

LES ANTIOXYDANTS AU COURS DU CHOC SEPTIQUE

Pr Ag AYED Samia

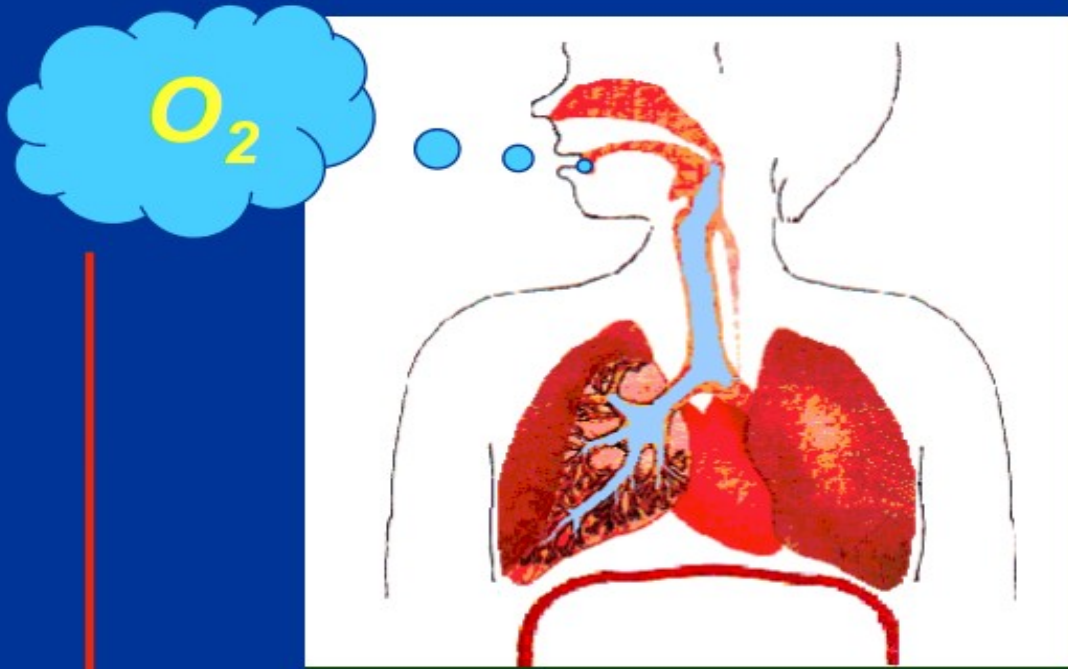
Service de Réanimation Médicale ARIANA

Congrès de l'ATR, le 19 Novembre 2022

INTRODUCTION - DEFINITIONS

- Années 50 (Gerschman et Hartman): la toxicité de l'oxygène et la «free radical theory» pour expliquer le processus de vieillissement.
- 1969: les Américains McCord et Fridovich:
 - système enzymatique antioxydant, la superoxyde dismutase (SOD), capable d'éliminer l'anion superoxyde
 - Première démonstration de la production des Espèces Oxygénées Activées (EOA)

STRESS OXYDANT: LE PARADOXE DE L'OXYGENE



*Oxygène :
une nécessité*

*Oxygène :
Une toxicité*



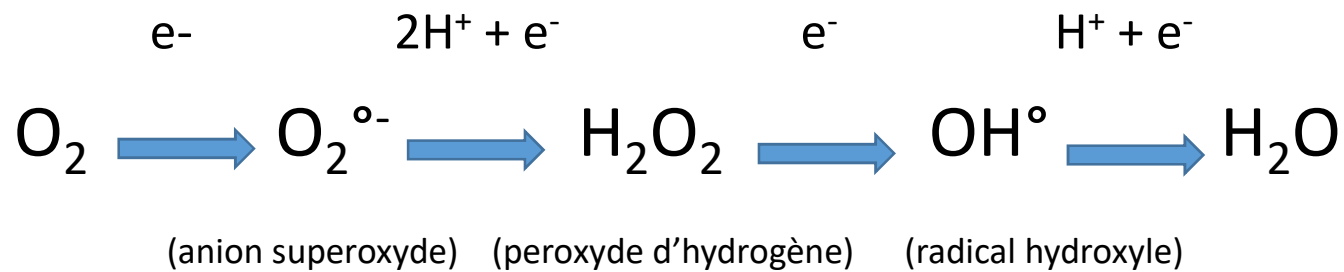
- Oxygène $\longrightarrow$ H₂O (chaîne respiratoire mitochondriale)
- O₂: accepteur final des électrons libérés (formation ATP)
- Réduction quasi-instantanée de l'O₂ au cours de la respiration



Pas d'états réduits intermédiaires

• Imperfections de la chaîne respiratoire mitochondriale

- Les électrons sont apportés un à un
- 2 à 5% de l'O₂ est convertie en espèces oxygénées activées (EOA) (radicaux libres)



Intermédiaires réduits de l'oxygène

Les espèces oxygénées activées (EOA)

- Dotées de propriétés oxydantes
- Réaction avec différents substrats biologiques
 - lipides
 - protéines
 - ADN
 - glucose
- Radicaux libres (R.L)/: font partie des EOA

- **EOA: Origines variées :**

- R.L: dérivés de l'oxygène ou de l'azote
- EOA: requiert la présence de métaux de transition (fer, cuivre....)

- **Les différents radicaux:**

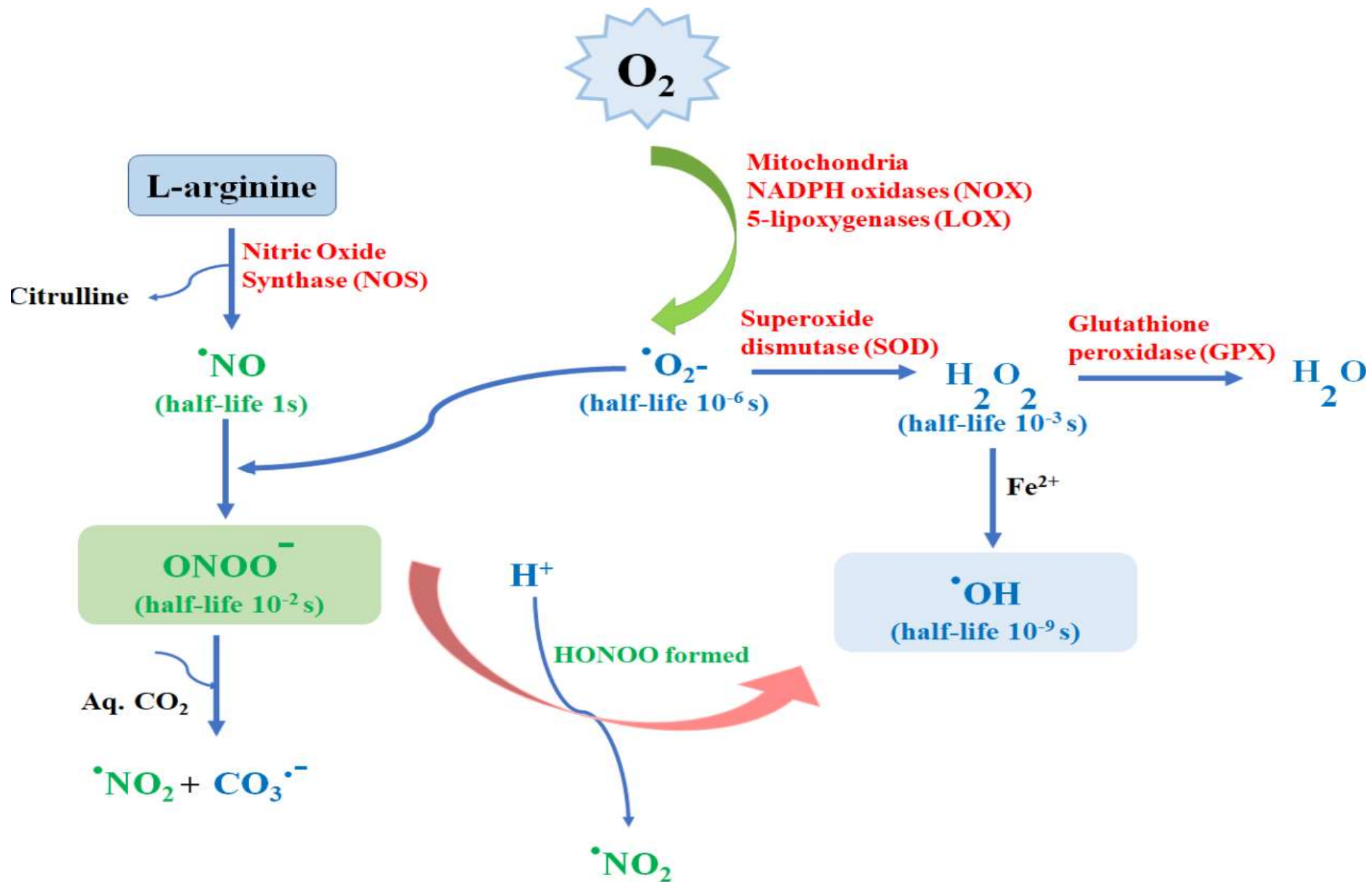
- Anion superoxyde ($O_2^{\circ-}$)
- Radical hydroxyle (OH°)
- Monoxyde d'azote (NO°)
- Radical peroxy (ROO°)
- Radical alkoxyle (RO°)

Radicaux libres primaires

- **Dérivés oxygénés non radicalaires:**

- Oxygène singulet (1 O_2)
- Peroxyde d'hydrogène (H_2O_2)
- Nitroperoxyde (ONOOH)
- Peroxynitrite (ONOO^-)

