidée et accompagnée dans ce travail. Je te remercie sincèrement pour ton implication, pour toutes tes corrections et ta disponibilité à mon égard.

A M. le Docteur METGE :

Merci pour ton enseignement lors de mon stage de médecine générale et pour m'avoir fait découvrir et apprécier la médecine rurale.

A Mme le Docteur MAQUART :

Je vous remercie pour vos enseignements en particulier pour m'avoir fait découvrir des médecines alternatives et m'avoir introduit à la nutrition.

Aux Docteurs CHASSEING et CHAMPEAU :

Je vous remercie de m'avoir accueilli au sein de la MSP de CHAMBERET et m'avoir permis de développer mes capacités professionnelles en tant que votre remplaçante.

A tous les professionnels médicaux et paramédicaux que j'ai croisé pendant mon internat :

Vous citer tous serait compliqué, je risquerais d'en oublier, vous m'avez tous permis d'évoluer et je vous témoigne ma sincère reconnaissance.

A M. le Docteur MARION :

Pour m'avoir permis de découvrir la médecine générale et m'avoir instillé le désir d'exercer cette profession au moment où j'envisageais une réorientation, je t'envoie toute ma gratitude et ma sincère reconnaissance.

A mes parents :

Je vous remercie pour votre soutien sans faille depuis toutes ces années.

A Anna :

Ma fille adorée, tu es la raison de ma réussite et de ma persévérance.

A mon bébé à venir :

Tu as été tout au long de ce travail de rédaction, un soutien indirect et parfois discret.

A Betty et Yolaine :

Merci d'avoir pris sur votre temps pour faire nounou et me permettre de finaliser ce travail.

A mes frères :

Je vous remercie de votre soutien et vos encouragements malgré la distance.

A mes amis :

Je vous remercie pour votre soutien et vos encouragements et pour tous ces moments de distractions indispensables.

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/>



Liste des abréviations

8-oxodG : 8-oxo-2 deoxyguanosine

A : adénine

ACE 2 : enzyme de conversion de l'angiotensine 2

ADN : acide désoxyribonucléique

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

ALAT : alanine aminotransférase

ANCA : anticorps anti-cytoplasme des PNN

ANSES : agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.

ARN : acide ribonucléique

AVC : accident vasculaire cérébral

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive

C: cytosine

Ca : calcium

CPK : créatine kinase ou créatine phosphokinase

CRP : C reactive protéine

CVF : Capacité vitale forcée

DHA : acide déhydro-ascorbique

FR : fréquence respiratoire

G: guanosine

G6PD: glucose-6-déshydrogénase

GLP 1: glucagon-like peptid 1

GM-CSF: granulocyte macrophage colony stimulating factor

HIF-1 α : hypoxia inducible factor 1 α

HBPM : héparine de bas poids moléculaire

HTA : hypertension artérielle

IFN : interféron

Il : interleukine

IRA : insuffisance rénale aigue

IRC : insuffisance rénale chronique

IV : intra-veineux

LDH : lactate déshydrogénase

LDL: low-density lipoprotein

LPS: lipopolysaccharide

MERS: Middle East respiratory syndrome

min: minute

Mg : milligramme

mmHg : millimètre de mercure

MPO: myéloperoxydase

Na: sodium

NADPH: nicotinamide adenine dinucleotide phosphate

ND: non défini

NET : neutrophil extracellular traps (correspond au relargage des enzymes, ADN et histones intracellulaires)

NEWS 2: national early warning score 2

NFS : numération formule sanguine

NTBR : not to be resuscitated ou ne pas réanimer

P : phosphore

PaO_2/FiO_2 : rapport de la pression partielle en oxygène dans le sang artériel sur la fraction d'oxygène dans l'air insufflé par un respirateur (1)

PAVM : pneumopathie acquise sous ventilation mécanique.

PCR : polymérase chain reaction

PCT : procalcitonine

PFLA : pneumopathie franche lobaire aigüe

PICO : Population, Intervention, Comparateur et Outcome (résultats)

PNN: polynucléaires neutrophiles

PO: per os

ROS: reactive oxygen species

RT-PCR : reverse transcriptase polymerase chain reaction

SaO_2 : saturation en oxygène

SARS-Cov 2 : acronyme anglais de severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

SI : soins intensifs

SOFA : sepsis-related organ failure assessment (2)

SRIS : syndrome de réponse inflammatoire systémique

STOP : syndrome de tachycardie orthostatique posturale

SVCT-1 : sodium-dépendent vitamine C transporteur 1

SVCT-2 : sodium-dépendent vitamine C transporteur 2

T : thymine

TCA : temps céphaline activé

TDM : tomodensitométrie

TMPRSS 2 : la serine protéase transmembranaire 2 (anglais : transmembrane protease serine 2)

TNF : tumor necrosis factor

TP : taux de prothrombine

TTT : traitement

USA : United States of America (les Etats-Unis d'Amérique)

VC : vitamine C

VEMS : volume expiratoire maximale par seconde

VS : vitesse de sédimentation

Table des matières

I.	Introduction.....	22
II.	Rappel.....	23
A.	La vitamine C	23
1.	Historique	23
	• Histoire du scorbut	23
	• Découverte de la vitamine C	24
2.	Caractéristiques chimiques de la vitamine C.....	25
3.	Dosage de la vitamine C.	26
	• Méthodes de dosage chez l’homme	26
	• Concentrations plasmatiques normales et pathologiques.....	27
4.	Recommandations hygiéno-diététiques.	28
5.	Biodisponibilité.....	29
	• Absorption :	29
	• Distribution-Métabolisme :	29
	• Excrétion :	30
6.	Fonctions physiologiques.	30
	• Cofacteur enzymatique :	30
	• Fonction anti-oxydante :	31
	• Augmente l’absorption du fer :	32
	• Au niveau du système immunitaire :	32
	• La vitamine C et l’inflammation.....	33
	• La vitamine C et le cancer.....	33
B.	Les infections respiratoires basses :	34
1.	Les pneumopathies infectieuses	34
	Dans cette étude, nous ferons une mention spéciale au COVID-19 au vu du nombre plus important d’études traitant de cette pathologie dans le contexte pandémique récent.....	34
	• Les pneumopathies	34
	• La maladie COVID-19.....	37
2.	Les bronchites.....	39

3.	Les exacerbations de BPCO	39
4.	Autres infections respiratoires basses.....	40
	• La pleurésie purulente.....	40
	• L'abcès pulmonaire	40
	• Infection bronchique sur bronchectasies.....	40
	• Les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique ou PAVM	40
III.	Matériels et méthodes :	41
IV.	Résultats :	45
V.	Discussion	51
A.	Au niveau clinique :	51
1.	Mortalité et survie.....	51
	• Concernant le COVID	51
	• Concernant les autres IRB	52
2.	Durée d'hospitalisation	52
	• Concernant le COVID	52
	• Concernant les autres IRB	53
3.	Critères concernant le séjour en soins intensifs.....	53
	• Concernant le COVID	53
	- Concernant le séjour en soins intensifs.....	53
	- Concernant une ventilation mécanique	54
	- L'utilisation de vasopresseurs :	55
	• Concernant les autres IRB :	55
	- Concernant le séjour en SI.....	55
	- Concernant la VM.....	55
	- L'utilisation de vasopresseurs :	55
4.	Impact sur la symptomatologie clinique	55
	• Concernant le COVID	55
	• Concernant les autres IRB	57
5.	Impact sur les complications	57
	• Concernant le COVID	57

• Concernant les autres IRB	57
6. Evaluation des effets indésirables.....	57
B. Au niveau paraclinique :	58
1. Imagerie médicale.	58
2. Au niveau biologique.....	58
• Concernant le COVID.....	58
• Concernant les autres IRB	58
C. Limitations et biais :.....	59
VI. Conclusion	60
VII. Références bibliographiques	61
VIII. Annexes	73
IX. Serment d’Hippocrate	80

Table des illustrations

Figure 1 : Voie de synthèse biochimique de la vitamine c (16).....	25
Figure 2 : structure chimique de l'acide ascorbique (18).....	26
Figure 3 : le système redox de la vitamine c (20).....	26
Figure 4 : Mutagénicité du 8-oxodG, une des lésions les plus fréquentes de l'ADN par les ROS entraînant un mismatch avec l'adénine et une substitution de G pour T et de C pour A. (39).....	31
Figure 5 : Rôle de la Vitamine C dans la récupération des ROS (40).....	32
Figure 6 : le rôle de la vitamine C dans la fonction de phagocytose : (a) favorise la migration des PNN en réponse au chimiotactisme, (b) favorise la phagocytose microbienne, (c) stimule la production des ROS et l'élimination microbienne, (d) favorise l'apoptose des PNN et leur élimination par les macrophages, diminue la nécrose et la NETose ce qui limite l'inflammation et les lésions tissulaires. (46).....	33
Figure 7 : La structure du SARS Cov2 (73).....	37
Figure 8 : classification des COVID longs. (91).....	39
Figure 9 : Flow chart des études concernant le COVID.....	42
Figure 10 : Flow chart des études concernant les pneumopathies.....	43
Figure 11 : Flow chart des études concernant les bronchites.....	44

Table des tableaux

tableau 1 : Liste non exhaustive d'aliments riches en vitamine C fréquemment consommés en France métropolitaine.....	28
tableau 2 : Liste des pathogènes impliqués dans les pneumopathies entre 2000 et 2010	35
tableau 3 : Les pathogènes impliqués dans les pneumopathies depuis 2010.	35
tableau 4 : Caractéristiques générales des études concernant le COVID	45
tableau 5 : Caractéristiques pico des études concernant le COVID	46
tableau 6 : Caractéristiques générales des études concernant les pneumopathies et les bronchites.	48
tableau 7 : Caractéristiques pico des études concernant les pneumopathies et les bronchites.....	49
tableau 8 : Comparaison des durées d'hospitalisation des études COVID	53
tableau 9 : Comparaison des durée de séjour en si des études COVID	54
tableau 10 : Comparaison des taux de mise en place de VM des études COVID.....	54

I. Introduction

La mortalité des infections respiratoires basses reste élevée dans les pays développés ainsi que dans les pays en voie de développement. En particulier, les pneumopathies aigües communautaires sont la première cause de mortalité infectieuse dans les pays industrialisés. (3) Avec l'émergence de virus respiratoires comme le SARS-CoV 2 entraînant des pneumopathies sévères, il apparaît nécessaire de tester des thérapies différentes pour les traiter. Les antibiothérapies ont révolutionné les maladies infectieuses bactériennes et ont permis d'améliorer la survie des patients présentant des pneumopathies, surtout chez les personnes âgées et fragiles. En revanche, dans les cas de pneumopathies virales, l'utilisation d'antibiotiques permet de limiter ou de traiter les surinfections bactériennes mais ne permet pas de traiter la cause initiale de l'infection.

L'utilisation de vitaminothérapie dans le cadre des maladies infectieuses apparaît comme une thérapeutique adjuvante possiblement intéressante *in vitro* et dans les modèles animaux avec une utilisation facile et fiable (faible coût et peu d'effets indésirables). De plus, des taux plasmatiques vitaminiques sont souvent effondrés dans les infections. En ce qui concerne la vitamine C, 40% des patients présentant un choc septique ont des taux sanguins effondrés.(4) 100% des patients espagnols positifs pour le SARS-CoV 2 et ayant eu une analyse sanguine à la recherche de carences vitaminiques présentaient des taux effondrés de vitamine C sans qu'un lien de causalité ne puisse être établi. (5)

Au cours de mes remplacements en tant que médecin généraliste, j'ai été confronté, comme l'ensemble des professionnels médicaux, à la pandémie du COVID-19 ainsi qu'à de nombreux patients présentant des COVID longs. J'ai constaté que de nombreux patients étaient demandeurs de traitement vitaminique et plusieurs confrères utilisaient des suppléments vitaminiques et d'oligoéléments. Les demandes de suppléments vitaminiques pour les pathologies hivernales sont fréquentes en médecine générale en particulier pour la vitamine C. (6) Il n'existe cependant aucune recommandation concernant une supplémentation vitaminique dans le cadre des infections respiratoires. Je me suis donc posé la question de savoir si une supplémentation en vitamine C au cours d'une infection respiratoire basse permettait d'optimiser la guérison des patients.

Pour essayer de répondre à cette interrogation j'ai entamé cette thèse qui a pour objectif d'analyser les essais cliniques étudiant l'utilisation thérapeutique de la vitamine C au cours des infections respiratoires basses.

II. Rappel

A. La vitamine C

La vitamine C, acide ascorbique ou acide L-ascorbique est une substance organique indispensable au fonctionnement de l'organisme. Les primates, l'homme ainsi que d'autres espèces comme les cobayes sont incapables de la synthétiser et sont tributaires de leur alimentation pour maintenir les taux sériques optimum de vitamine C nécessaires à leur bon fonctionnement.

1. Historique

- Histoire du scorbut

Le terme scorbut vient du latin *scorbutus* qui dérive lui-même du terme islandais *skyrbjûrg* qui signifie lait caillé (*skyr*) et œdème (*bjûr*) mot employé pour désigner un état pathologique rencontré lors des longues traversées des anciens Normands que l'on attribuait aux consommations importantes de lait caillé. En Danois, *scorbect* désigne les ulcères buccaux.

Il semblerait que cette pathologie était connue pendant l'Antiquité (plusieurs descriptions semblent correspondre comme dans le papyrus d'Ebers datant de 1550 avant notre ère ou encore la description de Pline d'un mystérieux mal « à la bouche puante » qui avait atteint l'armée romaine lors d'une traversée du désert d'Arabie) mais que celle-ci était peu fréquente au vu des données de la paléo pathologie.

Les croisades vont apporter les premières descriptions d'épidémies évocatrices du scorbut. Une étude réalisée en 2019 effectuée sur la mandibule de St Louis semble montrer que celui-ci serait mort d'une complication bactérienne d'un scorbut et non pas de la peste. (7)

Sur terre, le scorbut aura sévi épisodiquement lors de sièges ou de famines. On retrouve par exemple, des stigmates du scorbut sur des corps inhumés lors du siège d'Anvers en 1584 ou encore une épidémie de scorbut accompagnant la grande famine d'Irlande en 1845.

Le scorbut a été également appelé la « peste des marins » à partir du XV^{ème} siècle lors des traversées de l'Atlantique vers le Nouveau Monde, c'est à cette époque que les descriptions cliniques les plus détaillées et les premiers essais cliniques vont apparaître.

La symptomatologie du scorbut comprenait, dans un premier temps, après deux ou trois mois de navigation, une fatigue léthargique, un amaigrissement associé à une perte d'appétit, des douleurs articulaires et musculaires. Puis, survenaient des œdèmes des membres, une pâleur cutanée, des hématomes spontanés. Les gencives devenaient inflammatoires, hémorragiques avec une haleine fétide. Les dents se déchaussaient et tombaient. Des ecchymoses et hémorragies se propageaient à toutes les muqueuses jusqu'au décès du malade. La mortalité des marins liés au scorbut variait entre 20 et 50% selon les navires. De nombreuses étiologies ont été évoquées, surtout une origine contagieuse au vu du nombre de cas atteints par navire. Plusieurs capitaines évoquèrent un lien entre scorbut et consommation de fruits et légumes frais.

Le médecin écossais James Lind (1716-1794) va réaliser un des premiers essais cliniques en 1747 à bord du *HMS Salisbury* : il va sélectionner 12 marins atteints de scorbut à un même stade de la maladie puis va les séparer en six paires, chacune recevra un des traitements antiscorbutiques disponibles : soit du cidre brut, soit du vitriol (acide sulfurique), soit du vinaigre, soit de l'eau de mer, soit deux oranges et un citron, soit un électuaire (mélange de produits végétaux). Les malades traités par jus de citron et

oranges ont guéris très rapidement. Dans son ouvrage *Treatise of the scurvy, containing an inquiry into the nature, causes and cure of that disease together with a critical and chronological view of what has been published on the subject*, James Lind conclut que les agrumes sont le meilleur remède pour traiter le scorbut mais rejette la thèse que le scorbut soit lié à un manque de fruits et légumes frais. Il s'agit pour lui d'une maladie digestive due à un blocage des glandes sudoripares. En 1795, l'Amirauté Britannique fait appliquer les recommandations de Lind et impose une ration quotidienne de jus de citron aux marins. Ainsi, le scorbut fut éradiqué de la Royal Navy en deux ans, tout en restant un secret militaire, ce qui conféra un avantage militaire maritime considérable aux britanniques pendant plusieurs décennies.

En 1920, Alfred Hess mena une série d'autopsies sur des patients atteints de scorbut et conclura dans son ouvrage *Scurvy : past and present* que la « pneumonie lobaire est l'une des complications et causes de mortalité les plus fréquentes, que les broncho-pneumopathies sont fréquentes chez les scorbutiques et constituent également une cause de décès fréquente et que, dans les scorbutis infantiles, il existe une prédisposition aux infections respiratoires ». (8)

Une épidémie de scorbut infantile a atteint des nouveau-nés à la fin du XIX^{ème} siècle suite à l'abandon de l'allaitement maternel au profit de laits de vaches industrialisés et pasteurisés à haute température.

Plus récemment, des épidémies se sont déclarées dans des camps de réfugiés comme en 2017 dans un camp Kenyan, 45 jeunes Soudanais ont été diagnostiqués avec un scorbut. Ils ont rapidement été traités et guéris par une supplémentation en vitamine C. (9)

- **Découverte de la vitamine C**

Le concept de vitamine a été élaboré par Kazimiers Funk (1884-1967), un biologiste polonais qui a isolé la thiamine (vitamine B1) comme étant responsable par sa carence du bérubéri en 1911. Il nomme vitamine pour vit : vital et amine : composé organique et obtiendra pour cette découverte le prix Nobel de médecine en 1929. Le professeur de physiologie Frederik Hopkins (1861-1947) établit le concept de vitamine dans son ouvrage *Feeding experiments illustrating the importance of accessory factors in normal dietaries* en 1912. Il conclut qu'il doit exister des facteurs ne correspondant ni aux protéines ni aux graisses ni aux sucres, présents à l'état de trace dans la nourriture et indispensable au bon fonctionnement de l'organisme.

Entre 1907 et 1913, les médecins norvégiens Axel Holst (1860-1931) et Theodor Frölich (1870-1947) vont observer le développement de scorbut chez des cobayes ayant un régime sans végétaux frais.

Albert Szent-Giorgy (1893-1986), médecin hongrois, va effectuer des recherches sur le brunissement de certains végétaux. Il remarque que celui-ci est retardé lors de l'ajout de jus de citron et isole ce qu'il nommera l'acide hexuronique puis qu'il renommera acide L-ascorbique (abréviation d'anti-scorbutique) suite à une expérience sur les cobayes consistant à comparer deux groupes d'individus, l'un nourris avec des aliments bouillis et l'autre avec un régime enrichi en acide hexuronique. Les résultats permettant de valider le rôle de l'acide hexuronique dans le scorbut. En 1933, il obtiendra le prix Nobel de médecine pour ses travaux. La même année, la formule chimique de la vitamine C sera établie par Walter Haworth (1883-1950) et cette dernière sera synthétisée par Tadeusz Reichstein (1897-1996). (10–12)

Linus Pauling (1901-1994) est connu pour être un des rares intellectuels à avoir reçu deux prix Nobel (celui de Chimie pour ses travaux sur la nature des liaisons chimiques en 1954 et le prix Nobel de la Paix pour ses engagements contre les essais nucléaires en 1962). Il est également considéré comme le « pape de la vitamine C » suite à un ouvrage qu'il a publié sur le sujet « *Vitamin C and the common cold* » qui comporte une des premières méta-analyse effectuée dans l'histoire de la médecine et qui

conclue à une amélioration de la durée des symptômes du rhume et une diminution de l'incidence du rhume lors de prise de fortes doses orales de vitamine C. (13–15)

2. Caractéristiques chimiques de la vitamine C.

La perte de la capacité de synthétiser la vitamine C chez certaines espèces a eu lieu il y a 40 millions d'années suite à des mutations que l'on retrouve chez les primates, les cobayes, les chauves-souris, certains poissons et certains oiseaux et qui entraînent de profondes modifications du gène GLO et empêchent la synthèse d'une L-gulonolactone oxydase fonctionnelle (étape 6 de la figure 1). Quant aux animaux capables de synthétiser la vitamine C, ils utilisent la voie suivante à partir du D-Glucose-1-P. (**Figure 1**)

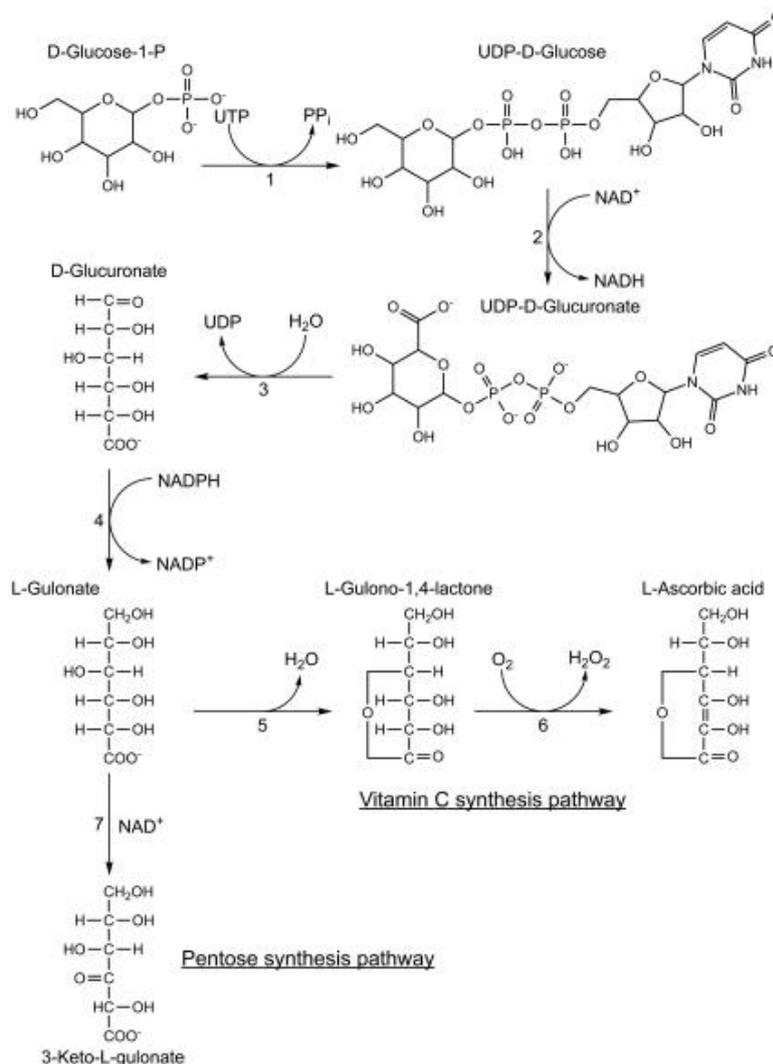


FIGURE 1 : VOIE DE SYNTHÈSE BIOCHIMIQUE DE LA VITAMINE C (16)

LES NUMEROS CORRESPONDENT AUX ENZYMES SUIVANTES: 1. UDP-GLUCOSE PYROPHOSPHORYLASE, 2. UDP-GLUCOSE DEHYDROGENASE 2, 3. UDP-GLUCURONIDASE, 4. GLUCURONATE REDUCTASE, 5. GLUCONOLACTONASE, 6. L-GLUNOLACTONE OXYDASE, 7. L-GLUNOLACTONE 3-DEHYDROGENASE

Sa formule chimique est composée de six atomes de carbone, huit atomes d'hydrogène et six atomes d'oxygène (formule brute C₆H₈O₆). (**Figure 2**)

Après sa synthèse artificielle, la vitamine C se présente sous forme d'une poudre blanche cristalline, inodore, et hydrosoluble.

