



HAL
open science

Plaidoyer pour un dépistage orienté de l'hypovitaminose C chez les patients cirrhotiques suivis en médecine générale : de la physiopathologie à la pratique hospitalière

Philippe Pulwermacher-Blanchard

► To cite this version:

Philippe Pulwermacher-Blanchard. Plaidoyer pour un dépistage orienté de l'hypovitaminose C chez les patients cirrhotiques suivis en médecine générale : de la physiopathologie à la pratique hospitalière. Médecine humaine et pathologie. 2023. dumas-04483548

HAL Id: dumas-04483548

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04483548v1>

Submitted on 29 Feb 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNES

UFR DE MEDECINE AMIENS

Année 2023

n° 2023 -174

**PLAIDOYER POUR UN DÉPISTAGE ORIENTÉ DE
L'HYPOVITAMINOSE C CHEZ LES PATIENTS CIRRHOTIQUES
SUIVIS EN MÉDECINE GÉNÉRALE : DE LA
PHYSIOPATHOLOGIE À LA PRATIQUE HOSPITALIÈRE**

THESE D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Spécialité Médecine Générale

Présentée et soutenue publiquement

Le Mercredi 25 octobre 2023 à 18 heures

Par **Philippe PULWERMACHER-BLANCHARD**

Président du Jury :

Monsieur le Professeur Gabriel CHOUKROUN

Membres du Jury :

Monsieur le Professeur Jean-Pierre MAROLLEAU

Monsieur le Professeur Antoine GALMICHE

Madame le Docteur Catherine HERRY

Monsieur le Docteur Hubert DELARUE

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Jean-François CADRANEL

REMERCIEMENTS

À mon Président de Jury,

Monsieur le Professeur Gabriel CHOUKROUN

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Néphrologie)

Doyen, Directeur de l'Unité de Formation et de Recherche de Médecine d'AMIENS

Chef du service de Néphrologie, Médecine interne, Dialyse, Transplantation (Pôle D.R.I.M.E)

Monsieur le Doyen,

Recevez toute ma gratitude pour l'honneur que vous me faites de présider ce jury et pour ces échanges privilégiés qui ont ponctué mon parcours d'étudiant en médecine.

Soyez assuré de ma respectueuse estime.

À mon Juge,

Monsieur le Professeur Jean-Pierre MAROLLEAU

Professeur des Universités- Praticien Hospitalier

Chef du service Hématologie clinique et cellulaire

Chef du Pôle « Oncopôle »

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail.

Veillez recevoir l'assurance de mon profond respect.

À mon Juge,

Monsieur le Professeur Antoine GALMICHE

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Chef du Laboratoire de Biochimie

Centre de biologie humaine

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

Veillez recevoir l'expression de ma sincère considération.

À mon Juge,

Madame le Docteur Catherine Herry

Praticien Hospitalier

Chef du service de Médecine Polyvalente du Groupe Hospitalier Public Sud de l'Oise – Site
de Senlis

Chère Catherine, tu me fais l'honneur de participer à ce Jury.

Je te remercie pour ta présence, ta bienveillance et tout ce que j'ai appris à ton contact durant mon Internat. C'est un plaisir immense pour moi de pouvoir te compter au nombre de mes Juges. Je n'ai jamais regretté un seul jour d'avoir été Interne dans ton service, service dans lequel j'ai su grandir et m'épanouir que ce soit dans ma pratique médicale ou en tant qu'homme.

J'espère que tu apprécieras ce travail.

À mon Juge,

Monsieur le Docteur Hubert DELARUE

Praticien Hospitalier

Médecin Urgentiste dans le service des Urgences du Groupe Hospitalier Public Sud de l'Oise
– Site de Creil.

Cher Hubert, tu me fais l'honneur de juger ce travail, reçois par là-même mes remerciements.

Tu m'as connu dès mon premier jour d'Internat aux Urgences de Senlis. Je ne serais pas le
jeune médecin que je suis aujourd'hui sans ton enseignement.

Merci pour nos nombreux échanges que ce soit professionnel ou personnel qui j'espère
perdureront dans le temps.

Puisses-tu apprécier ce travail de Thèse qui conclut ces longues années d'études.

À mon Directeur de Thèse,

Monsieur le Professeur Jean-François D. CADRANEL

Professeur CMHP – Praticien Hospitalier

Hépatologue

Chef du service d'Hépto-Gastroentérologie, de Nutrition et d'Alcoologie – URC

Groupe Hospitalier Public Sud de l'Oise

Cher Patron, merci de m'avoir fait l'honneur d'être mon directeur de Thèse.

Merci de votre présence depuis maintenant cinq ans, époque de mon Externat où dès lors vous m'aviez pris sous votre aile, jeune étudiant en Médecine.

Vous m'avez enseigné la rigueur du travail médical et avez su me transmettre votre passion pour votre spécialité ainsi que pour la recherche clinique.

Sans vous, sans votre équipe et sans ce service dans lequel j'ai fait mes armes, mon devenir aurait été tout autre.

Vous avez su également me redonner persévérance et confiance en moi à une période de ma vie où j'aurais bien pu mettre un terme à ma formation médicale.

Je mesure la chance de vous avoir comme Mentor.

Mes vœux appellent à une collaboration encore longue et fructueuse entre nous.

DÉDICACES

- À ma **Maman**, tu es partie bien trop tôt de nos vies, emportée en quelques mois par ce mal incurable. Il ne se passe pas un jour sans que je ne pense à toi, sans que ton souvenir ne m'accompagne. Je sais que tu étais fière de mon parcours en tant qu'étudiant en médecine après les années ténébreuses et hasardeuses de mon adolescence. Tu as su me transmettre ta passion et ta vocation pour notre métier. Nombre d'anecdotes de tes années estudiantines ou de pratiques font écho à ma mémoire. Tu ne seras pas là le jour de ma soutenance mais je devine quelle en aurait été ta joie. Tu as toujours été pour moi une source d'inspiration. Puissé-je devenir le médecin et avant tout la personne que tu étais.

