



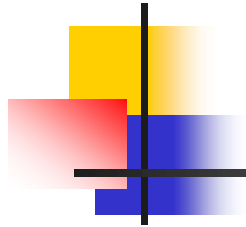
APPORT DE LA VITAMINE C DANS LES ÉTATS SEPTIQUES SECONDAIRES AUX BRÛLURES GRAVES

MOKLINE Amel

Service de Réanimation des Brûlés. CTGB. Ben Arous

Le 1 Décembre 2023

Pas de conflits d'intérêts



Introduction

Sepsis: un problème majeur de santé publique

- cause majeure de morbidité et de mortalité (40%)*
 - 3^{ème} cause de décès aux Etats-Unis
 - 1/3 des patients en réanimation en Europe
- incidence croissante malgré l'amélioration des prises en charge diagnostique et thérapeutique suite aux recommandations de SSC (Réanimation respiratoire, Hémodynamique; traitement anti-infectieux)



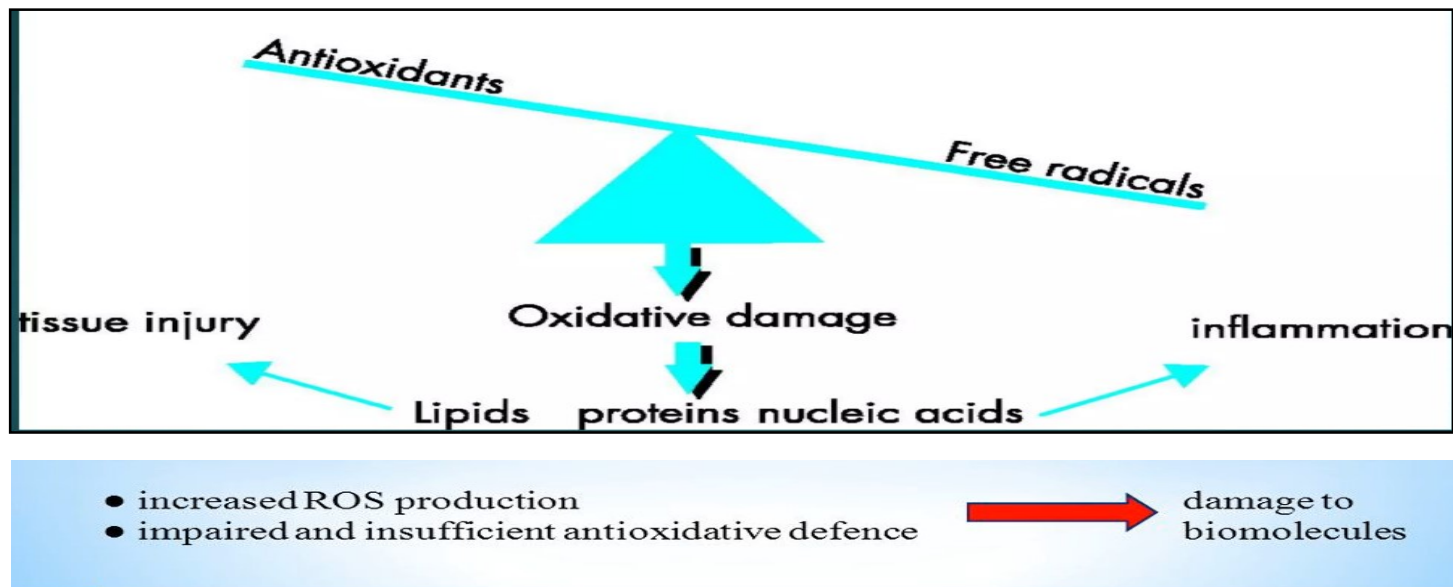
Des interventions supplémentaires doivent être recherchées et développées

**N Engl J Med 348:1546–54*

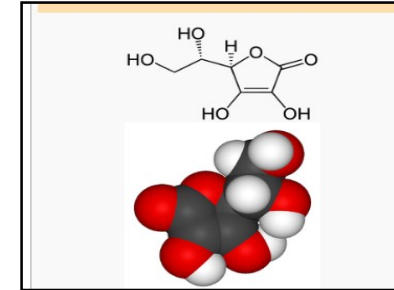
Introduction

■ Le sepsis:

- s'accompagne d'un déséquilibre entre une production accrue des radicaux libres et une neutralisation insuffisante par les antioxydants endogènes, dont la vitamine C.
- Ceci provoque une propagation des réactions d'oxydation et contribue aux défaillances d'organes



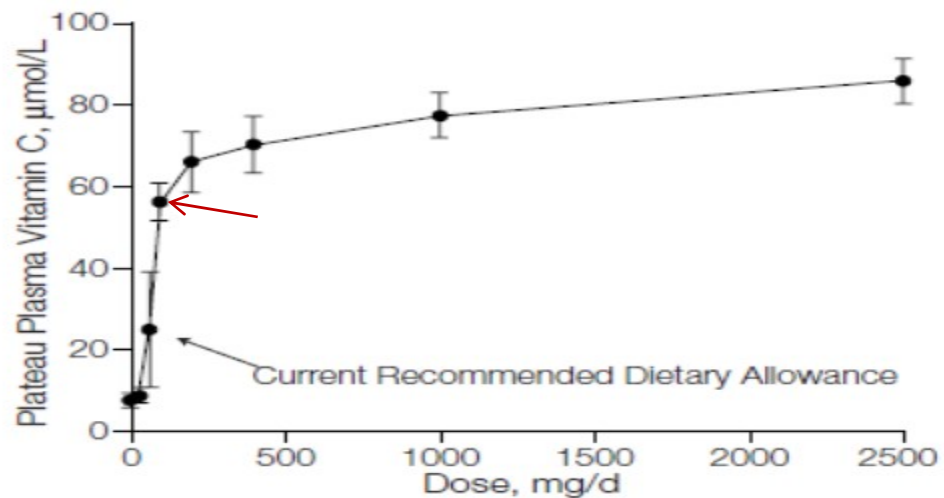
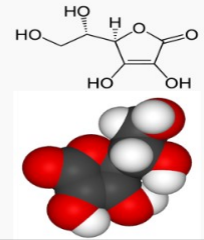
Vitamine C



- Vitamine C est une vitamine hydrosoluble, ni synthétisée ni stockée par l'Homme
- Les apports recommandés en vitamine C sont de l'ordre de 100 mg/jour, pour les hommes comme pour les femmes (augmentés en cas de sepsis, chirurgie, cancer...variant entre 2 et 3 g/j voire même 10g/j)*
- L'absorption de la vitamine C se réalise au niveau de l'iléon proximal par un système de transport actif.
- Elimination rénale sous forme active (facteur de protection contre l'hypervitaminose)
- La concentration plasmatique optimale de vitamine C a été estimée à 55- 60 $\mu\text{mol/L}$ chez l'adulte

**J Surg Res. 2003;109(2):144-8.*

Pharmacocinétique de la Vitamine C chez le sujet sain



Source : M. Levine, SC Rumsey, R Daruwala, JB Park, Y Wang. Criteria recommendations for vitamin C intake. *Jama*. 1999 apr;15:1415-23 (25)

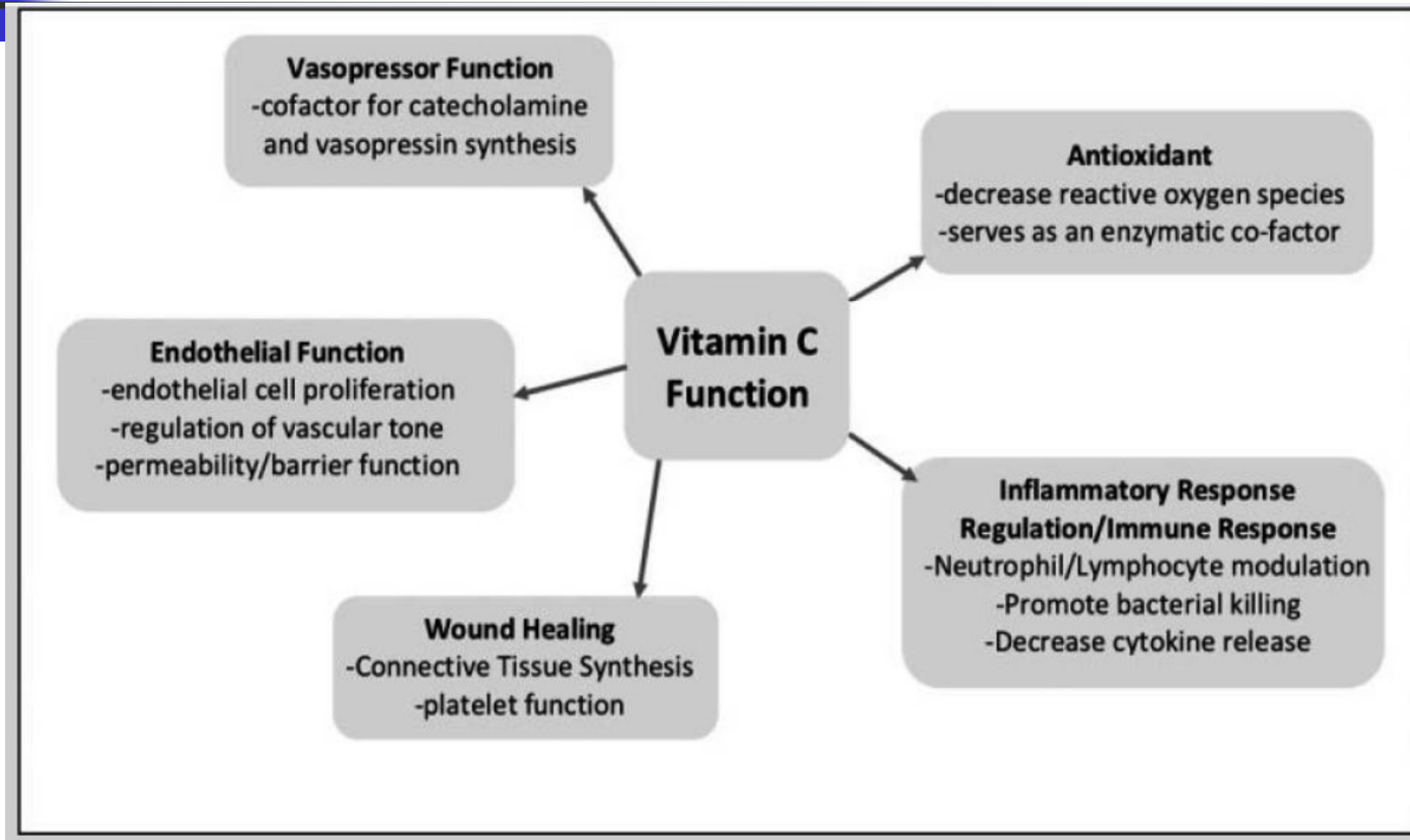
C° PL optimale de Vit C à 55- 60 $\mu\text{mol/L}$ (apport 100- 200mg/j)