Toxicité importante

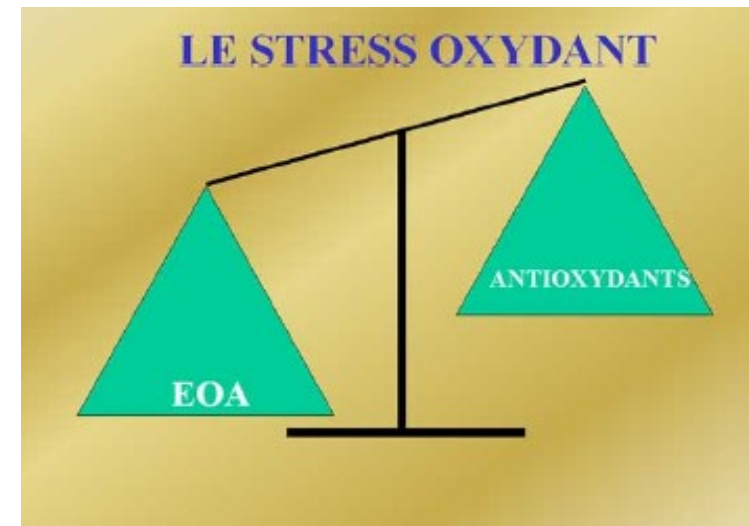


- **Equilibre physiologique**

- Radicaux libres produits en permanence
- Systèmes de défense: antioxydants

- **Le « Stress Oxydant »: rupture d'équilibre**

- déficit en antioxydants
- surproduction de radicaux libres
- les deux

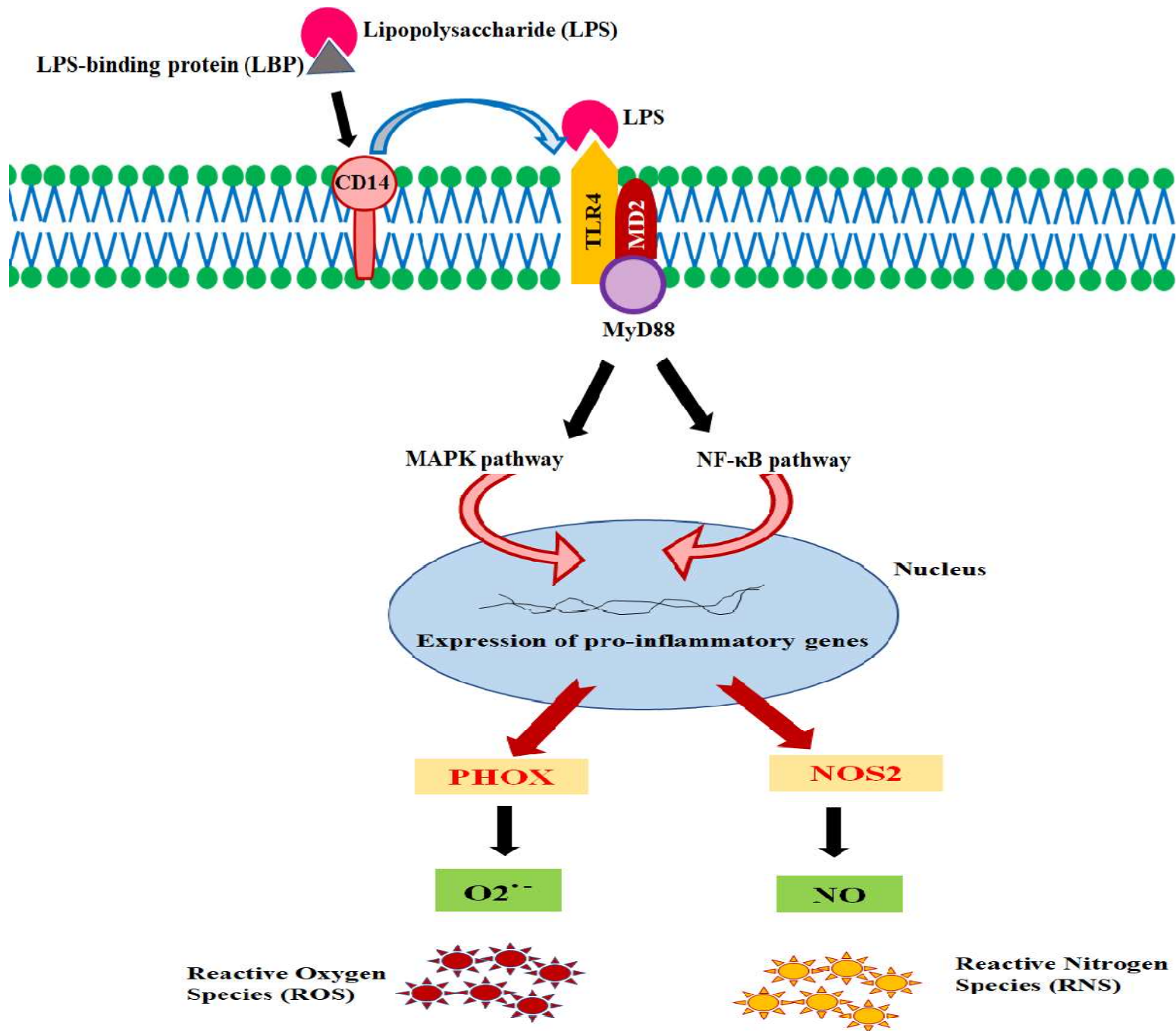


- **Origines multiples :**

- Intoxications aux métaux lourds (mercure, plomb, cadmium)
- Irradiations (UV, rayons X...)
- Phénomènes d'ischémies/reperfusions (thromboses, exercice, sepsis)
- Carences nutritionnelles (vitamines, oligo-éléments)
- Anomalies génétiques (mauvais codage pour une protéine)

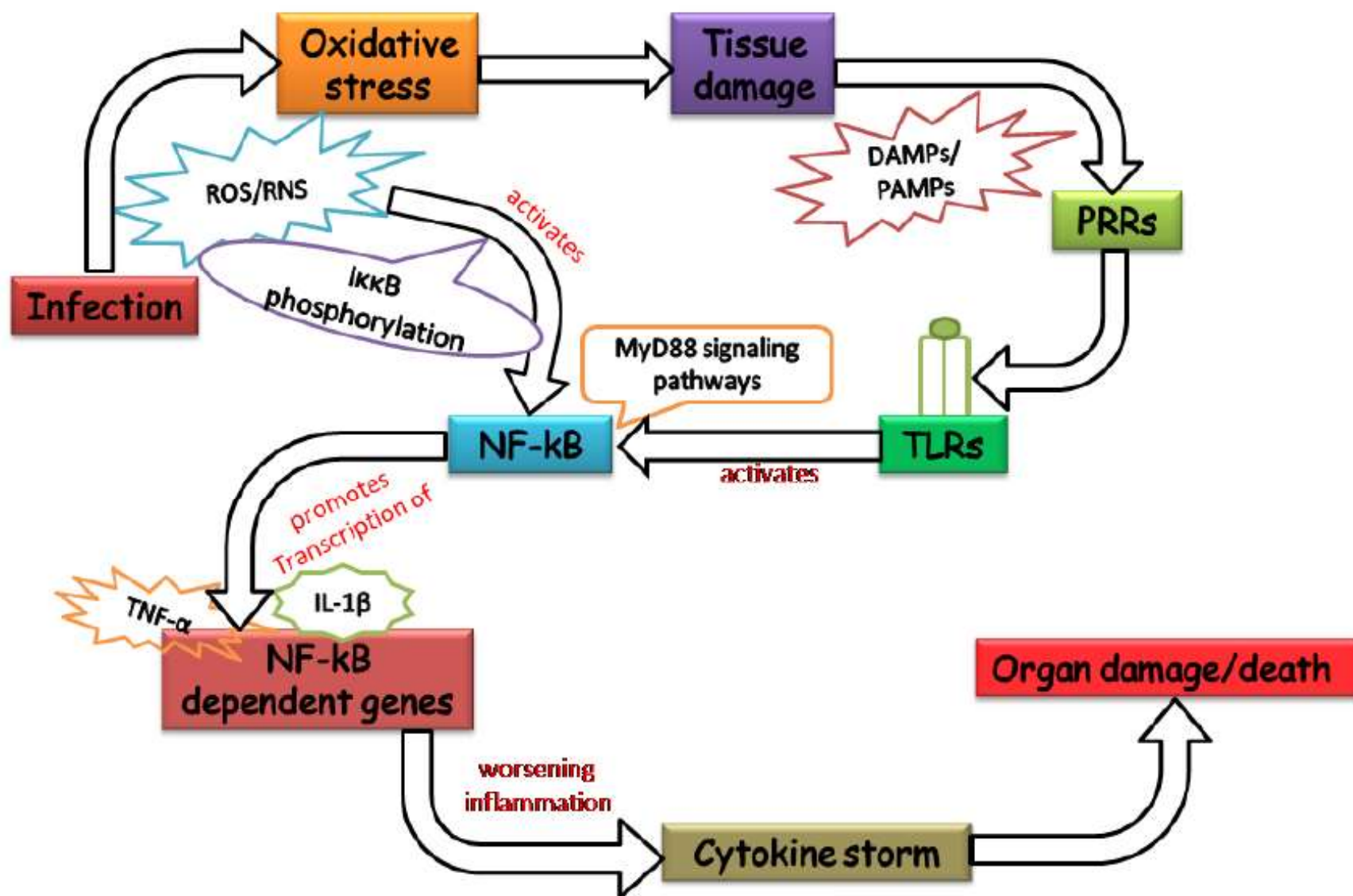
stress oxydatif au cours du choc septique

- Stress oxydatif: apoptose cellulaire par suractivation du gène pro-apoptotique Bax
- Rôle complexe: modulation de la réponse REDOX
- Déséquilibre: hyperactivation du processus de signalisation
 - mise en jeu d'évènements fatals pour la survie de la cellule
- EOA: seconds messagers
 - défense antibactérienne au cours des réactions de cytotoxicité face aux agents pathogènes
 - transduction de signaux cellulaires
 - régulation des gènes par un phénomène appelé contrôle redox des gènes
 - Régulation de plusieurs processus physiologiques moléculaires cellulaires et tissulaires.



Mécanismes incriminés au cours du choc septique:

- Activation phagocytaire: activation du système enzymatique de l'oxido-génèse:
 - NADPH oxidase: production O_2
 - myeloperoxidase (macrophages): conversion H_2O_2 et Cl en HOCl et OH
- Déséquilibre du ratio SOD/CAT ratio (hyperexpression de SOD ou inhibition de CATALASE) intimement associé à une majoration du stress oxydatif et de la morbidité au cours du sepsi
- Dysoxie cytopathique: dysfonction de la chaîne respiratoire mitochondriale
 - Hyperproduction de EOA
- Stimulation de l'expression de facteur tissulaire et de molécules d'adhésions cellulaires à la surface des cellules endothéliales: adhésion des leucocytes et formation de microthrombi entraînant une altération du flux microcirculatoire



- Hypovitaminose démontrée au cours du choc septique:
 - Défaut d'apport
 - Défaut d'absorption
 - Augmentation des besoins cellulaires

Rationnel du traitement antioxydant

- Neutralisation d'un oxydant: (composé réducteur)

- 2 systèmes de défense:

- **Enzymatique**
- **Non enzymatique**



Empêcher la formation des R.L

Elimination des R.L

« Réparations tissulaires et cellulaires »

- **Les systèmes de défense enzymatiques**

- Superoxyde dismutase (SOD): élimine l'anion superoxyde par dismutation
- Catalase: élimine le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) par dismutation
- Glutathion peroxydase (Gpx): élimine 70% des peroxydes organiques et 94% de H_2O_2 par réduction
- Thiorédoxine: maintien des protéines à l'état réduit, régénération des vitamine C et E, et régulation Redox du NFkB

- **Les systèmes de défense non enzymatiques (*scavengers*):**

- Vitamines (C, E)
- Oligo-éléments (Se, Cu, Zn)
- Acide urique (métabolisme des purines)
- Composés à groupement thiol (-SH)

- **Vitamine C: Acide ascorbique**

- **Besoin journalier: 3 à 6 g/j**

- antioxydant très puissant (capte $O_2^\bullet$ et $OH^\bullet$)
 - inhibition peroxydation lipidique
 - Régénération vitamine E



- Rôle sur la perméabilité endothéliale et la structure de l'endothélium
 - maintien des jonctions intercellulaires
 - inhibition de l'apoptose des cellules endothéliales
 - protection des précurseurs des cellules endothéliales
 - prolifération des cellules endothéliales

Crit Care 2014; 18: 460

Free Radic Res 2008; 42: 754–762

Deux « petits » essais cliniques:

- Étude de phase 1 de Fowler:
 - absence d'effet indésirable sévère chez les patients présentant un sepsis sévère traités par vitamine C à faible dose (50mg/kg/24h) ou à haute dose (200mg/kg/24h).
 - réduction du SOFA à 96h plus importante dans les groupes recevant de la vitamine C, ainsi qu'une diminution des marqueurs de l'inflammation (PCT et CRP)

J Transl Med 2014; 12: 32

- Étude de Zabet: population chirurgicale en choc septique (recevant 25mg/kg toutes les 6H de vitamine C ou un placebo):
 - Diminution de la mortalité à 28 jours, de la durée de séjour en réanimation, des doses et de la durée des vasopresseurs dans le groupe vitamine C
 - Aucun effet secondaire n'a été observé

J Res Pharm Pract 2016; 5: 94

- Étude CITRIS-ALI: population de patients ayant un SDRA associé au sepsis
 - groupe ayant eu de la vitamine C seule pendant 96h et un groupe ayant reçu un placebo
 - pas de différence sur les dysfonctions d'organes et le score SOFA à 96h
 - diminution significative de la mortalité à 28 jours et de la durée de séjour en réanimation et en hospitalisation dans le groupe vitamine C

JAMA J Am Med Assoc 2019; 322: 1261–1270

ical efficacy and safety of vitamin C in the treatment of septic ck patients: systematic review and meta-analysis

ing Cai^{1#}, Xue Lv^{2#}, Ming Lin³, Changfu Feng³, Changneng Chen³

lliat Med 2022;11(4):1369-1380 | <https://dx.doi.org/10.21037/apm-22-225>

13 études:

- 6 cohorte
- 7 RCT
- 1423 patients inclu

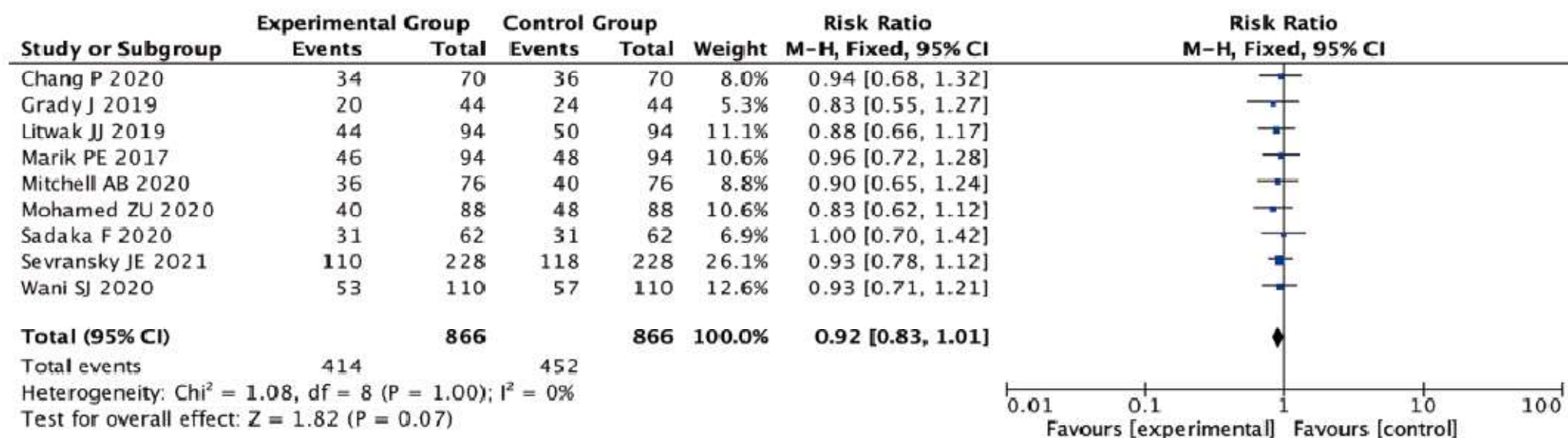


Figure 3 Meta-analysis of ICU mortality rate. ICU, intensive care unit.

OR 0,84 IC 95% [0,69-1,01]; p=0,07

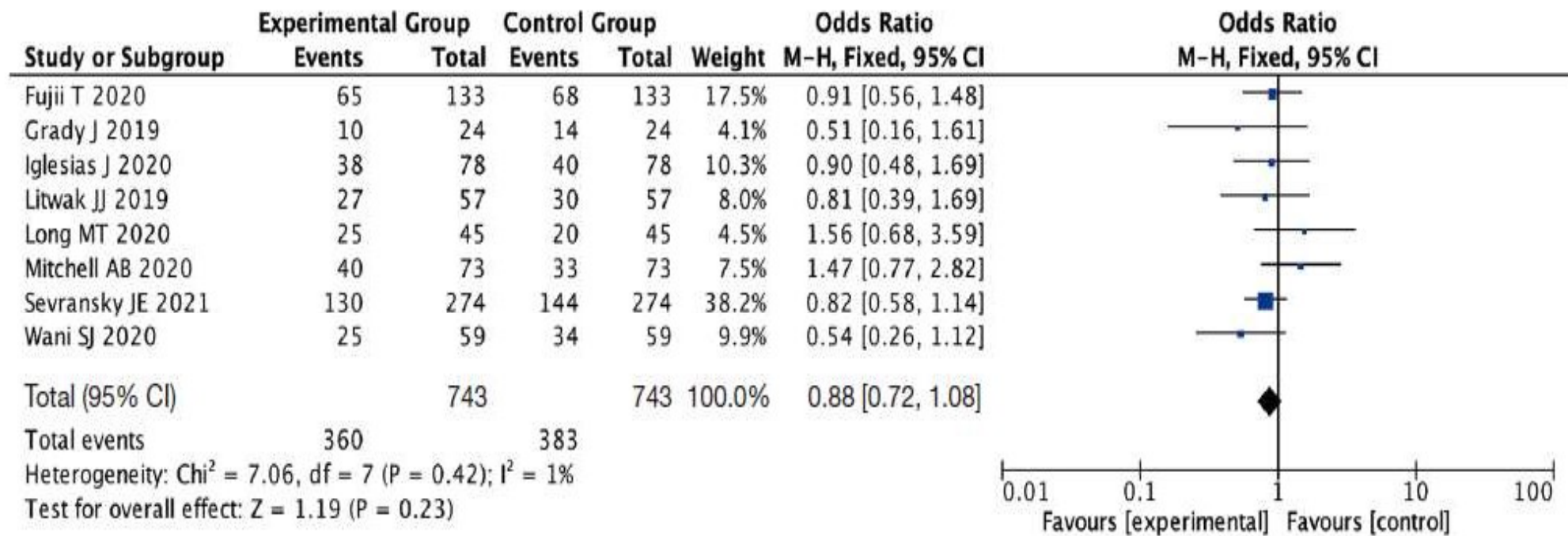
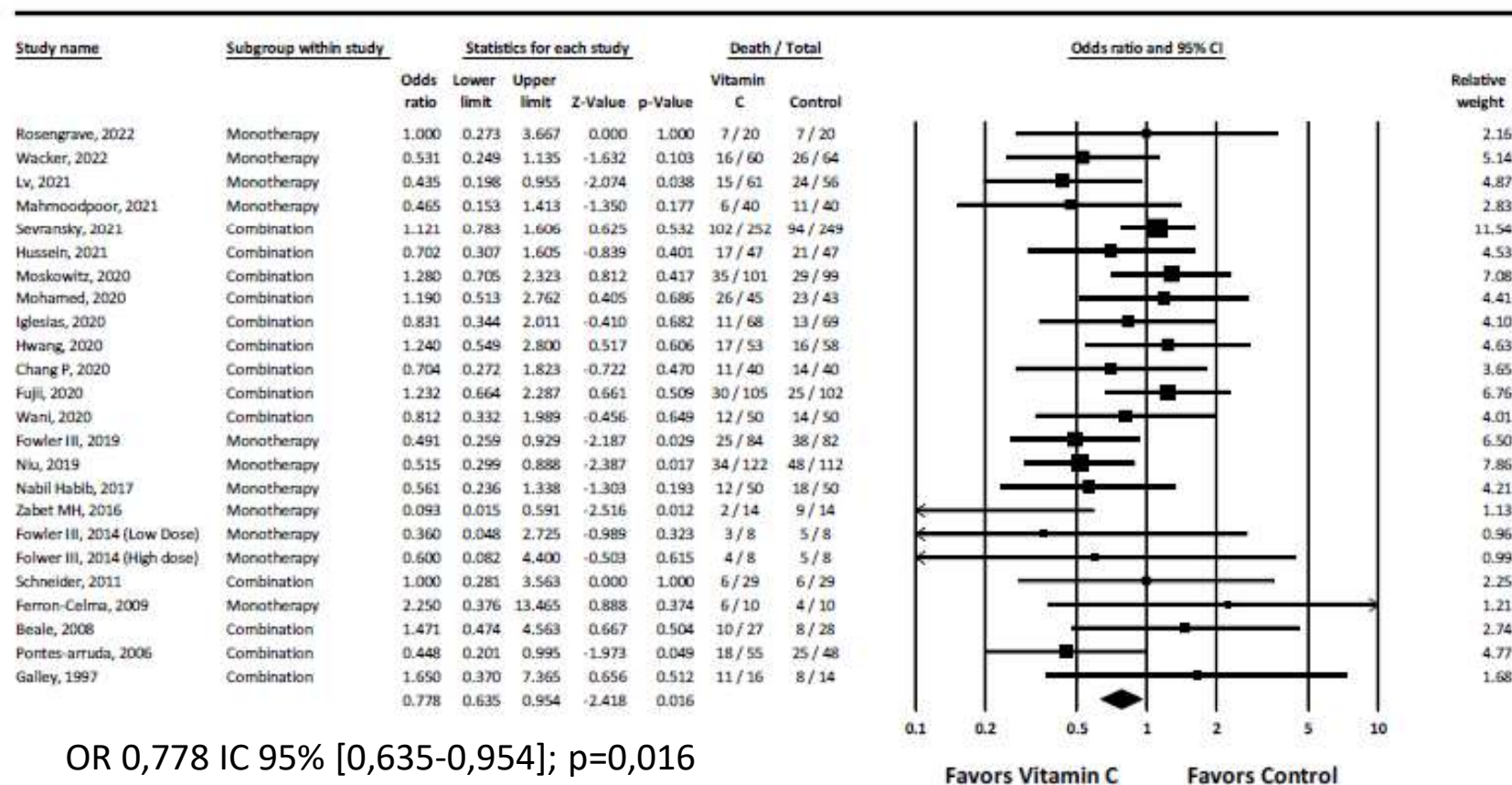