- À ma **Maminou**, tu ne m'auras pas vu réussir mon concours de première année et n'auras pas connu par la suite le parcours qui fut le mien. Tu te disais très inquiète pour mon avenir à une époque où il est vrai je semblais bercé par une insouciance toute entière et ne faisais mine de me préoccuper de mon devenir. Je sais que la vie que j'ai menée, et qui a fait suite à ton départ, t'aurais apportée réconfort et tranquillité d'âme. En ma mémoire est lové le doux souvenir affectueux de tous nos moments passés.

- À mon **Papy**, toi aussi tu ne seras pas là en ce jour de ma soutenance. Je t'imagine pourtant au premier rang, souriant, un petit pétilllement dans les yeux. Que tu aimais à faire entendre que ton petit-fils allait devenir médecin. Ta bienveillance, ton rire et nos longues discussions me manquent, même un peu aussi ton côté râleur. Merci d'avoir été ce grand-père pour moi, ce grand-père toujours présent et à l'écoute, ce grand-père qui a su me transmettre ses valeurs et sa force de caractère et qui a su m'accompagner sur le chemin sinueux de la vie.

- À **Colette**, à **Tante Suzie**.
- À **Tante Jacqueline**.
- À **Jacques**.
- À **Monique** et **Paul Pelletier**.

- Au Docteur **Pierre Coutarel**.

Que cette thèse soit dédiée à leur mémoire...

- À ma **sœur**, ma **petite Aurore**, la meilleure amie que m'ait fait la vie. Puisseons-nous toujours garder notre même complicité.
- À mon **Papa**, qui n'a jamais cessé de croire en moi et de m'encourager. Je ne serais jamais devenu ce que je suis sans toi et le soutien sans faille dont tu as toujours fait preuve dans les bons comme dans les mauvais moments. Reçois là ma profonde affection et ma profonde admiration pour l'homme que tu es.
- À ma **Mamie**, tu illumines nos vies par ta bienveillance et ton énergie. Je t'exprime ici toute ma tendresse.
- À **Corinne**, qui a intégré nos vies depuis maintenant seize ans et qui se montre présente en toute circonstance.
- À **Marc, Nathalie, Johan et Sandra**.
- À **Julie, Robin, Margaux et Valentine**.
- À **Lyor, Marine et Valentin**.
- À **Didier**, malgré les années qui nous séparent, tu restes pour moi un confident qui sait toujours m'offrir une oreille attentive et me prodiguer ses conseils.
- À **Jean-Pierre et Anne**.
- À **Hervé et Laurence**.
- À **Christine, David, Lucas et Thomas**.

- À **Claudine, Valérie et Fabrice** ainsi qu'à toute la famille Pinsson.
- À **Françoise et Jean**.
- À **Laurence et Mourad**.
- À **Kathia**.
- À **Françoise et Jean-Luc**, à **Sylvain, Mélanie** et leurs enfants.
- À **Ohannes**.

- À **Cyrille**, à **Elias**, les amis de longue date.
- À **Mehdi, Julie, Ezra et Luce** : Georgie's, femme de Georgie's et enfants de Georgie's. Rappelons-nous toute l'importance du chiffre 5.
- À **Tony**.
- À la team Dude, à **Arnaud, Thomas et Pierre**, vous m'accompagnez depuis bientôt dix ans. Quel plaisir d'avoir vieilli, grandi et muri à vos côtés.
- À **Mathilde**.

- À **Simon**, puisses-tu toujours transcender dans la perfection.
- À **Julien, Nico et Houliané**, nous nous sommes rencontrés externes en stage de médecine interne. Je suis fier à présent de vous considérer comme ma famille de cœur.
- À **Anne So, à Dudu**.
- À **Bastien**, mon Daddy, dont il est inutile de rappeler l'estime que je te porte et pour ta participation active à l'élaboration de ce travail, à **Leslie, à Rose, à Céleste** et à **Lucile**.
- À **Kenza**.
- À **Rayane**.
- À **Perrine**.
- À **Marie-Laure**, véritable incarnation moldue de Luna Lovegood.
- À **Hervé**, très cher Maître-Docteur, à **Sklaerenn, à Ehouarn**.
- À **Loulou**.
- À **François**.
- À **Lucie**.
- À **Ludo, Gaëlle** et leurs enfants.
- À **Antoine, Cyril et Amandine**.
- Aux co-internes aux urgences, en pédiatrie, en gynécologie, en hépato-gastro et durant les gardes d'étages de l'hôpital de Senlis : à **Maité, à Claire, à Suzanne, à Ornella, à Mehdi, à Dieudonné, à Joseph, à Rédouane, à JR, à Nina** et à **Fatima**.
- À **Jean-Manuel Araujo**.
- À **Clémence**.
- À **Pauline, à Steven**.
- À **Mickael**.
- À **Yann et Hervé**.
- À **Armand**.
- À **Mourad**, pour ton enseignement depuis l'externat, ton amitié et nos longues discussions dans le Boudoir.
- À **Ryad, à Yasmine** et à **Silas**.
- À **Honoré**.
- À **Gildas**.
- À **Ratmony**.
- À **Tiatia**, ma Dalida du dimanche.
- À **Francky, à Juju**.
- À **Mariem, à Silvia** et **Stéphanie** qui m'ont vu évoluer en tant qu'interne.