La vitamine C existe sous deux formes :

- Une forme pure, en milieu acide et aqueux chez l'homme et les animaux.
- Une forme cristallisée alcaline comme les ascorbates de sodium ou de calcium dans les préparations pharmaceutiques. (17)

La vitamine C est thermolabile avec une dégradation à partir de 60°C, photolabile et oxydable à l'air libre.

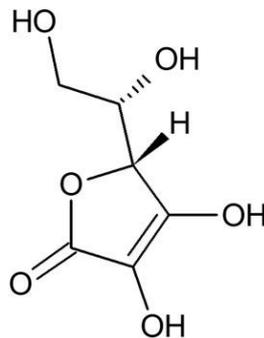


FIGURE 2 : STRUCTURE CHIMIQUE DE L'ACIDE ASCORBIQUE (18)

La forme réduite (acide ascorbique) et la forme oxydée (acide déhydro-ascorbique ou DHA) sont en équilibre *in vivo* avec une forme radicalaire appelé le radical ascorbyl, radical peu réactif. Une oxydation plus complète au contact de l'air altère profondément la structure chimique de la vitamine C qui perd ses activités physiologiques. (19)

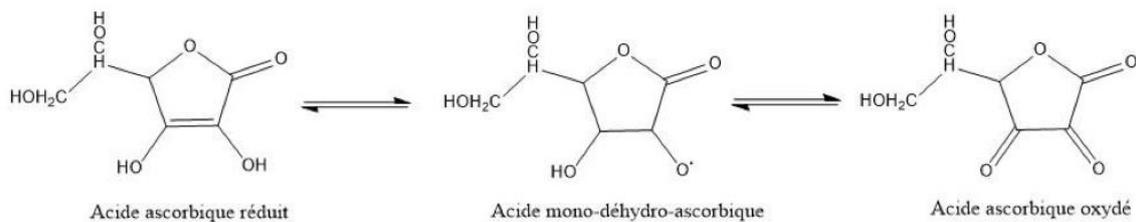


FIGURE 3 : LE SYSTEME REDOX DE LA VITAMINE C (20)

3. Dosage de la vitamine C.

- Méthodes de dosage chez l'homme

Elles s'intéressent à la mesure plasmatique de l'acide ascorbique total (forme oxydée et réduite) ou à la forme réduite seule. Cette mesure ne semble pas être un bon reflet des réserves en vitamine C dans l'organisme par rapport au dosage de la concentration intra leucocytaire en vitamine C (augmentation de la concentration intra leucocytaire lors de l'inflammation). (21)

Le dosage repose sur la chromatographie en phase liquide à haute performance ou HPLC (high-performance liquid chromatography) avec différents systèmes de détection.

Au préalable du dosage, les conditions de recueil et de transport sont bien standardisées : maintien du sang à l'abri de la lumière dans de la glace après le prélèvement, centrifugation dans les 30 minutes après le prélèvement, déprotéinisation puis congélation du plasma le plus rapidement possible.

Les conditions de réalisation du dosage sont associées à des difficultés pré et post analytiques pouvant conduire à une surestimation du déficit en vitamine C.

Le dosage plasmatique de vitamine C coûte environ 40 euros en laboratoire. Il n'y a pas de nomenclature spécifique, il s'agit donc d'un acte non remboursé (Hors nomenclature). En pratique quotidienne son usage est limité et l'HAS propose un dosage uniquement en cas de suspicion de scorbut. Il y aurait en France environ 40.000 dosages annuel pour un cout supérieur à 1 million d'euros.(22)

- **Concentrations plasmatiques normales et pathologiques**

Il n'existe pas de standardisation des valeurs normales ou pathologiques entre les différents laboratoires, les valeurs citées ci-dessous sont des valeurs moyennes.

Le « scorbut biologique » ou carence en vitamine C correspond à la concentration plasmatique de vitamine C en dessous de laquelle un patient pourrait développer un scorbut. Elle est estimée entre 11 et 14 $\mu\text{mol/L}$.

Le déficit modéré en vitamine C ou hypovitaminose C correspond aux concentrations plasmatiques comprises entre le seuil de carence ou « scorbut biologique » et le seuil inférieur des valeurs normales.

La prévalence de scorbut est estimée à 5% de la population générale dans les pays industrialisés et 13% de la population est en hypovitaminose C.(23) L'étude de Carr de 2020 en Nouvelle-Zélande montrait un taux de carence et d'hypovitaminose C en vitamine C de 22% et de 62% respectivement chez les patients atteints de pneumopathie aigüe communautaire versus 8% d'hypovitaminose et aucune carence dans le groupe contrôle sans pathologie aigüe infectieuse.(24) Dans son référentiel nutritionnel de 2016, l'ANSES recommande l'obtention de concentration plasmatique de 64 $\mu\text{mol/L}$ pour les femmes et 56 $\mu\text{mol/L}$ pour les hommes.(25)

Les concentrations plasmatiques sont diminuées dans plusieurs situations soit par manque d'apport ou augmentation de la consommation ou encore par diminution de l'absorption.

Le manque d'apport est :

- Une conséquence d'un mode de vie ou de conditions socio-économiques entraînant une alimentation pauvre en fruits et légumes frais (sans domicile fixe, réfugiés ...)
- Surtout constaté chez les hommes vivant seul, les sujets âgés, les patients présentant des troubles psychiatriques et/ou des conduites addictives, les patients ayant des maladies cachectisantes comme des néoplasies actives, les nouveau-nés nourris exclusivement au lait de vache non supplémenté, les troubles de l'oralité et/ou de la déglutition.

La diminution de l'absorption résulte de pathologies intestinales entraînant un trouble de l'absorption (maladie de Crohn, maladie de Whipple, maladie cœliaque ...).

Les augmentations de la consommation se retrouve lors de :

- La croissance, la grossesse, l'allaitement
- Le tabagisme actif

- Un épisode infectieux
- Le diabète de type 1
- Une dialyse
- Une surcharge en fer

4. Recommandations hygiéno-diététiques.

En France, les apports nutritionnels conseillés quotidiens en vitamine C sont de 110 mg/j ce qui permet largement de couvrir le risque de scorbut (nécessité d'apports de 10 mg/j minimum). En cas de scorbut avéré, le traitement consiste à une supplémentation orale de 1g de vitamine C par jour pour une durée de 15 j.

TABLEAU 1 : LISTE NON EXHAUSTIVE D'ALIMENTS RICHES EN VITAMINE C FREQUEMMENT CONSOMMES EN FRANCE METROPOLITAINE (26)

Aliments	Teneur en VC (mg/100g)
Goyave, crue	228
Cassis, cru	181
Persil, frais, cru	177
Thym, frais	160
Piment, cru	155
Raifort, cru	152
Chou frisé, cru	145
Poivron rouge, sauté/poêlé sans gras	144
Lait infantile pour prématurés	142
Persil, séché	137
Citron, zeste, cru	129
Poivron jaune, sauté/poêlé, sans gras	126
Poivron jaune, rouge ou vert cru	121
Brocoli, cru	106
Rillettes de canard	106
Chou de Bruxelles, cru	103
Herbes aromatiques fraîches	102
Tomate, séchée, à l'huile	102
Brocoli, purée	90
Céréales pour petit déjeuner nature et enrichies en vitamines	88
Fruits rouges, crus	87
Kiwi, cru	82
Safran	80
Chou romanesco, cru	70
Chou vert, cru	69
Papaye	65
Romarin, séché	61

Pamplemousse	61
Pois, crus	60
Pomme de terre en flocons déshydratés	59
Fraise	54
Jus d'orange maison	50
Clémentine	49
Ananas, cru	46

La vitamine C étant détruite par la chaleur, elle sera impactée fortement par la durée de cuisson et la méthode : la cuisson à l'eau bouillante entraîne une détérioration importante de la vitamine C, avec la vapeur, on constate une détérioration modérée et l'utilisation du four micro-ondes permet la meilleure préservation de la vitamine C.(27)

La lacto-fermentation des aliments (végétaux en particulier) est un procédé ancien (choucroute, kimchi etc.) qui permet de préserver pendant la période hivernale les aliments riches en vitamine C tout en augmentant leur concentration en vitamines. (28)

5. Biodisponibilité

- Absorption :

L'absorption de la vitamine C a lieu dans l'intestin grêle distal. La vitamine C va être transportée à l'intérieur des entérocytes grâce à un transporteur dépendant du sodium (SVCT-1). La concentration plasmatique maximale de 220 mg/L pourra être obtenue grâce à de fortes doses (3g de vitamine C po toutes les 4h), des prises orales plus importantes ne permettront pas de faire augmenter cette concentration puisque le transporteur SVCT-1 est saturable (29), seules de fortes doses IV pourront augmenter jusqu'à 70 fois la concentration plasmatique maximale de vitamine C (30).

Cette absorption est lente, l'obtention de la concentration plasmatique se fait 2 à 4 heures après la prise orale.

- Distribution-Métabolisme :

La vitamine C ne se lie pas aux protéines et ne dispose pas de transporteur particulier au niveau plasmatique. A pH physiologique, 95% de la vitamine C plasmatique est sous forme d'acide ascorbique et 5% sous forme de DHA. Le pool total de vitamine C est estimé à 1500-2000 mg, le turn-over quotidien est d'environ 60 mg soit de 3% du pool. La demi-vie de la vitamine C est de 15 à 20 jours.(19)

L'acide ascorbique entre dans les cellules de l'organisme grâce à l'intervention de plusieurs récepteurs SVCT-1, SVCT-2 et GLUT-1. En ce qui concerne les SVCT, deux atomes de sodium sont nécessaires pour transporter une molécule de vitamine C. Le transporteur SVCT-2 a une affinité de 2 à 10 fois supérieure pour la vitamine C que SVCT-1 mais sa vitesse de transport est plus faible que celle de SVCT-1.

Une inactivation des gènes codant pour SVCT-2 chez les souris n'est pas compatible avec la vie. Les souris meurent en quelques heures après la naissance d'hémorragies cérébrales et de détresses respiratoires. (31,32)

L'expression de SVCT-2 existe dans tous les organes. Il est fortement exprimé à la surface des neurones et des cellules neuroendocrines. SVCT-1 est exprimé dans le foie, les poumons, les ovaires, la prostate, la peau et les reins. Les érythrocytes n'expriment aucun des récepteurs SVCT.

Le passage de la vitamine C du plasma dans le liquide céphalo-rachidien a lieu au niveau des plexus choroïdes. La vitamine C peut également passer la barrière méningée sous sa forme oxydée (DHA) grâce au récepteur du glucose GLUT-1.

L'expression de SVCT-2 augmente au niveau cérébral après une lésion ischémique chez les souris. (33)

A l'état basal, dans la majorité des cellules, la concentration intracellulaire est de 0,5 à 5 mmol/L. La vitamine C a peu tendance à sortir de la cellule. La concentration dans le liquide céphalo-rachidien est de 200 µmol/L. La concentration plasmatique fœtale de vitamine C est plus importante que la concentration plasmatique maternelle.

- **Excrétion :**

L'excrétion de la vitamine C a lieu principalement au niveau urinaire via le transporteur SVCT-1 exprimé au niveau des tubules proximaux. Une diffusion passive suivant un gradient de pH est possible mais anecdotique tout comme sa réabsorption. La vitamine C est majoritairement (44%) éliminée à ce niveau sous forme d'oxalate, 20% sous forme de vitamine C non métabolisée, 20 % sous forme d'acide 2.3 diketo-1-gulonique (résultant de l'hydrolyse du DHA) et 2% sous la forme oxydée DHA.

L'excrétion dans les selles concerne moins de 1% de la vitamine C. (30,34)

6. Fonctions physiologiques.

La vitamine C possède de nombreuses fonctions dont les plus connues sont liées à sa capacité à donner des électrons.

- **Cofacteur enzymatique :**

La vitamine C est un cofacteur de nombreuses enzymes que l'on classe en deux sous-groupes : les dioxygénases et les mono-oxygénases. Les oxygénases comportent un ion métallique au sein de leur structure (le fer ou le cuivre étant les plus fréquents). Le rôle de la vitamine C est de maintenir cet ion sous sa forme réduite afin de stabiliser la structure de l'enzyme et lui permettre d'assurer ses fonctions physiologiques. Parmi ces enzymes, on va retrouver celles impliquées dans la synthèse, la maturation et la stabilité tertiaire du collagène (les prolyl et lysyl hydroxylases) ; des enzymes impliquées dans la synthèse de la carnitine (nécessaire pour le transport des acides gras vers la mitochondrie afin d'assurer le métabolisme énergétique) ; des enzymes impliquées dans la synthèse d'hormones et de neurotransmetteurs (Dopamine, noradrénaline, calcitonine, ocytocine, GLP1, vasopressine) ; d'autres enzymes impliquées dans la régulation épigénétique (rôle dans la synthèse de la myéline par exemple) et dans la régulation de la voie de signalisation de HIF-1 α .

Ce facteur de transcription, HIF-1 α , facilite la survie des polynucléaires neutrophiles dans certaines circonstances en retardant leur apoptose. La vitamine C va agir en tant que cofacteur des hydroxylases qui vont réguler à la baisse l'activité d'HIF-1 α en facilitant sa dégradation ce qui va entraîner l'apoptose des PNN et leur élimination par les macrophages. En effet, lorsque la voie d'apoptose des PNN est retardée, il va se produire une augmentation de l'utilisation des voies de nécroses cellulaires et de NETose cellulaire.

La NETose ou relargage des NET (neutrophil extracellular trap) dans le milieu extra cellulaire par les PNN, est une variante de la mort cellulaire, différente de l'apoptose ou de la nécrose qui est propre aux PNN et permet de capturer des microorganismes invasifs en particulier les mycobactéries et les champignons. La NETose a un rôle délétère documenté dans de nombreuses pathologies auto-immunes par un excès de production ou par une dégradation insuffisante (par exemple, anticorps anti-

MPO dans les vascularites à ANCA ou encore, NET observés dans les atteintes rénales lupiques)(35). Les marqueurs de NETose sont élevés chez les patients atteints de COVID sévère et au cours des COVID longs.(36)

L'utilisation de ces voies de dégradation cellulaire entraînent une augmentation des lésions tissulaires et une augmentation du risque de défaillance d'organe.(37) Donc, en facilitant la dégradation d'HIF-1 α , la vitamine C stimule la voie de l'apoptose des PNN et limite les voies de nécrose et de NETose ce qui diminue les lésions tissulaire et réduit le risque de défaillance d'organe. (Figure 6).

- **Fonction anti-oxydante :**

Une autre des fonctions principales de la vitamine C est de préserver les composants intracellulaires des radicaux libres qui sont toxiques pour la cellule. La présence de radicaux libres au sein de la cellule est liée de manière inextricable à son métabolisme. Le maintien d'un taux approprié de ROS repose sur plusieurs systèmes d'oxydo-réduction (NADPH oxydase par exemple).

La vitamine C protège l'ADN de l'oxydation : dans des cellules soumises à un stress oxydatif (5 mmol/L d'H₂O₂ et 100 μ mol/L Cu²⁺ entraînant l'oxydation du nucléotide G en 8oxodG par la réaction de Felton, **Figure 4** et **Figure 5** et entraînant une augmentation des mutations de G en T), on observe une réduction des mutations lorsque les cellules ont été préalablement incubés dans une solution comportant 500 μ mol/L de DHA par rapport aux cellules contrôles. (38)

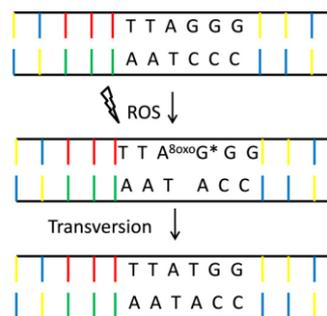


FIGURE 4 : MUTAGENICITE DU 8-OXODG, UNE DES LESIONS LES PLUS FREQUENTES DE L'ADN PAR LES ROS ENTRAINANT UN MISMATCH AVEC L'ADENINE ET UNE SUBSTITUTION DE G POUR T ET DE C POUR A. (39)

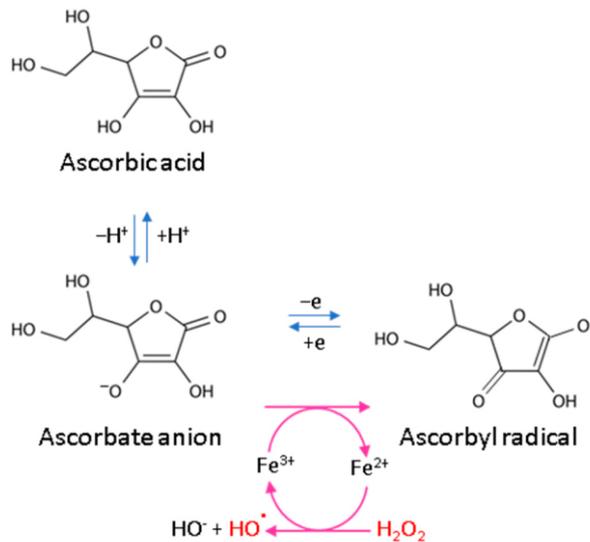


FIGURE 5 : ROLE DE LA VITAMINE C DANS LA RECUPERATION DES ROS (40)

La vitamine C permet la stabilisation de la membrane mitochondriale via l'élimination des ROS.

La vitamine C va permettre la restauration des protéines oxydées de manière réversible (41) et favoriser l'élimination des protéines oxydées de manière irréversible (42).

Au niveau plasmatique, la vitamine C va protéger les cellules endothéliales en favorisant le recyclage du radical tocopheroxyl en vitamine E qui est l'antioxydant le plus abondant pour prévenir l'oxydation de la partie protéique des LDL. (43)

Les ROS vont être générés au sein des phagosomes des PNN afin de détruire les bactéries. Des PNN isolés de cobayes scorbutiques montre une altération importante de leur capacité à détruire les bactéries. (44)

Au niveau tissulaire, la barrière épithélium-alvéole est altérée au niveau pulmonaire après une infection sévère et peut être restaurée après l'administration de vitamine C. (45)

- **Augmente l'absorption du fer :**

La vitamine C facilite l'absorption intestinale du fer non hémique en le réduisant de fer ferrique en fer ferreux.

- **Au niveau du système immunitaire :**

Le rôle de la vitamine C au niveau des PNN est résumé dans la **Figure 6**. Les PNN peuvent augmenter rapidement leurs concentrations intracellulaires de vitamine C, jusqu'à 10 mmol/L, grâce au récepteur GLUT-1.