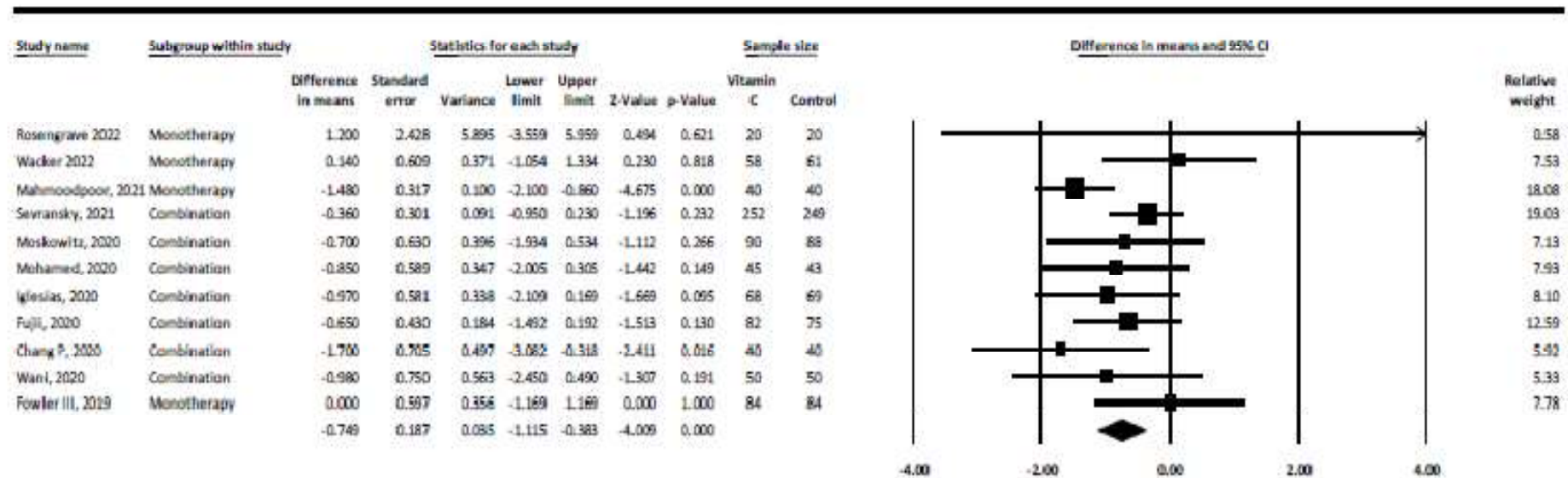
Figure 4 Meta-analysis of ICU stay. ICU, intensive care unit.

OR 0,88 IC 95% [0,72-1,08]; p=0,23

The Role and Efficacy of Vitamin C in Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis

23 études
2712 patients





OR -0,749 IC 95% [-1,115 à -0,383]; p<0,001

SOFA Score

- **Vitamine E: α tocophérol**

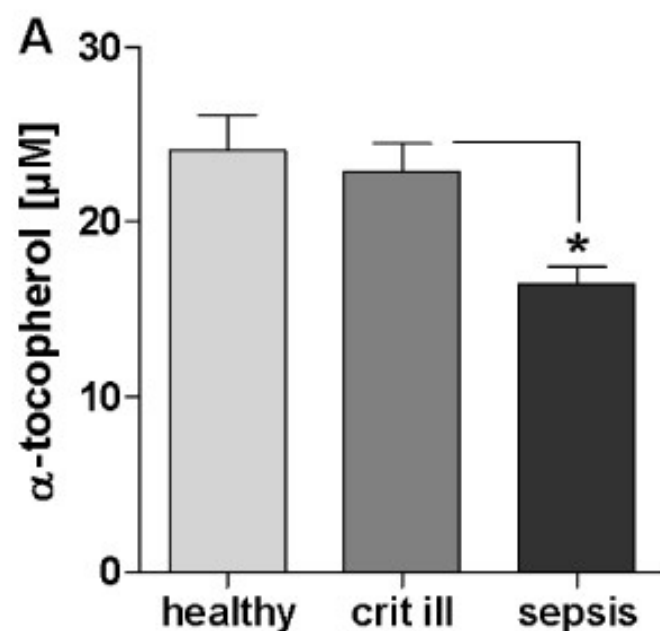
- antioxydant très puissant
- inhibition peroxydation lipidique (stoppe la propagation radicalaire: cède un e^-)



- Principal antioxydant liposoluble dans le plasma et les érythrocytes chez l'homme
- Piégeage chimique de l'oxygène singulet 1 O_2 en s'oxydant en quinone
- Réaction avec le radical hydroxyl.
- Principal rôle biologique: réagir avec les $\text{ROO}^\bullet$ pour former le radical tocophéryle.
- α -tocophérol régénéré grâce à la vitamine C et la tocophéryl-réductase glutathion dépendante

Low serum α -tocopherol and selenium are associated with accelerated apoptosis in severe sepsis

BioFactors 33 (2008) 107–111
IOS Press



Correlation of serum selenium and α -tocopherol with clinical scores

Score	Selenium		α -Tocopherol	
	r_s	p	r_s	p
APACHE II	−0.39	< 0.05	−0.53	< 0.01
SOFA	−0.54	< 0.01	−0.42	< 0.05

- **Autres vitamines:**
- **Provitamine A (caroténoïdes) : β -carotène :**
 - précurseur de la vitamine A,
 - interrompt le processus de la peroxydation lipidique.
- **Vitamine P (flavonoïdes), Coenzyme Q10:**
 - efficaces pour limiter la peroxydation lipidique
- **Vitamine B1 (Thiamine)**

Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Thiamine as a Metabolic Resuscitator in Septic Shock: A Pilot Study

Crit Care Med. 2016 February ; 44(2): 36

Randomisation 1:1

Groupe intervention: thiamine

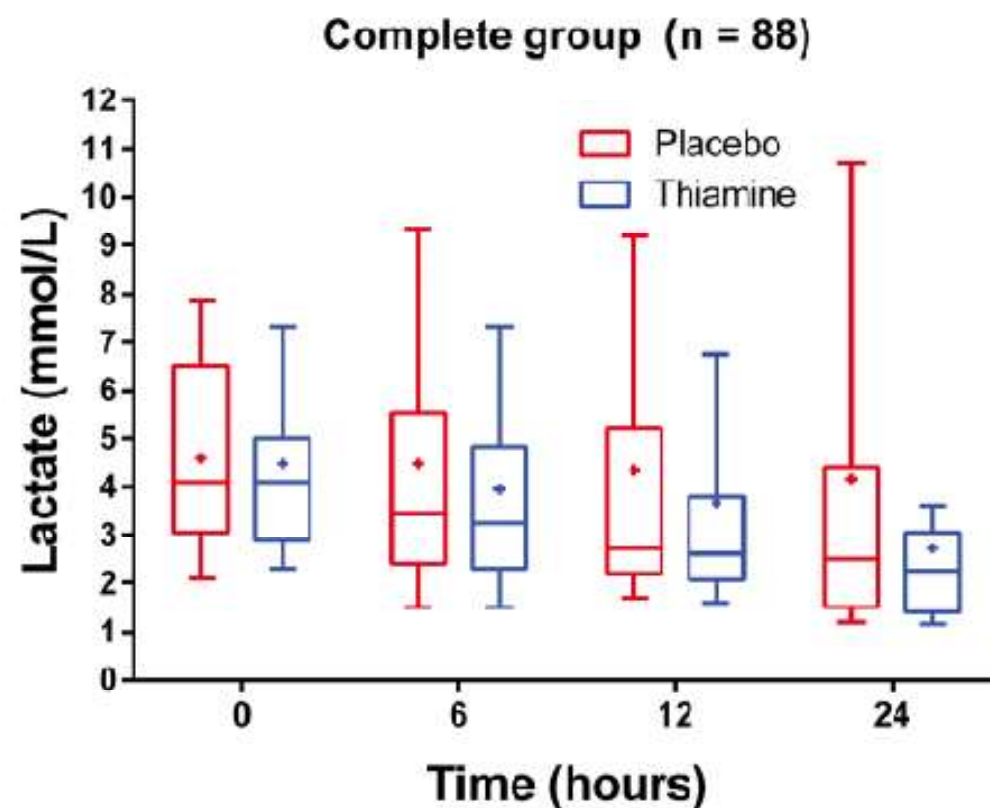
200mg dans 50ml de SG5%, 2 fois /j
pendant 07 jours ou jusqu'à la sortie

Groupe contrôle: protocole
équivalent de 50ml SG5%

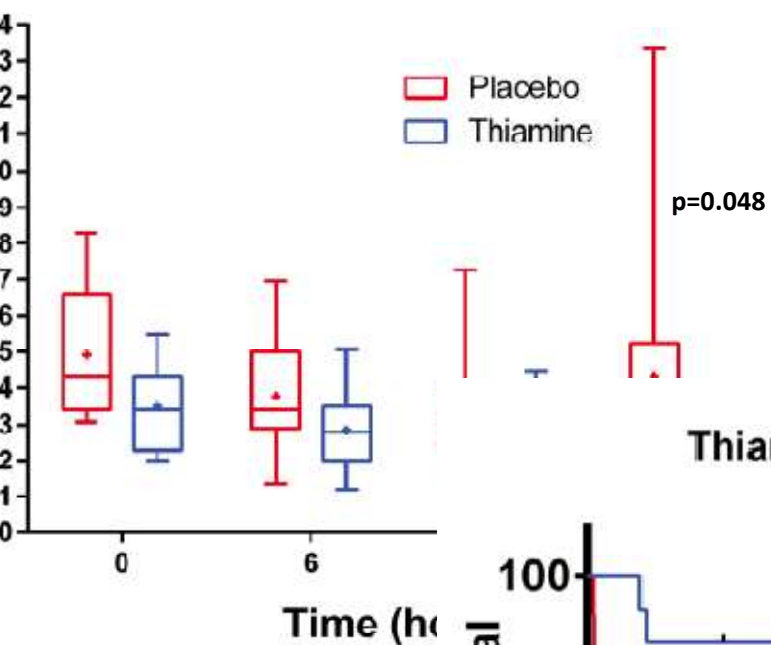
Critère de jugement principal: taux
de lactates 24 H après la première
dose

Échantillon calculé: 80 patients (RR
67%)