- À **Gwladys**, pour ta formation sur la prise en charge de la douleur, les soins palliatifs et nos gardes mouvementées sur Senlis.
- Au **Dr Gabriel François**.
- Au **Dr Tristan Le Magoarou**, pour ton expertise en matière de biostatistique, ta disponibilité et tes nombreux conseils, sans lesquels cette thèse n'aurait pu voir le jour.
- Au **Dr Clémentine Cordier**, pour l'inclusion de patients du Service de Médecine Polyvalente de l'hôpital de Creil à notre étude.
- À **Hélène**, à **Angélique** pour l'élaboration du questionnaire alimentaire et les mesures de force de préhension chez les patients inclus dans cette étude.
- Au **Dr Kowal**, au **Dr Osman**, à **Adrien**, à **Mohammed**, à **Raja** et à toute l'équipe médicale du service de pédiatrie de l'hôpital de Creil.
- À **Sabrina**, à **Mohammed Zghal**.
- À **Omar Mosbah**.
- Au **Dr Dienga**, à **Inès** et à toute l'équipe médicale du service de gynécologie de l'hôpital de Senlis.
- À l'équipe médicale du service de chirurgie digestive de l'hôpital de Creil.
- Au **Dr Solo Caron**.
- À **Adriane**, à **Lauranne**.
- À **Chacha**, à **Dédé**, à **Flo-Flo**, à **Laura**, à **Christopher**, à **Melvyn** et à toute l'équipe paramédicale et administrative du service de médecine polyvalente de l'hôpital de Senlis.
- À **Xavier**, à **Anaïs**, à **Arnaud**, à **Jessica**, à **Claudine**, à **Laura**, à **Wydad** et à toute l'équipe paramédicale et administrative du service d'hépatogastroentérologie de l'hôpital de Creil.
- À **Marine**, à **Souad**.

- À **Epicure**, à **Marc-Aurèle**, à **Nicolas Machiavel**, à **Baruch Spinoza**, à **DAF Sade**, à **Charles Baudelaire**, à **Arthur Rimbaud**, à **Friedrich Nietzsche**, à **Georges Brassens**, à **Serge Gainsbourg** et à **Bob Dylan**, sans lesquels, par le génie des œuvres, je ne serais celui que je suis.

- Et enfin à **Danny « les belles dents »**, qui j'en suis sûr se reconnaîtra.

Ce travail de thèse parachève de nombreuses années d'études et de dévouement au service de ce noble art qu'est la Médecine.

Je sais que la route à mener pour satisfaire ses exigences est encore longue et qu'il me faudra me perfectionner sans cesse tout au long de cette carrière qui se dessine devant moi.

Puissent mes Juges trouver en ce travail les fruits de ma profonde détermination.

LISTE DES ABREVIATIONS

- **AA** : Acide ascorbique.
- **AEG** : Altération de l'état général.
- **AFP** : α -fœto-protéine.
- **ALAT** : Alanine aminotransférase.
- **AMM** : Autorisation de mise sur le marché.
- **ANC** : Apports nutritionnels conseillés.
- **ASAT** : Aspartate aminotransférase.
- **ATP** : Adénosine triphosphate.
- **ATU** : Autorisation temporaire d'utilisation.
- **AUDC** : Acide ursodésoxycholique.
- **AVC** : Accident vasculaire cérébral.
- **AVK** : Antivitamine K.
- **CBP** : Cholangite biliaire primitive.
- **CHC** : Carcinome hépato-cellulaire.
- **CIM-10** : Dixième édition de la classification internationale des maladies.
- **CSP** : Cholangite sclérosante primitive.
- **DGOS** : Direction générale de l'Offre de soins.
- **DHA** : Acide déshydroascorbique.
- **DRA** : Détresse respiratoire aigüe.
- **EFSA** : European Food Safety Authority
- **eNOS** : endothelial NO synthase.
- **FA** : Fibrillation atriale.
- **Fe²⁺** : ion ferreux.
- **Fe³⁺** : ion ferrique.
- **FIB-4** : Score Fibrosis-4.
- **FIH-1** : Factor Inhibiting HIF.
- **FOGD** : Fibroscopie œso-gastro-duodénale.
- **FV** : Fibrillation ventriculaire.
- **GGT** : Gamma-glutamyltranspeptidase.

- **GHPSO** : Groupe Hospitalier Public du Sud de l'Oise.
- **GLP-1** : Glucagon-like peptide-1.
- **GLUT** : Glucose transporter.
- **GRH** : Growth Hormon Releasing Hormon.
- **HAS** : Haute Autorité de Santé.
- **HDL** : Hight density lipoproteins.
- **HGEN** : Hépto-Gastroentérologie et Nutrition.
- **HIF-1** : Hypoxia Inductible Factor.
- **HIF-1 α** : Hypoxia Inductible Factor-1 α .
- **HPFS** : Health professionals Follow-Up study.
- **HTAP** : Hypertension artérielle pulmonaire.
- **HTP** : Hypertension portale.
- **IC** : Intervalle de confiance.
- **IDM** : Infarctus du myocarde.
- **IMC** : Indice de masse corporelle.
- **IRM** : Imagerie par résonance magnétique.
- **IPP** : Inhibiteurs de la pompe à proton.
- **IRA** : Insuffisance rénale aigue.
- **LCS** : Liquide cébrospinal.
- **LDL** : Low-Density Lipoprotein.
- **MEC** : Matrice extracellulaire.
- **NABM** : Nomenclature des actes de biologie médicale.
- **NAFLD** : Non Alcoholic Fatty Liver Disease.
- **NASH** : Non-Alcoholic SteatoHepatitis.
- **NF- κ B** : Nuclear factor-kappa B.
- **NHANES** : National Health and Nutrition Examination Survey.
- **NMDA** : N-méthyl-D-aspartate.
- **NHS** : Nurses' Health Study.
- **NK** : Natural Killers.
- **NO** : Monoxyde d'azote.
- **OH** : Alcool.
- **OMI** : Œdème des membres inférieurs.
- **PA** : Pancréatite aigüe.