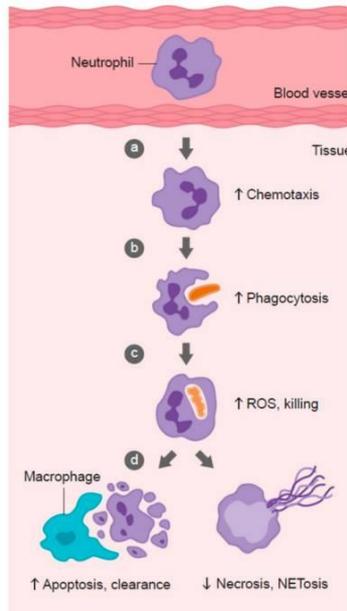


FIGURE 6 : LE ROLE DE LA VITAMINE C DANS LA FONCTION DE PHAGOCYTOSE : (A) FAVORISE LA MIGRATION DES PNN EN REPONSE AU CHIMIOTACTISME, (B) FAVORISE LA PHAGOCYTOSE MICROBIENNE, (C) STIMULE LA PRODUCTION DES ROS ET L'ELIMINATION MICROBIENNE, (D) FAVORISE L'APOTOSE DES PNN ET LEUR ELIMINATION PAR LES MACROPHAGES, DIMINUE LA NECROSE ET LA NETOSE CE QUI LIMITE L'INFLAMMATION ET LES LESIONS TISSULAIRES. (46)

Une incubation de lymphocytes circulants dans de la vitamine C entraîne une diminution des cytokines pro-inflammatoires TNF- α et INF- γ synthétisées suite à stimulation par le LPS et augmente la production de cytokine anti-inflammatoire IL-10 (47). Une incubation de monocytes provenant de patients présentant une pneumopathie dans de la vitamine C entraîne une diminution de synthèse des cytokines pro-inflammatoires TNF- α et IL-6 (48). Une incubation de fibroblastes humains infectés par des paramyxovirus dans de la vitamine C favorise la production d'IFN antiviral (49). D'autres études, en revanche, arrivent à des conclusions inverses. Il semble donc que les effets de la vitamine C sur la production de cytokines dépendent du type de cellule et du type de stimulation.

L'histamine est un modulateur de la réponse inflammatoire produit par les basophiles, les mastocytes et les éosinophiles en réponse au stress et à certains pathogènes. Les taux d'histamine sont diminués en cas d'administration de vitamine C surtout dans des contextes d'allergies. (50)

- **La vitamine C et l'inflammation**

Une supplémentation de 1000 mg/j PO en vitamine C entraîne une réduction d'environ 25% des taux de CRP chez des sujets sans pathologie et non-fumeurs. (51) L'effet de la vitamine C sur les taux des marqueurs inflammatoires est variable selon les études, la CRP peut être impactée ou non par la prise de VC, il en est de même pour les IL-6 et IL-8. La VC montre un impact au niveau cellulaire au niveau de la voie NF- κ B/TNF- α permettant l'expression de médiateurs pro inflammatoires.(40)

- **La vitamine C et le cancer**

La présence d'une forte expression de SVCT-2 est associée à un meilleur pronostic dans certains cancers (pancréas, cancer urothélial). Une mutation E264K dans le gène du transporteur SVCT-2 est présente chez 58% des patients atteints de cancer colorectal et est associée à une meilleure prolifération et migration des cellules tumorales (52).

Les cellules cancéreuses présentent un stress oxydatif permanent et une surproduction de superoxyde et d'H₂O₂ (peroxyde d'hydrogène). La vitamine C peut inhiber in vitro la catalase permettant la transformation du peroxyde d'hydrogène en O₂ et H₂O dans les cellules cancéreuses alors qu'elle stimule cette catalase dans les cellules non cancéreuses.(53)

De plus, cet état de stress oxydatif va entraîner une augmentation de la forme radicalaire de la vitamine C (**Figure 5**) qui sera rétablie dans sa forme d'Ascorbate par la protéine transmembranaire Cyb5R3 qui est surexprimée dans les cancers du sein non hormono-dépendant.(54) Une hypothèse thérapeutique a donc été formulée dont le postulat est que de fortes doses IV de VC permettaient d'obtenir de fortes concentrations de sa forme radicalaire au sein des cellules cancéreuses uniquement ce qui permettrait la stimulation de la destruction des cellules.

Cependant, une revue systématique de 2022 sur l'utilisation de fortes doses de VC ne met pas en évidence d'amélioration de la survie globale dans les cancers.(55)

B. Les infections respiratoires basses :

On classe les infections respiratoires en deux sous-groupes, les infections respiratoires hautes ou sus-glottiques et basses ou sous-glottiques. Dans cette étude ne seront abordées que les infections respiratoires basses puisqu'il existe peu d'études concernant le traitement par vitamine C des infections respiratoires hautes à l'exception du rhume banal qui a déjà été l'objet de plusieurs revues et méta-analyse (Hemilä et al en 2013 (56), Bucher et al en 2016 (57), Gomez et al en 2018 (58) et Ran et al en 2020 (59)) dont les conclusions semblent en faveur d'une supplémentation en vitamine C pour réduire la durée des symptômes du rhume banal.

1. Les pneumopathies infectieuses

Dans cette étude, nous ferons une mention spéciale au COVID-19 au vu du nombre plus important d'études traitant de cette pathologie dans le contexte pandémique récent.

- **Les pneumopathies**

On classe les pneumopathies en pneumopathies aiguës communautaires et pneumopathies nosocomiales ou acquise à l'hôpital (48h après l'admission et absente à l'admission). On différencie également les pneumopathies associées à la ventilation mécanique (acquises dans les 48h après une intubation orotrachéale).(60)

Les pneumopathies aiguës communautaires représentent la première cause de mortalité dans le monde (61). Les pneumopathies nosocomiales compliquent le séjour de 0,5 à 1,5% des patients hospitalisés (62). La prise en charge des pneumopathies est associée à un coût important évalué à plus de 10 milliards d'€ par an en Europe. La mortalité est plus importante chez les patients de plus de 65 ans. (63)

On peut également classer les pneumopathies par leur présentation radiologique : en pneumonie franche lobaire aiguë, bronchopneumopathie et pneumopathie interstitielle.

L'identification précise du germe impliqué dans l'infection pulmonaire est difficilement réalisable puisqu'un prélèvement pulmonaire implique un geste invasif qui, de plus, risque d'être contaminé par la flore oropharyngée. Cette pratique n'est pas utilisée en ambulatoire et est réservée aux formes graves hospitalières. Pour les identifications virales, on utilise de plus en plus des PCR, éventuellement

multiplex, sur prélèvement oropharyngé, ce qui est moins invasif et peut être fait facilement en ambulatoire, surtout depuis la pandémie COVID.

Les pneumopathies touchant des patients immunodéprimés ont leurs particularités en termes de germes incriminés, avec parmi les plus fréquents *Pneumocystis jirovecii*, *Aspergillus fumigatus*, le Cytomégalo virus et *S. aureus*. La présentation clinique est peu différente d'une pneumopathie infectieuse et les examens paracliniques manquent de spécificité et de sensibilité.(64)

TABEAU 2 : LISTE DES PATHOGENES IMPLIQUES DANS LES PNEUMOPATHIES ENTRE 2000 ET 2010 (65)

Pathogen	Percentage of Patients		
	England ^a [123]	Sweden ^b [40]	Netherlands ^c [126]
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	48	38	37
<i>Haemophilus</i>	7	11	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1	1
Gram-negative rods	1	1	4
<i>Legionella</i>	3	1	4
<i>Mycoplasma</i> or <i>Chlamydia</i>	18	8	7
Virus	18	29	5
No pathogen	25	11	44

^aStandard microbiology, urine pneumococcal antigen (UAg), and serologic tests for pneumococcus and "atypical" organisms.

^bStandard microbiology, UAg, polymerase chain reaction on nasopharyngeal swabs and sputum.

^cStandard microbiology, UAg, serology for "atypical" organisms.

TABEAU 3 : LES PATHOGENES IMPLIQUES DANS LES PNEUMOPATHIES DEPUIS 2010. (65)

Pathogen	Percentage of Patients		
	Houston [33]	Centers for Disease Control and Prevention [34]	Netherlands [136]
Bacteria	29	15	30
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	9	5	16
<i>Haemophilus</i>	6	<1	7
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	2	3
<i>Pseudomonas</i>	3	<1	2
<i>Legionella</i>	1	1	1

<i>Mycoplasma, Chlamydia</i>	–	<3	1
Other	6	3	3
Nocardia	1	0	0
Mycobacteria	2	1	<1
Fungi (<i>Pneumocystis</i>)	3	1	2
Viruses	20	27	3
Rhinovirus	13	9	–
Coronavirus	3	2	–
Human metapneumovirus	2	4	–
Influenza	1	6	3
Parainfluenza	2	3	–
Respiratory syncytial virus	2	3	–
No pathogen	55	62	66

La proportion des pathogènes impliqués dans les pneumopathies ne cessent d'évoluer dans le temps en fonction de nombreux facteurs environnementaux et de la pression des thérapeutiques disponibles. Par exemple, la vaccination systématique des nourrissons contre les 13 valences les plus fréquentes du pneumocoque et l'*H. influenzae* a permis la régression de l'incidence des pneumopathies de l'enfant (jusqu'à 50% de diminution)(66) mais a parallèlement entraîné une sélection de nouvelles valences au niveau des souches de pneumocoque. (67)

La pneumopathie franche lobaire aigüe (PFLA) associe un tableau clinique brutal avec une fièvre élevée avec des frissons, une toux, des expectorations, une tachypnée, une tachycardie, des douleurs thoraciques. L'examen clinique retrouve un foyer auscultatoire de râles crépitants avec une imagerie radiologique montrant une opacité alvéolaire de contours flous qui va se systématiser et être ou non associée à un bronchogramme aérien et à un épanchement pleural.

La bronchopneumopathie survient souvent sur un terrain fragilisé et est plus fréquemment nosocomiale (surtout avec *S. aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*). La symptomatologie clinique est similaire à celle des PFLA et varie selon les germes incriminés (comme pour les PFLA). Au niveau radiologique, les opacités alvéolaires sont multiples avec des espaces de poumons sains sans bronchogramme aérien. Un épanchement pleural est souvent associé et une abcédation est fréquente. (68)

Les pneumopathies interstitielles dues aux mycoplasmes se présentent avec un tableau pauci symptomatique. Les autres germes intracellulaires incriminés peuvent associer un tableau respiratoire à des manifestations extra-respiratoires (respiratoires, digestives, ...). Au niveau radiologique, on constate de fines opacités réticulaires initialement, puis des opacités multifocales bien délimitées ou des épaissements bronchiques parfois associés à un épanchement pleural de faible abondance. (69)

- La maladie COVID-19

La maladie COVID-19 (COronavirus VIRUS Disease 2019) a émergé en Chine à Wuhan en Décembre 2019 et s'est rapidement répandue dans le monde entier. L'OMS a déclaré l'état de pandémie en mars 2020. (70)

En date du 10/03/2023, le Johns Hopkins Hospital recensait au niveau mondial, un nombre total de cas de COVID-19 de 676 609 955 dont 6 881 955 décès. (71)

Cette maladie est liée à une infection virale impliquant le SARS-CoV 2. Ce virus, comme SARS-Cov et MERS-Cov, va entraîner chez l'homme des pneumopathies sévères alors que d'autres coronavirus (qui se sont adaptés au cours du temps comme les souches 229E et OC43) entraînent des rhinopharyngites banales (72). SARS-Cov 2 est moins mortel que les deux autres mais plus contagieux. Sa transmission se fait par gouttelettes et contact.

Le SARS-Cov 2 appartient à la famille des coronavirus, il possède une enveloppe, quatre protéines de structure et un simple brin d'ARN.

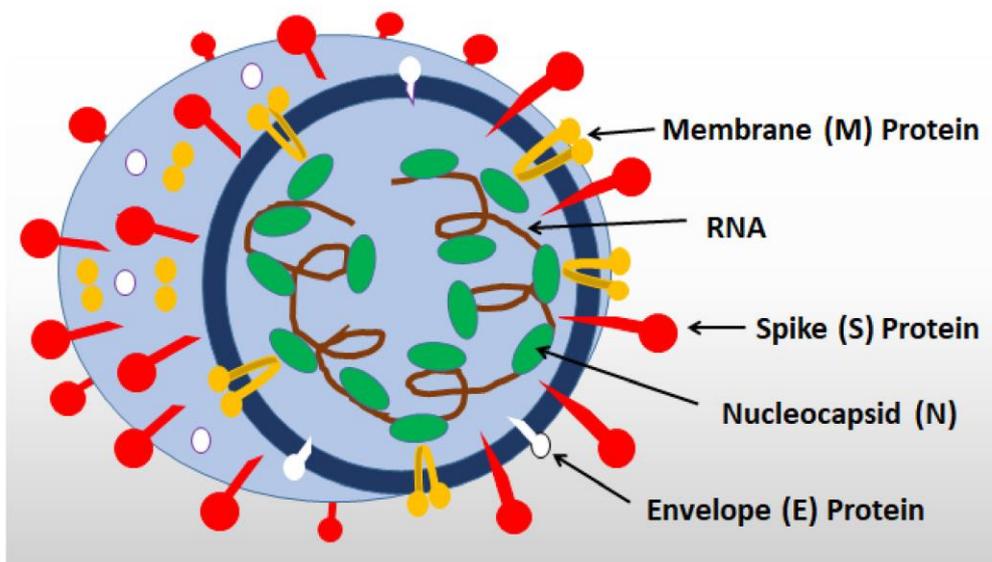


FIGURE 7 : LA STRUCTURE DU SARS COV2 (73)

L'entrée dans la cellule du virus SARS-Cov 2 se fait par la liaison de sa protéine S (Spike) au récepteur transmembranaire ACE 2 et avec l'amorçage de S sur TMPRSS 2 qui va cliver sa partie se liant avec ACE 2 et limiter la reconnaissance de S par les anticorps.

Après son entrée dans la cellule, on va observer une réponse inflammatoire avec stimulation des cellules Th1 et sécrétion de cytokines pro-inflammatoires comme l'Il-6, le GM-CSF. Le GM-CSF va stimuler les monocytes CD14+/CD16+ qui vont produire de grande quantité d'Il-6 et TNF- α . On définit un orage cytokinique comme une réponse excessive du système inflammatoire potentiellement fatal, cette réponse est considérée comme une des causes principales des formes sévères voire mortelles de la maladie.

Le SARS-CoV 2 a une capacité de mutation importante et a entraîné l'apparition progressive de plusieurs variants présentant des caractéristiques de contagiosité et de sévérité de la maladie très variables. Le variant delta apparu à la troisième vague (début 2021) présentait une contagiosité de 40 à 60% supérieure au variant primitif dit Alpha, puis le variant Omicron est apparu dont la sévérité était 30% moindre que Delta et dont la contagiosité était encore supérieure à Delta (74,75). Le taux de

mortalité en Italie lié au COVID est passé de 18% lors de la première vague à 2% lors des deuxième et troisième vague puis 0,3% lors de la quatrième vague (variant Omicron).(76)

Au niveau clinique, l'incubation dure en moyenne 6 jours.

On peut décrire trois grandes phases de l'infection : la phase de virémie correspondant à l'entrée du virus dans le sang via les cellules épithéliales pulmonaires, la phase de pneumopathie ou phase dite aiguë qui correspond à la réponse inflammatoire, puis, la phase de rétablissement qui comporte des taux élevés d'IL-6 et de D-dimères.

Les symptômes résultant d'une infection à SARS-Cov 2 varient grandement, des formes asymptomatiques, des rhinopharyngites, des syndromes grippaux jusqu'au syndrome de détresse respiratoire aiguë. Les doléances les plus fréquentes regroupent la fièvre, la toux, la dyspnée, des arthro-myalgies puis les symptômes gastro-intestinaux comme la diarrhée. D'autres symptômes sont décrits comme la perte du goût ou de l'odorat ; des manifestations cutanées depuis l'érythème simple jusqu'aux engelures des extrémités chez les jeunes ; des manifestations cardiologiques avec des arythmies, des événements thromboemboliques, des myocardites; des insuffisances rénales aiguës ou encore des manifestations neurologiques avec des céphalées, vertiges, état confusionnel, syndrome de Guillain-Barré....

Les formes sévères sont associées à plusieurs facteurs de risque dont l'âge > 65ans, le sexe masculin, les antécédents d'HTA, de diabète, d'obésité de coronaropathie et d'autres maladies chroniques.

Les formes sévères comportent une dyspnée, une polypnée avec une FR > 30/min, un $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ mmHg, une $\text{SaO}_2 \leq 93\%$, et/ou un infiltrat pulmonaire > 50% au scanner. Les formes critiques recourent les défaillances multi-viscérales, les chocs septiques et les détresses respiratoires. (77)

Au niveau biologique, la maladie COVID-19 est souvent associée avec une lymphopénie, une thrombopénie et parfois une hyperleucocytose, qui semblent en faveur d'une surinfection bactérienne secondaire. Des anomalies de coagulation sont également retrouvées comme des D-dimères augmentés ou un allongement du TP. Une augmentation des marqueurs de l'inflammation (CRP, PCT) est également fréquemment retrouvée.

Le diagnostic repose sur un test RT-PCR sur une analyse de sécrétions oropharyngées dont la spécificité avoisine les 99% et la sensibilité est de 55 à 83% (78). D'autres méthodes diagnostiques peuvent être utilisées comme les test sérologiques. L'imagerie scannographique peut également être utilisée à visée diagnostique, l'aspect classique d'un patient atteint d'une pneumopathie virale à SARS-Cov 2 comporte des plages en verre dépoli, une atteinte bilatérale avec des zones d'ombres périphériques sous-pleurales souvent postérieures et basales, parfois présence d'épanchement pleural et de lymphadénopathies (79). L'évolution défavorable va montrer une extension des plages de verre dépoli, des zones de condensation parenchymateuses plus ou moins rétractiles jusqu'à une atteinte maximale à J10. Dans la plupart des cas, une restitution *ad integrum* est obtenue en environ un mois mais des séquelles fibrosantes sont possibles.

Le traitement des formes ambulatoires repose sur une surveillance rapprochée et un traitement symptomatique. Pour les patients à haut risque de développer une forme grave, on utilise l'association antiviral Ritonavir/Nirmatrelvir ou Paxlovid® à condition qu'il soit administré dans les cinq premiers jours de l'infection (80,81). S'il existe une contre-indication à l'utilisation du Paxlovid® et en l'absence d'insuffisance rénale, on peut utiliser le Remdesivir ou Veklury®(82). Enfin, on peut également utiliser le Molnupiravir ou Lagevrio® dans les mêmes indications (83,84).

Le traitement hospitalier repose sur l'utilisation du Remdesivir, sur une ventilation mécanique lorsqu'une oxygénothérapie est insuffisante et un support hémodynamique en cas de choc septique.

La dexaméthasone est utilisée pour les patients hospitalisés ayant un support respiratoire et permet une réduction de la mortalité à 28 jours (85). L'utilisation d'immunomodulateurs comme le Tocilizumab ou Roactemra® est préconisée chez les patients oxygène-requérant hospitalisés (86). L'utilisation d'HBPM préventive est recommandée pour les patients hospitalisés hors grossesse (87).

Le COVID long regroupe plus de 200 symptômes, on estime à 65 millions le nombre de patients atteints de par le monde. L'incidence est très variable en fonction de la forme clinique initiale, de 10 à 30% chez les patients non hospitalisés, jusqu'à 70% des cas hospitalisés et 12% des patients vaccinés. Il est plus fréquent chez les patients de 35 à 50 ans. Les symptômes incluent des pathologies cardiovasculaires en particulier ischémique et thrombotique, des diabètes de type 2, des syndromes de fatigue chronique et des dysautonomies comme le syndrome STOP. Les mécanismes physiopathologiques du COVID long ne sont pas encore élucidés. Un traitement par Paxlovid® lors de la phase aiguë permet une réduction de 25% de l'incidence des COVID longs (88). La vaccination permet également de réduire l'incidence des COVID longs (89). La prise en charge des patients présentant un COVID long est multidisciplinaire et il n'existe pas de prise en charge standardisée(90).

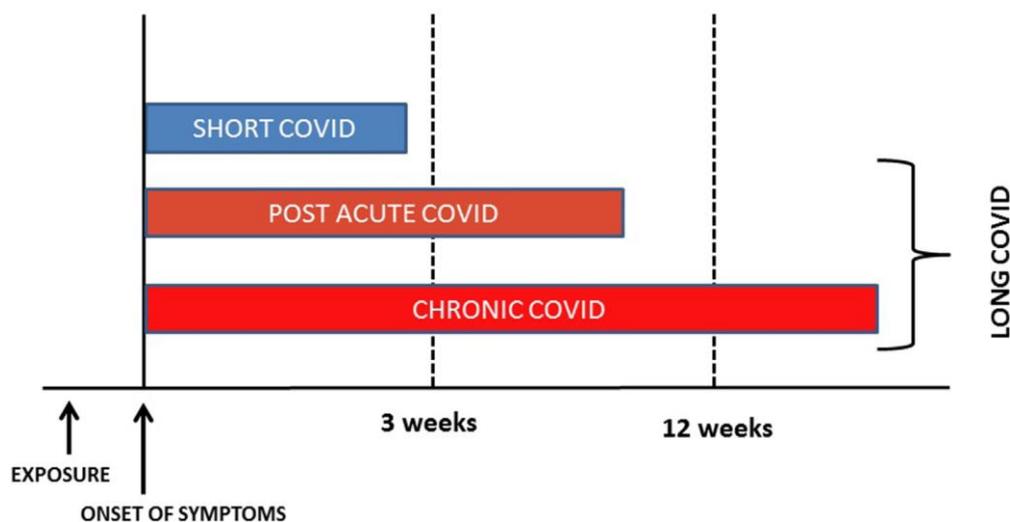


FIGURE 8 : CLASSIFICATION DES COVID LONGS. (91)

2. Les bronchites

La bronchite ou inflammation des bronches se manifeste par une toux plus ou moins associée à des expectorations, elle apparaît sur des bronches indemnes de maladie chronique. Il s'agit de l'infection des voies respiratoires basses la plus fréquente. Elle est le plus souvent virale, les symptômes peuvent persister 3 à 6 semaines. Aucun examen paraclinique n'est nécessaire au diagnostic, le traitement est symptomatique. (92)

3. Les exacerbations de BPCO

La BPCO est définie comme la présence de symptômes respiratoires chroniques (toux, dyspnée, expectorations ou infections respiratoires à répétition) associée à un trouble ventilatoire obstructif défini par un rapport VEMS/CVF < 0,70 qui persiste après la prise de bronchodilatateurs. La principale cause de la BPCO est la consommation de tabac. Le stade de sévérité de la BPCO est fonction du VEMS

du patient reflet du degré d'obstruction bronchique. La fréquence et la gravité des exacerbations sont des éléments pronostics pour la maladie.

