

Vitamine C et COVID-19 : évaluation pharmacologique

A retenir :

- L'efficacité de la vitamine C sous forme de perfusion à haute dose n'a pas pu être démontrée dans une étude chez des patient.es avec sepsis et SARS (non COVID).
- Une étude randomisée contrôlée, chinoise, a évalué l'effet de la vitamine C dans le COVID-19 chez des patients en soins intensifs. Il s'agissait d'une étude pilote chez 56 patient.es qui s'est arrêtée prématurément en raison du faible recrutement (308 patient.es prévu.es). Aucun effet significatif sur le nombre de jours sans ventilation (critère principal) n'a été démontré. Chez les patient.es avec score SOFA initial ≥ 3 , la mortalité aux soins intensifs était moindre sous vitamine C (21.7%) que sous placebo (52.4%). Toutefois ces résultats doivent être interprétés avec grand précaution puisque l'échantillon inclus (56 patient.es sur 308 patient.es prévu.es) ne permet pas d'atteindre la puissance statistique requise et donc de répondre à la question de recherche.
- L'analyse intérimaire d'une étude américaine multicentrique randomisée ouverte a récemment été publiée. 214 patients (sur un total prévu de 520 patients) ambulatoires ont été randomisés dans un ratio 1:1:1:1 à recevoir pendant 10 jours 1 fois par jour du zinc gluconate 50 mg, de l'acide ascorbique 8000 mg, les deux traitements, ou des soins standards sans supplémentation. L'analyse intérimaire a conduit à un arrêt prématuré de l'étude pour futilité. Les résultats sur le critère principal ne montraient en effet pas de différence significative entre les 4 groupes.
- L'efficacité de la vitamine C chez des patient.es infecté.es par la COVID-19 (en ambulatoire ou aux soins intensifs) n'a pas été établie et elle doit être évaluée dans de plus grandes études de puissance suffisante. Une dizaine d'essais cliniques sont actuellement en cours.

Utilisation de vitamine C et COVID-19: rationnel

Des études animales ont suggéré un rôle bénéfique de la vitamine C pour réduire l'incidence et la sévérité d'infections bactériennes et virales.(1) La vitamine C pourrait empêcher la production de cytokines pro-inflammatoires, y compris l'interleukine 6, responsable des atteintes pulmonaires pouvant conduire à un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).(2) Parmi ses effets figurent également un piégeage des radicaux libres et une augmentation de l'élimination microbienne par certaines cellules.(3)

Des concentrations réduites de vitamine C ont été retrouvées chez des patient.es avec une infection virale, un sepsis, un SDRA associé à un sepsis.(4) Deux études pilotes conduites dans des cohortes de patient.es hospitalisé.es aux soins intensifs pour une infection à COVID-19 ont montré des concentrations basses de vitamine C. La première étude, chez 21 patient.es avec un taux de mortalité de 48%, a mesuré une concentration moyenne de 22.2 $\mu\text{mol/L}$ (valeurs normales : 17-154), ne différant pas entre les patient.es décédé.es et les survivant.es. Les auteur.es ont identifié l'âge et la faible concentration en vitamine C comme facteurs de risque co-dépendants de mortalité.(5) La seconde étude, chez 18 patient.es (aucun décès) a mis en évidence une concentration indétectable chez 17 patient.es et une valeur basse (2.4 vs >5 mg/L) chez le.a dernier.e patient.e.(6)

Etat des connaissances

Hors COVID

Une méta-analyse sur 12 études contrôlées incluant 1766 patient.es de soins intensifs (11 études chez des patient.es ayant subi une chirurgie cardiaque électorale) a mis en évidence que l'administration de vitamine C réduisait la durée de séjour de 8% en moyenne. La voie orale a été utilisée dans 6 études (1-3 g/jour) et la voie intraveineuse (iv) dans 6 études (0.5-3 g/jour). Concernant la ventilation mécanique, sa durée a été également réduite de 8% (méta-analyse sur 6 études (7)).

L'étude CITRIS-ALI (randomisée contrôlée contre placebo, n=167), conduite dans 7 unités de soins intensifs aux États-Unis, a évalué l'efficacité d'une haute dose de vitamine C (50 mg/kg toutes les 6h pendant 96h) dans la réduction du score de dysfonction d'organes chez des patient.es avec sepsis et SRAS.(8) Parmi les 46 critères d'évaluation secondaires figurait la mortalité à 28 jours. Aucune différence sur le score de dysfonction d'organes, les biomarqueurs d'inflammation ou l'atteinte vasculaire n'a été mise en évidence. Bien qu'une baisse de la mortalité toutes causes à 28 jours ait été observée sous vitamine C (46.3% (38/82) dans le groupe placebo vs 29.8% (25/84) groupe vitamine C), ces résultats sont à prendre avec précaution, l'analyse n'ayant pas fait d'ajustement pour comparaisons multiples.(9) De plus, il paraît surprenant que la plupart des autres critères, tant primaires que secondaires, n'allaient pas dans le même sens. Cette différence sur la mortalité est donc à considérer comme résultats exploratoires et nécessite confirmation.