- **PAM** : Peptidyl-glycine- α -amidating monooxygénase.
- **PAL** : Phosphatases Alcalines.
- **PNN** : Polynucléaires neutrophiles.
- **RER** : Réticulum endoplasmique rugueux.
- **RIHN** : Référentiel des actes innovants hors nomenclature.
- **RNS** : Reactive Nitrogen Species.
- **ROS** : Reactive Oxygen Species.
- **RP** : Ratio de prévalence.
- **SDF** : Sans domicile fixe.
- **SHR** : Syndrome hépatorénal.
- **SMP** : Service de Médecine Polyvalente.
- **SNC** : Système nerveux central.
- **SVCT 1** : Sodium vitamin C transporter 1.
- **SVCT 2** : Sodium vitamin C transporter 2.
- **TP** : taux de prothrombine.
- **USLD** : Unité de Soins de Longue Durée.
- **UV** : Ultraviolet.
- **VEGF** : Vascular Endothelial Growth Factor.
- **VGM** : Volume globulaire moyen.
- **VHA** : Virus de l'hépatite A.
- **VHB** : Virus de l'hépatite B.
- **VHC** : Virus de l'hépatite C.
- **VHD** : Virus de l'hépatite D ou delta.
- **VIH** : Virus de l'immunodéficience humaine.
- **VO** : Varices œsophagiennes.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	2
DÉDICACES	8
LISTE DES ABREVIATIONS	14
INTRODUCTION	19
VITAMINE C, CIRRHOSE ET ETATS DE MALNUTRITION	21
I) La vitamine C.....	21
A) Un peu d'histoire... ..	21
B) Physiopathologie.....	28
1) Définition	28
2) Biochimie.....	30
3) Cinétique de la vitamine C.....	31
a) Absorption.....	32
b) Distribution et métabolisme	33
c) Elimination.....	36
C) Rôles de la vitamine C dans l'organisme.....	36
D) Apports conseillés par jour	44
E) Dosage de la vitamine C dans le sang.....	46
1) Préparation de l'échantillon	46
2) Techniques de dosage	47
3) Interprétation des résultats	47
4) Indications du dosage de la vitamine C dans l'organisme.....	48
F) Hypovitaminose C et scorbut	49
1) Définition	49
2) Prévalence	50
3) Facteurs de risque	53
4) Symptômes.....	57
5) Traitement	59
6) Scorbut et médecine générale	60
II) La cirrhose	61
A) Généralités	61
B) Présentation clinique et paracliniques.....	64
1) Considérations clinico-biologiques.....	64

2) Considérations radiologiques.....	67
C) Prise en charge initiale et suivi du patient cirrhotique.....	67
D) Etat nutritionnel du patient cirrhotique.....	70
MATÉRIELS ET MÉTHODES	74
RÉSULTATS	77
I) Présentation des résultats	77
A) Caractéristiques de la population d'étude.....	77
B) Paramètres mesurés dans la population d'étude	79
C) Variations de la prévalence de l'hypovitaminose C et de l'ascorbémie moyenne	81
1) Étiologie de la cirrhose et alcool.....	81
2) Score de Child-Pugh	83
3) Force de préhension	83
II) Analyse des données.....	83
A) Corrélations.....	83
B) Ratios de prévalence	84
1) Analyse par groupe et sous-groupe.....	84
2) Analyse par statut vitaminique.....	86
DISCUSSION	88
I) Discussion de la méthode.....	88
II) Discussion des résultats	91
III) Potentiels intérêts de la vitamine C en pathologie et en thérapeutique	95
IV) Perspectives.....	100
A) Potentiels implications de la vitamine C dans les pathologies hépatiques	100
1) Apports alimentaires et fibrose	100
2) Implications thérapeutiques	101
3) Au regard de la clinique	103
B) Attentes et limites de notre étude.....	104
CONCLUSION.....	108
ANNEXES.....	110
BIBLIOGRAPHIE.....	122

INTRODUCTION

La vitamine C est une **vitamine hydrosoluble**, non synthétisable par l'homme, ayant de multiples rôles essentiels et dont la carence, même asymptomatique, pourra être délétère au bon fonctionnement de l'organisme (1,2).

On vient ainsi distinguer l'**hypovitaminose C**, forme asymptomatique, et le **scorbut**, forme symptomatique de la carence en vitamine C, dont l'évolution, en l'absence de diagnostic et de traitement, **peut conduire au décès du patient**. Maladie ancienne, décrite depuis l'Antiquité, ce n'est pas pour autant une maladie disparue (3).

Plus présente dans les pays en voie de développement, notamment dans les régions isolées et pauvres du globe, elle n'épargne pas pour autant les pays occidentaux où la littérature scientifique sur le sujet est riche en séries de cas, articles originaux ou revues systématiques...

En France, le scorbut touche particulièrement les individus **dénutris, isolés**, en situation de **précarité sociale, éthyliques chroniques** et ayant un **régime pauvre en fruits et légumes frais**. Cette maladie est cependant sous-diagnostiquée de par une **méconnaissance** des professionnels de santé, une **symptomatologie aspécifique**, une **variabilité du dosage sanguin** et le **coût** de celui-ci.

Sa prévention reste simple et peut être mise en place par le **médecin généraliste** tout comme l'instauration d'un traitement devant toute suspicion ou cas avéré de scorbut.

La **cirrhose** est une maladie chronique, conséquence d'une **fibrose avancée de la glande hépatique**, pourvoyeuse de nombreuses complications et associée à de multiples comorbidités. Ses étiologies sont plurielles et les principales en France sont l'**éthylisme chronique**, la **stéatose hépatique** et les **infections virales chroniques B** (ou B-delta) et C.

Le diagnostic est posé soit de **manière fortuite**, soit devant un **tableau clinique ou paraclinique évocateur** ou en **présence de facteurs de risque**, soit, plus tardivement, à l'occasion d'une **décompensation de la maladie**.