L'exacerbation est un épisode aigu caractérisé par une aggravation des symptômes de plus de 24h nécessitant une modification thérapeutique. La majorité des exacerbations est causée par une infection, la purulence des expectorations étant le principal argument pour une cause bactérienne (les bactéries les plus fréquentes sont *Haemophilus influenza*, *Streptococcus pneumoniae* et *Moraxella catarrhalis*).

Le traitement repose sur l'utilisation de bronchodilatateurs, d'antibiothérapie si l'on retrouve une purulence des expectorations ou si la sévérité de la BPCO est trop importante, d'oxygénothérapie (pour un objectif de la SaO₂ entre 88 et 92%) si besoin, de kinésithérapie respiratoire en cas d'encombrement bronchique et corticothérapie si nécessaire. (93,94)

4. Autres infections respiratoires basses

Celles-ci sont plus rares et ne seront pas abordées dans la seconde partie de la thèse devant une absence d'étude.

- **La pleurésie purulente**

Elle correspond à la présence de germes dans un épanchement pleural et est une complication des pneumonies.

- **L'abcès pulmonaire**

Il s'agit d'une suppuration collectée dans une cavité néoformée par un processus infectieux aigu. En pratique, l'abcès complique fréquemment une pneumopathie. Il s'agit d'une pathologie rare.

- **Infection bronchique sur bronchectasies**

Il s'agit d'une infection sur bronches déformées. La symptomatologie ressemble aux exacerbations de BPCO mais les germes incriminés sont différents. (95)

- **Les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique ou PAVM**

Il s'agit de l'infection nosocomiale la plus fréquente chez les patients bénéficiant d'une ventilation mécanique. Cette infection est associée à un taux de décès d'environ 20%, son incidence est de 18 pour 1000 jours de ventilation mécanique. Les bactéries les plus incriminées dans cette infection sont les *Entérobactéries*, *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*, l'infection est poly microbienne dans plus de 30% des cas. La prise en charge thérapeutique va varier selon l'état du patient, le délai entre la PAVM et le début de la ventilation mécanique et si l'on est en présence de facteurs de risques. (96)

III. Matériels et méthodes :

La recherche d'articles a été faite sur les bases de données PUBMED, COCHRANE et SCOPUS jusqu'au 01/03/2023 sans restriction de date initiale, en utilisant les mots clés suivants : « respiratory infection » ou « pneumonia » ou « bronchitis » ou « COVID-19 » ou « SARS-Cov 2 » et « vitamin c » ou « acid ascorbic ». Des limites de recherche ont été appliquées : les langues anglaises et françaises uniquement et des essais cliniques sur PUBMED. Les bibliographies des articles ont été analysées pour trouver d'autres articles.

Le but de cette recherche était de trouver des études comparant l'utilisation de la vitamine C à une autre thérapeutique pour analyser son impact sur l'évolution des pathologies respiratoires.

Un premier tri a été réalisé en utilisant le titre permettant d'éliminer les doublons, les commentaires, les protocoles ainsi que les autres études ne correspondant pas à une étude clinique (cas clinique, étude épidémiologique etc.).

Une seconde analyse portant sur les résumés a été réalisée et a permis d'exclure les études portant sur une autre pathologie ou une autre vitamine que celle analysée dans cette recherche. Les articles étudiant une association vitaminique au lieu de la vitamine C seule ont également été exclus. Une dernière analyse a été effectuée après lecture des articles permettant d'exclure les études présentant des méthodologies insuffisantes ou ne correspondant pas aux critères de l'analyse (absence de groupe contrôle, analyse des prises de sang uniquement, ...). **(Figure 9, 10 et 11).**

Concernant les études portant sur les pneumopathies, deux méta analyses publiées en 2013 et 2021 ont déjà analysées de nombreux essais cliniques. Celle d'Hemilä (97) regroupait 6 essais cliniques, 4 portant sur la prévention (un seul randomisé en double aveugle) et 2 sur le traitement des pneumopathies (un seul randomisé en double aveugle) : les articles ayant déjà été analysés, nous ne les avons pas inclus (Tanaka (98), Pitt (99), Glazebrook (100), Hunt (101), Kimbarowski (102) qui est, de plus, un article rédigé en Allemand, Mochalkin (103) qui est, de plus, un article rédigé en Russe). La méta analyse de Padhani (104) analysait 5 études : celle de Pitt (99) et Coulehan (105) concernant la prévention et 3 études (Wahed (106), Khan (107) et Yaqub (108)), ces études ayant été analysées dans cette méta analyse, nous ne les avons pas inclus. Cependant nous avons gardé les méta-analyses dans cette étude.

Figure 9 : Flow chart des études concernant le COVID

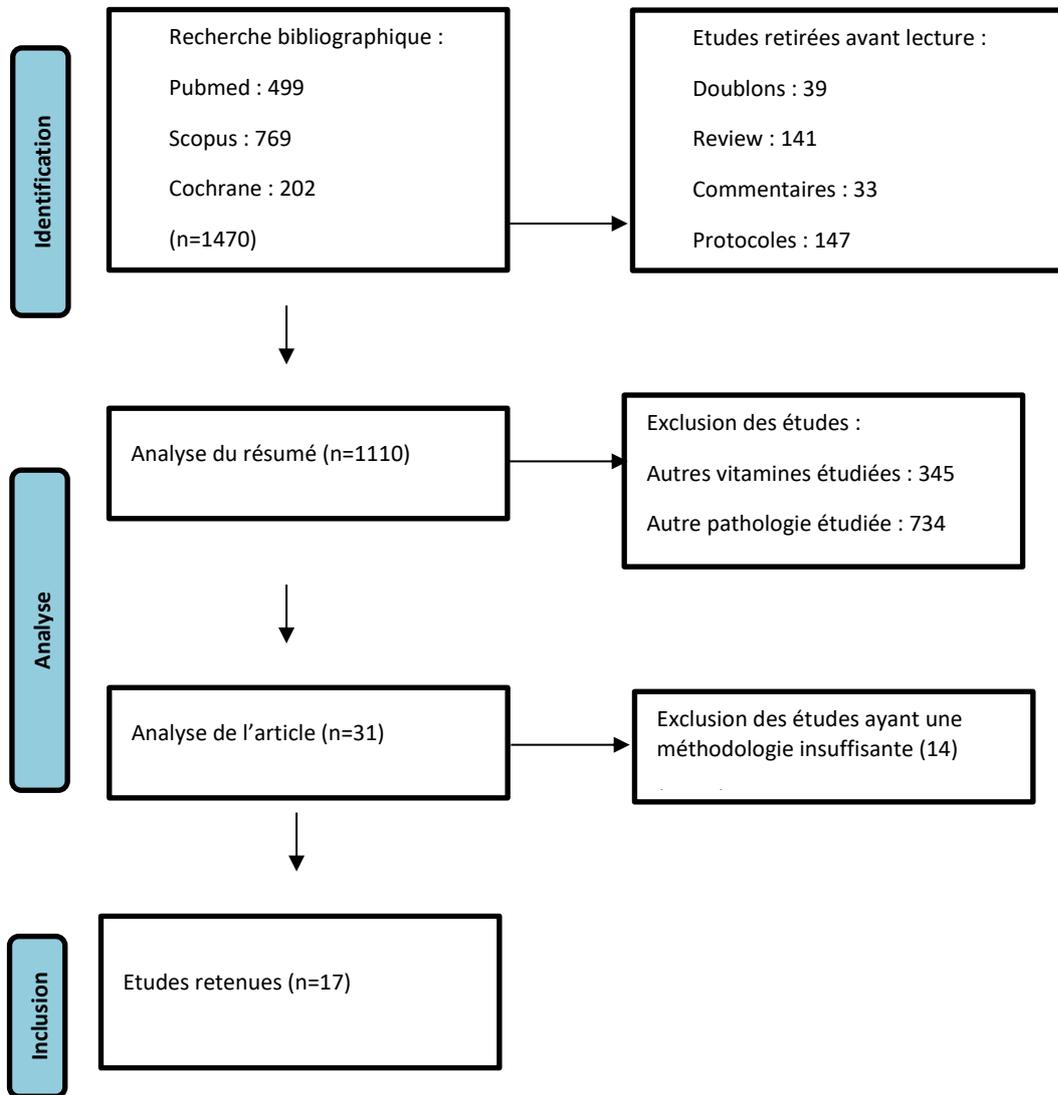


Figure 10 : Flow chart des études concernant les pneumopathies

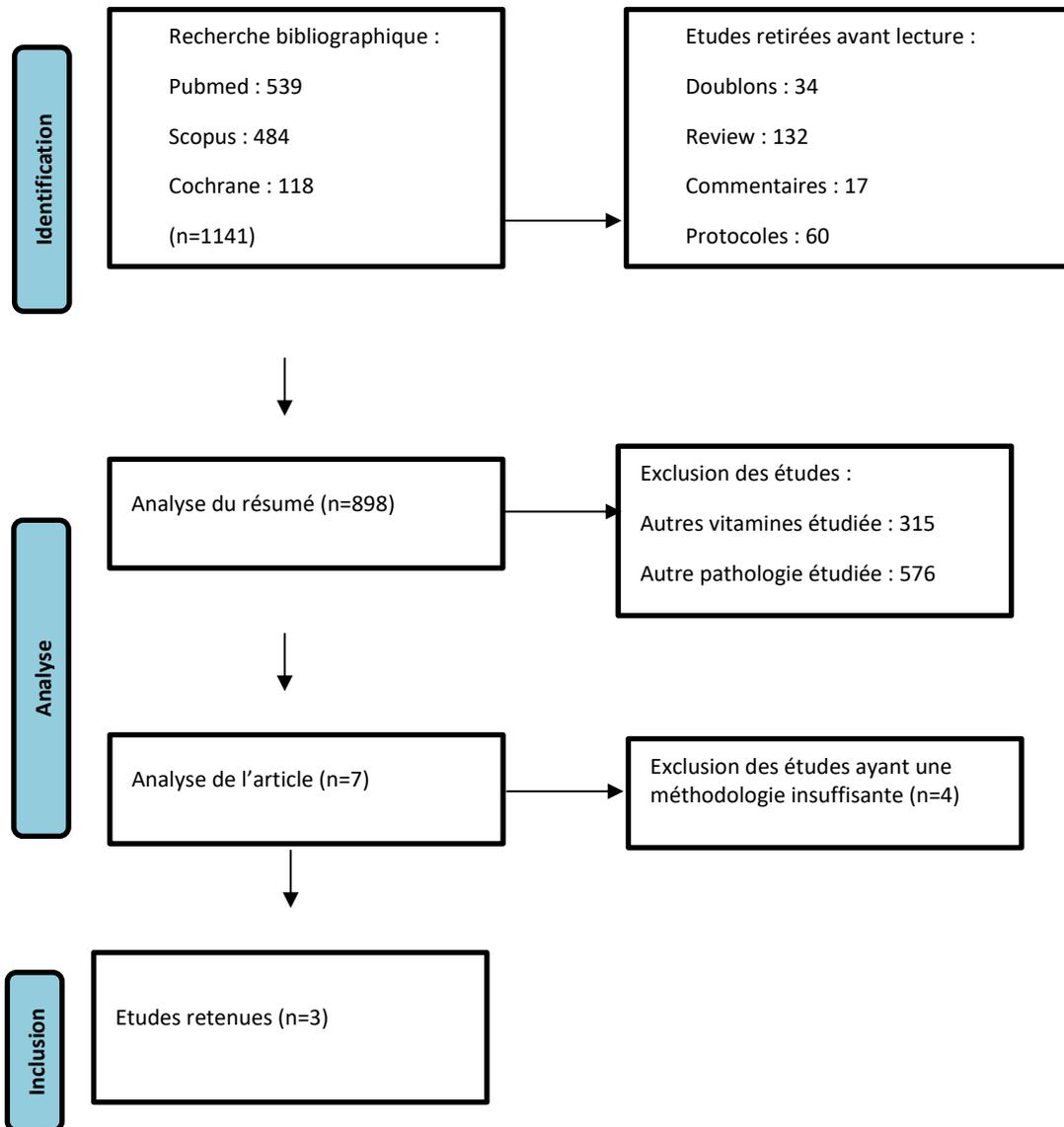
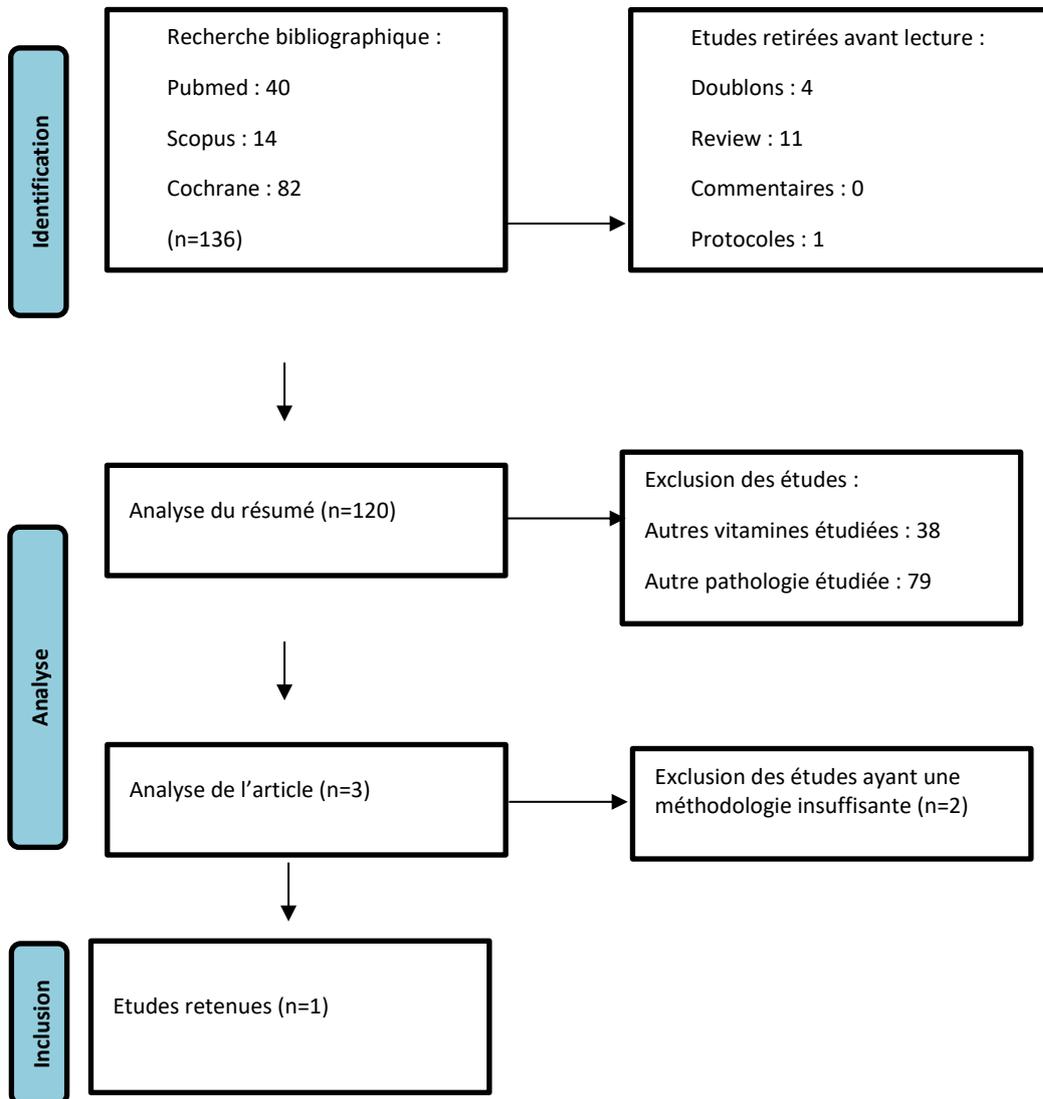


Figure 11 : Flow chart des études concernant les bronchites



Une évaluation de la qualité des essais cliniques randomisés a été faite par l'échelle Jadad (une version traduite en français se trouve en **Annexe 1**), quant aux études rétrospectives de cohorte, une évaluation a été faite par l'échelle de Newcastle-Ottawa (version traduite en **Annexe 2**). (109,110)

IV. Résultats :

La recherche a retrouvé 21 articles (17 concernant le COVID, 3 concernant les pneumopathies et 1 concernant la bronchite). Les articles présentant une défaillance sévère au niveau de la méthodologie ont été exclus (par exemple : l'étude de Klenner (111) sur la bronchite n'avait pas de protocole précis avec une posologie aléatoire, une absence de groupe contrôle et une absence d'analyse statistique, ou encore, l'étude de Zhao (112) sur les formes sévères du COVID comparait les cas sévères aux cas critiques et n'avait pas de groupe contrôle sans vitamine C).

Deux études ont été réalisées par l'équipe de Xia et al en Chine en 2020, la première qui sera référée comme Xia 1 s'intéresse aux marqueurs biologiques de souffrance cardiaque, aux marqueurs inflammatoires, aux complications rénales et la nécessité de ventilation mécanique (VM) quant à la seconde étude qui sera référée comme Xia 2, elle ne s'intéresse qu'aux marqueurs inflammatoires.

Les résultats des études portant sur le COVID ont été synthétisés dans les **tableaux 4** qui concerne les caractéristiques générales des études et **5** qui concerne les caractéristiques PICO des études.

Le score SOFA est décrit dans l'**Annexe 4**.

TABLEAU 4 : CARACTERISTIQUES GENERALES DES ETUDES CONCERNANT LE COVID

Auteurs	Pays	Type d'étude	Date de l'étude	Score de qualité
Zhao (113)	Chine	Etude de cohorte rétrospective mono centrique	2020	NOS 9/9
Hess (114)	USA	Etude de cohorte rétrospective mono centrique	2020	NOS 5/9
Xia 1 (115)	Chine	Etude de cohorte rétrospective mono centrique	2020	NOS 8/9
Xia 2 (116)	Chine	Etude de cohorte rétrospective mono centrique	2020	NOS 8/9
Yuksel (117)	Turquie	Etude de cohorte rétrospective multicentrique	2020	NOS 5/9
Al Sulaiman (118)	Arabie Saoudite	Etude de cohorte rétrospective multicentrique	2020	NOS 8/9
Gao (119)	Chine	Etude de cohorte rétrospective mono centrique	2020	NOS 7/9
Suna (120)	Turquie	Etude de cohorte rétrospective mono centrique	2020	NOS 7/9
Jamali (121)	Iran	Essai clinique randomisé	2020	Jadad 2/5
Zhang (122)	Chine	Etude randomisée multicentrique, en double aveugle, contrôlé par placebo	2020	Jadad 4/5
Tehrani (123)	Pakistan	Essai clinique randomisé	2020	Jadad 3/5
Fogleman (124)	USA	Essai clinique randomisé en double aveugle, contrôle par placebo	2020	Jadad 5/5
Thomas (125)	USA	Essai clinique randomisé	2020	Jadad 3/5
Labbani-Motlagh (126)	Iran	Essai clinique randomisé en double aveugle contrôlé par placebo	2020	Jadad 5/5
Majidi (127)	Iran	Essai clinique randomisé	2020	Jadad 3/5
Kumari (128)	Pakistan	Essai clinique randomisé contrôlé par placebo	2020	Jadad 2/5

Coppock (129)	USA	Essai clinique randomisé	2020	Jadad 3/5
---------------	-----	--------------------------	------	-----------