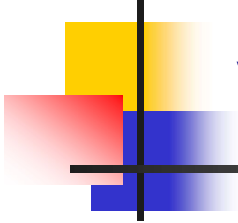
Plateau de C° vit C de 80 $\mu\text{mol/L}$ pour une dose de 1000mg/L

Concentration plasmatique de la vitamine C ($\mu\text{mol/L}$) en fonction de la dose de vitamine C ingérée (mg/jour)

Physiologic role of vitamin C in healthy patients

Semin Respir Crit Care Med. 2021 Oct; 42(5): 672–682





Vitamine C et sepsis: Quelle utilité?



- Vitamine C est **déficiente** dans les états septiques (en rapport avec une baisse de son absorption; augmentation de l'élimination rénale, et une augmentation du stress oxydatif)

70% des patients critiiques ont une hypovitaminose C dont 32% ont une carence en VitC

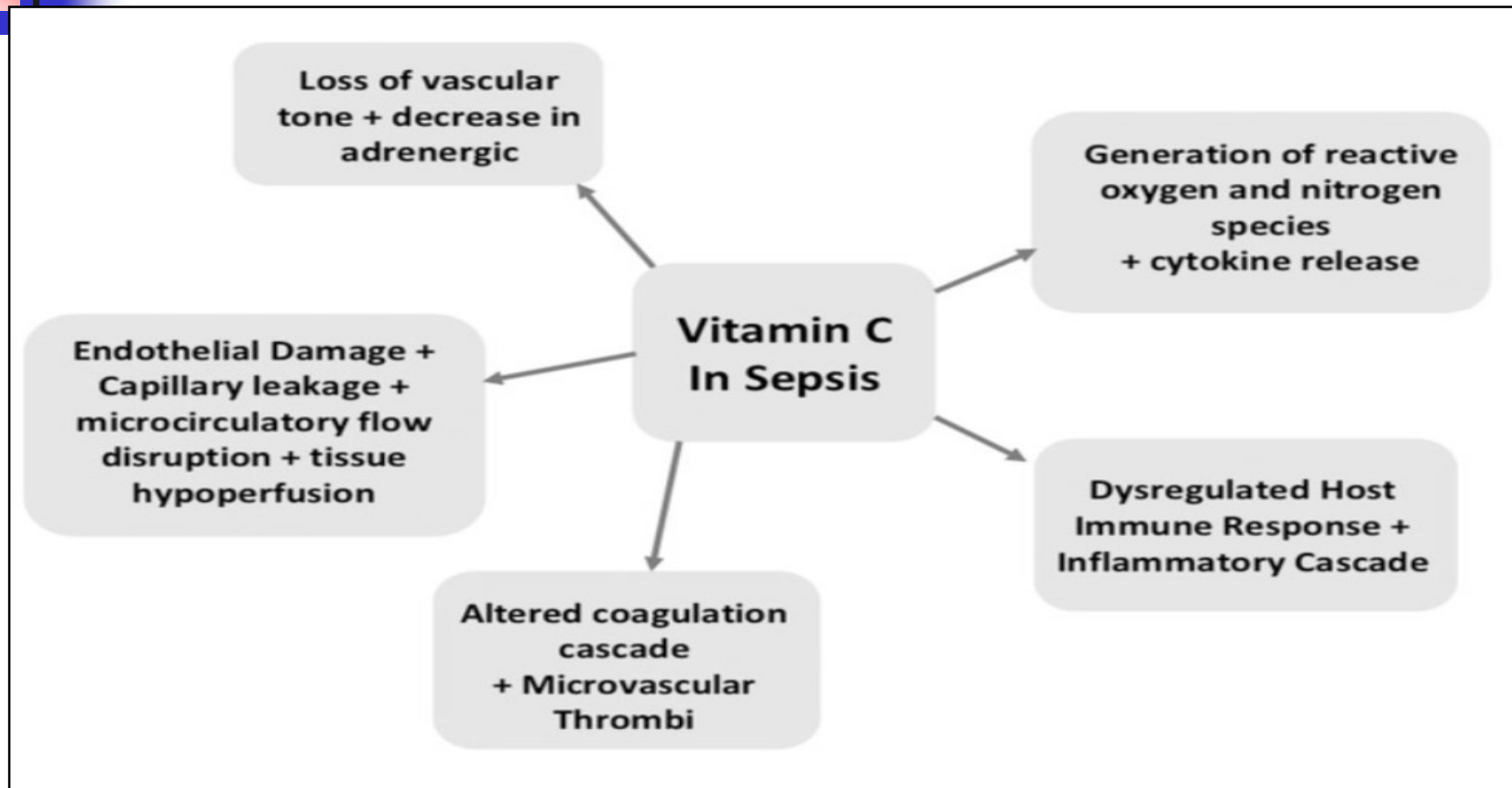
- **Des taux bas de vitamine C** est associée à une **morbi-mortalité élevée**: AKI; MOF: mortalité élevée*

Crit Care. 2017; 21: 300

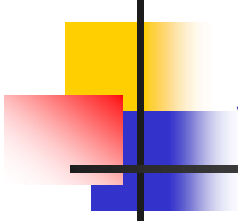
De Grooth and al. ICM , 2014

hypovitaminosis C cutoff (23 $\mu\text{mol/L}$)
vitamin C deficiency cutoff (11 $\mu\text{mol/L}$)

Potential sites for vitamin C action in sepsis dysfunction.



La vitamine C a des effets anti-inflammatoires et immunomodulatrices qui pourrait réduire l'orage cytokinique secondaire au SDMV lié au sepsis



Vitamine C et sepsis: Quelle utilité?



- **L'utilité de la vitamie C a été validée en expérimentation animale*:**
 - Ascorbate a un effet bénéfique sur l'atteinte micocirculatoire (réactivité endothéliale et la perfusion tissulaire), dysfonction d'organes et la mortalité dans des modèles expérimentales de sepsis.

**Antioxid Redox Signal. 2013 Dec 10; 19(17): 2129–2140.*

Evaluation of Vitamin C for Adjuvant Sepsis Therapy

John X. Wilson[✉]

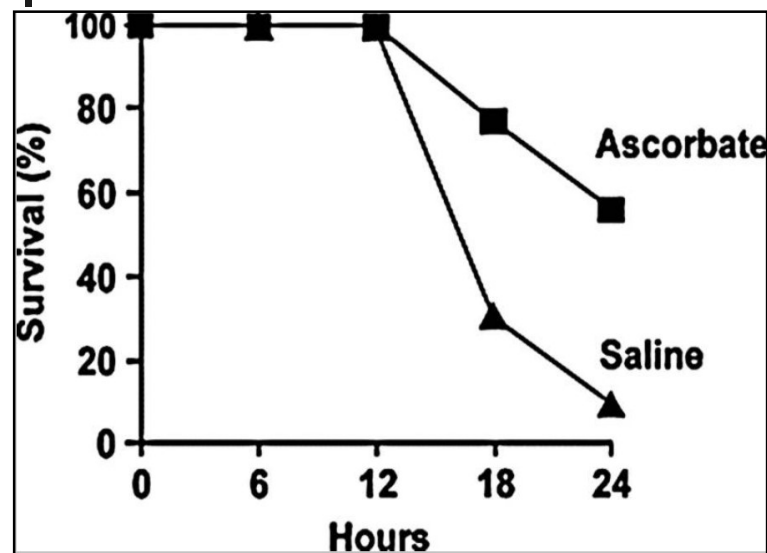


Fig: Parenteral ascorbate increases survival in experimental sepsis.