Dès lors que le diagnostic est posé, le suivi devra être **semestriel** avec entre autres une **évaluation clinique**, une **échographie abdominale avec doppler** et un **dosage de l'alpha-fœtoprotéine** (4).

Peu d'études se sont penchées sur la **prévalence** de l'hypovitaminose C au sein d'une **population de patients cirrhotiques** et ce sera là notre propos à partir de patients hospitalisés dans les services d'hépatogastroentérologie et nutrition (HGEN) et de médecine polyvalente (SMP) du Groupe Hospitalier Sud de l'Oise (GHPSO) de Creil. Cette population sera ensuite comparée à une population de **patients éthyliques chroniques indemnes de cirrhose** provenant du même groupe d'inclusion.

Cette thèse se voudra **originale** car il n'existe pas, à notre connaissance, de travaux réalisés en médecine générale impliquant carence en vitamine C et cirrhose.

Dans le cadre de notre étude, il conviendra de conforter la position du médecin généraliste dans le **dépistage précoce** de l'hypovitaminose C au sein d'une population **fragile, à risque de malnutrition et de décompensation de comorbidité** comme l'est la population cirrhotique. À cette fin, une bonne connaissance de ces deux affections par l'omnipraticien sera de mise.

Question de recherche : **Quels sont les éléments de plaidoyer pour le dépistage de l'hypovitaminose C chez les patients cirrhotiques suivis en médecine générale ?**

Objectif principal : Recherche de la **prévalence** et des **facteurs associés de l'hypovitaminose C chez le malade cirrhotique** en fonction du Child Pugh, de l'état nutritionnel et de la cause en vue d'une **extrapolation à la pratique courante** en médecine de ville.

Objectifs secondaires : Estimation d'un **risque relatif** par rapport à une population OH indemne de maladie cirrhotique et repérage anticipé de la **dénutrition** chez le patient cirrhotique.

VITAMINE C, CIRRHOSE ET ETATS DE MALNUTRITION

D) La vitamine C

A) Un peu d'histoire...

Etymologiquement, scorbut provient de l'islandais *skyrbjúgr* (*skyr* : lait caillé ; *bjúgr* : œdème). Le latin médical l'emprunte ensuite : *scorbutus*, ce qui donnera son nom définitif à la pathologie que nous connaissons aujourd'hui dans notre langue française. Les anglo-saxons, quant à eux, la dénomment *scurvy*.

Pour retrouver les premières occurrences à cette maladie, il nous faut remonter loin dans le temps. En effet, la première mention faite du scorbut apparaît en Egypte, il y a plus de trois mille cinq-cents ans, sur le **Papyrus d'Ebers** en 1550 avant Jésus-Christ (5) (6). On pense que ce document proviendrait de la bibliothèque d'une école de médecine. Il s'agit du plus ancien des traités scientifiques connus et sa rédaction s'appuie sur des passages recopiés qui remontrient au début du troisième millénaire av. J.-C. (2670-2160). Débutant par trois formules magiques appelant à la protection du médecin, on y retrouve des notions d'anatomie et une description de cas pathologiques dont les traitements reposaient sur un corpus de sept cents recettes de médicaments (5). Il est conservé à la bibliothèque de Leipzig en Allemagne (7). Le traitement préconisé à l'époque pour le scorbut était fondé sur la consommation d'oignons et de légumes (6) (7).

Avançons un peu dans le temps. Arrêtons-nous au V^{ème} siècle avant Jésus-Christ en Grèce. **Hippocrate de Cos** (460 av JC – 377 av JC), dans son traité sur les affections internes l'évoque également sous le nom « *ileum emanitis* ». Il décrit : *ceux qui sont atteints ont une haleine puante, les gencives mollasses et sont sujets à une hémorragie du nez, ils ont quelques fois des ulcères de jambes, lesquels se cicatrisent tandis que d'autres apparaissent à nouveau. La couleur de ces malades est noire, leur peau mince et délicate* (6) (7).

D'autres cas sont ensuite rapportés parmi les troupes de l'armée romaine aux Pays-Bas (23-79 ap JC) et en Arabie (63 av JC – 24 ap JC) (8).

Le scorbut sera de nouveau évoqué bien des siècles après, notamment durant les Croisades. **Jacques de Vitry** y fait allusion lors du siège de Damiette (1218-1219) et **Jean de Joinville**, qui, en 1249, accompagne Saint-Louis en Egypte, fait la description suivante : *la chair de nos jambes séchait toute, et la peau de nos jambes devenait tachetée de noir et terreuse comme une vieille chaussure, venait la chaire pourrie aux gencives* (7) (9)... En Scandinavie, ont été exhumées les plus anciennes traces ostéologiques du scorbut que l'on date du Moyen Âge (3).

Mais c'est à la Renaissance que le scorbut assoira sa notoriété lors des grandes explorations, que ce soit parmi les équipages de Christophe Colomb, Vasco de Gama, Jacques Cartier, Magellan... Comme nous allons le voir ci-dessous, on retrouve dans le journal de bord de ces explorateurs, des descriptions de cas de scorbut. C'est ce qui explique, encore aujourd'hui, le sobriquet de *maladie des marins* que l'on donne à cette maladie. On retrouve aussi le nom peu flatteur de *Peste des Mers* (10) ou *Peste des Marins* comme l'appelait le capitaine anglais Richard Hawkins à la fin du XVI^{ème} siècle pour qui ce fléau des eaux salées paraissait contagieux et sans remède (3).