TABEAU 5 : CARACTERISTIQUES PICO DES ETUDES CONCERNANT LE COVID

Auteurs	Population	Pathologie	Comparateur	Vitamine (dose quotidienne, durée et mode d'administration)	Critère de jugement (en gras = principal)	Résultats (gras = résultats en défaveur)
Zhao (113)	110 patients, 36 ans d'âge moyen, 62% d'hommes	Modéré	Selon besoin : O ₂ , HBPM, ATB, CTC, AINS, anti-viraux	24g/j, 7jours, en IV	Aggravation clinique (passage stade modéré à sévère) , durée SRIS, taux CRP, VS, CD4, CD8, D-dimère, LDH, bilirubine totale, ALAT, CPK, TCA, troponine I, pré-albumine	Moins d'aggravation clinique (p=0,03), moins SRIS à J7 (p=0,0086), amélioration taux CRP, CD4, TCA
Hess (114)	100 patients, 68 ans d'âge moyen, 55% d'hommes	Sévère	Selon besoin : CTC, Azithromycine, hydroxychloroquine, Tocilizumab ou Remdesivir	12g/24, 7 jours, IV	Mortalité , arrêt cardiaque, survenue IRA, besoin de vasopresseurs, besoin et durée de VM, durée séjour en SI, durée d'hospitalisation critères biologiques	Pas de différence sur mortalité, moins d'arrêt cardiaque (p=0,0439), moins de VM (p=0,0049), durée hospitalisation plus longue dans groupe VC (p=0,0039) , amélioration CRP et Ferritine
Xia 1 (115)	113 patients, 68 ans d'âge moyen, 46% d'hommes	Sévère à critique	ND	24 g/j le premier jour, 12 g/j pendant 7j, IV	Troponine , CRP, Il-6, Il-8, TNF- α , besoin de dialyse ou VM	Amélioration troponine, CRP, Il-6, Il-8, TNF- α , moins besoin dialyse et VM
Xia 2 (116)	226 patients, 67 ans d'âge moyen, 44% d'hommes	Sévère	Selon besoin : ATB, CTC, Ig, Antiviral, Immunomodulateurs	24g/j le premier jour, 12g/j pendant 5jours, IV	CRP , Il-6, TNF- α	Amélioration CRP (p=0,019), Il-6 et TNF- α
Yuksel (117)	86 patients, 67ans d'âge moyen, 72% d'hommes	Sévère	ND	200mg/kg/j pendant 4 jours en IV	Mortalité , durée de survie, SOFA à J0, J2, J4 et J6	Amélioration mortalité (p=0,037), durée de survie (p=0,003)
Al Sulaiman (118)	454 patients, 60 ans d'âge moyen, 72% d'hommes	Sévère	ND	1g/j, 11jours, PO	Mortalité , mortalité à J30, durée séjour en SI, durée hospitalisation, survenue IRA, IHC, SDRA, évènement thrombo-embolique	Pas de différence pour mortalité, durée d'hospitalisation plus longue (p<0,001) , moins d'évènement thrombo-embolique
Gao (119)	79 patients, 61 ans d'âge moyen, 35% d'hommes	Modérée à sévère	Selon besoin : O ₂ , ATB, anti-viraux, CTC ou immunomodulateurs	12g/j le premier jous, puis 6g/j, 5jours, IV	Mortalité à 28 jours , changement de support en O ₂	Amélioration de mortalité (p=0,037), amélioration du support en O ₂ , amélioration des

						taux d'IL8, PCT, CRP à J5
Suna (120)	323 patients, 60 ans d'âge moyen, 63% d'hommes	ND	Dexaméthasone 8mg/j, favipiravir 1600mg/12h à J1 puis 600mg/12h pendant 5,7 ou 10j	2g/j, 3jours, IV	Mortalité , durée d'hospitalisation, nécessité transfert SI, taux CRP, Ferritine, d-dimère	Pas de différence
Jamali (121)	60 patients, 59 ans d'âge moyen, 50% d'hommes	Sévère	Hydroxychloroquine, lopinavir/ritonavir	6g/j, 5jours, IV	Mortalité , durée d'hospitalisation, besoin de transfert en SI, SaO ₂ , T°C	Pas de différence de mortalité, réduction de durée d'hospitalisation, amélioration T°C et SaO ₂
Zhang (122)	56 patients, 66 ans d'âge moyen, 66% d'hommes	Sévère	Placebo	24g/j, 7 jours, IV	Nombre de jours sans VM/28jours , mortalité à J28, SOFA, PaO ₂ /FiO ₂ , Taux Il-6, bilirubine totale	Pas de différence de nombre de jours sans VM, réduction de mortalité dans un sous-groupe (SOFA>3), amélioration PaFi, Il-6 et bilirubine
Tehrani (123)	44 patients, 58 ans d'âge moyen, 44% d'hommes	Modérée à sévère	Hydroxychloroquine 400mg/j, Kaletra 400/100mg/12h et interféron bêta-1a(44µg/8h)	8g/j, 5jours, IV	Durée d'hospitalisation , évolution TDM à J6, mortalité, SaO ₂ , FR, Taux CRP et lymphocytes	Pas de réduction de durée d'hsopitalisation, amélioration TDM à J6, Amélioration FR et SaO ₂
Fogleman (124)	98 patients, 52 ans d'âge moyen, 29% d'hommes	Ambulatoire	Placebo, groupe mélatonine	1g/j, 14jours, PO	Changement de trajectoire de l'échelle de symptômes WURSS , déterminer l'évolution des symptômes chez patients ambulatoires	Pas de différence
Thomas (125)	210 patients, 45 ans d'âge moyen, 39% d'hommes	Ambulatoire	Zinc, zinc + vitamine C ou rien	8g/j, 10jours, PO	Nombre de jours nécessaire pour obtenir une réduction de 50% des symptômes	Pas de différence
Labbani-Motlagh (126)	74 patients, 58 ans d'âge moyen, 56% d'hommes	Modérée à sévère	Placebo	12g/j, 4jours, IV	SOFA , score NEWS2, mortalité, besoin transfert en SI, durée d'hospitalisation, CRP, ferritine, Ratio PNN/lymphocyte	Pas de différence
Majidi (127)	120 patients, 61 ans d'âge moyen, 61% d'hommes	Modérée à sévère	ND	500mg/j, 14jours, PO	Durée de survie , TA, Glasgow, gaz du sang, Hb, plaquette, TCA, albumine, Ht, Na, Ca, P, Glycémie, fonction rénale	Amélioration de durée de survie (p<0,01)

Kumari (128)	150 patients, 52ans d'âge moyen, 57% d'hommes	Sévère	Placebo	50mg/kg/j, durée ND, IV	Nombre de jours nécessaire pour la disparition des symptômes , durée d'hospitalisation, besoin VM, mortalité	Disparition des symptômes plus rapidement ($p < 0,001$), réduction durée d'hospitalisation
Coppock (129)	66 patients, 60 ans d'âge moyen, 50% d'hommes	Modérée	ND	J0 : 24g, J1 : 42g, J3 à J5 : 66g/j en IV	Amélioration clinique à 72h , déclin dans les 36 premières heures, besoin transfert SI, nombre de patients avec fièvre, nombre de jours pour obtenir réduction de 50% débit O ₂ , durée d'hospitalisation, EI sévère	Pas d'amélioration clinique à 72h, réduction du nombre de patients avec fièvre

Les résultats des études concernant les pneumopathies et l'étude portant sur la bronchite ont été regroupés dans les mêmes **tableaux 6 et 7**.

TABLEAU 6 : CARACTERISTIQUES GENERALES DES ETUDES CONCERNANT LES PNEUMOPATHIES ET LES BRONCHITES

Auteurs	Pays	Type d'étude	Année	Score de qualité	Pathologie étudiée
Hotiyana (130)	Pakistan	Essai clinique randomisé	2020	Jadad 3/5	PNP bactérienne
Lee (131)	Corée du Sud	Etude rétrospective de cohorte mono centrique	2021	NOS 7/9	PNP virale non COVID
Mahmoodpoor (132)	Iran	Essai clinique randomisé	2019	Jadad 5/5	PNP bactérienne
Evans (133)	USA	Essai clinique randomisé en double aveugle	2002	Jadad 4/5	Bronchite aigüe

TABLEAU 7 : CARACTERISTIQUES PICO DES ETUDES CONCERNANT LES PNEUMOPATHIES ET LES BRONCHITES

Auteurs	Population	Pathologie	Comparateur	Vitamine (dose quotidienne, durée et mode d'administration)	Critère de jugement (en gras = principal)	Résultats (gras = résultats en défaveur)
Hotiyana (130)	160 patients, 3ans d'âge moyen, 50 % masculin	PNP bactérienne	Placebo	50mg/j, durée ND, PO	Durée d'hospitalisation	Durée de 6,98 j dans le groupe VC vs 7,74j dans le groupe contrôle (p=0,001)
Lee (131)	201 patients, 65 ans d'âge moyen, 66 % masculin	PNP virale, forme sévère	ND	6g/j, pendant 4 jours, IV	Mortalité à J28, mortalité, durée VM, durée séjour en SI, durée d'hospitalisation, SOFA	Pas de différence de mortalité, durée de séjour en SI plus longue dans le groupe VC (34j) vs contrôle (17j), p=0,005
Mahmoodpoor (132)	80 patients, 57 ans d'âge moyen, 57% masculin	PNP bactérienne (34 nosocomiale, 21 PAC, 25 PAVM)	Placebo	36g/j, pendant 4 jours, IV	Durée de VM, durée séjour en SI, PaO₂/FiO₂, mortalité, durée sous vasopresseurs, SOFA, CRP, PCT, taux VC plasmatique	Durée VM plus courte dans le groupe VC (4j) vs contrôle (8,9j), p<0,001, durée vasopresseurs plus courte dans le groupe VC, amélioration SOFA à J3 et J4, réduction taux CRP et PCT) J3 et J4, amélioration PaO ₂ /FiO ₂ à J3 et J4, amélioration taux plasmatique VC à J4

Evans (133)	220 patients, 47 ans d'âge moyen, 50% masculin	Bronchite aigüe	Azithromycine 1.5g/j, pendant 5j	1.5g/j, pendant 5j, PO	Qualité de vie à J7 , retour aux activités habituelles, EI	Aucune différence entre les deux groupes
-------------	--	-----------------	----------------------------------	------------------------	---	--

V. Discussion

Les études analysées sont de nature très variable. Les protocoles sont très différents avec des posologies quotidiennes de vitamine C allant de 1g PO à plus de 60g IV pour les adultes, des durées de prises très variables allant de 3 jours à 14 jours, parfois non précisées. Par ailleurs, les groupes contrôles ne sont pas uniformes entre les différentes études. Les résultats obtenus sont donc très hétérogènes.

Deux études (Zhang (122) et Fogleman (124)) sont des études dites pilotes puisque le nombre de sujets nécessaires n'a pas pu être atteint devant des difficultés de recrutement et, pour l'étude Fogleman, une analyse intermédiaire peu concluante.

Concernant les études s'intéressant au COVID, 17 articles ont été retenus, 11 articles ont eu lieu lors de la première vague du COVID, 5 ont recruté leur population au cours de la première et deuxième vague (Coppock (129), Suna (120), Thomas (125), Al Sulaiman (118) et Labbani-Motlagh (126)), et l'étude de Fogleman (124) a recruté entre la deuxième et la troisième vague (de l'automne 2020 au printemps 2021). Il existe donc des différences importantes en termes de souches du SARS-CoV 2. Aucune étude recensée dans cette analyse n'a recruté lors des vagues ultérieures.

Concernant les études s'intéressant aux pneumopathies et bronchites, les populations étudiées sont très hétérogènes avec l'étude d'Hotiyana (130) qui s'intéresse aux enfants de 2 mois à 5 ans hospitalisés pour une PNP alors que les patients de l'étude de Lee (131) présentaient une moyenne d'âge de 65 ans. Les posologies de vitamine C sont très variables avec un facteur 24 au sein des études s'intéressant aux adultes. Les méta analyses de Padhani (104) et Hemilä (97) publiées respectivement en 2021 et 2013 portent sur l'utilisation de la vitamine C dans le cadre de prévention et de traitement de pneumopathies.

A. Au niveau clinique :

1. Mortalité et survie

- Concernant le COVID

Les études d'Al Sulaiman (118), de Jamali (121), de Tehrani (123), de Kumari (128), de Labbani-Motlagh (126) et de Suna (120) ne montrent pas de différence statistiquement significative en terme de réduction de la mortalité ou d'amélioration de la durée de survie.

L'étude de Zhang (122) montre une réduction du taux de mortalité des patients ayant un SOFA initial > 3 ($p = 0,04$) mais pas de réduction globale de la mortalité à 28 jours (26 décès dans le groupe VC versus 22 décès dans le groupe contrôle, $p = 0,57$).

L'étude de Majidi (127) montre une amélioration de la durée de survie : 8 j dans le groupe VC versus 4 j dans le groupe contrôle ($p < 0,01$)

L'étude de Gao (119) montre une réduction de la mortalité avec un décès dans le groupe VC versus 5 décès dans le groupe contrôle ($p = 0,037$). Il est à noter que l'étude de Gao se distingue des autres quant à sa population étudiée puisqu'elle est la seule parmi les études citées et traitant des formes modérées à sévères ayant une population majoritairement féminine. Il est intéressant de constater que cette surmortalité masculine, pour ce qui est des décès liés au COVID-19, est établie dans de nombreux pays, surtout à partir de 55 ans.(134)

L'étude de Yuksel (117) montre une réduction de la mortalité (90% dans le groupe contrôle versus 73% dans le groupe VC, $p = 0,037$) et une amélioration de la durée de survie à 28 jours pour le groupe VC versus 15 jours pour le groupe contrôle ($p = 0,03$).

L'étude de Hess (114) montre une réduction du taux d'arrêt cardiaque dans le groupe VC (0,5%) versus le groupe contrôle (9,1%, $p = 0,04$). Il est à noter que les deux groupes VC et contrôles étaient différents à l'admission avec une moyenne d'âge plus basse dans le groupe VC versus contrôle (58 ans vs 71ans, $p < 0,001$), un antécédent rénal plus fréquent dans le groupe contrôle que VC (34% vs 8 %, $p = 0,01$), un IMC plus important dans le groupe VC que contrôle (35 vs 30, $p = 0,007$) et un index de comorbidités de Charlson (**Annexe 5**) plus faible dans le groupe VC par rapport au groupe contrôle (3 vs 4,77, $p = 0,009$).

La méta analyse de 2021 de Rawat (135) analysait 6 essais cliniques randomisés dont Zhang (122), Thomas (125), Kumari (128), Jamali (121) et 2 autres essais cliniques qui n'ont pas été analysés dans cette étude puisqu'ils comparaient une association vitaminique (vitamine E et C pour l'une (136) et l'association mélatonine, Zinc et vitamine C pour l'autre (137)) ne montrait aucune amélioration quant à la mortalité.

Une étude randomisée multi-centrique, l'étude Lovit (138), publiée en 2022 portant sur l'utilisation de fortes doses de vitamine C chez des patients présentant un sepsis et hospitalisés en SI a montré une mortalité et une dysfonction d'organe significativement plus importante dans le groupe VC que dans le groupe placebo. Cependant il ne s'agissait pas de patients atteints de COVID.

- **Concernant les autres IRB**

Les études de Lee (131) et Mahmoodpoor (132) n'ont pas montré de différence significative au niveau de la mortalité entre les groupes VC et contrôle. Au sein de la méta-analyse d'Hemilä (97), seule l'étude de Hunt(101) analysait la mortalité en montrant une réduction significative de mortalité, mais cette analyse portait sur un total de 6 patients et les décès impliquaient les patients les plus sévèrement atteints.

En conclusion de cette partie : en ce qui concerne la mortalité, on peut dire que l'administration de fortes doses de VC n'a que peu d'effet en termes d'amélioration de la survie des patients. Les études avec des doses modérées à faibles en VC n'ont pas étudié la mortalité. Cependant l'hétérogénéité des études ne permet pas une conclusion solide.

2. Durée d'hospitalisation

- **Concernant le COVID**

Les études de Labbani-Motlagh (126), Suna (120) et Zhang (122) ne montrent pas de réduction de la durée d'hospitalisation de même que la méta-analyse de Rawat (135) de 2021. A contrario, les études de Kumari (128) et de Jamali (121) montrent une réduction de la durée d'hospitalisation. Il n'est pas constaté de différence significative en termes de population étudiée ou de durée/posologie de VC administrée pouvant expliquer cette différence de résultats.

Les études de Hess(114), Yuksel (117) et Al Sulaiman (118) montrent, en revanche, une augmentation significative de la durée de séjour hospitalier suite à la supplémentation en vitamine C. Il n'apparaît pas, à la lecture des articles, d'explication quant à cette différence de résultats. Le **tableau 8** regroupe les durées d'hospitalisations selon les études COVID, celles-ci sont très variables avec un facteur 4 entre les plus courtes et les plus longues.

TABEAU 8 : COMPARAISON DES DUREES D'HOSPITALISATION DES ETUDES COVID

Etudes	Durée d'hospitalisation dans le groupe VC (jours)	Durée d'hospitalisation dans le groupe contrôle (jours)	P value
Labrani-Motlagh (126)	9	8	p = 0,52
Suna (120)	7	8	p = 0,05
Zhang (122)	35	33	p = 0,65
Kumari (128)	8	10	p < 0,001
Jamali (121)	6,5	8,5	p = 0,028
Hess (114)	24	18,5	p = 0,03
Yuksel (117)	28	15	p = 0,003
Al Sulaiman (118)	17	13,5	p = 0,05

- **Concernant les autres IRB**

L'étude d'Hotiyana (130) montre une réduction de la durée d'hospitalisation avec 6,98 jours dans le groupe VC versus 7,74 jours dans le groupe contrôle (p = 0,001). La méta analyse de Padhani (104) n'a pas pu analyser les durées d'hospitalisation devant une absence de données dans l'une des deux études. Pour la seule étude ayant analysée les données de durée d'hospitalisation, elle était significativement plus courte dans le groupe VC par rapport au groupe contrôle (109 heures vs 130 heures, p = 0,001)(108), il s'agit, comme l'étude d'Hotiyana (130), d'une étude de supplémentation PO dans une population pédiatrique.

L'étude de Lee (131) montre une durée d'hospitalisation similaire entre les groupes contrôle et VC.

En conclusion de cette partie : en ce qui concerne la durée d'hospitalisation, la supplémentation en fortes doses IV de VC ne permet pas de réduire voire peut prolonger le séjour des patients. On peut remarquer que les deux études portant sur une population pédiatrique avec une supplémentation PO ont montré une réduction significative de la durée de séjour hospitalier.

3. Critères concernant le séjour en soins intensifs

- **Concernant le COVID**

- **Concernant le séjour en soins intensifs**

Les études de Zhang (122) et de Jamali (121) ne montrent pas de différence entre les groupes concernant la durée de séjour en SI.

L'étude d'Al Sulaiman (118) montre une augmentation de la durée de séjour en SI (8,5 j dans le groupe VC vs 7 j dans le groupe contrôle, p < 0,0001).

Cela est en contradiction avec les résultats de la méta-analyse d'Hemilä (139) datant de 2019 portant sur l'effet d'une supplémentation à forte dose en vitamine C chez les patients de SI et montrant une réduction de la durée de séjour en SI (patients principalement dans des suites de chirurgie cardiaque). Il ne s'agissait cependant pas de patient atteint de COVID.

Le **tableau 9** récapitule les différentes durées de séjour en SI, on constate qu'elles sont très hétérogènes avec un facteur 4 entre les plus longues et les plus courtes.

TABLEAU 9 : COMPARAISON DES DUREE DE SEJOUR EN SI DES ETUDES COVID

Etudes	Durée séjour SI dans le groupe VC (j)	Durée de séjour SI dans le groupe contrôle (j)	p value
Al Sulaiman (118)	8,5	7	p < 0,0001
Zhang (122)	22,9	17,8	p = 0,2
Jamali (121)	5,5	5	p = 0,381
Hess (114)	11,8	7,9	p = 0,1415

En ce qui concerne le taux d'admission en SI, il n'est pas constaté de différence entre les groupes dans les études de Hess (114), Labbani-Motlagh (126) et Suna (120).

- Concernant une ventilation mécanique

TABLEAU 10 : COMPARAISON DES TAUX DE MISE EN PLACE DE VM DES ETUDES COVID

Etudes	Taux de mise en place de VM dans le groupe VC	Taux de mise en place de VM dans le groupe contrôle	p value
Hess(114)	52%	73%	p = 0,049
Al Sulaiman (118)	47%	52%	p = 0,9
Kumari (128)	16%	20%	p = 0,4

Concernant la mise en place de VM, on constate dans le **tableau 10** que les taux sont très variables avec un facteur 4 entre les taux les plus importants et les plus faibles. Seule l'étude de Hess (114) montre une différence significative entre les deux groupes. Par ailleurs et de manière contre-intuitive, il est à noter que cette même étude montre une durée de VM plus importante sans qu'elle soit statistiquement significative dans le groupe VC que dans le groupe contrôle (13,6 j dans le groupe VC vs 8,6 j dans le groupe contrôle, p = 0,08). La méta-analyse d'Hemilä (139) sur les patients de SI ne présentant pas un COVID, montrait une réduction de la durée de VM avec une supplémentation en VC.

La méta-analyse de Rawat (135) conclue à une absence de différence entre les groupes concernant ce critère de taux de mise en place de VM.

L'étude de Zhang (122) ne met pas en évidence de différence significative concernant le nombre de jours sans VM (critère principal de l'étude) avec 26j dans le groupe VC et 22j dans le groupe contrôle ($p = 0,57$). En revanche, on constate une amélioration significative du $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ à J7 de la supplémentation (228mmHg dans le groupe VC vs 150mmHg dans le groupe contrôle, $p = 0,01$), le delta du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ entre l'admission et J7 est également en faveur d'une supplémentation en vitamine C (+ 20mmHg dans le groupe VC vs - 51mmHg dans le groupe contrôle, $p = 0,04$).

L'étude de Coppock (129) ne montre pas de différence entre les deux groupes quant à la durée nécessaire pour obtenir une réduction de 50% du débit d' O_2 .

L'étude de Gao (119) ne sera pas évoquée dans ce paragraphe malgré le fait qu'il soit mentionné une différence en termes de changement de support en O_2 puisque celle-ci n'est pas explicitée sur le plan clinique, de plus, cette différence n'est pas analysée statistiquement.

- **L'utilisation de vasopresseurs :**

L'étude de Hess (114) ne montre pas de différence en terme d'utilisation de vasopresseurs entre les deux groupes.

- **Concernant les autres IRB :**

- **Concernant le séjour en SI**

L'étude de Lee (131) montre une durée de séjour en SI plus longue dans le groupe VC que dans le groupe contrôle (34 jours vs 17 jours, $p = 0,005$).

L'étude de Mahmoodpoor (132) ne montre pas de différence de durée de séjour en SI entre les deux groupes.

- **Concernant la VM**

L'étude de Mahmoodpoor (132) montre une durée d'utilisation de VM plus courte dans le groupe VC vs contrôle (4 jours vs 8,9 jours, $p < 0,001$) ainsi qu'une amélioration du $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ à J3 et J4 ($p < 0,001$).