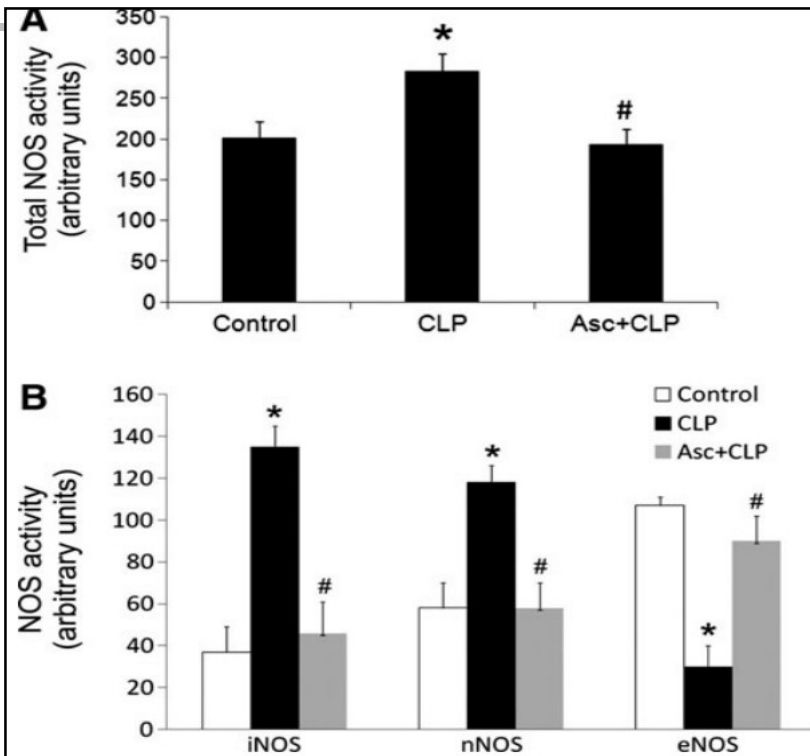
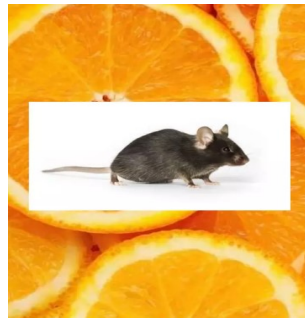
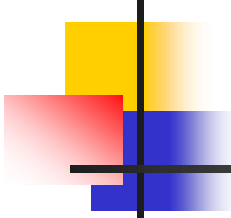


FIG. 3. Parenteral ascorbate prevents septic changes in NOS activities. Injection i.v. of ascorbate (200 mg/kg) in mice at 30 min before CLP prevented increase in total NOS activity in skeletal muscle at 12 h post-CLP (A). Ascorbate also blocked the increases in iNOS and nNOS activities, and the decrease in eNOS activity (B). * $p < 0.05$ compared with control within the group. # $p < 0.05$ compared with CLP

cecal ligation and puncture (CLP).



En clinique humaine: Vitamine C et sepsis

Littérature:

- Eudes cliniques divergentes
- Plusieurs essais contrôlés randomisés et observationnels ont évalué le rôle de la vitamine C dans la septicémie et le choc septique.
- **Résultats controversés** et les **protocoles d'administration** de vitamine C sont **hétérogènes**
- Etudes: la combinaison de plusieurs anti-oxydants type sélénium, Vit D, Vit E et la vitamine C, qui a été évaluée

The antiviral properties of vitamin C

Ruben Manuel Luciano Colunga Biancatelli, Max Berrill & Paul E. Marik ✉



Pharmacology & Therapeutics

Volume 189, September 2018, Pages 63–70



Vitamin C for the treatment of sepsis: The scientific rationale ☆

Paul E. Marik ✉

➤ Crit Care Med. 2011 Jun;39(6):1454–60. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182120cb8.

Ascorbic acid attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury

Bernard J Fisher ¹, Ignacio M Seropian, Donatas Kraskauskas, Jay N Thakkar, Norbert F Voelkel, Alpha A Fowler 3rd, Ramesh Natarajan

Ann Intern Med

Publish

Effect

meta-



Original Article

Ascorbate Reduces Mouse Platelet Aggregation and Surface P-Selectin Expression in an *Ex Vivo* Model of Sepsis

Dan Secor, Scott Swarbreck, Christopher G. Ellis, Michael D. Sharpe, Karel Tymi ✉

First published: 13 February 2013 | <https://doi.org/10.1111/micc.12047> | Citations: 11



August 2013
Pages 502-510

Advertisement

WILEY

[Ying Wang](#),¹ [Huan Lin](#),² [Bing-wen Lin](#),³ and [Jian-dong Lin](#) [✉]



Current issue
Instructions
Submit article

[J Res Pharm Pract.](#) 2016 Apr-Jun; 5(2): 94–100.

doi: [10.4103/2279-042X.179569](https://doi.org/10.4103/2279-042X.179569)

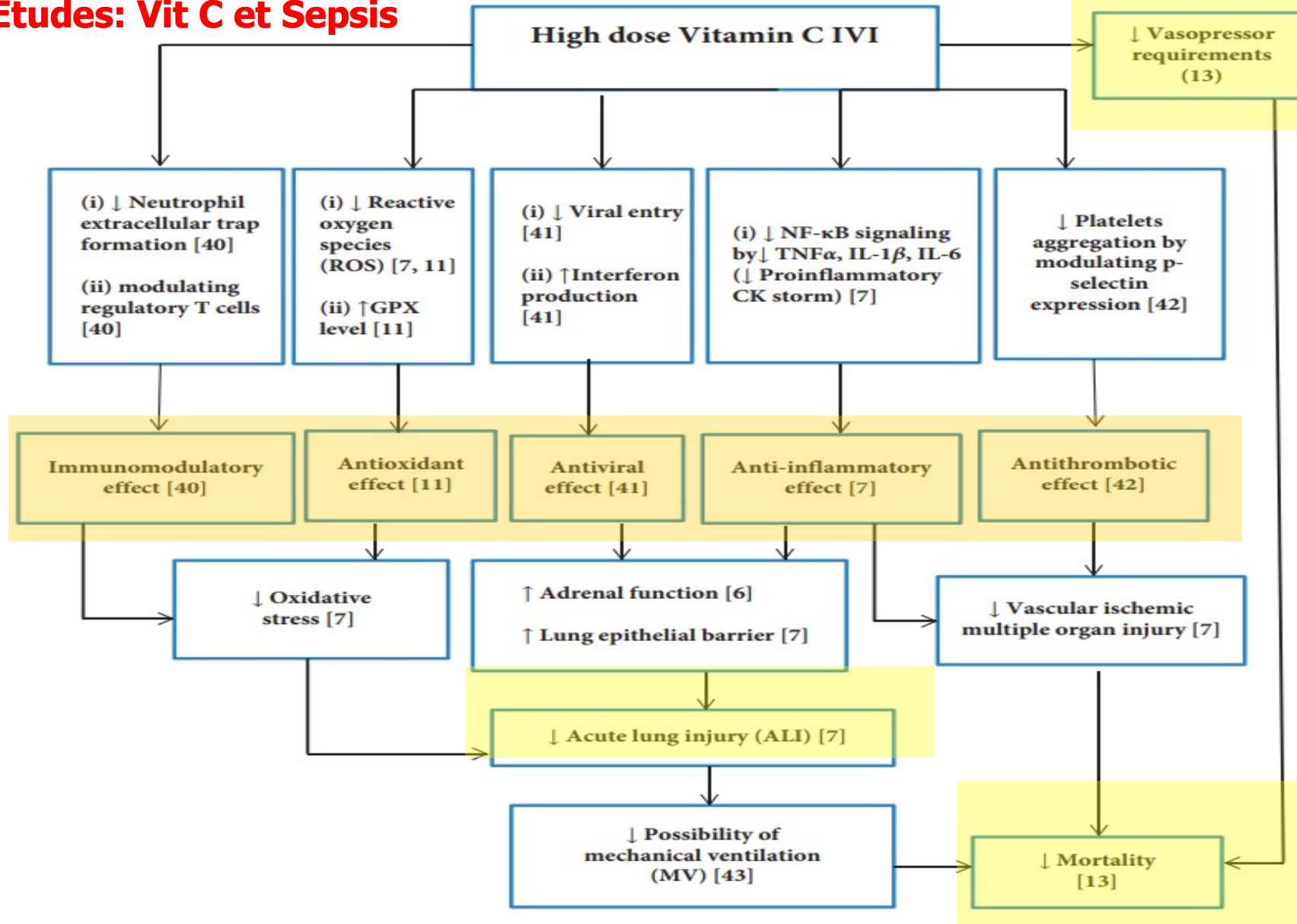
PMCID: PMC4843590

PMID: [27162802](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27162802/)

Effect of high-dose Ascorbic acid on vasopressor's requirement in septic shock

[Mohadeseh Hosseini Zabet](#),¹ [Mostafa Mohammadi](#),² [Masoud Ramezani](#),² and [Hossein Khalili](#)¹

Etudes: Vit C et Sepsis



↓—decreased; ↑—increased; IV: intravenous; NF-κB—nuclear factor kappa B; TNFα: tissue necrosis factor α; IL-1β: Interleukin 1β; IL-6: Interleukin 6, CK: cytokines.

Intravenous vitamin C administration to patients with septic shock: a pilot randomised controlled trial

Patrice Rosengrave^{1 2}, Emma Spencer¹, Jonathan Williman³, Jan Mehrtens⁴, Stacey Morgan⁴,