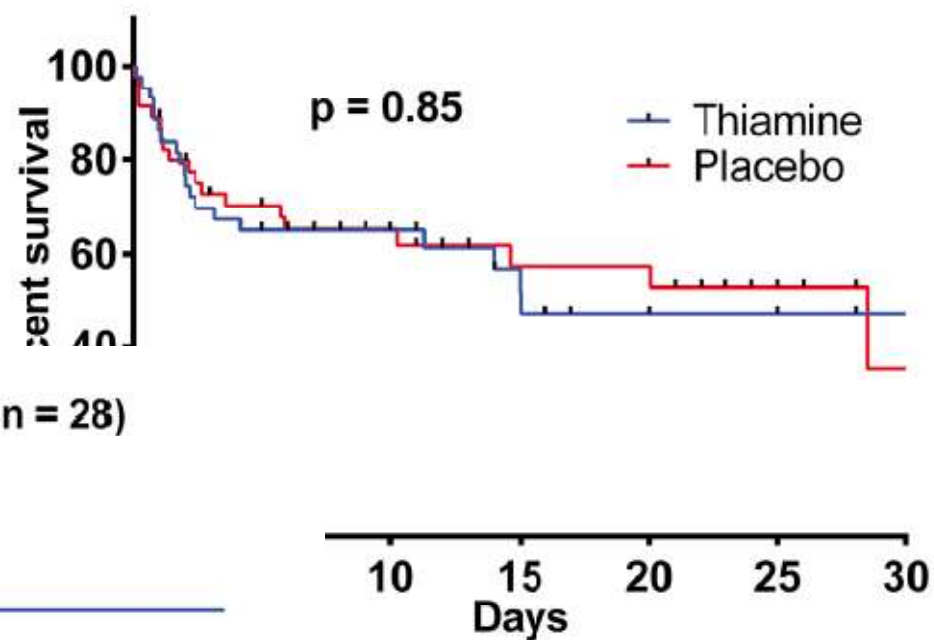
Déficit en Thiamine: < 7nmol/l



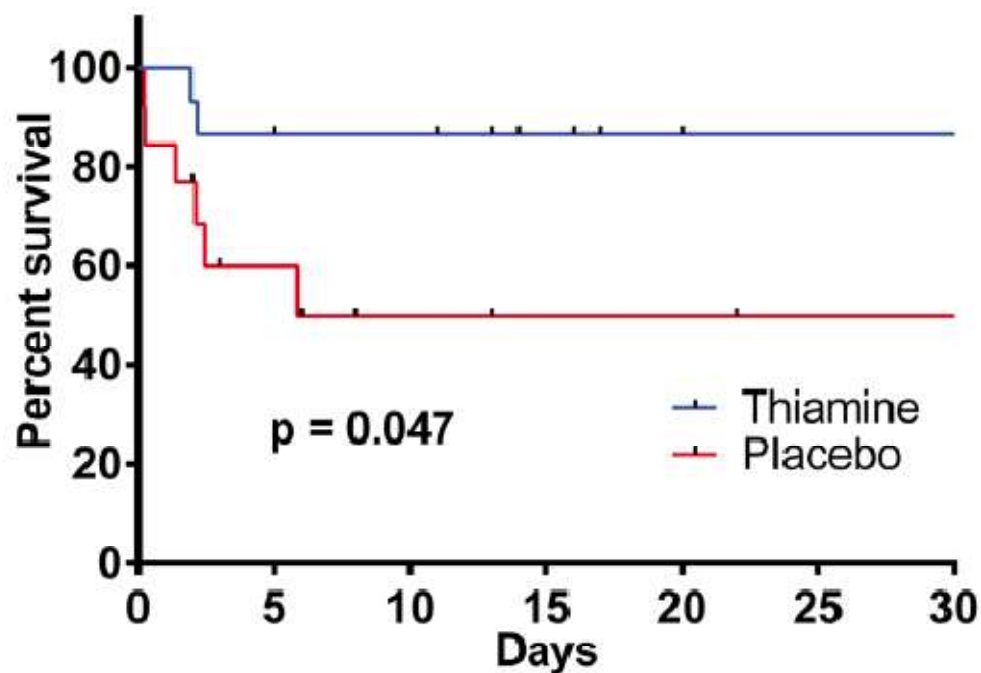
Thiamine deficient group (n = 28)



Complete group (n = 88)



Thiamine deficient group (n = 28)



Combination therapy of vitamin C and thiamine for septic shock: a multi-centre, double-blinded randomized, controlled study

Seon Hwang¹, Seung Mok Ryoo², Jong Eun Park¹, You Hwan Jo^{3,4}, Dong-Hyun Jang^{3,4}, Gil Joon Suh⁴, Hyeon Kim⁴, Youn-Jung Kim⁴, Seonwoo Kim⁵, Hyun Cho⁵, Ik Joon Jo¹, Sung Phil Chung⁶, Sung-Hyuk Choi⁷, Joon Shin^{1*} , Won Young Kim^{2*} and Korean Shock Society (KoSS)



Intensive Care Med (2020) 46:2015–2025

Essai ATESS: étude multicentrique coréenne, contrôlée, randomisée, en double aveugle, incluant 111 patients

Deux groupes

- Groupe 1: traité par vitamine C, hémisuccinate d'hydrocortisone et vitamine B1
- Groupe 2: placebo

Pas de différence significative dans le delta score SOFA entre J1 et J3,

Pas de différence significative en termes de mortalité ou de dysfonction d'organes

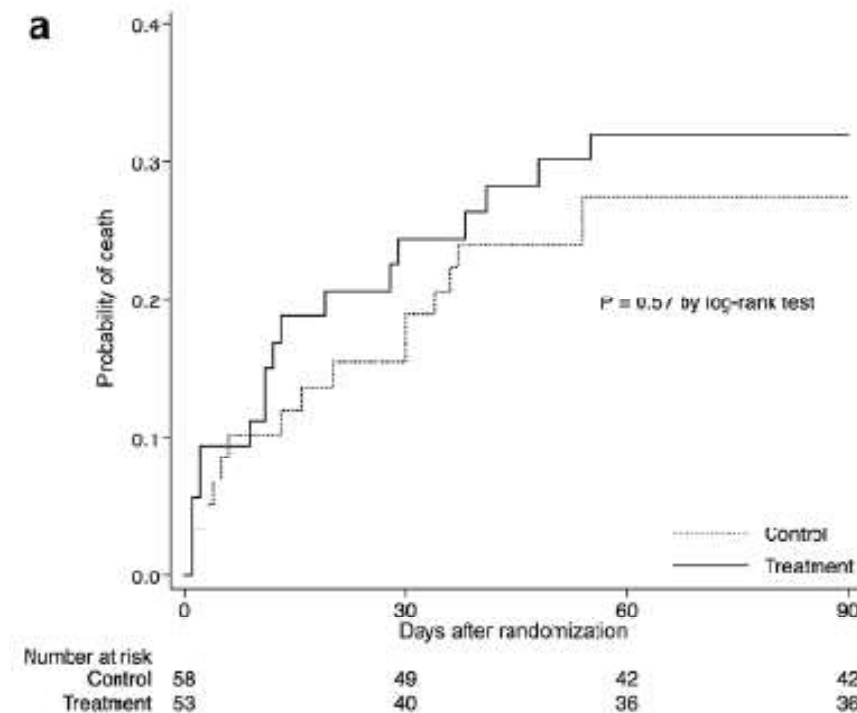


Fig. 3 Kaplan–Meier analysis for mortality and shock reversal

Effect of Vitamin C, Hydrocortisone, and Thiamine vs Hydrocortisone Alone on Time Alive Free of Vasopressor Support Among Patients With Septic Shock: The VITAMINS Randomized Clinical Trial

JAMA. 2020;323(5):423-431. doi:10.1001/jama.2019.22176



QUESTION Does treatment with vitamin C, hydrocortisone, and thiamine lead to a more rapid resolution of septic shock compared with hydrocortisone alone?

CONCLUSION The findings of this clinical trial suggest that treatment with intravenous vitamin C, hydrocortisone, and thiamine does not lead to a more rapid resolution of septic shock compared with intravenous hydrocortisone alone.

POPULATION



133 Men 78 Women

Adult ICU patients meeting Sepsis-3 definition of septic shock

Mean age: 62 years

LOCATIONS

10 ICUs in Australia, New Zealand, and Brazil

INTERVENTION



216 Patients randomized
211 Patients analyzed

107

Intervention

Intravenous vitamin C (1.5 g every 6 hours), hydrocortisone (50 mg every 6 hours), and thiamine (200 mg every 12 hours)



104

Control

Intravenous hydrocortisone (50 mg every 6 hours)

PRIMARY OUTCOME

Duration of time alive and free of vasopressor administration through day 7

FINDINGS

Median time alive and free of vasopressor administration

Intervention
122 hours (IQR, 76-145 hours)

Control
125 hours (IQR, 82-147 hours)

Median of differences,
-0.6 hours
(95% CI, -8.3 to 7.2 hours); $P = .83$

© AMA

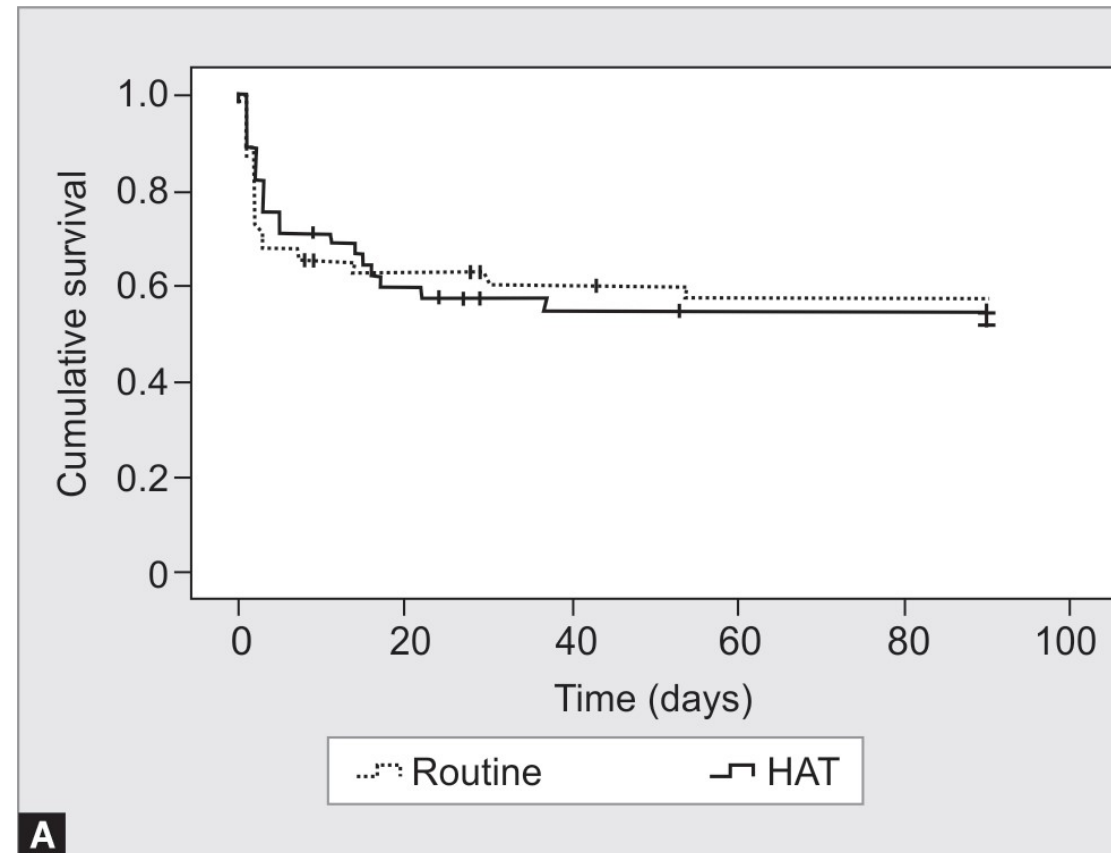
Fujii T, Luethi N, Young PJ, et al. Effect of vitamin C, hydrocortisone, and thiamine vs hydrocortisone alone on time alive and free of vasopressor support among patients with septic shock: the VITAMINS randomized clinical trial [published online January 17, 2020]. *JAMA*. doi:10.1001/jama.2019.22176

Vitamin C Therapy for Routine Care in Septic Shock (ACTOR) Trial: Effect of Intravenous Vitamin C, Thiamine, Hydrocortisone Administration on Inpatient Mortality among Patients with Septic Shock