- **L'utilisation de vasopresseurs :**

L'étude de Mahmoodpoor (132) montre une réduction de la mise en place de vasopresseurs entre le groupe VC et le groupe contrôle (2,88 jours vs 3,39 jours, $p = 0,003$).

Pour conclure cette partie : en ce qui concerne le séjour en SI, on peut conclure que la majorité des études résumées dans ce chapitre utilisent de fortes doses IV de VC. Il semble que cette supplémentation n'ait pas d'impact favorable au regard de la durée de séjour en SI voire soit plutôt défavorable alors qu'il semblerait que l'utilisation de fortes doses de VC ait tendance à réduire la durée d'utilisation de VM et de vasopresseurs ce qui apparait comme contradictoire. Ceci empêche de conclure quant à l'impact global de l'utilisation de la VC en SI.

4. Impact sur la symptomatologie clinique

- **Concernant le COVID**

L'étude de Zhao (113) montre une réduction significative de l'aggravation clinique (passage du stade modéré à sévère) avec 4/55 patients dans le groupe VC versus 12/55 patients s'aggravant dans le groupe contrôle ($p = 0,03$). Elle montre également une occurrence plus faible de SRIS à J7 dans le groupe VC (2/21) versus le groupe contrôle (10/22, $p = 0,008$), une durée de SRIS plus faible dans le groupe VC (2j) versus le groupe contrôle (6j, $p = 0,0004$).

L'étude de Kumari (128) montre une résolution des symptômes plus rapide dans le groupe VC (7j) versus le groupe contrôle (9j, $p < 0,001$).

L'étude de Tehrani (123) montre une amélioration à J6 de la fréquence respiratoire (24/min dans le groupe VC versus 28/min dans le groupe contrôle, $p = 0,028$) ce qui est cliniquement pertinent puisqu'il est usuel de fixer le seuil de la polypnée à 25 cycles/min(140) ; et une amélioration de la SaO₂ à J6 (90% dans le groupe VC versus 87% dans le groupe contrôle, $p = 0,021$), le seuil de SaO₂ varie grandement selon les études mais il est usuel de considérer une désaturation à partir de 92-94%(141).

L'étude de Jamali (121) montre une amélioration de la température corporelle à J3 (36,6°C dans le groupe VC vs 37,24°C dans le groupe contrôle, $p = 0,0001$) ce qui n'est pas cliniquement significatif ; de plus, les deux groupes étaient initialement significativement différents sur ce critère avec une fièvre chez 23% des patients du groupe VC versus 63% du groupe contrôle ($p=0,002$). On retrouve aussi dans cette étude une amélioration de la SaO₂ à J3 (90,5% dans le groupe VC vs 88% dans le groupe contrôle, $p = 0,014$) ce qui n'est pas cliniquement significatif, les seuils de saturation permettant d'évaluer la gravité étant soit $\leq 94\%$ ou $\leq 92\%$ (142,143).

Les autres études explorant l'amélioration clinique n'ont pas montré de différence statistiquement significative.

L'étude de Fogleman (124) évaluait la modification d'une échelle d'autoévaluation de symptômes, cette échelle a été adaptée de l'échelle WURSS (144) (cf **Annexe 3**) et modifiée pour s'adapter aux symptômes du COVID en incluant des items évaluant la fièvre, les douleurs arthro-musculaires, la diarrhée, l'anosmie ou agueusie, la douleur abdominale et la fatigue à la place des items portant sur la rhinite, la congestion nasale, la douleur pharyngée, l'odynophagie et la congestion pulmonaire. Cette adaptation n'a pas été validée au préalable. Il est intéressant de noter que cette étude est la seule parmi celles analysées portant sur des vagues différentes et donc sur des variants dont la sévérité de la maladie est moindre.

Une remarque concernant l'étude de Thomas (125) est néanmoins à apporter dans ce paragraphe. En effet, cette étude s'est arrêtée précocement devant des difficultés de recrutement (patients ambulatoires de plus de 18 ans avec test PCR +, avec un biais de recrutement puisque les femmes en âge de procréer devaient justifier d'une absence de grossesse en cours par un test de grossesse négatif ou justifier d'une stérilisation et un biais d'analyse puisqu'aucune analyse comparative des deux groupes n'a été faite à l'admission) et justifiant la réalisation d'une analyse intermédiaire qui conclue à une absence d'efficacité. Le critère de jugement principal était le nombre de jours nécessaires pour obtenir une réduction de 50% de l'intensité des symptômes et le postulat de l'étude était que le groupe contrôle aurait 6 jours pour obtenir cette réduction et qu'un des groupes examinés (VC, Zinc, VC + Zinc) auraient 5 jours soit une différence d'un jour pour obtenir cette réduction de 50% de l'intensité des symptômes. Il est également à noter que l'échelle d'auto-évaluation a été modifiée en cours d'étude (suite à l'apport de la littérature et l'augmentation des connaissances en cours d'étude) passant d'une échelle de 4 symptômes à une échelle de 12 symptômes. L'analyse intermédiaire montre une réduction à 6,7 jours dans le groupe contrôle, 5,5 jours dans le groupe VC, 5,9 jours dans le groupe zinc et 5,5 jours dans le groupe VC + Zinc avec une analyse ne montrant pas de différence ($p=0,25$). Une réévaluation statistique a été réalisée par Hemilä (145) a posteriori qui montre qu'1,2 jours de différence entre le groupe VC et contrôle est équivalent à une réduction de 18% sur une échelle relative ce qui est cohérent avec ce qui a été constaté dans d'autres études portant sur des infections respiratoires virales et une supplémentation PO en VC. Cette ré analyse est néanmoins difficilement interprétable puisque se basant sur une analyse intermédiaire (NSN non atteints) et uniquement en cohérence avec des articles écrits par l'auteur de cette ré analyse(8,146).

- **Concernant les autres IRB**

L'étude d'Evans(133), seule évaluant la bronchite, ne montre pas de différence entre les deux groupes. Il est intéressant de noter que dans cette étude, la vitamine C a le rôle de comparateur et l'Azithromycine est la molécule étudiée, il est donc compliqué de conclure quant à l'impact de la VC au sein de cette étude.

L'étude de Mahmoodpoor(126) montre une réduction du score SOFA plus importante à J3 ($p = 0,01$) et J4 ($p < 0,001$). L'étude de Lee (131) ne montre pas de différence quant au score SOFA.

L'étude de Lee(131) ne montre pas de différence entre les deux groupes quant à la durée nécessaire pour obtenir la résolution du choc septique ou de l'insuffisance rénale aigüe.

Quant aux études des méta-analyses, seule l'étude de Khan (107) étudie la symptomatologie clinique. Elle montre une réduction de la fréquence respiratoire dans les 4 jours ($p = 0,003$) et une amélioration plus rapide de la saturation en O_2 entre les deux groupes ($p = 0,003$).

En conclusion de l'analyse des données cliniques : l'utilisation de la VC apparait comme ayant un impact sur la symptomatologie clinique, surtout au niveau respiratoire (SaO_2 et fréquence respiratoire) sans que la pertinence clinique soit évidente. Cet effet protecteur sur la fonction respiratoire a été montré dans d'autres études comme cet essai clinique randomisé comparant la fonction respiratoire des nouveau-nés à la naissance et l'incidence du wheezing à 1 an de vie suite à la prise de 500mg de VC pendant la grossesse vs placebo chez des parturientes fumeuses et qui conclue à un impact favorable et une fonction respiratoire quasi équivalente à celle des nouveau-nés issus de mères non fumeuses.(147)

5. Impact sur les complications

- **Concernant le COVID**

L'étude d'Al Sulaiman (118) montre une réduction des complications thromboemboliques avec 6% de cas de thrombose et/ou infarctus dans le groupe VC versus 13% dans le groupe contrôle ($p=0,03$).

L'étude de Xia 1(115) montre une moindre utilisation de dialyse dans le groupe VC que dans le groupe contrôle ($p = 0,045$).

Concernant les complications à long terme, il existe deux études portant sur le COVID long mais celles-ci explorent l'utilisation de l'association thérapeutique vitamine C (500 mg/j PO) avec la L-Arginine (1,33 g/j PO) pendant 1 mois versus un placebo ou une autre association vitaminique, ces deux études ont montré une amélioration significative de l'adaptation à l'effort. (148,149)

- **Concernant les autres IRB**

Les études recensées n'évaluent pas les complications des pneumopathies ou des bronchites.

Donc, il n'est pas possible de conclure au vu du peu d'études concernant les complications sur un éventuel impact de la VC.

6. Evaluation des effets indésirables

Aucun effet indésirable notable n'a été constaté dans l'ensemble des études analysées. L'utilisation de la vitamine C, y compris à fortes doses, paraît être sûre. Il est important de noter que deux cas cliniques de lithiase rénales oxaliques ont été décrit suite à l'utilisation de fortes doses de vitamine C IV dans le cadre de COVID.(150)

B. Au niveau paraclinique :

1. Imagerie médicale.

L'étude de Tehrani(123) explore l'amélioration de l'imagerie suite une supplémentation importante en VC et montre une réduction de la fibrose pulmonaire constatée sur le scanner réalisé à J6 avec 35% des patients contrôles présentant une atteinte fibrosante au TDM versus 7% du groupe VC ($p=0,023$). Il a été constaté une atteinte fibrosante à la phase aigüe du COVID dans certains cas mais elle peut se constituer dans les suites de l'invasion virale et s'évalue classiquement à 3 mois de l'épisode aigu (151).

Les études de PNP ou de bronchite n'évaluent pas l'imagerie médicale.

2. Au niveau biologique

- Concernant le COVID

Il existe une amélioration des marqueurs de l'inflammation avec une réduction de la CRP constatée par l'étude de Hess (114) au cinquième jour du traitement ($p = 0,003$) ainsi que dans l'étude de Zhao à J7 ($p = 0,005$), une réduction du taux de ferritine au septième jour de traitement dans l'étude de Hess ($p = 0,004$), une diminution du taux d'IL-6 dans l'étude de Zhang (122) à J3 ($p = 0,04$). L'étude de Xia 1 (115) montre une réduction des taux de CRP ($p = 0,0036$), IL-6 ($p = 0,0029$), IL-8 ($p = 0,0047$) et de TNF- α ($p = 0,0037$) à J21 entre le groupe VC et le groupe contrôle. L'étude de Xia 2 (116) montre également une différence significative entre les deux groupes à J21 concernant les taux de CRP ($p = 0,019$), IL-6 ($p=0,044$) et de TNF- α ($p = 0,038$). L'impact de la vitamine C sur les cytokines pro-inflammatoires, en particulier l'IL-6 et TNF- α avait été démontré dans d'autres études portant sur les maladies auto-immunes(152). Le taux de CD4 est amélioré à J7 dans l'étude de Zhao(113) ($p = 0,02$). Quant aux autres marqueurs, il est constaté une amélioration du taux de Bilirubine Totale à J3 dans l'étude de Zhang (122) ($p = 0,03$) et des taux de TCA améliorés à J3 et J7 dans l'étude de Zhao (113) ($p = 0,02$). L'étude de Xia 1 (115) montre également une réduction des taux de troponine I plus importante dans le groupe VC que dans le groupe contrôle ($p = 0,035$).

L'étude de Xia 2 (116) n'évalue que des critères biologiques. L'étude de Hess (114) montre une amélioration de la ferritine et de la CRP tout en montrant une durée d'hospitalisation plus longue.

Les autres études citées évaluant l'impact clinique et biologique montrent que les résultats sont concordants.

Les études de Tehrani (123), de Suna (120), de Majidi (127) et Labbani-Motlagh (126) n'ont pas montré de différence au niveau des marqueurs de l'inflammation (CRP, ferritine, NFS, ratio PNN/lymphocyte) ainsi que d'autres critères biologiques (fonction rénale, D-Dimères, gaz du sang...). Cela est concordant avec l'étude CITRIS-ALI de Fowler (153) qui ne montre pas d'effet significatif au niveau du score SOFA, du taux de CRP ou encore du taux de thrombomoduline chez les patients en sepsis ou SDRA.

- Concernant les autres IRB

L'étude de Mahmoodpoor (132) montre une réduction des taux de CRP et de PCT plus importante dans le groupe VC vs contrôle à J3 ($p < 0,001$) et J4 ($p < 0,001$).

En conclusion, les études sur l'évaluation biologique sont plutôt concordantes et semblent indiquer que la vitamine C a un impact au niveau des marqueurs d'inflammation. Cela n'a pas été démontré de

manière unanime dans la littérature, en effet, les taux des marqueurs inflammatoires peuvent être impactés ou non par une supplémentation en VC, selon le contexte clinique.(40) De même, une étude comparant les taux de PCT et CRP à J1 et J10 chez des patients présentant une pneumopathie communautaire aigue ne montrait pas de différence entre le groupe contrôle et le groupe prenant 1000mg oral de VC/jour. (154) On ne peut donc pas conclure de manière certaine quant à un impact réel de la VC au niveau des marqueurs biologiques.

C. Limitations et biais :

Ce travail correspond à une synthèse de la littérature. Il a pour vocation de faire un récapitulatif des études existantes, mais ne propose pas d'analyse statistique complémentaire, il n'est donc pas possible de conclure de manière formelle sur l'éventuelle utilisation de vitamine C au cours des infections respiratoires. De plus, les études retrouvées et analysées ici présentent une grande hétérogénéité en termes de populations étudiées ainsi que de schémas de supplémentation vitaminique. Parmi les études présentées, plusieurs sont des études dites pilotes c'est-à-dire n'ayant pas pu obtenir le nombre de sujets nécessaires suite à des difficultés de recrutement liées à la saisonnalité et la variabilité des pathologies étudiées. Les résultats de ces études sont des résultats intermédiaires dont l'interprétation est limitée.

Le biais principal de cette synthèse de la littérature est un biais de sélection des études puisque celles-ci ont été uniquement choisies par l'auteure sans deuxième avis.

Il y a également un biais de subjectivité possible de la part de l'auteure quant aux résultats de cette étude puisque celle-ci utilisait de manière récurrente la vitamine C pour la prise en charge ambulatoire des patients porteurs de COVID principalement et parfois pour d'autres infections respiratoires basses, il y avait donc l'espérance sous-jacente plus ou moins consciente que les résultats de cette recherche seraient en faveur de l'utilisation de la vitamine C.

Quant à l'application des résultats de cette synthèse à la médecine générale, celle-ci est quasi nulle au vu des études trouvées puisque la grande majorité (77%) des études porte sur des patients hospitalisés en SI dont la prise en charge n'est pas du ressort des médecins généralistes.

Une évaluation serait intéressante à envisager concernant l'utilisation de vitamine C dans la prise en charge des COVID longs aux vues des récentes études réalisées et en faveur de cette supplémentation. Cela serait pertinent pour la médecine générale très confrontée à ces patients.

VI. Conclusion

Cette analyse synthétique des études portant sur l'utilisation de la vitamine C en thérapeutique adjuvante des infections respiratoires ne permet pas de conclure à un bénéfice pour le patient. Il semblerait que l'utilisation de méga doses de VC n'entraîne que très peu d'effets indésirables et est globalement sûre. En revanche, l'utilisation de méga doses de VC montre des résultats contradictoires pouvant entraîner un allongement de la durée de séjour en SI ou de la durée d'hospitalisation. Cette analyse ne permet pas de conclure en faveur ou en défaveur de l'utilisation de méga doses dans le cadre d'IRB.

L'utilisation de doses modérées orales ne montre pas de bénéfices nets sauf dans le cadre des pneumopathies des populations pédiatriques pour lesquelles une réduction de la durée d'hospitalisation a été montrée. La croissance et un épisode infectieux étant des causes d'augmentation de consommation de vitamine C, l'utilisation de sirops de complément vitaminique comportant de la vitamine C devant une pathologie infectieuse respiratoire chez les enfants apparaît comme une thérapeutique annexe sûre et potentiellement bénéfique.

VII. Références bibliographiques

1. Syndrome De Détresse Respiratoire Aiguë - La SFAR [Internet]. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. 2018 [cité 14 avr 2023]. Disponible sur: <https://sfar.org/syndrome-de-detresse-respiratoire-aigue/>
2. Moreno R, Rhodes A, Piquilloud L, Hernandez G, Takala J, Gershengorn HB, et al. The Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score: has the time come for an update? *Crit Care*. 13 janv 2023;27:15.
3. Demoré B, Charmillon A. Traitement des infections respiratoires basses et hautes. *Pharm Clin Thérapeutique*. 2018;801-814.e1.
4. Carr AC, Rosengrave PC, Bayer S, Chambers S, Mehrtens J, Shaw GM. Hypovitaminosis C and vitamin C deficiency in critically ill patients despite recommended enteral and parenteral intakes. *Crit Care Lond Engl*. 11 déc 2017;21(1):300.
5. Tomasa-Irriguible TM, Bielsa-Berrocal L, Bordejé-Laguna L, Tural-Llàcher C, Barallat J, Manresa-Domínguez JM, et al. Low Levels of Few Micronutrients May Impact COVID-19 Disease Progression: An Observational Study on the First Wave. *Metabolites*. sept 2021;11(9):565.
6. Peter, Clémence. La demande de vitamines en médecine générale : ressenti et réponses. Enquête qualitative auprès de médecin généraliste. 2013.
7. Gounon-Pesquet A. Uvsq. Annelise Gounon-Pesquet; [cité 3 avr 2023]. Saint Louis n'est pas mort de la peste... mais du scorbut ! Disponible sur: <https://www.uvsq.fr/saint-louis-nest-pas-mort-de-la-peste-mais-du-scorbut>
8. Hemilä H. Vitamin C and Infections. *Nutrients*. 29 mars 2017;9(4):339.
9. Ververs M, Muriithi JW, Burton A, Burton JW, Lawi AO. Scurvy Outbreak Among South Sudanese Adolescents and Young Men — Kakuma Refugee Camp, Kenya, 2017–2018. *Morb Mortal Wkly Rep*. 25 janv 2019;68(3):72-5.
10. L'histoire du scorbut - La Revue de Biologie Médicale [Internet]. [cité 3 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.revuebiologiemedicale.fr/biologie-et-histoire/biologie-et-histoire-archives/608-l-histoire-du-vaccin-contre-la-meningite-a-meningocoques-a-1963-1973-une-entreprise-collaborative-5.html>
11. Schlienger JL. Le scorbut : d'hier à aujourd'hui. *Médecine Mal Métaboliques*. 1 févr 2020;14(1):69-76.
12. Malbranque R, Lafont O. La prévention du scorbut au cours des grandes expéditions maritimes du XVe au XVIIIe siècle. France; 2014. 183 p.
13. Bland JS. Linus Pauling (1901-1994). *Integr Med Encinitas Calif*. juin 2019;18(3):50-1.
14. Linus Pauling, prix Nobel et pape de la vitamine C [Internet]. [cité 3 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.lanutrition.fr/bien-dans-sa-sante/les-complements-alimentaires/les-principaux-complements-alimentaires/les-complements-correcteurs-de-l-alimentation/la-vitamine-c/linus-pauling-prix-nobel-et-pape-de-la-vitamine-c>

15. Linus Pauling. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 5 avr 2023]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Linus_Pauling&oldid=201250794
16. Drouin G, Godin Jr, Pagé B. The Genetics Of Vitamin C Loss In Vertebrates. *Curr Genomics*. août 2011;12(5):371-8.
17. Temperman M. Les bénéfices santé de la vitamine C revisités: zoom sur la nouvelle forme liposomale [Internet] [Thèse d'exercice]. [2018-2021, France]: Université de Lille; 2020 [cité 3 avr 2023]. Disponible sur: https://pepite-depot.univ-lille.fr/LIBRE/Th_Pharma/2020/2020LILUE112.pdf
18. Caritá AC, Fonseca-Santos B, Shultz JD, Michniak-Kohn B, Chorilli M, Leonardi GR. Vitamin C: One compound, several uses. Advances for delivery, efficiency and stability. *Nanomedicine Nanotechnol Biol Med*. 1 févr 2020;24:102117.
19. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 4 avr 2023]. Dosage de la vitamine C dans le sang. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2823990/fr/dosage-de-la-vitamine-c-dans-le-sang
20. L'acide ascorbique ou vitamine C [Internet]. Pharmacorama. 2016 [cité 27 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/medicaments-vitamines/acide-ascorbique-vitamine-c/>
21. van Gorkom G, Gijsbers B, Ververs EJ, El Molla A, Sarodnik C, Riess C, et al. Easy-to-Use HPLC Method to Measure Intracellular Ascorbic Acid Levels in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells and in Plasma. *Antioxid Basel Switz*. 7 janv 2022;11(1):134.
22. Dellamonica L. Dosage de la vitamine C dans le sang (laboratoire de biologie) [Internet]. Biologie e-learning. 2018 [cité 4 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.biologie-elearning.fr/vitamine-c/>
23. Granger M, Eck P. Dietary Vitamin C in Human Health. *Adv Food Nutr Res*. 2018;83:281-310.
24. Carr AC, Spencer E, Dixon L, Chambers ST. Patients with Community Acquired Pneumonia Exhibit Depleted Vitamin C Status and Elevated Oxidative Stress. *Nutrients*. 6 mai 2020;12(5):1318.
25. Anses. Actualisation des repères du PNNS : élaboration des références nutritionnelles. 2016.
26. Ciqual [Internet]. [cité 28 juin 2023]. Disponible sur: [https://ciqual.anses.fr/#/constituants/55100/vitamine-c-\(mg-100-g\)](https://ciqual.anses.fr/#/constituants/55100/vitamine-c-(mg-100-g))
27. Buratti S, Cappa C, Benedetti S, Giovanelli G. Influence of Cooking Conditions on Nutritional Properties and Sensory Characteristics Interpreted by E-Senses: Case-Study on Selected Vegetables. *Foods Basel Switz*. 9 mai 2020;9(5):607.
28. Janiszewska-Turak E, Witrowa-Rajchert D, Rybak K, Rolof J, Pobiega K, Woźniak Ł, et al. The Influence of Lactic Acid Fermentation on Selected Properties of Pickled Red, Yellow, and Green Bell Peppers. *Molecules*. 6 déc 2022;27(23):8637.
29. Tsukaguchi H, Tokui T, Mackenzie B, Berger UV, Chen XZ, Wang Y, et al. A family of mammalian Na⁺-dependent L-ascorbic acid transporters. *Nature*. 6 mai 1999;399(6731):70-5.
30. Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. The Pharmacokinetics of Vitamin C. *Nutrients*. 9 oct 2019;11(10):2412.