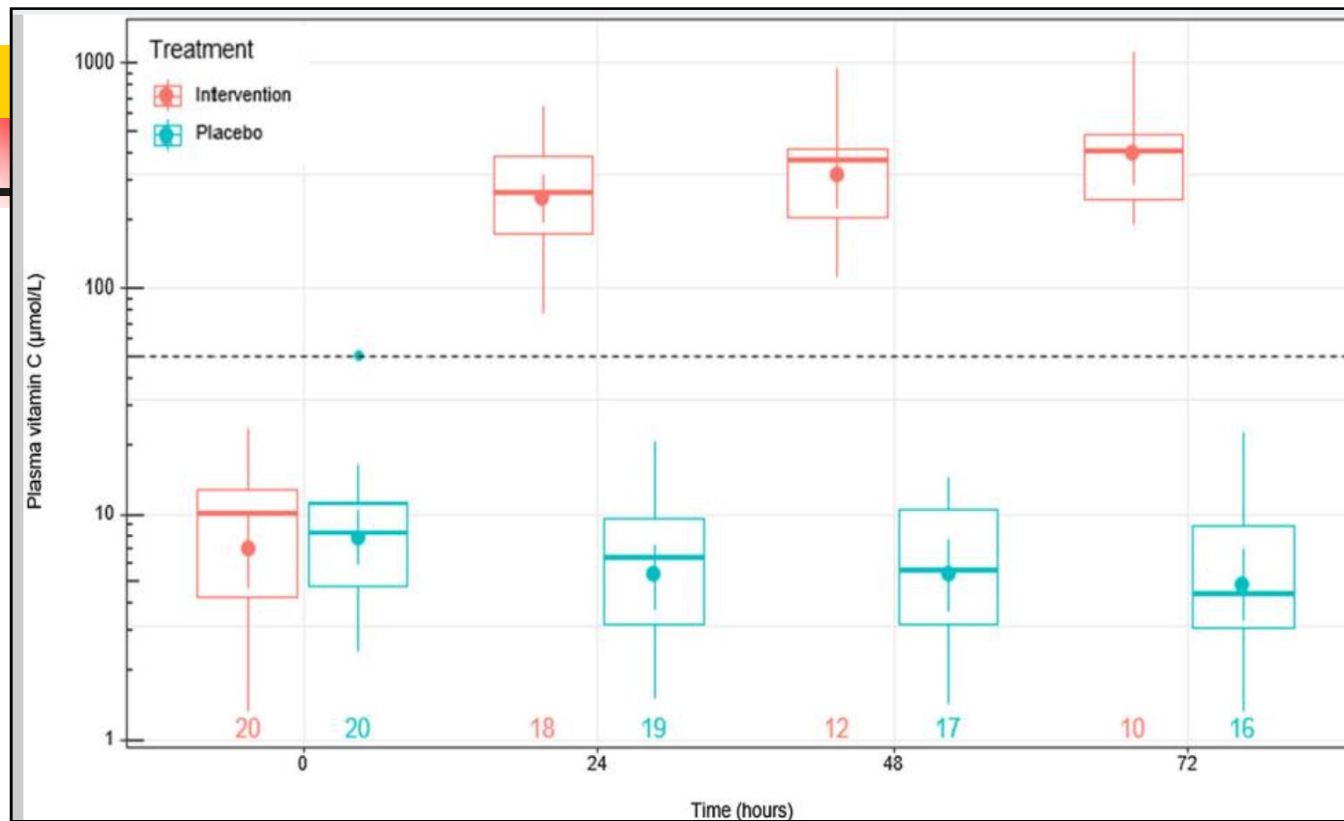
- **Methods:** double-blind, randomised placebo-controlled trial in 40 patients with septic shock who were randomised (1:1) to receive intravenous vitamin C (at a dose of 100mg/kg/d every 6 h) or placebo (intravenous 5% dextrose) for up to 96 h, or until death or discharge.

■ **Primary outcome:** vasopressor requirements (dose and duration),

- **Secondary outcomes:** (SOFA) scores, ICU and hospital length of stay, and mortality.

In addition, blood samples were collected to determine vitamin C kinetics and inflammatory marker concentrations.

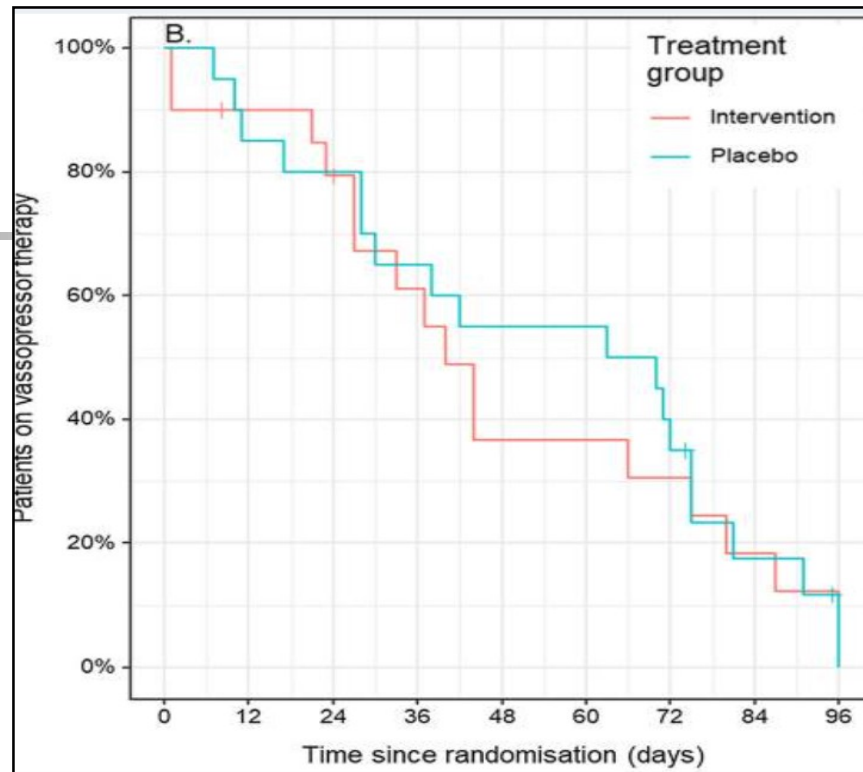
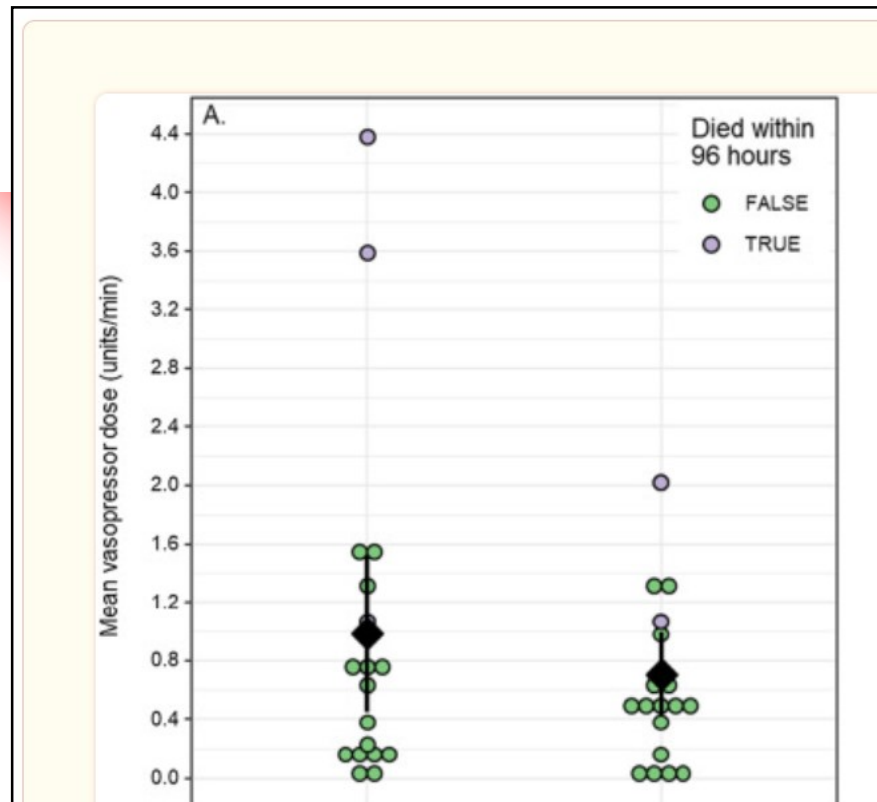
- **Conclusions:** This study indicated that intravenous **vitamin C did not provide significant decreases in the mean dose or duration of vasopressor infusion.**



T0
Vit C= 9.2 (4.4, 11.4) µmol/L

VIT C
VN: 85-100µmol/L

Fig: Kinetics of vitc C in 2 groups



IV Vit C did not provide significant decreases in the mean:

- dose or duration of vasopressor infusion.

IV Vit C did not provide significant decreases in the mean:

- **ICU length of stay** (Vit C group was 3.8 (2.2, 9.8) days versus 7.1 (3.1, 20) days in the placebo group ($p = 0.12$))
- **Length of hospital stay** (Vit C group was 18 (11, 35) days versus 22 (10, 52) days in the placebo group ($p = 0.65$))
- **inflammatory markers** (neutrophil counts / C-reactive protein) were comparable over time ($p > 0.05$) for 2 groups

Efficacy of High-Dose Vitamin C Infusion on Outcomes in Sepsis Requiring Mechanical Ventilation: A Double-Blind Randomized Controlled Trial

[Wessam A. El Driny](#),¹ [Ibrahim M. Esmat](#),² [Sara M. Shaheen](#),³ and [Nagwa A. Sabri](#)³

Methods: 40 patients were randomly assigned to 2 groups (20 each) in a 1 :1 ratio

- **Group I (GI):** patients **received (6g/j) 1.5 g/6 h vitamin C** for 4 consecutive days;
- **Group II (GII):** patients received **100 mg vitamin C/day** for 4 consecutive days.

Primary outcomes: (SOFA) score at day 7, the incidence of (VAP), and the plasma vit C level,

Secondary outcomes: C-reactive protein (CRP) level, duration of vasopressor therapy, 28-day mortality

Conclusion.

Early use of high-dose vitamin C intravenous infusion (6 g/j) in patients with sepsis requiring mechanical ventilation in combination with the standard treatment for sepsis **lowered the incidence of VAP, increased the antioxidant status, and improved the illness severity**

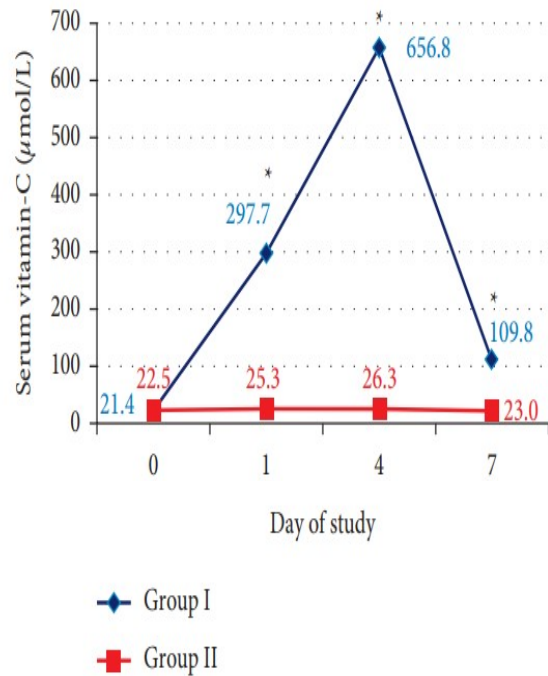


FIGURE 3: Serum vitamin C levels between the study groups.
*Significant.