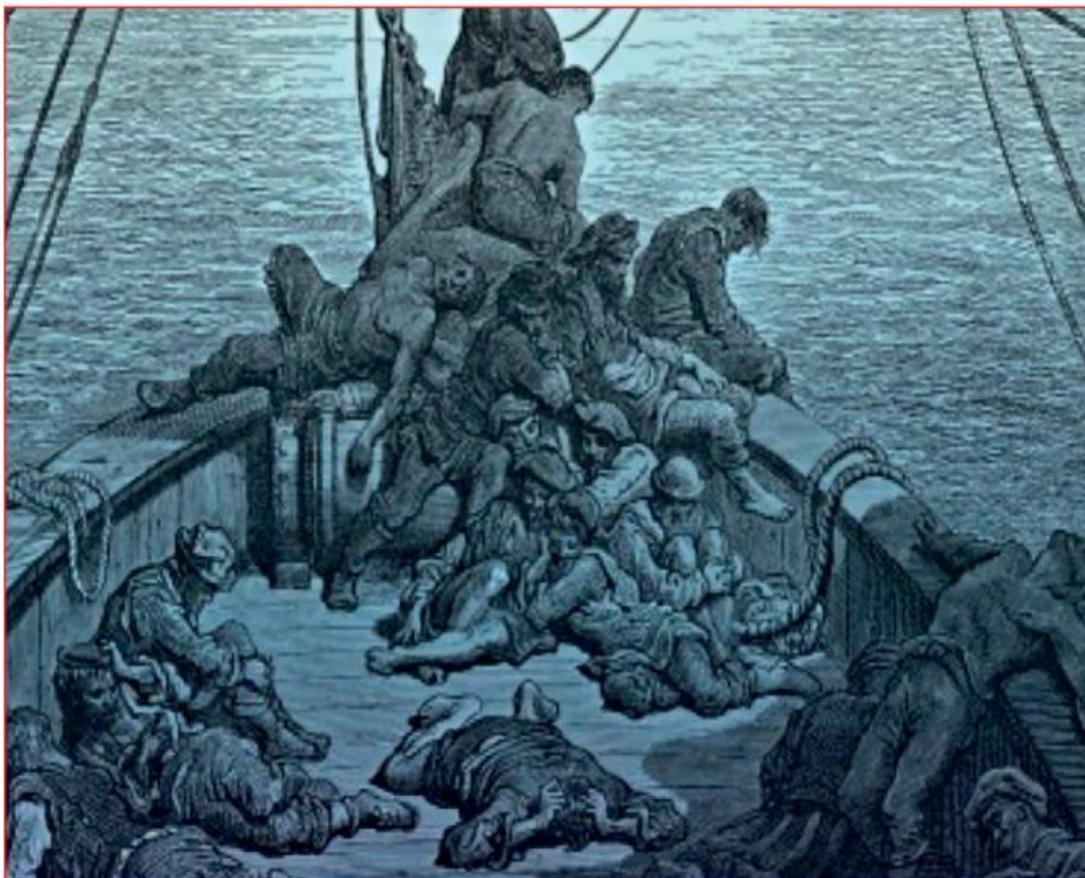


Figure 1 : Gravure de Gustave Doré en illustration du livre « La balade du vieux marin »

Une analyse de squelettes provenant d'une colonie européenne « La Isabela » créée par **Christophe Colomb** au Nouveau Monde a retrouvé des lésions osseuses sous-périostées en faveur de scorbut (7). Les résultats de cette analyse sont consignés dans le Journal International d'archéologie dans une parution de 2014 (7) (11)

Vasco de Gama (1460-1524) a pour sa part décrit les symptômes suivants sur plusieurs membres de son équipage lors de son expédition vers les Indes orientales : œdèmes de jambes, des bras et des gencives. Il observe que lesdits symptômes s'amendaient par la consommation d'oranges. Ce qui n'empêcha cependant pas la mort de près de cent-vingt marins sur un équipage en comptant cent-soixante (8).

Le Portugais **Ferdinand de Magellan** entreprit un tour du monde de 1519 à 1522. Dans son équipage de deux-cents-soixante marins, le scorbut fit des ravages puisque ce n'est pas moins de deux-cents-quarante-sept qui en périrent (8) (12).

Intéressons-nous à présent au cas du français **Jacques Cartier** (1491-1557). Nous sommes à l'hiver 1535 et ce dernier entreprend sa seconde expédition au Canada. Celle-ci devint tristement célèbre par la prévalence élevée du scorbut puisque vingt-cinq personnes en décédèrent sur les cent-dix marins que comptent les trois navires. Il faut s'imaginer alors que les bateaux du français sont pris au piège des glaces du fleuve Saint-Laurent et qu'il est alors impossible d'accoster sur la terre ferme. Il écrit : *Et a tout venoit la bouche si infecte & pourrye par les gensyves, que tout la chair en tumboit jusques à la racine des dentz, lesquelles tumboient pres que toute. Et tellement se esprit la dicte maladie à noz trois navires, que à la my Febvrier de cent dix hommes que nous estions il n'y en avoit pas dix sains, en sorte que l'ung ne pouvoit secourir l'aultre qui estoit chose piteuse à veoir, considéré le lieu ou nous estions* (13). » Pour venir en aide à ses hommes, le capitaine les quitta un jour, en allant marcher sur la glace, et partit au contact des autochtones Iroquois dont le fils du chef Domagaya lui transmit le remède de cette maladie en lui indiquant de préparer des infusions de cèdre blanc (*Anneda*) (14). En effet, en cette région, lors d'hivers particulièrement rudes, seuls les conifères gardent leurs feuilles et ils s'avèrent que ces végétaux ont une teneur élevée en vitamine C. « *De sorte que ung arbre aussi gros & aussi grand que chesne qui soit en France, a esté employé en six jours: lequel a faict telle operation, que si tous les medecins de Louvain & de Montpellyer y eussent esté avec toutes les drogues de Alexandrie, ilz n'en eussent pas tant faict en ung an, que le dict arbre a faict en six jours: Car il nous a tellement proffite, que tous ceulx qui ont voullu user, on recouvert santé & guarison la grace à dieu.*(13) »

Pour comprendre ces épidémies de scorbut qui frappèrent les grandes explorations, il faut s'imaginer que les bateaux partaient en mer plusieurs mois sans que personne ne mette pied à terre et que les denrées à bord étaient alors pauvres voire exemptes de fruits frais ou autres aliments riches en vitamine C. Ce qui contribua de fait à l'apparition de la maladie comme nous le verrons plus tard dans ce travail.