COVID

Une étude chinoise randomisée contrôlée contre placebo a évalué l'effet d'une perfusion de vitamine C 12 g toutes les 12 heures durant 7 jours chez des patients en unité de soins intensifs (12). Le critère d'évaluation primaire était le nombre de jours sans ventilation dans les 28 jours après admission aux soins intensifs. Un calcul préalable de 308 participant.es (154 dans chaque groupe) a été estimé pour une puissance de 80%. (11) Compte tenu d'un contrôle de l'épidémie en Chine, l'étude s'est arrêtée prématurément avec 56 patient.es inclus entre le 14 février et le 29 mars. Les résultats sont donc à considérer comme ceux d'une étude pilote. Le nombre de jours sans ventilation était de 26.0 jours (9.0-28.0) versus 22.0 jours (8.50-28.0) dans les groupes vitamine C et placebo respectivement. Cette différence n'était pas statistiquement significative (P=0.57). En revanche chez les patient.es avec un score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) initial ≥ 3 , la mortalité aux soins intensifs était significativement moindre sous vitamine C [21.7% (n=5) versus 52.4% (n=11) ; HR 0.2 (0.1 à 0.9), P=0.04]. Aucun effet indésirable grave n'avait été relevé. Ces résultats demeurent préliminaires, en effet l'échantillon inclus (56 patient.es inclus sur 308 patient.es prévu.es) ne permettait pas d'atteindre la puissance statistique requise et donc de répondre à la question de recherche. L'effet de hautes doses de vitamine C chez des patient.es critiques infecté.es par la COVID-19 doit être évaluée par de plus grandes études de puissance suffisante.(12)

Une étude américaine multicentrique prospective randomisée ouverte (13) a inclus 214 patients ambulatoires avec PCR positive pour SARS-CoV-2 (moyenne d'âge de 45.2 \pm 14.6 ans) et a été publiée le 12.2.21. Les patients ont été randomisés dans un ratio 1:1:1:1 à recevoir pendant 10 jours 1 fois par jour soit du zinc gluconate 50 mg, soit de l'acide ascorbique 8000 mg, soit les deux médicaments, soit le standard de soins sans supplémentation.(13) Le critère d'évaluation principal était le nombre de jours nécessaires pour atteindre une réduction de 50% de la sévérité des symptômes suivants (basée sur un score de 0 à 3) : fièvre, toux, dyspnée et fatigue. Une analyse intérimaire a été réalisée après inclusion de 214 patients, soit 40% des 520 patients initialement prévus, conduisant à un arrêt prématuré de l'étude pour futilité. Les résultats sur le critère principal ne montraient en effet pas de différence significative entre les 4 groupes. Le nombre de jours pour atteindre une réduction de 50% des symptômes étaient en moyenne (écart-type) de 6,7 (4,4) pour le standard de soins sans supplémentation, 5,5 (3,7) jours pour le groupe acide ascorbique, 5,9 (4,9) jours pour le groupe gluconate de zinc et 5,5 (3,4) jours pour le groupe recevant les deux (P global = 0,45).(13)

Les autres données disponibles sont issues de rapports et séries de cas. Une publication rapporte l'expérience de 17 patient.es pris.es en charge aux soins intermédiaires ou intensifs et ayant reçu 1 g 3x/jour de vitamine C IV pendant 3 jours. Les auteurs relatent une baisse des marqueurs inflammatoires (ferritine et D-dimères) après administration de vitamine C. Ils mentionnent toutefois que l'éventuel effet sur la mortalité et la ventilation mécanique serait au mieux modeste.(15) Un rapport de cas relate une durée inhabituellement courte de séjour aux soins intensifs et de ventilation mécanique (6 et 5 jours respectivement) chez un patient ayant reçu 11 g/24h de vitamine C en perfusion continue, versus une durée médiane de 14 et 10 jours rapportée par des hôpitaux de Seattle.(2) Ces cas sont à interpréter avec précaution vue l'absence de groupe contrôle.

Une dizaine d'essais cliniques enregistrés dans le monde évaluant les effets de la vitamine C IV en monothérapie chez des patients Covid-19 sont en cours.(14) Un essai clinique randomisé contrôlé vs placebo est actuellement en cours au Canada prévoyant d'inclure 800 patients hospitalisés avec un diagnostic de COVID-19 et dont l'intervention est 50 mg/kg/6h IV pendant 96 heures contre placebo.