Table 3

Clinical outcomes between the study groups.

Variables	Group I (n = 20)	Group II (n = 20)	p value
Early VAP, number of episodes (%)	1(5.0%)	7(35.0%)	\$0.044*
Late VAP, number of episodes (%)	1(5.0%)	5(25%)	0.182
SOFA score, mean ± SD			
SOFA score (day 0)	12.1 ± 1.6	12.7 ± 2.1	0.354
SOFA score (day 1)	8.8 ± 1.4	9.8 ± 1.8	0.057
SOFA score (day 4)	5.2 ± 2.0	9.0 ± 2.6	<0.001*
SOFA score (day 7)	3.9 ± 2.9	10.5 ± 2.7	<0.001*
DSOFA (day 0–day 7)	−3.2 ± 2.8	0.8 ± 3.3	<0.001*

IV VC (6 g/j)

1- change in SOFA score at day 7 showed a significant difference between GI and GII ($p < 0.001$).

2- Incidence of early VAP was significantly lower in GI ($p = 0.044$).

Anesthesiology Research and Practice

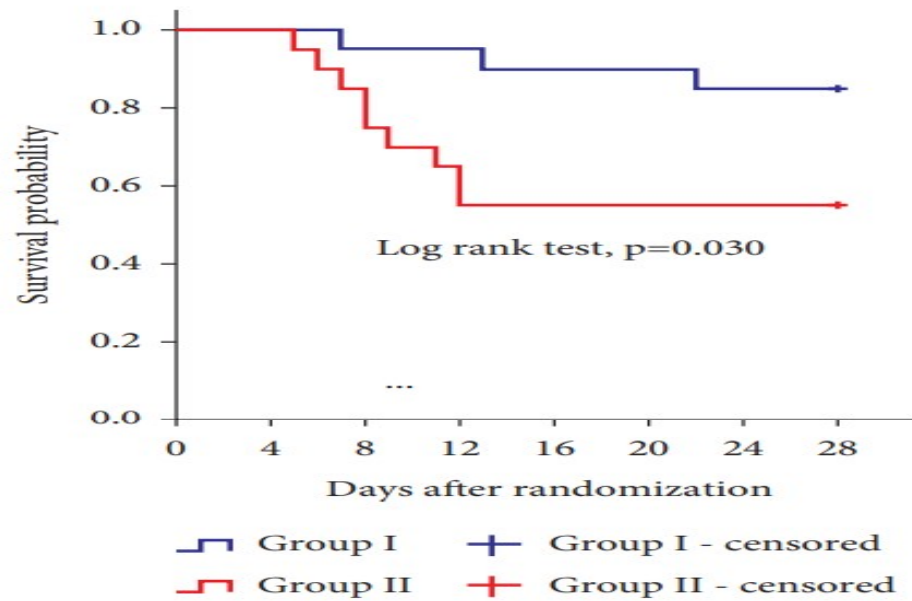


FIGURE 4: Kaplan-Meier plot for 28-day mortality.

IV Vit C a significant difference in 28-day mortality ($p=0.038$)

ORIGINAL ARTICLE

Intravenous Vitamin C in Adults with Sepsis in the Intensive Care Unit

Question évaluée

- La perfusion intraveineuse de vitamine C à fortes doses réduit-elle la mortalité ou les défaillances d'organes des patients septiques sous vasopresseurs à 28 jours ?

Etude

- multicentrique internationale contrôlée randomisée en double aveugle (vitamine C contre placebo)
- **Patients** avec état infectieux grave et dépendance aux vasopresseurs.
- **Protocole:**
 - groupe interventionnel : perfusion IVL (30 à 60 minutes) de **vitamine C (50 mg/kg) 4 fois par jour pendant 4 jours. (200 mg/j)**
 - Dans le groupe placebo : perfusion de soluté (G5 ou NaCl 0,9%), 4 fois par jour pendant 4 jours.
- Le reste de la prise en charge était laissée à la libre décision du clinicien en charge du patient, notamment la prescription de corticoïdes et de thiamine.

Critère de jugement principal: mortalité et dysfonction d'organes (EER, VM, amines vasopressives à J28

- **Les critères de jugement secondaires étaient :**

- Nombre de jours sans dysfonction d'organes, mortalité à J28 et 6 mois, score de qualité de vie à 6 mois, SOFA à J2, J3, J4, J7, J10, J28
- dosages de biomarqueurs à J3 et J7 (évaluant 3 axes portant sur l'inflammation, l'hypoxie et l'agression endothéliale).
- Évaluation de la tolérance avec insuffisance rénale aiguë KDIGO3, hémolyse et hypoglycémie.

- **Résultats:**

- **872 patients** ont été inclus (35 réanimations médico-chirurgicales au Canada, en Nouvelle Zélande et en France de novembre 2018 à juillet 2021)

- Les deux groupes étaient comparables (80% d'admission pour cause médicale)
 - score APACHE II médian à 24 et un score SOFA médian à 10 à l'admission.
 - Le poumon et app digestif (approximativement 30% des cas).
 - 60% des patients recevaient des glucocorticoïdes et 25% de la thiamine

Table 2. Primary and Secondary Outcomes.*

Outcome	Vitamin C	Placebo	Treatment Effect (95% CI) [†]
Primary			
Death or persistent organ dysfunction at 28 days — no./total no. (%) [‡]	191/429 (44.5)	167/434 (38.5)	1.21 (1.04 to 1.40)
Death	152/429 (35.4)	137/434 (31.6)	1.17 (0.98 to 1.40)
Persistent organ dysfunction§	39/429 (9.1)	30/434 (6.9)	1.30 (0.83 to 2.05)
Vasopressor use	8/429 (1.9)	6/434 (1.4)	1.36 (0.48 to 3.85)
Mechanical ventilation	25/429 (5.8)	19/434 (4.4)	1.31 (0.74 to 2.30)
Renal-replacement therapy	24/429 (5.6)	18/434 (4.1)	1.35 (0.73 to 2.5)

Critère de jugement principal: une différence significative :

44,5% des patients du groupe Vitamine C étaient décédés ou gardaient une dysfonction d'organe à J28 contre 38,5% dans le groupe placebo (RR : 1,21 (IC95% [1,04-1,4

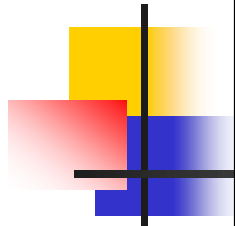


Table 2. Primary and Secondary Outcomes.*

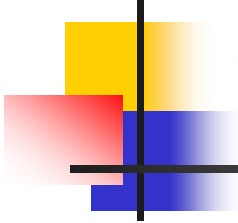
Outcome	Vitamin C	Placebo	Treatment Effect (95% CI)†
Secondary			
Median no. of days without organ dysfunction in the ICU by day 28 (IQR) ¶	17 (–1 to 25)	19.5 (–1 to 25)	–2.43 (–7.23 to 2.37)
Death by 6 mo — no./total no. (%)	191/417 (45.8)	185/426 (43.4)	1.14 (0.93 to 1.39)
EQ-5D-5L score at 6 mo ¶**			
Score on visual-analogue scale	65.8±20.9	63.8±22.5	2.04 (–1.97 to 6.05)
Median dimension score (IQR)			
Mobility	2 (1–3)	2 (1–3)	–0.19 (–0.43 to 0.04)
Self-care	1 (1–2)	1 (1–2)	–0.07 (–0.29 to 0.15)

Il n'y avait aucune différence significative concernant les critères de jugement secondaire.

En conclusion

cette étude de très bonne qualité méthodologique montre que l'utilisation de la vitamine C chez des patients septiques sous vasopresseurs est plutôt délétère.

- Son utilisation sous d'autres modalités d'administration ou dans d'autres populations sélectionnées devra être testée avant de l'exclure définitivement de notre arsenal thérapeutique.



Vit C chez les brûlés septiques: est elle bénéfique?

Littérature:

- Aucune étude n'a été publiée concernant l'impact de la Vit C chez les brûlés septiques.
- Etudes publiées se sont intéressés à l'impact de la Vit C chez les brûlés graves lors de la ressuscitation hydro-electrolytique initiale



Burns
Volume 18, Issue 2, April 1992, Pages 127-131



Scientific and clinical paper

High-dose vitamin C therapy for extensive deep dermal burns ☆

T. Matsuda^{1 2 3} , H. Tanaka^{1 2 3 4}, S. Shimazaki⁴, H. Matsuda⁴, H. Abcarian^{1 2 3}, H. Reyes^{1 2 3},
M. Hanumadass^{1 2 3}

Expérimentation animale

Vitamin C administration (170 mg/kg/24 h) in -pigs with TBSA =70%.

reduces the 24-h resuscitation fluid volume from 4 ml/kg/% TBSA to 1 ml/kg/% TBSA ,

[Journal of burn care & research](#). 2011

Resuscitation After Severe Burn Injury Using High-Dose Ascorbic Acid: A Retrospective Review

Steven Alexander Kahn, MD,* Ryan J. Beers, BS,*
Christopher W. Lentz, MD, FACS, FCCM†

Clinical Trial > [Arch Surg](#). 2000 Mar;135(3):326-31. doi: 10.1001/archsurg.135.3.326.