À la suite d'une épidémie de scorbut particulièrement meurtrière dans le Pacifique Sud au sein de l'équipage du britannique **George Anson** (six-cents-vingt-six morts sur neuf-cents trente-et-un hommes), il faudra attendre 1747 pour que **James Lind**, un médecin écossais officiant comme chirurgien sur le HMS Salisbury, identifie le rôle des agrumes dans la lutte contre le scorbut (3) (15). L'étude qu'il va mener sur son équipage est considérée comme l'un des premiers essais cliniques prospectifs contrôlés de l'histoire de la médecine. Pour se faire, il va sélectionner douze patients considérés comme atteints de la pathologie scorbutique, lesdits patients présentant des hémorragies digestives, et va les scinder en six groupes de deux. À chaque groupe un traitement différent : un quart de gallon de cidre, vingt-cinq gouttes d'élixir de vitriol trois fois par jour, deux cuillerées de vinaigre trois fois par jour, une demi-pinte d'eau de mer, un mélange moutarde, ail, raifort, baume du Pérou et gomme de myrrhe et enfin le dernier groupe recevait quotidiennement deux oranges et un citron. Comme on peut s'en douter, c'est ce dernier groupe qui connut guérison et l'amélioration de ses symptômes. Lind écrit : *les deux qui firent usage des citrons et des oranges reçurent le soulagement le plus prompt et le plus sensible. Un de ceux-là fut en état de remplir ses devoirs au bout de 6 jours* (7) (15). Lind consigna ses travaux dans son « Traité du scorbut », qui parut en 1754, sans prendre mesure de son avancée. Pour lui, bien que les agrumes aient eu un effet bénéfique et thérapeutique sur le scorbut, cette maladie n'était pas liée à un manque de fruits et légumes. Il s'agissait selon lui d'une pathologie digestive induite par un blocage des glandes sudoripares. De ce fait, son opinion s'alignait avec la doxa en place parmi les hautes autorités médicales, qui, ces dernières, étaient partisans d'une origine climatique ; le scorbut tirait sa pathogenèse de l'air marin et seule la terre ferme pouvait octroyer guérison. En 1753, la communauté médicale anglaise pose finalement l'hypothèse d'un déficit alimentaire (3).

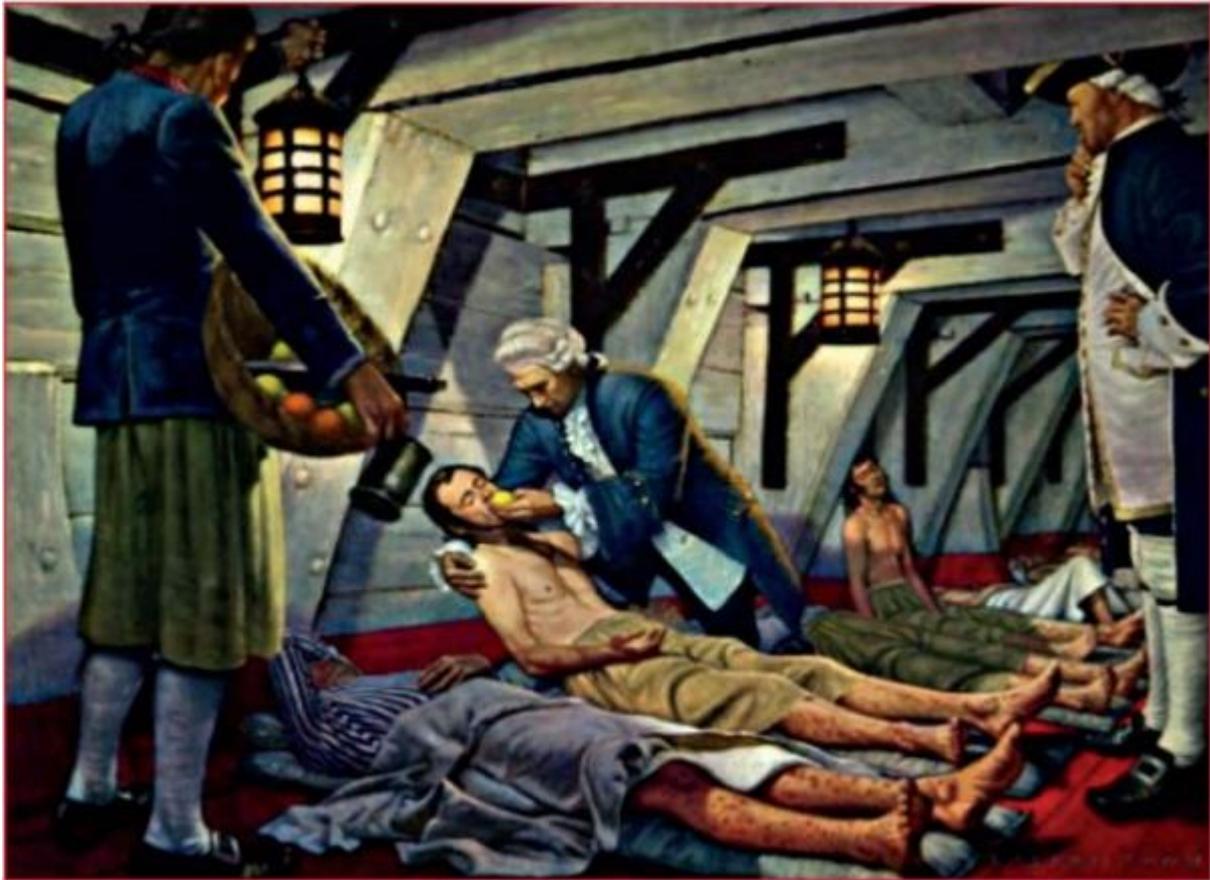


Figure 2 : Le Dr James Lind auprès d'un marin souffrant de scorbut (1747) (on remarquera l'aspect pétéchial au niveau des membres).