31. Harrison FE, Dawes SM, Meredith ME, Babaev VR, Li L, May JM. Low vitamin C and increased oxidative stress and cell death in mice that lack the sodium-dependent vitamin C transporter SVCT2. *Free Radic Biol Med.* 1 sept 2010;49(5):821-9.
32. Sotiriou S, Gispert S, Cheng J, Wang Y, Chen A, Hoogstraten-Miller S, et al. Ascorbic-acid transporter Slc23a1 is essential for vitamin C transport into the brain and for perinatal survival. *Nat Med.* mai 2002;8(5):514-7.
33. Gess B, Sevimli S, Strecker JK, Young P, Schäbitz WR. Sodium-dependent vitamin C transporter 2 (SVCT2) expression and activity in brain capillary endothelial cells after transient ischemia in mice. *PloS One.* 11 févr 2011;6(2):e17139.
34. Doseděl M, Jirkovský E, Macáková K, Krčmová LK, Javorská L, Pourová J, et al. Vitamin C—Sources, Physiological Role, Kinetics, Deficiency, Use, Toxicity, and Determination. *Nutrients.* 13 févr 2021;13(2):615.
35. Granger V, De Chaisemartin L, Chollet-Martin S. La pêche miraculeuse des filets du neutrophile. *médecine/sciences.* mai 2014;30(5):544-9.
36. Krinsky N, Sizikov S, Nissim S, Dror A, Sas A, Prinz H, et al. NETosis induction reflects COVID-19 severity and long COVID: insights from a 2-center patient cohort study in Israel. *J Thromb Haemost* [Internet]. 11 avr 2023 [cité 30 mai 2023]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10088279/>
37. Czaikoski PG, Mota JM, Nascimento DC, Sônego F, Castanheira FV e S, Melo PH, et al. Neutrophil Extracellular Traps Induce Organ Damage during Experimental and Clinical Sepsis. *PloS One.* 2016;11(2):e0148142.
38. Lutsenko EA, Cárcamo JM, Golde DW. Vitamin C Prevents DNA Mutation Induced by Oxidative Stress *. *J Biol Chem.* 10 mai 2002;277(19):16895-9.
39. Kaźmierczak-Barańska J, Boguszewska K, Adamus-Grabicka A, Karwowski BT. Two Faces of Vitamin C—Antioxidative and Pro-Oxidative Agent. *Nutrients.* 21 mai 2020;12(5):1501.
40. Gęgotek A, Skrzydlewska E. Antioxidative and Anti-Inflammatory Activity of Ascorbic Acid. *Antioxid Basel Switz.* 7 oct 2022;11(10):1993.
41. Domazou AS, Koppenol WH, Gebicki JM. Efficient repair of protein radicals by ascorbate. *Free Radic Biol Med.* 15 avr 2009;46(8):1049-57.
42. Gebicki JM, Nauser T. Initiation and Prevention of Biological Damage by Radiation-Generated Protein Radicals. *Int J Mol Sci.* 30 déc 2021;23(1):396.
43. Buettner GR. The pecking order of free radicals and antioxidants: lipid peroxidation, alpha-tocopherol, and ascorbate. *Arch Biochem Biophys.* 1 févr 1993;300(2):535-43.
44. Goldschmidt MC. Reduced bactericidal activity in neutrophils from scorbutic animals and the effect of ascorbic acid on these target bacteria in vivo and in vitro. *Am J Clin Nutr.* déc 1991;54(6 Suppl):1214S-1220S.
45. Fisher BJ, Kraskauskas D, Martin EJ, Farkas D, Wegelin JA, Brophy D, et al. Mechanisms of attenuation of abdominal sepsis induced acute lung injury by ascorbic acid. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 1 juill 2012;303(1):L20-32.

46. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and Immune Function. *Nutrients*. 3 nov 2017;9(11):1211.
47. Molina N, Morandi AC, Bolin AP, Otton R. Comparative effect of fucoxanthin and vitamin C on oxidative and functional parameters of human lymphocytes. *Int Immunopharmacol*. sept 2014;22(1):41-50.
48. Chen Y, Luo G, Yuan J, Wang Y, Yang X, Wang X, et al. Vitamin C mitigates oxidative stress and tumor necrosis factor-alpha in severe community-acquired pneumonia and LPS-induced macrophages. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:426740.
49. Dahl H, Degré M. The effect of ascorbic acid on production of human interferon and the antiviral activity in vitro. *Acta Pathol Microbiol Scand [B]*. oct 1976;84B(5):280-4.
50. Hagel AF, Layritz CM, Hagel WH, Hagel HJ, Hagel E, Dauth W, et al. Intravenous infusion of ascorbic acid decreases serum histamine concentrations in patients with allergic and non-allergic diseases. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. sept 2013;386(9):789-93.
51. Block G, Jensen CD, Dalvi TB, Norkus EP, Hudes M, Crawford PB, et al. Vitamin C treatment reduces elevated C-reactive protein. *Free Radic Biol Med*. 1 janv 2009;46(1):70-7.
52. Park SS, Ryu YS, Koh DI, Hong SW, Moon JH, Shin JS, et al. Mutation SVCT2 promotes cell proliferation, invasion and migration in colorectal cancer. *J Cancer*. 6 juill 2021;12(18):5385-93.
53. Klingelhoefter C, Kämmerer U, Koospal M, Mühling B, Schneider M, Kapp M, et al. Natural resistance to ascorbic acid induced oxidative stress is mainly mediated by catalase activity in human cancer cells and catalase-silencing sensitizes to oxidative stress. *BMC Complement Altern Med*. 2 mai 2012;12:61.
54. Lund RR, Leth-Larsen R, Caterino TD, Terp MG, Nissen J, Lænkholm AV, et al. NADH-Cytochrome b5 Reductase 3 Promotes Colonization and Metastasis Formation and Is a Prognostic Marker of Disease-Free and Overall Survival in Estrogen Receptor-Negative Breast Cancer. *Mol Cell Proteomics MCP*. nov 2015;14(11):2988-99.
55. Mohseni S, Tabatabaei-Malazy O, Ejtahed HS, Qorbani M, Azadbakht L, Khashayar P, et al. Effect of vitamins C and E on cancer survival; a systematic review. *Daru J Fac Pharm Tehran Univ Med Sci*. déc 2022;30(2):427-41.
56. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 31 janv 2013;2013(1):CD000980.
57. Bucher A, White N. Vitamin C in the Prevention and Treatment of the Common Cold. *Am J Lifestyle Med*. 2016;10(3):181-3.
58. Gómez E, Quidel S, Bravo-Soto G, Ortigoza Á. Does vitamin C prevent the common cold? *Medwave*. 6 août 2018;18(4):e7235.
59. Ran L, Zhao W, Wang H, Zhao Y, Bu H. Vitamin C as a Supplementary Therapy in Relieving Symptoms of the Common Cold: A Meta-Analysis of 10 Randomized Controlled Trials. *BioMed Res Int*. 2020;2020:8573742.
60. Groenendijk L, Huttner B, Stirnemann J. Pneumonie nosocomiale : vers la fin du « tout Tazobac » et l'affinement du traitement antibiotique ? *Rev Med Suisse*. 16 oct 2019;667:1876-9.

61. Société de Pneumologie de Langue Française. 2023 [cité 6 juin 2023]. La pneumonie dans les pays émergents : épidémiologie, stratégies diagnostiques et thérapeutiques. Disponible sur: <https://splf.fr/la-pneumonie-dans-les-pays-emergents-epidemiologie-strategies-diagnostiques-et-therapeutiques/>
62. Masson E. EM-Consulte. [cité 6 juin 2023]. Épidémiologie et antibiothérapie des pneumopathies nosocomiales. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/93574/epidemiologie-et-antibiotherapie-des-pneumopathies>
63. Friggeri Arnaud. Les pneumonies communautaires. Congrès SFAR 2014 [Internet]. Disponible sur: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwjc-LXm567_AhXsU6QEHOyAfUQFnoECBYQAQ&url=https%3A%2F%2Fsfar.org%2Fwp-content%2Fuploads%2F2014%2F04%2F28_Friggeri.pdf&usg=AOvVaw2m-j8Ek4aq3P3PP--ik1Pt
64. M.Gainnier, J.M.Forel, L.Papazian. Pneumopathies aigües infectieuses chez l'immunodéprimé en dehors du SIDA. 311-22 p. (2001, Elsevier medical, Réanimation).
65. Musher DM, Abers MS, Bartlett JG. Evolving Understanding of the Causes of Pneumonia in Adults, With Special Attention to the Role of Pneumococcus. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 30 oct 2017;65(10):1736-44.
66. Crisinel PA. Impact de la vaccination sur l'épidémiologie des pneumonies de l'enfant. Rev Med Suisse. 17 févr 2016;506:354-7.
67. SPF. Infections invasives à pneumocoques : impact de la vaccination par le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent (VPC13). Bilan 2019. [Internet]. [cité 30 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infections-a-pneumocoque/documents/bulletin-national/bilan-annuel-2019-impact-de-la-vaccination-par-le-vaccin-pneumococcique-conjugué-13-valent-vpc13>
68. Reynolds JH, McDonald G, Alton H, Gordon SB. Pneumonia in the immunocompetent patient. Br J Radiol. déc 2010;83(996):998-1009.
69. Ait Ouarab H, Rangheard AS, Bellin MF. Les pneumopathies communautaires. Feuill Radiol. déc 2009;49(6):379-91.
70. COVID-19 – Chronologie de l'action de l'OMS [Internet]. [cité 18 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19>
71. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [Internet]. [cité 7 mai 2023]. COVID-19 Map. Disponible sur: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
72. Corman VM, Muth D, Niemeyer D, Drosten C. Hosts and Sources of Endemic Human Coronaviruses. Adv Virus Res. 2018;100:163-88.
73. Gusev E, Sarapultsev A, Solomatina L, Chereshev V. SARS-CoV-2-Specific Immune Response and the Pathogenesis of COVID-19. Int J Mol Sci. 2 févr 2022;23(3):1716.
74. Panja A, Roy J, Mazumder A, Choudhury SM. Divergent mutations of Delta and Omicron variants: key players behind differential viral attributes across the COVID-19 waves. Virusdisease. 10 mai 2023;1-14.

75. insee statistiques. En quatre vagues, l'épidémie de Covid-19 a causé 116 000 décès et lourdement affecté le système de soins. 2021; Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/5432509?sommaire=5435421#onglet-2>
76. Mannucci PM, Galbusera AA, D'Avanzo B, Tettamanti M, Remuzzi G, Fortino I, et al. Two years of SARS-CoV-2 pandemic and COVID-19 in Lombardy, Italy. *Intern Emerg Med*. 14 juin 2023;
77. Mehta OP, Bhandari P, Raut A, Kacimi SEO, Huy NT. Coronavirus Disease (COVID-19): Comprehensive Review of Clinical Presentation. *Front Public Health* [Internet]. 2021 [cité 2 mai 2023];8. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2020.582932>
78. Kokkinakis I, Selby K, Favrat B, Genton B, Cornuz J. Performance du frottis nasopharyngé-PCR pour le diagnostic du Covid-19 - Recommandations pratiques sur la base des premières données scientifiques. *Rev Med Suisse*. 8 avr 2020;689:699-701.
79. Lodé B, Jalaber C, Orcel T, Morcet-Delattre T, Crespin N, Voisin S, et al. Imagerie de la pneumonie COVID-19. *J Imag Diagn Interv*. sept 2020;3(4):249-58.
80. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 3 mai 2023]. PAXLOVID (PF-07321332 / ritonavir) - Covid-19. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3334227/fr/paxlovid-pf-07321332/-ritonavir-covid-19
81. ANSM [Internet]. [cité 3 mai 2023]. Actualité - Covid-19 : bilan de l'utilisation du Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) en accès précoce. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/covid-19-bilan-de-lutilisation-du-paxlovid-nirmatrelvir-ritonavir-en-acces-precoce>
82. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 3 mai 2023]. VEKLURY (remdésivir) - COVID-19. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3403611/fr/veklury-remdesivir-covid-19
83. COVID-19 Treatment Guidelines [Internet]. [cité 3 mai 2023]. Nonhospitalized Adults: Therapeutic Management. Disponible sur: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management-of-adults/nonhospitalized-adults--therapeutic-management/>
84. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 3 mai 2023]. LAGEVRIO (molnupiravir) - COVID-19. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3304143/fr/lagevrio-molnupiravir-covid-19
85. COVID-19 Treatment Guidelines [Internet]. [cité 2 mai 2023]. Information on COVID-19 Treatment, Prevention and Research. Disponible sur: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
86. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 3 mai 2023]. ROACTEMRA (tocilizumab) (Covid-19). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3318928/fr/roactemra-tocilizumab-covid-19
87. COVID-19 Treatment Guidelines [Internet]. [cité 3 mai 2023]. Hospitalized Adults: Therapeutic Management. Disponible sur: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management-of-adults/hospitalized-adults--therapeutic-management/>
88. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol*. mars 2023;21(3):133-46.

89. Gao P, Liu J, Liu M. Effect of COVID-19 Vaccines on Reducing the Risk of Long COVID in the Real World: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. janv 2022;19(19):12422.
90. Montani D, Savale L, Noel N, Meyrignac O, Colle R, Gasnier M, et al. Syndrome post-COVID-19. *Bull Acad Natl Med [Internet]*. 25 avr 2023 [cité 6 juin 2023]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10126882/>
91. Raveendran AV, Jayadevan R, Sashidharan S. Long COVID: An overview. *Diabetes Metab Syndr*. 2021;15(3):869-75.
92. Henderson AG. Bronchite aiguë et chronique. *Médecine Interne Netter*. 2011;144-6.
93. 7ème édition du Référentiel du Collège des Enseignants de Pneumologie (CEP) pour la préparation des ECN – CEP [Internet]. [cité 11 mai 2023]. Disponible sur: <http://cep.splf.fr/edition-2021-du-referentiel-du-college-des-enseignants-de-pneumologie-cep-pour-la-preparation-des-ecn-7eme-edition/>
94. Jouneau S. Facteurs déclenchant des exacerbations de BPCO. *Rev Mal Respir*. avr 2017;34(4):343-8.
95. Benhamou D. Démarche diagnostique et thérapeutique devant une suspicion d'infection bronchique et pulmonaire aiguë chez l'immunocompétent. *EMC - Médecine*. août 2004;1(4):281.
96. Marc Leone et al. Pneumonies associées aux soins de ventilation. 2017; Disponible sur: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwiO_ojS3qv_AhW3YKQEHV1JBrUQFnoECAwQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.srlf.org%2Fwp-content%2Fuploads%2F2017%2F09%2F2017_09_RFE-commune_PNEUMONIES-ASSOCIEES-AUX-SOINS-DE-REANIMATION.pdf&usg=AOvVaw1zwBSfQfUI5U_YGz-3SxLC
97. Hemilä H, Louhiala P. Vitamin C for preventing and treating pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev*. 8 août 2013;(8):CD005532.
98. Tanaka H, Matsuda T, Miyagantani Y, Yukioka T, Matsuda H, Shimazaki S. Reduction of resuscitation fluid volumes in severely burned patients using ascorbic acid administration: a randomized, prospective study. *Arch Surg Chic Ill 1960*. mars 2000;135(3):326-31.
99. Pitt HA, Costrini AM. Vitamin C Prophylaxis in Marine Recruits. *JAMA J Am Med Assoc*. 1979;241(9):908-11.
100. Glazebrook AJ, Thomson S. The administration of vitamin C in a large institution and its effect on general health and resistance to infection. *J Hyg (Lond)*. janv 1942;42(1):1-19.
101. Hunt C, Chakravorty NK, Annan G, Habibzadeh N, Schorah CJ. The clinical effects of vitamin C supplementation in elderly hospitalised patients with acute respiratory infections. *Int J Vitam Nutr Res Int Z Für Vitam- Ernährungsforschung J Int Vitaminol Nutr*. 1994;64(3):212-9.
102. Kimbarowski JA, Mokrow NJ. [Colored precipitation reaction of the urine according to Kimbarowski (FARK) as an index of the effect of ascorbic acid during treatment of viral influenza]. *Dtsch Gesundheitswesen*. 21 déc 1967;22(51):2413-8.
103. Mochalkin NI. [Ascorbic acid in the complex therapy of acute pneumonia]. *Voen Med Zh*. sept 1970;9:17-21.

104. Padhani ZA, Moazzam Z, Ashraf A, Bilal H, Salam RA, Das JK, et al. Vitamin C supplementation for prevention and treatment of pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2021 [cité 17 avr 2023];(11). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013134.pub3/full?highlightAbstract=c%7Cpneumonia%7Cpneumoni%7Cvitamin>
105. Coulehan JL, Reisinger KS, Rogers KD, Bradley DW. Vitamin C Prophylaxis in a Boarding School. *N Engl J Med*. 1974;290(1):6-10.
106. Wahed MA, Islam MA, Khondakar P, Haque MA. Effect of micronutrients on morbidity and duration of hospital stay in childhood pneumonia. *Mymensingh Med J MMJ*. juill 2008;17(2 Suppl):S77-83.
107. Khan IM. Efficacy of Vitamin C in Reducing Duration of Severe Pneumonia in Children | *Journal of Rawalpindi Medical College*. 30 juin 2014 [cité 28 juin 2023]; Disponible sur: <https://www.journalrmc.com/index.php/JRMC/article/view/381>
108. Yaqub A, Riaz N, Ghani Z, Gul S. ROLE OF VITAMIN C IN CHILDREN HAVING PNEUMONIA. *Isra Med J*. 1 janv 1970;7(4):209-209.
109. Berger VW, Alperson SY. A General Framework for the Evaluation of Clinical Trial Quality. *Rev Recent Clin Trials*. mai 2009;4(2):79-88.
110. Gierisch JM, Beadles C, Shapiro A, McDuffie JR, Cunningham N, Bradford D, et al. NEWCASTLE-OTTAWA SCALE CODING MANUAL FOR COHORT STUDIES [Internet]. *Health Disparities in Quality Indicators of Healthcare Among Adults with Mental Illness* [Internet]. Department of Veterans Affairs (US); 2014 [cité 13 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK299087/>
111. Klenner FR. Virus pneumonia and its treatment with vitamin C. *South Med Surg*. févr 1948;110(2):36-8.
112. Zhao B, Ling Y, Li J, Peng Y, Huang J, Wang Y, et al. Beneficial aspects of high dose intravenous vitamin C on patients with COVID-19 pneumonia in severe condition: a retrospective case series study. *Ann Palliat Med*. 2021;10(2):1599-609.
113. Zhao B, Liu M, Liu P, Peng Y, Huang J, Li M, et al. High Dose Intravenous Vitamin C for Preventing The Disease Aggravation of Moderate COVID-19 Pneumonia. A Retrospective Propensity Matched Before-After Study. *Front Pharmacol* [Internet]. 2021 [cité 20 mars 2023];12. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2021.638556>
114. Hess AL, Halalau A, Dokter JJ, Paydawy TS, Karabon P, Bastani A, et al. High-dose intravenous vitamin C decreases rates of mechanical ventilation and cardiac arrest in severe COVID-19. *Intern Emerg Med*. 2022;17(6):1759-68.
115. Xia G, Qin B, Ma C, Zhu Y, Zheng Q. High-dose vitamin C ameliorates cardiac injury in COVID-19 pandemic: a retrospective cohort study. *Aging*. 9 sept 2021;13(17):20906-14.
116. Xia G, Fan D, He Y, Zhu Y, Zheng Q. High-dose intravenous vitamin C attenuates hyperinflammation in severe coronavirus disease 2019. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. 2021;91-92:111405.