Reduction of resuscitation fluid volumes in severely burned patients using ascorbic acid administration: a randomized, prospective study

H Tanaka¹, T Matsuda, Y Miyagantani, T Yukioka, H Matsuda, S Shimazaki

 High-dose ascorbic acid (vitamin C) therapy (66 mg/kg per hour) attenuates postburn lipid peroxidation, resuscitation fluid volume requirements, and edema generation in severely burned patients.

REVIEW ARTICLE

VITAMIN C AS PREVENTION IN BURN SEPSIS: REVIEW OF LITERATURES

Lucretia Yewiwati Tanuwijaya¹, Yohanes Dona Christi Utama², & Ahmad Fawzy Mas'ud³

1. General practitioner of St.Elizabeth Hospital, Semarang, Central Java, Indonesia; Intern participant in Plastic Reconstructive and Aesthetic Department, Prof. Dr. Margono Soekardjo Hospital, Purwokerto, Central Java, Indonesia

2. General practitioner of St.Elizabeth Hospital, Semarang, Central Java, Indonesia

3. Department of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery of Prof. Dr. Margono Soekardjo Hospital, Purwokerto, Central Java, Indonesia

- **Methods:** This literature reviewed from relevant works of literature which searched from major journal databases of WHO, Pubmed, Elsevier, JAMA, Springer, NEJM, which published from 2013 until 2018
- **Results:** Vitamin C is a cheap but effective antioxidant, which acts as a ROS scavenger and reduces the fluid requirement in burn resuscitation for the prevention of burn sepsis
- **Conclusion:** Vitamin C could be recommended as adjuvant therapy in the prevention of burn sepsis at a dose of 66 mg/kg /h during 24 hours of resuscitation



FACULTÉ DE MÉDECINE DE TUNIS
Université de Tunis El Manar



THÈSE

Pour le diplôme d'État de
DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le **17/11/2023** à 14 h
par

Rayen NACHI

Née le 29/09/1993 à Tunis, Tunisie

Impact Hémodynamique de l'acide ascorbique chez les brulés septiques

Jury

Président : Pr Amen Allah MESSADI

Directeur de thèse :
Pr Amel MOKLINE

Membres : Pr Souheil OMAR
Pr Ag Hassen BEN GHEZALA
Pr Ag Ines SEDGHIANI
Pr Ag Ines FATHALLAH

Rapporteur : Pr Samia AYED

Etude Tunisienne

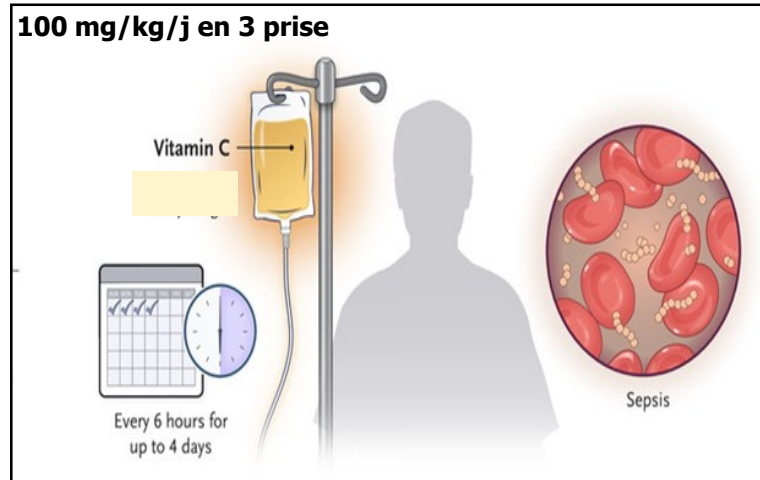
Service de Réanimation des brûlés. CTGB. Tunis



28 mois: Juillet 2019- Octobre 2021

Méthodologie: Etude cas-témoins

Protocole



Critères d'inclusion:

- Age > 18 ans
- Brûlures graves (selon la Société Française de Brûlologie)
- La durée d'hospitalisation présumée supérieure à 48H
- Un sepsis ou un choc septique (selon la définition de Sepsis 3)
- **1 seul épisode septique a été considérée**

Critère de jugement primaire:

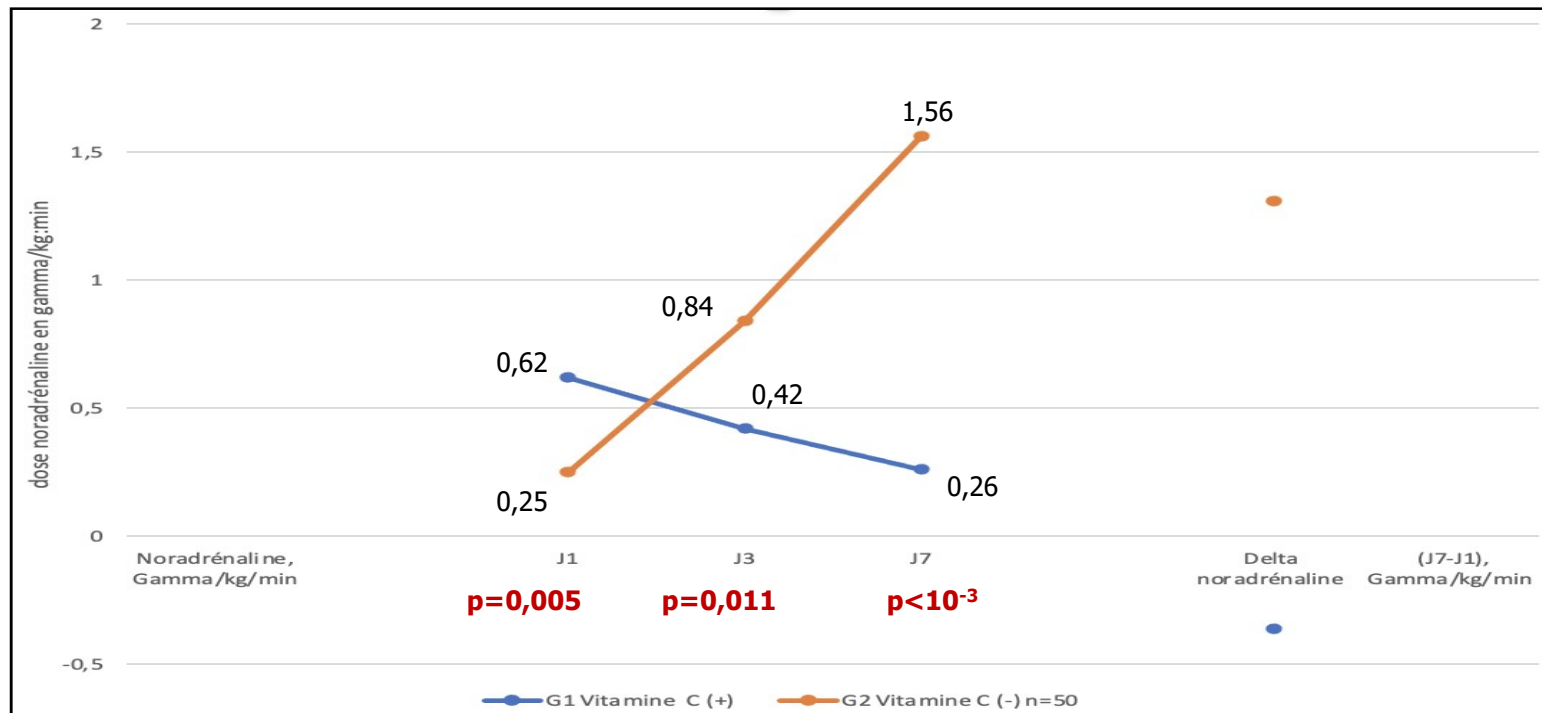
- Impact hémodynamique de la vit C: expansion volémique; dose et durée des catécholamines

Critère de jugement secondaire:

- Les paramètres biologiques: NFS; lactate; PCT
- MOF; durée séjour USI
- Mortalité attribuable au sepsis

Impact de l'adjonction de la vit C sur l'hémodynamique

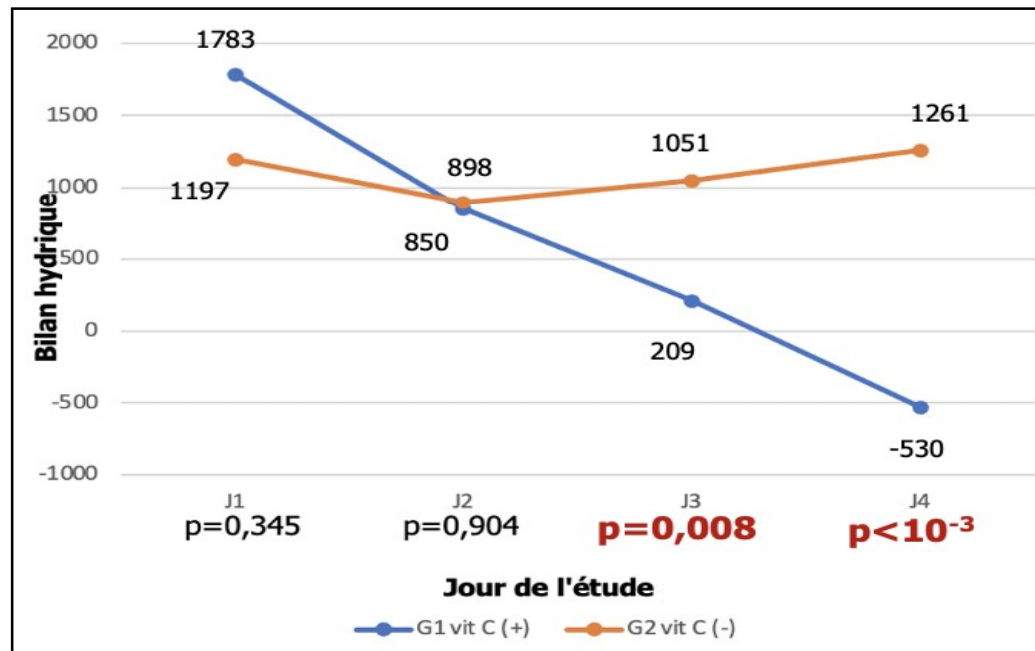
1- Dépendance aux amines



Durée de la dépendance aux amines: **G1**: 4,12 jours vs **G2**: 4,84 jours ($p=0,28$).