Étude monocentrique, randomisée
contrôlée, menée en Inde

- **Groupe intervention (n=45):** vit C (1,5 g/6h) + thiamine (200mg/12h) + HSHC (50mg/6h) dans les 6 heures d'admission pour choc septique, pendant 96 heures
- **Groupe contrôle (n=43):** traitement standard, administration HSHC ou thiamine autorisée si besoin

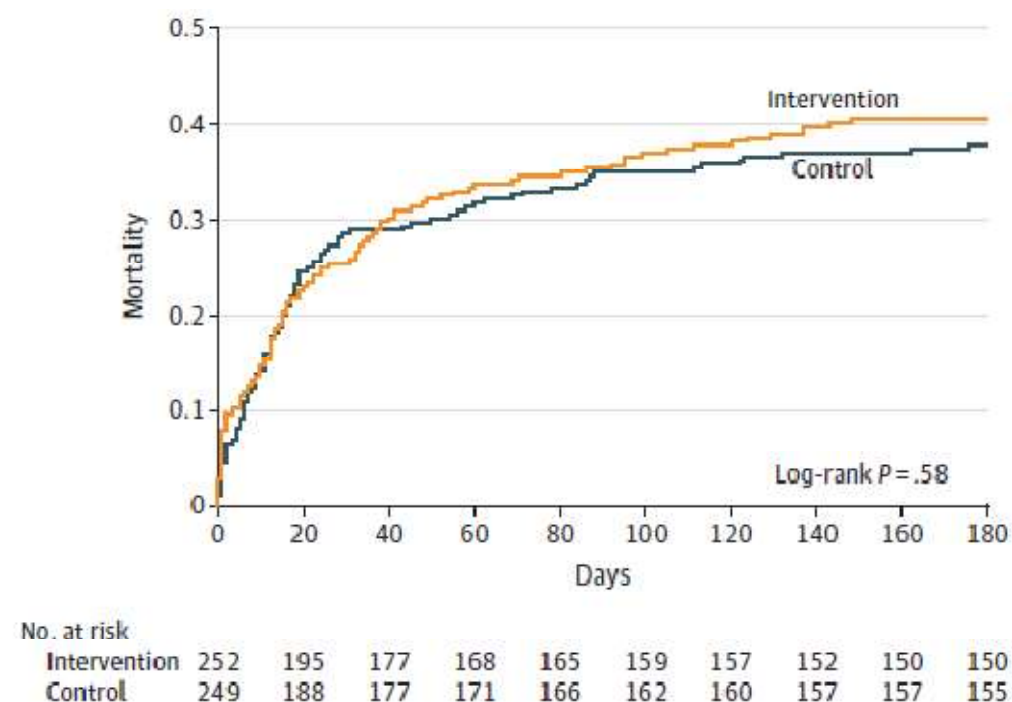
Critère de jugement principal:
mortalité en réanimation



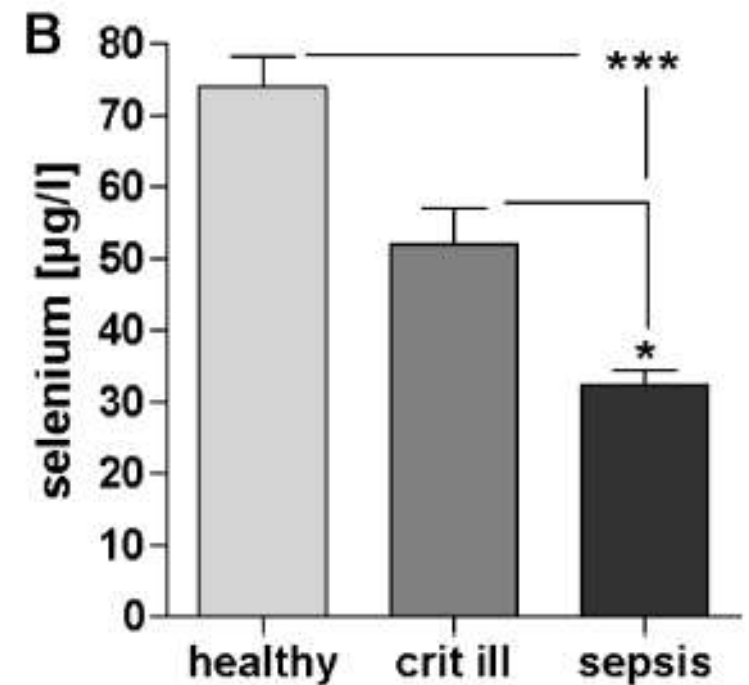
Effect of Vitamin C, Thiamine, and Hydrocortisone on Ventilator- and Vasopressor-Free Days in Patients With Sepsis The VICTAS Randomized Clinical Trial

Essai Américain multicentrique contrôlé
randomisé en double aveugle
Groupe intervention (n=252): vit C 1,5g +
thiamine 100mg + HSHC 50mg toutes les
6 heures pendant 96 heures
Groupe placebo (n=249)
Critère de jugement principal: nombre de
jours sans VMI et sans drogues
vasoactives à J30
Critère de jugement secondaire: mortalité
à J30
Essai interrompu pour causes
administratives

Figure 2. Survival in the Intervention and Control Groups at 180 Days



- **Les oligo—éléments:**
- **Sélénium (Se):** co-facteur de la Gpx, thiorédoxines réductases et sélénoprotéine P
 - Modulation de la réponse inflammatoire via:
 - Inhibition du NF-KB via la modulation de l'expression des gènes des sélénoprotéines
 - Augmentation de la production hépatique de sélénoprotéines avec pour conséquence une diminution de la synthèse de la protéine Créactive (CRP)
 - les interférences avec la L-sélectine à la surface des monocytes et au niveau plasmatique.



Prognosis of Patients with Septic Shock Associated with Low Serum Selenium Levels

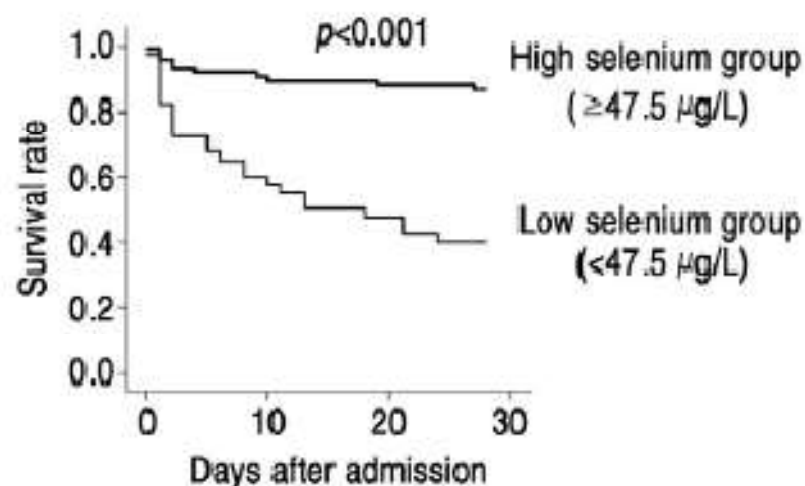
Department of Emergency Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Seung Ha, M.D., Gil Joon Suh, M.D. Ph.D., Hui Jai Lee, M.D., Woon Young Kwon, M.D. Ph.D., Kyung Su Kim, M.D., Ki Young Jeong, M.D.

Table 2. Multivariate analysis

	<i>p</i> -values	Odds Ratio	95% confidence interval
Serum selenium level*	0.006	0.945	0.908-0.984
APACHE II score*	0.036	1.096	1.006-1.195
SOFA score	0.070	1.227	0.983-1.532
Mechanical ventilator	0.340	0.295	0.024-3.625
Renal replacement therapy	0.529	0.655	0.175-2.445

* $p < 0.05$



The Effect of Selenium Therapy on Mortality in Patients With Sepsis Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

(Crit Care Med 2013; 41:0)

études retenues pour la méta-analyse

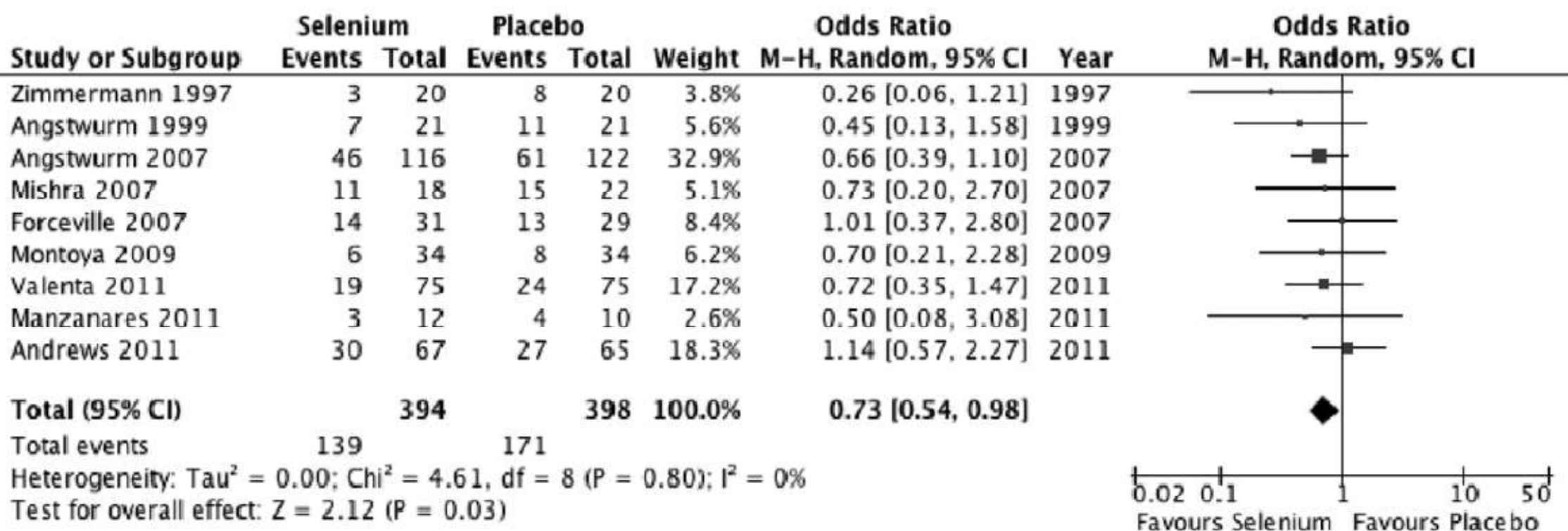


Figure 4. The effect of selenium versus placebo on mortality (random effects model), M-H = Mantel-Haenszel.