117. Yuksel RC, Yildirim F, Kirakli C, Temel S, Guzeldag S, Gullu Z, et al. Outcomes of High-Dose Vitamin C Therapy on Patients Diagnosed with COVID-19 Associated ARDS in Intensive Care Units: Multi-Center Retrospective Study. *J Crit Intensive Care*. 2023;14(1):5-10.
118. Al Sulaiman K, Aljuhani O, Saleh KB, Badreldin HA, Al Harthi A, Alenazi M, et al. Ascorbic acid as an adjunctive therapy in critically ill patients with COVID-19: a propensity score matched study. *Sci Rep*. 3 sept 2021;11:17648.
119. Gao D, Xu M, Wang G, Lv J, Ma X, Guo Y, et al. The efficiency and safety of high-dose vitamin C in patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Aging*. 26 févr 2021;13(5):7020-34.
120. Suna K, Melahat UŞ, Murat Y, Figen ÖE, Ayperi Ö. Effect of high-dose intravenous vitamin C on prognosis in patients with SARS-CoV-2 pneumonia. *Med Clin (Barc)*. 2022;158(8):356-60.
121. Jamali Moghadam Siahkali S, Zarezade B, Koolaji S, SeyedAlinaghi SA, Zندهdel A, Tabarestani M, et al. Safety and effectiveness of high-dose vitamin C in patients with COVID-19: a randomized open-label clinical trial. *Eur J Med Res [Internet]*. 2021;26(1). Disponible sur: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85101052455&doi=10.1186%2fs40001-021-00490-1&partnerID=40&md5=eb194a41722c4ecf5d08f3e92d673c7e>
122. Zhang J, Rao X, Li Y, Zhu Y, Liu F, Guo G, et al. Pilot trial of high-dose vitamin C in critically ill COVID-19 patients. *Ann Intensive Care*. 9 janv 2021;11(1):5.
123. Tehrani S, Yadegarynia D, Abrishami A, Moradi H, Gharaei B, Rauofi M, et al. An investigation into the Effects of Intravenous Vitamin C on Pulmonary CT Findings and Clinical Outcomes of Patients with COVID 19 Pneumonia A Randomized Clinical Trial. *Urol J*. 6 déc 2022;19(6):460-5.
124. Fogleman C, Cohen D, Mercier A, Farrell D, Rutz J, Bresz K, et al. A Pilot of a Randomized Control Trial of Melatonin and Vitamin C for Mild-to-Moderate COVID-19. *J Am Board Fam Med*. 1 juill 2022;35(4):695-707.
125. Thomas S, Patel D, Bittel B, Wolski K, Wang Q, Kumar A, et al. Effect of High-Dose Zinc and Ascorbic Acid Supplementation vs Usual Care on Symptom Length and Reduction Among Ambulatory Patients With SARS-CoV-2 Infection: The COVID A to Z Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 12 févr 2021;4(2):e210369.
126. Labbani-Motlagh Zohre et al. *Journal of Research in Pharmacy Practice - High-dose intravenous Vitamin C in early stages of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: A double-blind, randomized, controlled clinical trial* : Download PDF [Internet]. [cité 20 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.jrpp.net/downloadpdf.asp?issn=2319-9644;year=2022;volume=11;issue=2;spage=64;epage=72;aulast=Labbani-Motlagh;type=2>
127. Majidi N, Rabbani F, Gholami S, Gholamalazadeh M, BourBour F, Rastgoo S, et al. The Effect of Vitamin C on Pathological Parameters and Survival Duration of Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients: A Randomized Clinical Trial. *Front Immunol*. 15 déc 2021;12:717816.
128. Kumari P, Dembra S, Dembra P, Bhawna F, Gul A, Ali B, et al. The Role of Vitamin C as Adjuvant Therapy in COVID-19. *Cureus*. 12(11):e11779.

129. Coppock D, Violet PC, Vasquez G, Belden K, Foster M, Mullin B, et al. Pharmacologic Ascorbic Acid as Early Therapy for Hospitalized Patients with COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Life Basel Switz.* 19 mars 2022;12(3):453.
130. Hotiyana NA, Khalid A, Naveed S, Rashid N, Sajjid M, Amir A. Efficacy of Vitamin C in Reducing Duration of Hospital Stay in Children Having Pneumonia. *Pak J Med Health Sci.* 2020;14(2):1586-8.
131. Lee SI, Lim CM, Koh Y, Huh JW, Lee JS, Hong SB. The effectiveness of vitamin C for patients with severe viral pneumonia in respiratory failure. *J Thorac Dis.* 2021;13(2):632-41.
132. Mahmoodpoor A, Shadvar K, Sanaie S, Hadipoor MR, Pourmoghaddam MA, Saghaleini SH. Effect of Vitamin C on mortality of critically ill patients with severe pneumonia in intensive care unit: a preliminary study. *BMC Infect Dis.* 29 juin 2021;21(1):616.
133. Evans AT, Husain S, Durairaj L, Sadowski LS, Charles-Damte M, Wang Y. Azithromycin for acute bronchitis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 11 mai 2002;359(9318):1648-54.
134. Ined - Institut national d'études démographiques [Internet]. [cité 5 juin 2023]. La Covid-19 plus meurtrière pour les hommes que pour les femmes. Disponible sur: <https://www.ined.fr/fr/publications/editions/population-et-societes/la-covid-19-plus-meurtriere-pour-les-hommes-que-pour-les-femmes/>
135. Rawat D, Roy A, Maitra S, Gulati A, Khanna P, Baidya DK. Vitamin C and COVID-19 treatment: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Syndr.* 2021;15(6):102324.
136. Hakamifard A, Soltani R, Maghsoudi A, Rismanbaf A, Aalinezhad M, Tarrahi MJ, et al. The effect of vitamin E and vitamin C in patients with COVID-19 pneumonia; a randomized controlled clinical trial. *Immunopathol Persa.* 14 avr 2021;8(1):e8-e8.
137. Darban M, Malek F, Memarian M, Gohari A, Kiani A, Emadi A, et al. Efficacy of High Dose Vitamin C, Melatonin and Zinc in Iranian Patients with Acute Respiratory Syndrome due to Coronavirus Infection: A Pilot Randomized Trial. *J Cell Mol Anesth.* 2021;6(2):164-7.
138. Lamontagne F, Masse MH, Menard J, Sprague S, Pinto R, Heyland DK, et al. Intravenous Vitamin C in Adults with Sepsis in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med.* 23 juin 2022;386(25):2387-98.
139. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C Can Shorten the Length of Stay in the ICU: A Meta-Analysis. *Nutrients.* 27 mars 2019;11(4):708.
140. Housset B. Cadre nosologique des infections respiratoires basses. *Med Mal Infect.* 2006;36(11):538-45.
141. Waechter C. Manifestations cliniques et paracliniques de la COVID-19, diagnostic virologique. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie.* 1 oct 2021;21(125):297-303.
142. Liu W, Yang C, Liao YG, Wan F, Lin L, Huang X, et al. Risk factors for COVID-19 progression and mortality in hospitalized patients without pre-existing comorbidities. *J Infect Public Health.* janv 2022;15(1):13-20.

143. Becerra-Muñoz VM, Núñez-Gil IJ, Eid CM, García Aguado M, Romero R, Huang J, et al. Clinical profile and predictors of in-hospital mortality among older patients hospitalised for COVID-19. *Age Ageing*. 26 févr 2021;50(2):326-34.
144. walworth. Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey (WURSS) - Barrett, MD, PhD [Internet]. UW Family Medicine & Community Health. [cité 25 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.fammed.wisc.edu/wurss/>
145. Hemilä H, Carr A, Chalker E. Vitamin C May Increase the Recovery Rate of Outpatient Cases of SARS-CoV-2 Infection by 70%: Reanalysis of the COVID A to Z Randomized Clinical Trial. *Front Immunol*. 10 mai 2021;12:674681.
146. Hemilä H. Vitamin C and the common cold. *Br J Nutr*. janv 1992;67(1):3-16.
147. McEvoy CT, Schilling D, Clay N, Jackson K, Go MD, Spitale P, et al. Vitamin C supplementation for pregnant smoking women and pulmonary function in their newborn infants: a randomized clinical trial. *JAMA*. mai 2014;311(20):2074-82.
148. Izzo R, Trimarco V, Mone P, Aloè T, Capra Marzani M, Diana A, et al. Combining L-Arginine with vitamin C improves long-COVID symptoms: The LINCOLN Survey. *Pharmacol Res*. sept 2022;183:106360.
149. Tosato M, Calvani R, Picca A, Ciciarello F, Galluzzo V, Coelho-Júnior HJ, et al. Effects of L-Arginine Plus Vitamin C Supplementation on Physical Performance, Endothelial Function, and Persistent Fatigue in Adults with Long COVID: A Single-Blind Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 23 nov 2022;14(23):4984.
150. Fontana F, Cazzato S, Giovannella S, Ballestri M, Leonelli M, Mori G, et al. Oxalate Nephropathy Caused by Excessive Vitamin C Administration in 2 Patients With COVID-19. *Kidney Int Rep*. 2020;5(10):1815-22.
151. Truong MK, Mitropoulou G, Lenoir A, Beigelman-Aubry C, Piquilloud L, Prella M, et al. Séquelles respiratoires liées au Covid-19 : dépistage et prise en charge. *Rev Med Suisse*. 17 nov 2021;759:1992-9.
152. Sorice A, Guerriero E, Capone F, Colonna G, Castello G, Costantini S. Ascorbic acid: its role in immune system and chronic inflammation diseases. *Mini Rev Med Chem*. mai 2014;14(5):444-52.
153. Fowler AA, Truwit JD, Hite RD, Morris PE, DeWilde C, Priday A, et al. Effect of Vitamin C Infusion on Organ Failure and Biomarkers of Inflammation and Vascular Injury in Patients With Sepsis and Severe Acute Respiratory Failure. *JAMA*. 1 oct 2019;322(13):1261-70.
154. Nikzad M, Banafshe HR, Momen-Heravi M, Haddad Kashani H, Shiehmorteza M. The effect of vitamin C on procalcitonin biomarker in community-acquired pneumonia. *Clin Mol Allergy* [Internet]. 2021;19(1). Disponible sur: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85101987100&doi=10.1186%2fs12948-021-00140-1&partnerID=40&md5=9b681812cb1bb166db19c1d29df7e549>
155. Juillerat A, Vivekanantham H, Burger R, Hausser J, Fumeaux T. Trajectoire de prise en charge des patients avec infections sévères : intérêt de l'implémentation d'une filière sepsis. *Rev Med Suisse*. 6 sept 2017;573:1522-7.

156. <https://www.maeker.fr>. Quantifier les comorbidités avec l'indice de Charlson. [Internet]. 2006 [cité 29 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.maeker.fr/egs/fragilite/charlson>
157. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.

VIII. Annexes

annexe 1 : Echelle de Jadad.....	74
annexe 2 : Echelle de Newcastle-Ottawa pour les études de cohorte.	75
annexe 3 : Echelle WURSS (Wisconsin Upper Respiratory Survey).....	77
annexe 4 : score SOFA : sequential organ failure assessment score	78
annexe 5 : index de comorbidités de Charlson	79

ANNEXE 1 : ECHELLE DE JADAD.

ITEM	Score
L'étude a-t-elle été décrite comme randomisée ? (inclusion des termes randomisé, randomisation)	0/1
La méthode de randomisation est-elle décrite et appropriée ? (générée par logiciel, table de randomisation, etc)	0/1
L'étude est-elle décrite comme étant réalisée en double aveugle ?	0/1
La méthode de double aveugle est-elle décrite et appropriée ? (utilisation de placebo identique, placebo actif, etc)	0/1
Y-a-t 'il une description des patients ayant abandonné ou s'étant retiré de l'étude ?	0/1
Déduire un point si la méthode de randomisation est décrite mais inappropriée (méthode alternative, par la date de naissance, le numéro d'identification de l'hôpital, etc)	-1
Déduire un point si l'étude est décrite comme étant en double aveugle mais avec une méthode inappropriée (par exemple, la comparaison de comprimé avec des injections)	-1

L'échelle de Jadad permet d'évaluer les essais cliniques randomisés et lui attribuent un score de 0 à 5/5 (meilleure qualité).

Concernant la randomisation : une méthode de randomisation sera considérée comme satisfaisante si elle permet à chaque participant d'avoir les mêmes chances de recevoir chaque intervention et si les enquêteurs ne peuvent pas prédire dans quel bras d'intervention sera attribué le patient.

Concernant le double aveugle : une étude sera considérée comme double aveugle si la mention « double blind » ou double aveugle est mentionnée. La méthode de double aveugle sera jugée satisfaisante si, ni les investigateurs, ni les participants à l'étude ne peuvent identifier le bras d'intervention assigné pour chaque participant.

Concernant les abandons et retraits d'étude : les participants qui ont été inclus dans l'étude mais qui n'ont pas été au bout de l'étude doivent être décrits. Le nombre d'abandon et les raisons des abandons doivent être établis. S'il n'y a pas d'abandons, cela doit être mentionné.

Le score maximal est de 5 et correspond à une étude de bonne qualité méthodologique.

A/ Sélection de la population :

- 1) Représentativité de la cohorte exposée :
 1. Réellement représentative de la moyenne (décrire)....de la population/collectivité. ♦
 2. En quelque sorte représentative de la moyenne de la population/collectivité. ♦
 3. Groupe de participants choisi, par exemple infirmières, volontaires
 4. Pas de description
- 2) Sélection de la population cohorte non exposée :
 1. Tirée de la même population que la cohorte exposée. ♦
 2. Tirée d'une source différente
 3. Pas de description
- 3) Méthodes de recueil des données
 1. Recueil sûr (par exemple dossier chirurgical). ♦
 2. Interrogatoire structuré. ♦
 3. Auto-évaluation
 4. Non décrit.
- 4) Démonstration que le résultat n'était pas présent au début de l'étude
 1. Oui ♦
 2. Non

B/ Comparabilité :

Comparabilité des cohortes sur la base de la méthodologie ou de l'analyse

1. Contrôle de l'étude pour (Sélectionner le critère le plus important). ♦
2. Contrôle de l'étude pour un facteur additionnel (contrôle spécifique pour un critère secondaire important). ♦

C/ Résultats :

- 1) Recueil/évaluation des résultats :
 1. Recueil/évaluation indépendante en aveugle. ♦
 2. Lien entre les recueils. ♦

3. Auto recueil
 4. Non décrit
- 2) Le suivi était-il suffisamment long pour permettre aux résultats de survenir :
1. Oui ♦
 2. Non
- 3) Le suivi des cohortes est-il adéquat :
1. Suivi complet pour tous les sujets. ♦
 2. Les sujets perdus de vue sont peu probables d'introduire des biais dans l'étude : faible pourcentage de perdus de vue et description adéquate des arrêts prématurés de suivi. ♦
 3. Fort pourcentage de perdus de vue et pas de description des arrêts prématurés de suivi.
 4. Non déclaré.

Le score global repose sur la somme des ♦ (une seule possibilité de réponse par questions sauf pour la partie Comparabilité qui peut générer deux ♦) soit un score total sur 9. Une étude de qualité aura un score entre 7 et 9. Une étude générant un score entre 4 et 6 signifiera un haut risque de biais et une étude entre 0 et 3 signifiera un très haut risque de biais.

ANNEXE 3 : ECHELLE WURSS (WISCONSIN UPPER RESPIRATORY SURVEY)

Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey – 21 --- Daily Symptom Report

<i>Day:</i>	<i>Date:</i>	<i>Time:</i>	<i>ID:</i>
-------------	--------------	--------------	------------

Please fill in one circle for each of the following items:

	Not sick 0	Very mildly 1	2	Mildly 3	4	Moderately 5	6	Severely 7
How sick do you feel today?	<input type="radio"/>							

Please rate the **average severity of your cold symptoms over the last 24 hours** for each symptom:

	Do not have this symptom 0	Very mild 1	2	Mild 3	4	Moderate 5	6	Severe 7
Runny nose	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Plugged nose	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sneezing	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sore throat	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Scratchy throat	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cough	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hoarseness	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Head congestion	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Chest congestion	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Feeling tired	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Over the last 24 hours, how much has your cold interfered with your ability to:

	Not at all 0	Very mildly 1	2	Mildly 3	4	Moderately 5	6	Severely 7
Think clearly	<input type="radio"/>							
Sleep well	<input type="radio"/>							
Breathe easily	<input type="radio"/>							
Walk, climb stairs, exercise	<input type="radio"/>							
Accomplish daily activities	<input type="radio"/>							
Work outside the home	<input type="radio"/>							
Work inside the home	<input type="radio"/>							
Interact with others	<input type="radio"/>							
Live your personal life	<input type="radio"/>							

Compared to yesterday, I feel that my cold is...

Very much better	Somewhat better	A little better	The same	A little worse	Somewhat worse	Very much worse
<input type="radio"/>						

ANNEXE 4 : SCORE SOFA : SEQUENTIAL ORGAN FAILURE ASSESSMENT SCORE (155)

Système	Score				
	0	1	2	3	4
Respiration					
PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg (kPa)	≥ 400 (53,3)	<400 (53,3)	< 300 (40)	<200 (26,7) avec soutien ventilatoire	<100 (13,3) avec soutien ventilatoire
Coagulation					
Plaquettes, x10 ³ /µl	≥ 150	< 150	<100	< 50	< 20
Foie					
Bilirubine, µmol/l (mg/dl)	<1,2 (20)	1,2-1,9 (20-32)	2,0-5,9 (33-101)	6,0-11,9 (102-204)	>12,0 (204)
Cardiovasculaire					
	PAM ≥ 70 mmHg	PAM < 70 mmHg	Dopamine < 5 ou dobutamine (toute dose)*	Dopamine 5,1-15 ou adrénaline ≤ 0,1 ou noradrénaline ≤ 0,1*	Dopamine <15 ou adrénaline >0,1 ou noradrénaline >0,1*
Système nerveux central					
Glasgow Coma Scale	15	13-14	10-12	6-9	<6
Rénal					
Créatinine, µmol/l (mg/dl)	<1,2 (110)	1,2-1,9 (110-170)	2,0-3,4 (171-299)	3,5-4,9 (300-400)	>5 (440)
Diurèse, ml/j				<500	<200

Le score SOFA permet d'évaluer la dysfonction d'organe, une augmentation d'au-moins deux points a été choisi comme valeur seuil car elle est associée à une mortalité hospitalière prédite supérieure à 10 %.

ANNEXE 5 : INDEX DE COMORBIDITES DE CHARLSON

(156,157)

L'index de comorbidités de Charlson est un score pondéré permettant d'analyser la mortalité à 1 an et à 10 ans, il porte sur 19 comorbidités. Il varie de 0 à 30

Grille du score de Charlson

COMORBIDITES	PRESENTE	POINTS
INFARCTUS DU MYOCARDE		1
INSUFFISANCE CARDIAQUE		1
ARTERIOPATHIE PERIPHERIQUE (carotidienne ou membres inférieurs)		1
PATHOLOGIE CEREBRALE (HORS HEMIPLEGIE)		1
DEMENCE		1
BRONCHOPATHIE CHRONIQUE		1
MALADIE DE SYSTEME		1
PATHOLOGIE ULCEREUSE GASTRODUODENALE		1
INSUFFISANCE HEPATIQUE LEGERE		1
DIABETE SANS COMPLICATION		1
DIABETE AVEC ATTEINTE TERMINALE D'UN ORGANE		2
HEMIPLEGIE		2
INSUFFISANCE RENALE MODEREE A SEVERE		2
AUTRE TUMEUR SOLIDE NON METASTATIQUE		2
LEUCEMIE		2
LYMPHOME OU MYELOME		2
INSUFFISANCE HEPATIQUE MODEREE A SEVERE		3
INFECTION PAR VIH		6
	TOTAL	

Interprétation :

Score	Mortalité à 1 an	Score	Mortalité à 10 ans
0	12%	0	8%
1-2	26%	1	25%
3-4	52%	2	48%
≥ 5	85%	≥ 3	59%

IX. 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.

Actualités concernant la prescription de la vitamine C dans les infections respiratoires basses, une synthèse de la littérature.

Les infections respiratoires basses sont un enjeu majeur de santé publique et une des principales causes de mortalité au sein des populations fragiles. L'émergence de virus entraînant des formes graves d'infections pulmonaires nous obligent à trouver de nouvelles alternatives thérapeutiques. La carence en vitamine C est connue pour occasionner des complications d'ordre infectieuse surtout au niveau pulmonaire et les taux plasmatiques de vitamine C sont fréquemment très faibles lors d'épisode infectieux. Cette étude s'intéresse à recenser les essais cliniques évaluant l'utilisation de vitamine C lors d'infections respiratoires basses que ce soit les pneumopathies virales avec le COVID ou bactériennes et les bronchites. 21 articles ont été analysés, l'utilisation de la vitamine C est sûre et n'occasionne pas d'effets indésirables. Les fortes doses de vitamine C n'impactent que peu la mortalité, peuvent entraîner des durées d'hospitalisations plus longues et ont peu d'effet sur l'amélioration de la symptomatologie. Les marqueurs d'inflammation semblent améliorés par la vitamine C. L'utilisation de doses faibles ou modérées ne montrent aucun impact chez l'adulte, elles montrent une légère amélioration de la durée d'hospitalisation en pédiatrie. En conclusion, l'utilisation de la vitamine C, y compris à fortes doses IV, est sûre mais peu efficace.

Mots-clés : vitamine C, infections respiratoires basses, COVID, synthèse de littérature, pneumopathie, bronchite, acide ascorbique

News concerning the prescription of vitamin C in lower respiratory tract infections, a synthesis of the literature.

Lower respiratory tract infections are a major public health issue and one of the main causes of mortality in fragile populations. Emergence of viruses causing severe forms of pulmonary infection leads us to find new therapeutic alternatives. Vitamin C deficiency is known to cause infectious complications, especially in the lungs, and plasma vitamin C levels are frequently very low during infectious episodes. The aim of this study was to identify clinical trials evaluating the use of vitamin C during lower respiratory tract infections, whether viral pneumoniae with COVID or bacterial pneumoniae and bronchitis. 21 articles were analyzed, and the use of vitamin C was found to be safe and without adverse effects. High doses of vitamin C have little impact on mortality, may result in longer hospital stays and have little effect on improving symptomatology. Inflammation markers seems improved by vitamin C. The use of low or moderate doses show no impact in adults, and a slight improvement in hospitalization times in paediatrics. In conclusion, the use of vitamin C, including high IV doses, is safe but not very effective.

Keywords : Vitamin C, lower respiratory infection, COVID, synthesis of the literature, pneumonia, ascorbic acid, bronchitis