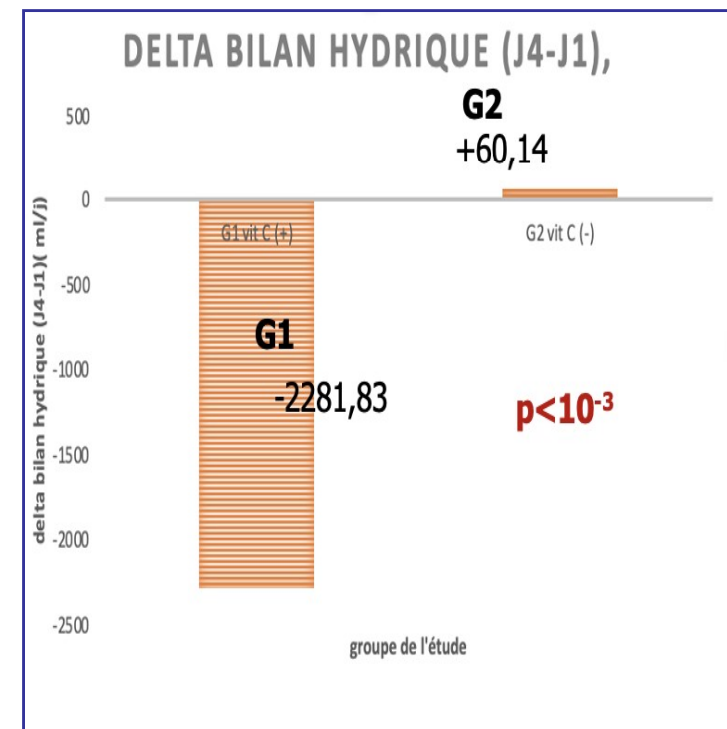
Impact de l'adjonction de la vit C sur l'hémodynamique

2- Bilan hydrique

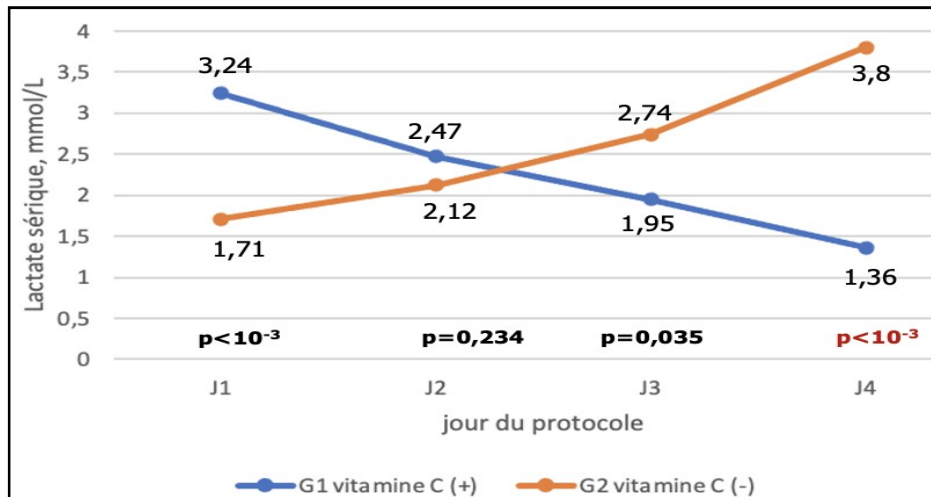
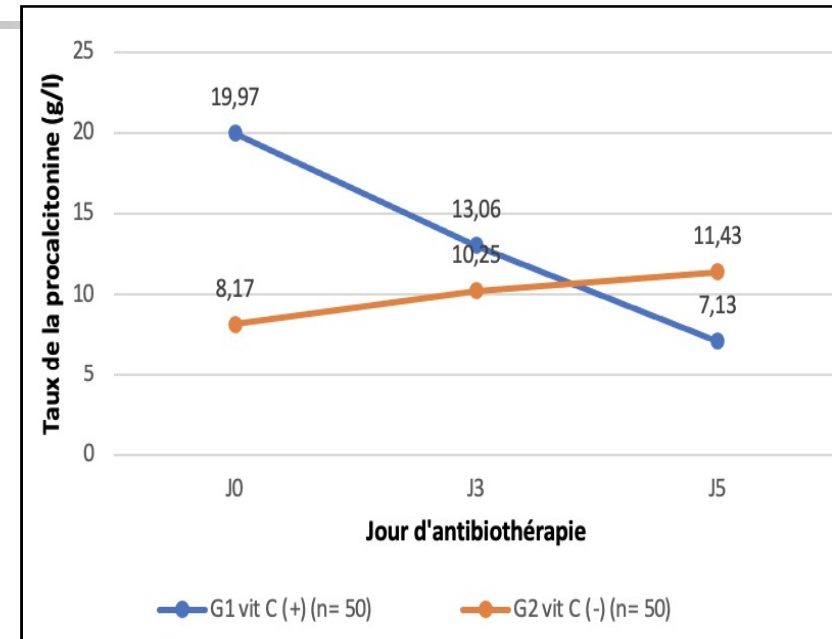
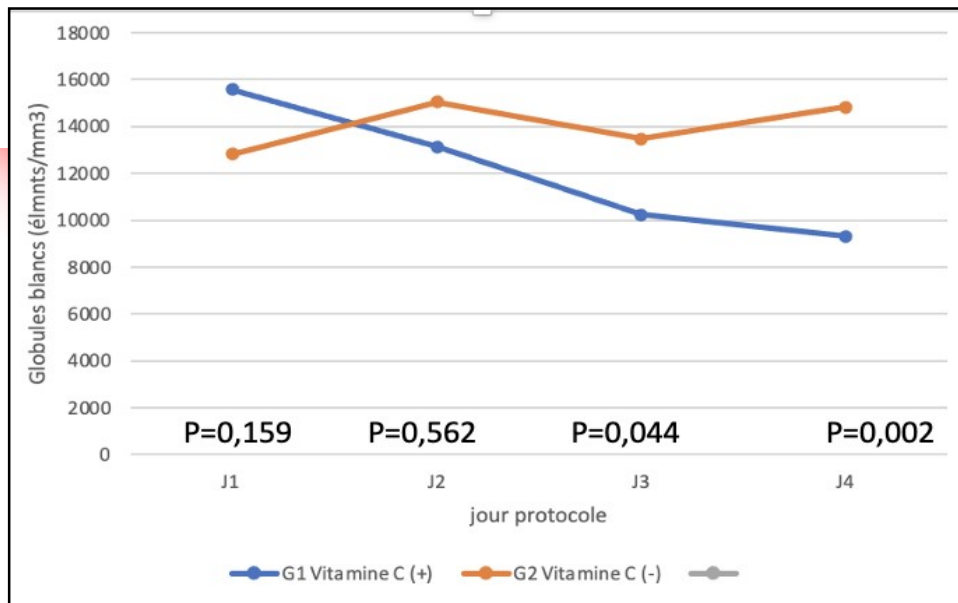


Conséquence :

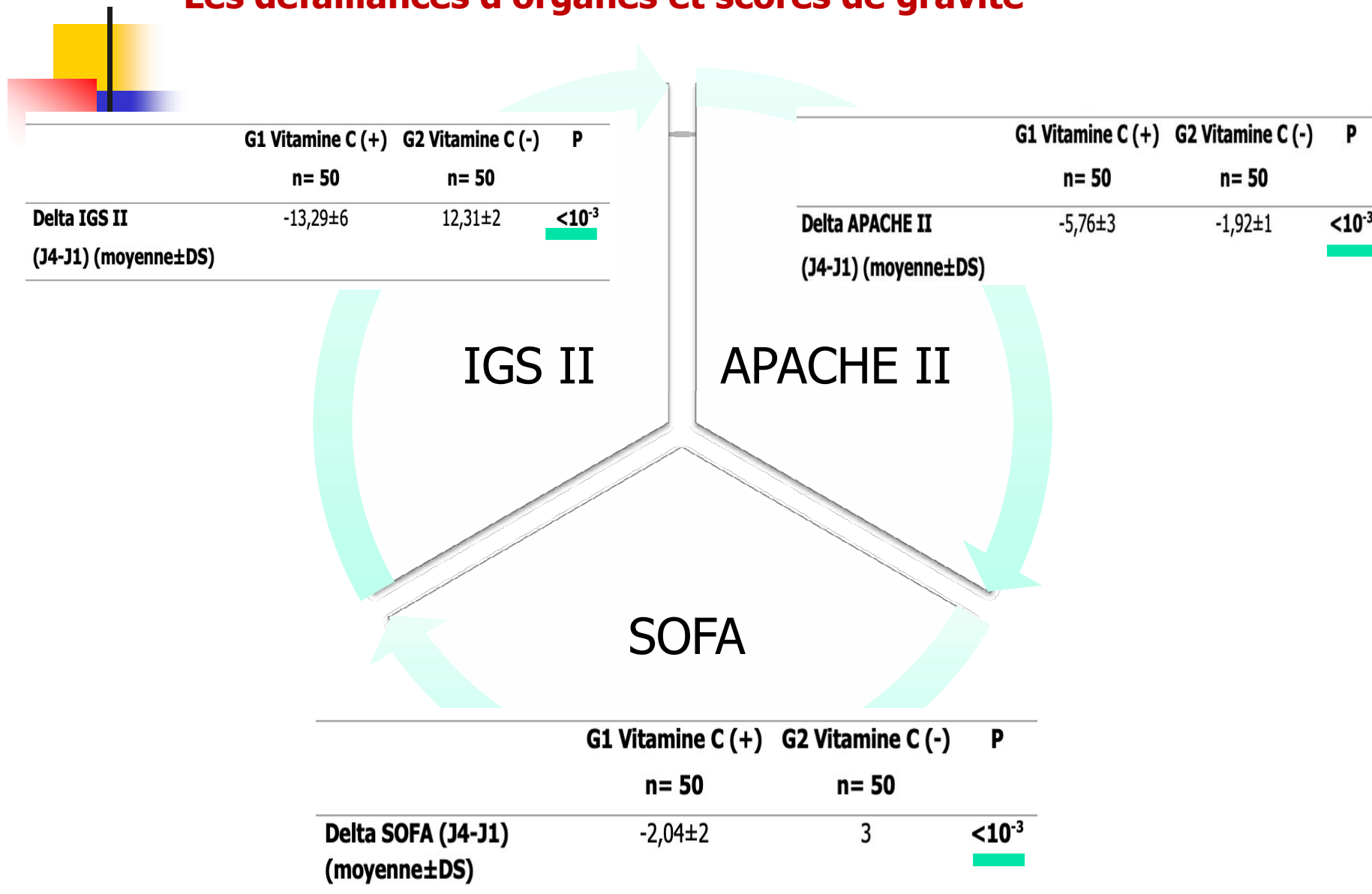
Syndrome compartimental abdominal: G1 (n=13) vs G2 (n=16))