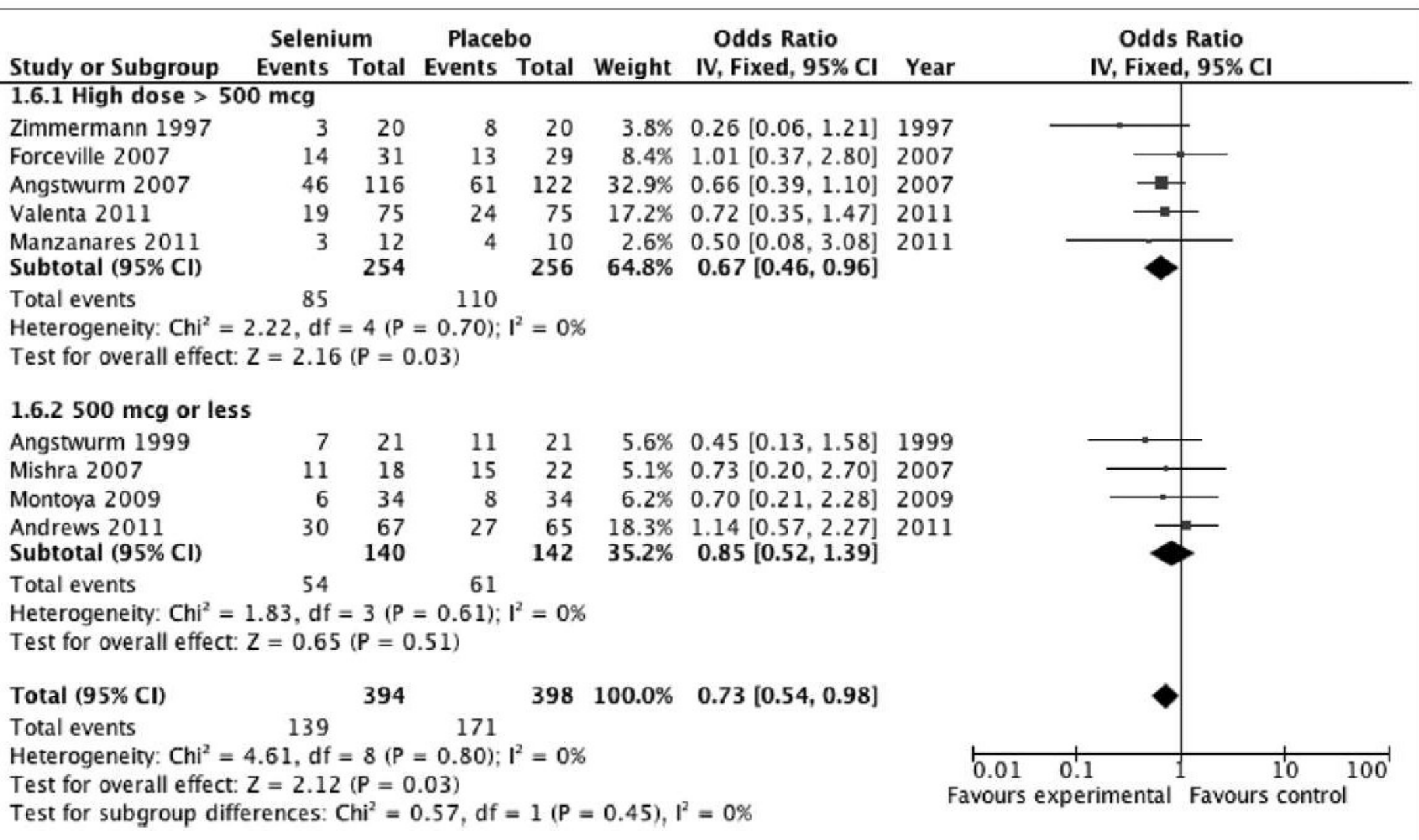


Figure 6. Mortality by subgroup: high- versus low-dose selenium.

The impact of selenium administration on severe sepsis or septic shock: a meta-analysis of randomized controlled trials

Lin Kong^{1,4#}, Qing Wu^{2,4#}, Bo Liu^{3,4}

Afri Health Sci. 2021;21(1):277-85. <https://dx.doi.org/10.4314/ahs.v21i1.36>

5 essais randomisés contrôlés

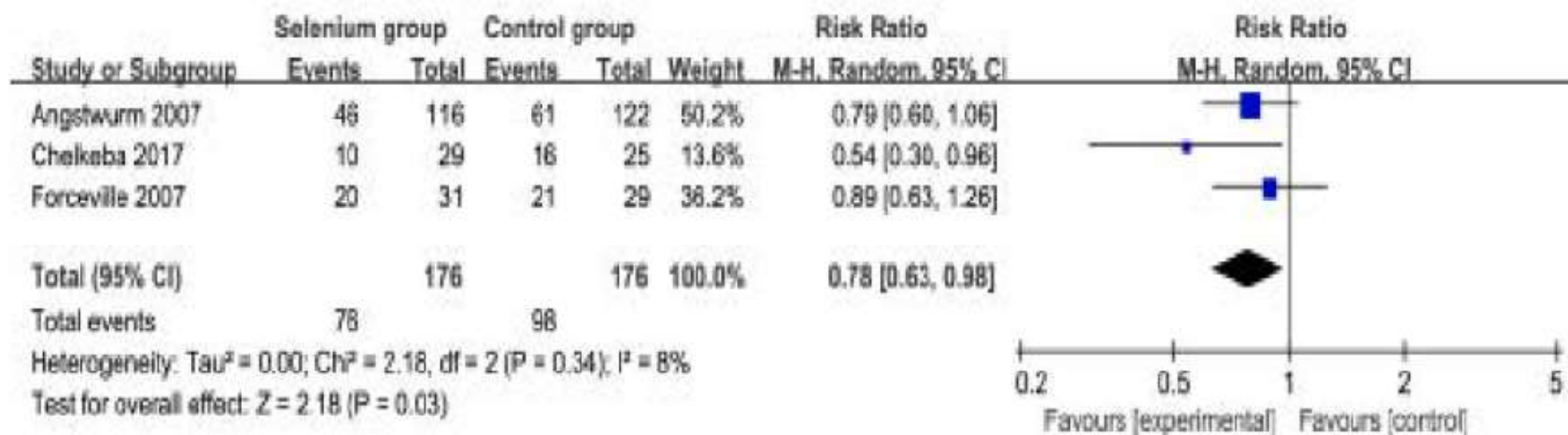


Figure. 4 Forest plot for the meta-analysis of all-cause mortality.

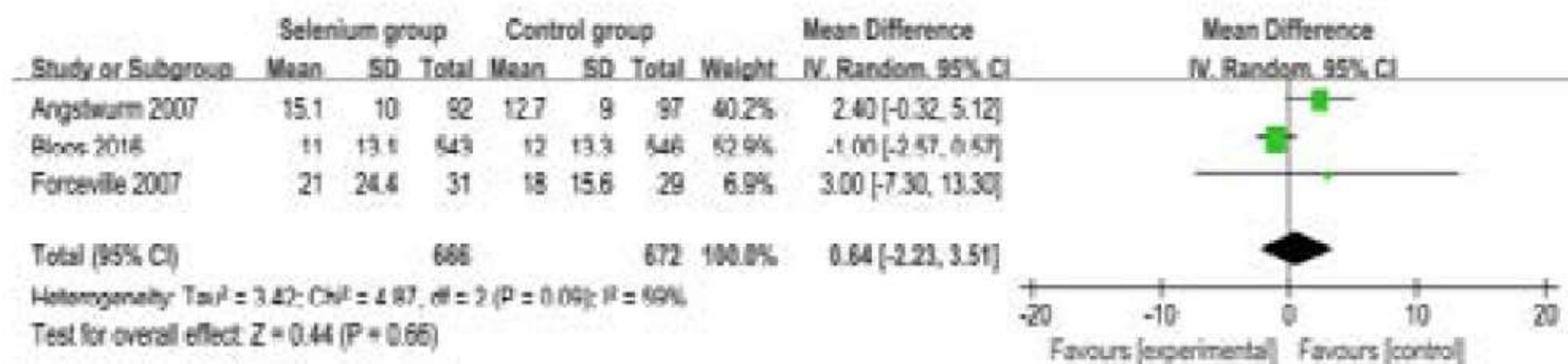


Figure. 5 Forest plot for the meta-analysis of length of ICU stay (day).

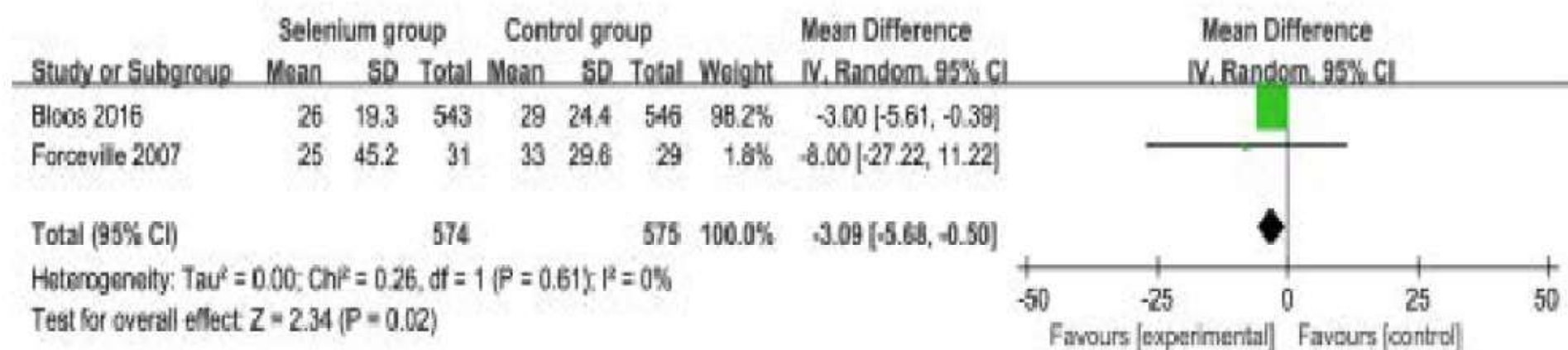


Figure. 6 Forest plot for the meta-analysis of length of hospital stay (day).

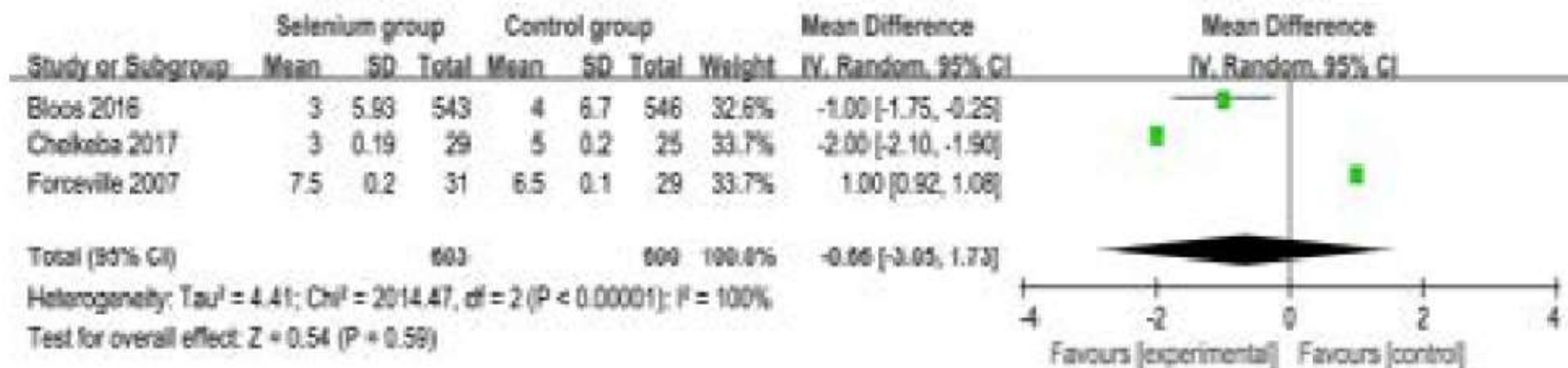


Figure. 7 Forest plot for the meta-analysis of duration of vasopressor therapy (day).