Sécurité

Un traitement par vitamine C peut induire une anémie hémolytique chez les patient.es avec un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD).(16)

Hormis cela, le profil de sécurité de la vitamine C semble favorable, y compris à haute dose, avec une fréquence faible d'effets indésirables.(7) Une publication rapporte les cas de 2 patient.es ayant développé une néphropathie à l'oxalate confirmée par biopsie, chronologiquement associée à l'administration de vitamine C 50 mg/kg 4x/jour iv dans un contexte de COVID-19. La vitamine C peut causer une hyperoxalurie via la conversion endogène d'acide ascorbique en oxalate. Il a été rapporté qu'une dose de 1000 mg/jour augmentait l'excrétion d'oxalate de 6-13 mg/jour.(17) Une autre étude randomisée contrôlée rapporte qu'un supplément de vitamine C de 1000 mg deux fois par jour augmente l'oxalate urinaire chez 40% des participants, ce qui augmente le risque de calculs rénaux d'oxalate.(18)

Par ailleurs, un traitement avec une dose élevée de vitamine C peut interférer avec la précision du glucomètre lors de la mesure du taux de glucose dans le sang. La vitamine C et le glucose ont en effet des structures moléculaires proches qui pourraient conduire à une mesure faussée de la glycémie.(19)

Références

1. Jovic TH, Ali SR, Ibrahim N, Jessop ZM, Tarassoli SP, Dobbs TD, et al. Could Vitamins Help in the Fight Against COVID-19? *Nutrients* [Internet]. 23 août 2020 [cité 22 févr 2021];12(9). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7551685/>
2. Hm WK, N P, Sm M, Gs P. Unusual Early Recovery of a Critical COVID-19 Patient After Administration of Intravenous Vitamin C [Internet]. *The American journal of case reports*. 2020 [cité 22 févr 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32709838/>
3. Kk A, Wl B, Dm S. Myth Busters: Dietary Supplements and COVID-19 [Internet]. *The Annals of pharmacotherapy*. 2020 [cité 22 févr 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32396382/>
4. Colunga Biancatelli RML, Berrill M, Catravas JD, Marik PE. Quercetin and Vitamin C: An Experimental, Synergistic Therapy for the Prevention and Treatment of SARS-CoV-2 Related Disease (COVID-19). *Front Immunol* [Internet]. 19 juin 2020 [cité 22 févr 2021];11. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7318306/>
5. Arvinte C, Singh M, Marik PE. Serum Levels of Vitamin C and Vitamin D in a Cohort of Critically Ill COVID-19 Patients of a North American Community Hospital Intensive Care Unit in May 2020: A Pilot Study. *Med Drug Discov*. déc 2020;8:100064.
6. L C-C, Jc R-R, A R-S, O R, R F. Vitamin C levels in patients with SARS-CoV-2-associated acute respiratory distress syndrome [Internet]. *Critical care (London, England)*. 2020 [cité 22 févr 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32847620/>

7. H H, E C. Vitamin C Can Shorten the Length of Stay in the ICU: A Meta-Analysis [Internet]. *Nutrients*. 2019 [cité 22 févr 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30934660/>
8. Aa F, Jd T, Rd H, Pe M, C D, A P, 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: The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial [Internet]. *JAMA*. 2019 [cité 22 févr 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31573637/>
9. Eb B, Dc A. Is High-Dose Vitamin C Beneficial for Patients With Sepsis? [Internet]. *JAMA*. 2019 [cité 22 févr 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31573621/>
10. E B, Ab P, L O-M, G R. Vitamin C for COVID-19: A living systematic review [Internet]. *Medwave*. 2020 [cité 22 févr 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32759894/>
11. F L, Y Z, J Z, Y L, Z P. Intravenous high-dose vitamin C for the treatment of severe COVID-19: study protocol for a multicentre randomised controlled trial [Internet]. *BMJ open*. 2020 [cité 22 févr 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32641343/>
12. J Z, X R, Y L, Y Z, F L, G G, et al. Pilot trial of high-dose vitamin C in critically ill COVID-19 patients [Internet]. *Annals of intensive care*. 2021 [cité 22 févr 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33420963/>
13. S T, D P, B B, K W, Q W, A K, 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 [Internet]. *JAMA network open*. 2021 [cité 22 févr 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33576820/>
14. Ac C, S R. The Emerging Role of Vitamin C in the Prevention and Treatment of COVID-19 [Internet]. *Nutrients*. 2020 [cité 22 févr 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33121019/>
15. R H, Kb L, M E, F G, Rm W, J A, et al. The use of IV vitamin C for patients with COVID-19: a case series [Internet]. *Expert review of anti-infective therapy*. 2020 [cité 22 févr 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32662690/>
16. Sb K, Js Y. Reply: Vitamin C as a Possible Therapy for COVID-19 [Internet]. *Infection & chemotherapy*. 2020 [cité 22 févr 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32468742/>
17. Fontana F, Cazzato S, Giovanella 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*. oct 2020;5(10):1815-22.
18. Lk M, M L, Sa K-G. Ascorbate increases human oxaluria and kidney stone risk [Internet]. *The Journal of nutrition*. 2005 [cité 22 févr 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15987848/>
19. (PDF) Overview of the possible role of vitamin C in management of COVID-19 [Internet]. *ResearchGate*. [cité 22 févr 2021]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/344943013_Overview_of_the_possible_role_of_vitamin_C_in_management_of_COVID-19