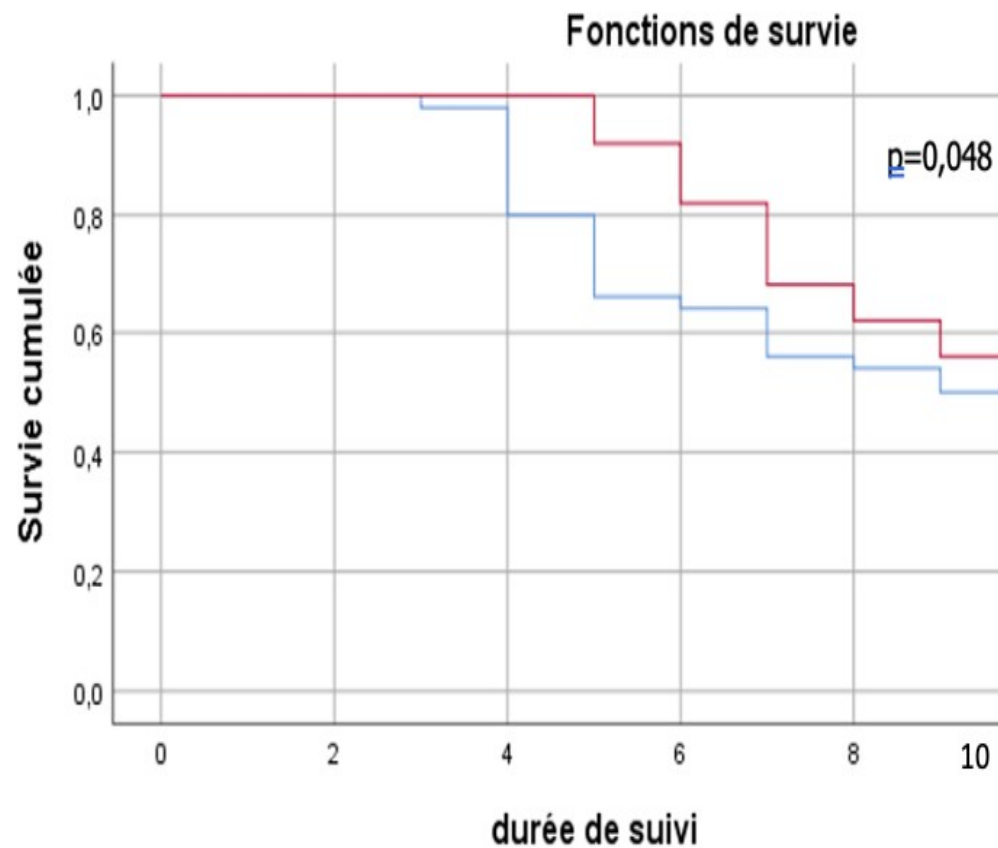
Impact de la Vit C sur les paramètres biologiques du sepsis



Les défaillances d'organes et scores de gravité



La survie durant les 10 premiers jours du protocole

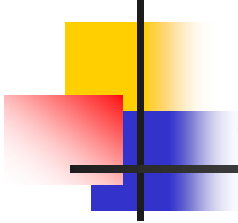


G1: 22 patients

vs

G2: 13 patients

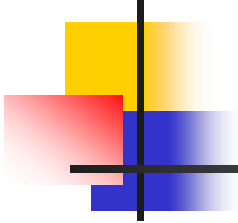
$p= 0,048$



CONCLUSION



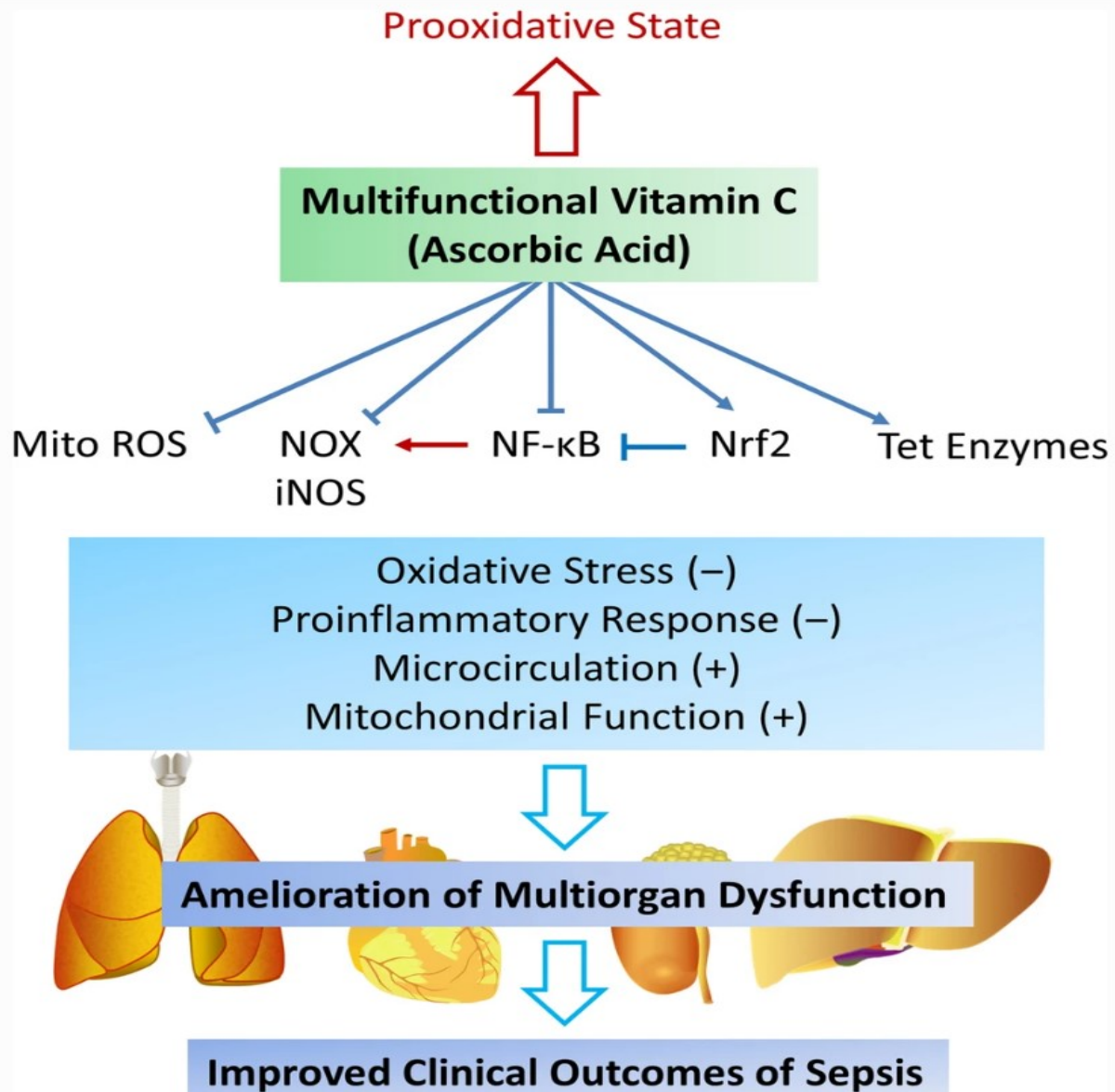
- Les effets bénéfiques de la vitamine C dans le sepsis sont controversés en clinique humaine
- Régimes posologiques de vitamine C différents avec des variations de la pharmacocinétique chez les patients septiques
- PK de vitamine C est multifactorielle: apport exogène vit C; âge, la gravité du sepsis, les comorbidités du patient...

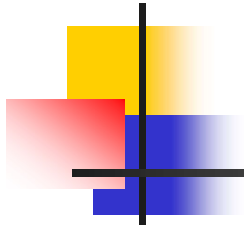


Perspectives



- Rechercher la dose optimale de la vitamine C, celle qui exerce des effets antioxydants/anti-inflammatoires maximaux sans provoquer un état prooxydant significatif avec le régime optimal d'administration
 - **Monitoring des taux sériques de la Vit C+++**
- les stratégies basées sur la vitamine C peuvent également être envisagées à des fin préventives chez les patients à haut risque (âge avancé, dénutrition majeure, une immunité réduite , morbidités concomitantes)





■ Merci pour votre Attention