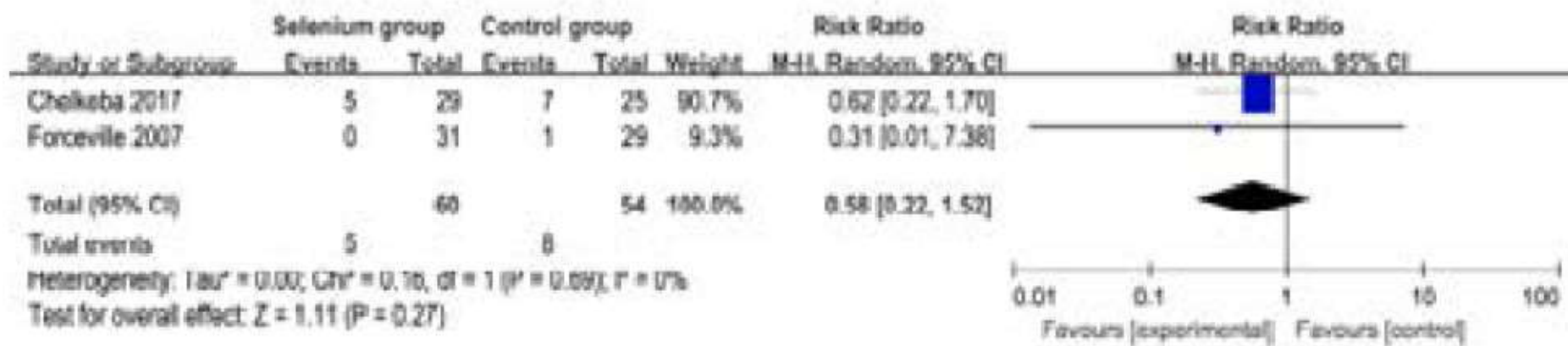


Figure. 8 Forest plot for the meta-analysis of the incidence of acute renal failure.

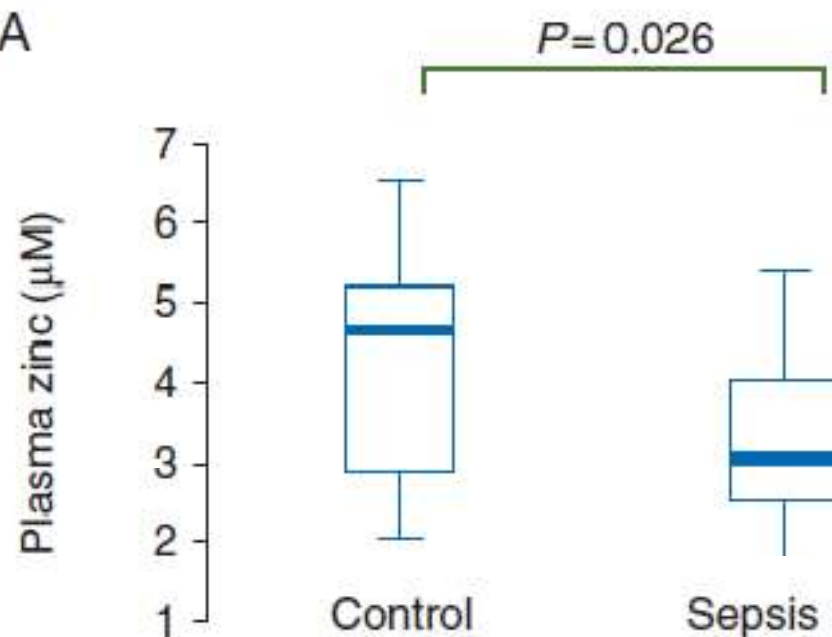
- **Autres oligoéléments:**
- **Cuivre (Cu):** co-facteur de la SOD / métal de transition
- **Zinc (Zn):** co-facteur de la SOD
 - induction de protéines antioxydantes
 - protection des groupements thiols (-SH) des protéines
 - inhibition partielle de la formation des EOA (induites par Fe et Cu)
 - déficit en Zn bien corrélé à l'augmentation de l'inflammation systémique et de la charge bactérienne, propagation de l'infection et dysfonction immunitaire

Low zinc and selenium concentrations in sepsis are associated with oxidative damage and inflammation

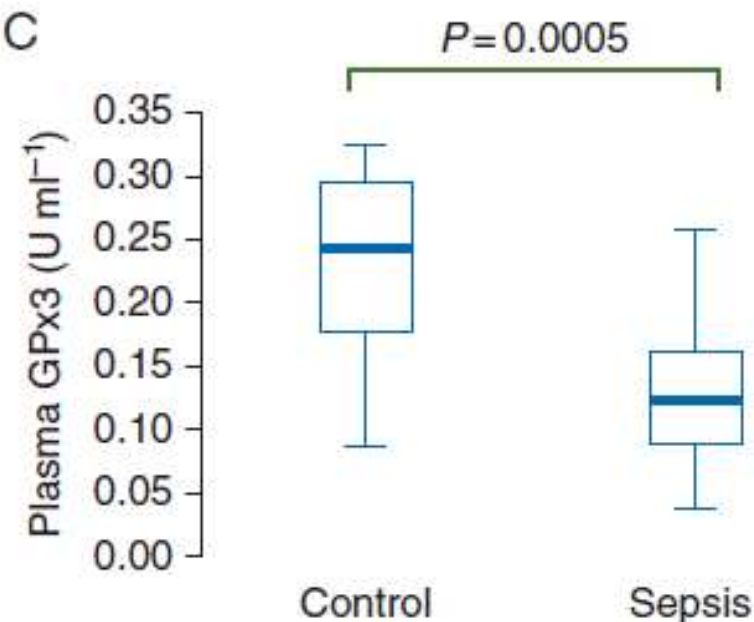
Mertens¹, D. A. Lowes¹, N. R. Webster¹, J. Talib³, L. Hall³, M. J. Davies^{3,4},
J. Beattie² and H. F. Galley^{1,*}

British Journal of Anaesthesia 114 (6): 990–999

A



C



- **Acide urique**

- Acide urique (métabolisme des purines):
 - réagit avec le radical hydroxyle ($\text{OH}^\bullet$)
 - Contribue à plus de 60% au pouvoir oxydant du plasma
 - Utilisation clinique délicate vue sa faible solubilité

- **Groupelements thiols:** (-SH): réagissent avec les EOA

- Glutathion: action vis-à vis des hydroperoxydes
- N-acétylcystéine:
 - réduit le radical hydroxyle et le peroxyde d'hydrogène.
 - génère la cystéine qui participe à la synthèse du glutathion
 - Résultats cliniques contradictoires

En somme:

- Résultats cliniques divergents
- Méthodologies diverses
- SSC 2021: pas de recommandations pour une supplémentation en vitamine C au cours du choc septique
- ESPEN 2022:

Recommendation 1

Adequate amounts of all essential trace elements and vitamins shall be supplied to all patients receiving medical nutrition from the beginning of the period of nutritional support.

Grade of recommendation A – Strong consensus 100%

Recommendation 2

Micronutrient supplements shall be provided orally or enterally if this can be done safely and effectively.

Grade of recommendation A – Strong consensus 100%

Recommendation 23.7

During critical illness, a higher vitamin C repletion dose of 2–3 g per day should be given IV during the acute phase of inflammation.

Grade of recommendation B – Consensus 84%

- Intérêt d'un traitement antioxydant combiné: possible
- Identification de:
 - Groupes particuliers de patients?
 - Choix des molécules? Doses administrées équilibrées?
 - Durée de la supplémentation?
 - Délai d'administration? Dans les 6 heures?

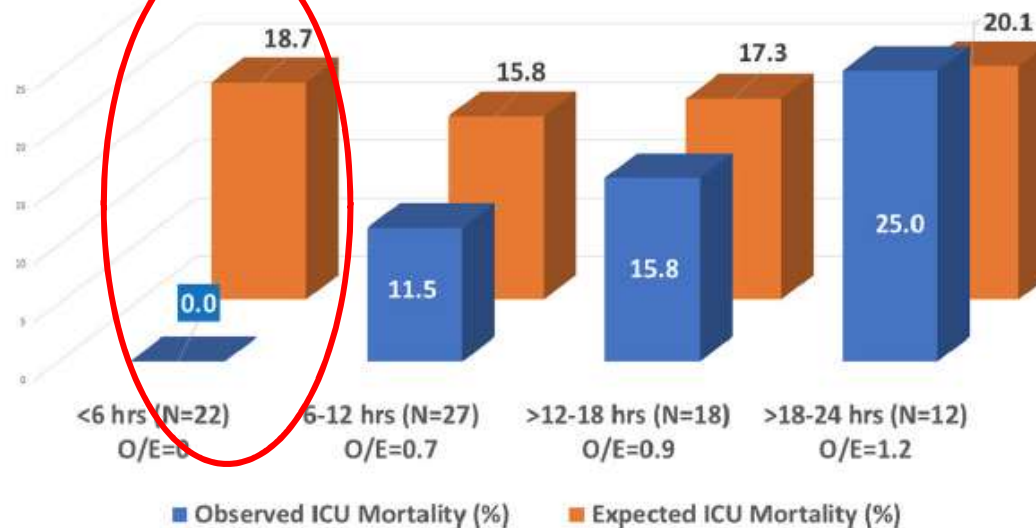


Fig. 1 Intensive care unit (ICU) mortality and delay in vitamin C, thiamine and steroids (VICTAS) administration. "Hrs" refers to time from sepsis presentation to VICTAS initiation. "O/E" refers to the ratio of observed ICU mortality to the expected ICU mortality derived from APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) score

- Intelligence artificielle: perspective prometteuse
 - guider le choix du traitement antioxydant

Table 4. Machine learning-based computational methods for prediction of antioxidant potential of proteins.

Server	Method	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Accuracy (%)	Web-Server	Reference
AodPred	Support vector machine	75.09	74.48	74.79	http://lin.uestc.edu.cn/server/AntioxiPred (accessed on 1 January 2021)	[200]
SeqSVM	Support vector machine	—	—	89.46	—	[201]
AOPs-SVM	Support vector machine	68	98.5	94.2	http://server.malab.cn/AOPs-SVM/index.jsp (accessed on 1 January 2021)	[202]
Vote9	Support vector machine	65	99	94.1	—	[203]
SFS-SVM	Support vector machine	—	—	97.54	https://github.com/salman-khan-mrd/Antioxidant_proteins (accessed on 1 January 2021)	[204]
AnOxPePred	Deep convolutional neural network	—	—	—	http://services.bioinformatics.dtu.dk/service.php?AnOxPePred-1.0 (accessed on 1 January 2021)	[205]