Il faudra attendre 1795, soit près de 40 ans après les travaux de Lind, pour que le procédé que ce dernier a mis en lumière avec les agrumes refasse surface. Sous la pression d'un médecin écossais de la Royal Navy, Sir **Gilbert Blane**, l'amirauté britannique se décide à mettre en pratique les travaux de James Lind. Il est ainsi donné à chaque marin une ration journalière de jus de citron couplée à 10% d'alcool, assurant une meilleure conservation en cristallisant l'acide ascorbique. Ce breuvage sera gardé secret jusqu'en 1840 et le scorbut fut éliminé en deux ans de la Royal Navy. Ce fut un avantage stratégique majeur pour la flotte britannique, lui conférant de fait sa suprématie maritime en ce début du XIX^{ème} siècle, avec la possibilité de maintenir cent-quarante-mille hommes en permanence en mer. Ceci fut déterminant notamment lors des batailles d'Aboukir et de Trafalgar (3). À cela vient s'ajouter l'invention d'un français **Nicolas Appers**, la conserve alimentaire, qui fut adoptée par la Royal Navy dès 1805, permettant ainsi de fournir en mer une alimentation équilibrée avec des denrées riches en vitamine C.

La France fut un peu en reste concernant la prévention du scorbut. Bien que le traité de Lind ait été traduit en 1761, le jus de citron fut ignoré jusqu'en 1855 (3). Il faudra attendre une tragique épidémie en 1856 lors de la guerre de Crimée, pour que le médecin-général **Chenu** tire

la sonnette d'alarme. Il déplora ainsi la perte de quatre-vingt-quinze-mille-six-cents morts sur un effectif total de trois-cents-mille-deux-cents-soixante-huit hommes, disséminés par la maladie (7) (16). Comme nous l'avons dit, le corps médical français avait connaissance du Traité du Scorbut, mais ce n'est que face à cette épidémie scorbutique dramatique qu'une pression est faite sur l'Etat-Major par les médecins pour introduire le jus de citron auprès des équipages de la Marine Impériale Française.

C'est au XX^{ème} siècle, de par les progrès techniques, scientifiques et médicaux, que va s'intensifier la lutte contre le scorbut, favorisant de facto son recul dans les pays développés.

La notion de vitamine (id est *vit* : vital ; *amine* : composé organique) émerge en ce début de siècle. Avant cela, revenons quelques décennies en arrière. En 1855, le bactériologiste hollandais **Christiaan Eijkman** (1858-1930), alors installé sur l'île de Java, fit une étrange découverte. En effet, il remarqua la présence de signes de bérubéri avec atteintes neurologiques et cardiaques, uniquement chez des poulets nourris au riz blanc, pathologie n'atteignant pas les poulets nourris au riz complet non décortiqué. Reprenant ses observations, le polonais **Kazimierz Funk** (1884-1967) découvre et identifie en 1911 la substance active responsable dont la carence est à l'origine du bérubéri (3). C'est la thiamine ou vitamine B1(17). En 1929, il obtiendra avec Eijkman le prix Nobel de médecine.

En 1912, dans son ouvrage *Feeding experiments illustrating the importance of accessory factors in normal dietaries*, **Frederik Hopkins** (1861-1947), professeur de physiologie à l'université de Cambridge, fait état de ce concept novateur que sont les vitamines (18). Il formule l'hypothèse qu'une nutrition adéquate doit contenir certains composés inconnus, qui ne soient ni lipidiques, ni protéiques, ni glucidiques, et seraient présents à l'état de traces dans la nourriture. Il postule que la carence en ces facteurs additionnels puisse être à l'origine de maladies telles que le scorbut, le bérubéri, le rachitisme, la pellagre. Treize de ces substances (ou vitamines) seront progressivement identifiées dans les premières décennies du XX^{ème} siècle (3).

Puis vint le hongrois **Albert Szent-Giorgyi** (1893-1986) qui, en 1927, met en lumière un procédé qui ralentit l'oxydation de certaines plantes par adjonction de jus de citron. Il nommera cet agent protecteur *acide hexuronique* qu'il rebaptisera acide L-ascorbique (pour *anti-scorbutique*). La vitamine C « était née ». Lors d'une expérience majeure sur des cobayes, qu'il réalise avec le chimiste hongrois **Joseph Svirbely** (19), il prouvera l'efficacité de l'acide ascorbique dans le scorbut expérimental. En 1933, il résolvera le problème de la purification de l'acide ascorbique dans les jus d'orange et de citron, gênée par la présence de sucres, en

parvenant à l'extraire du paprika, un aliment riche en vitamine C (3). Il produira ainsi, en l'espace de quelques semaines, trois litres d'acide ascorbique pur.

Toujours en 1933, **Walter Haworth** (1883-1950) en établit la formule et le Suisse **Tadeusz Reichstein** (1897-1996) en réalise la synthèse.

Quatre ans plus tard, Szent-Giorgyi sera récompensé par le prix Nobel de Médecine.

En 1934, suite à la synthèse réalisée par Reichstein, les laboratoires Hoffman-La Roche commercialisent la vitamine C sous le nom de REDOXON ® (3).

Depuis la vitamine C et le scorbut ont fait l'objet de très nombreuses publications aussi bien quant à la physiopathologie de l'acide ascorbique, la sémiologie clinique du scorbut, les applications thérapeutiques diverses et variées de la vitamine C, certains lui alléguant même des propriétés miraculeuses...

On peut citer par exemple le prix Nobel de chimie, **Linus Pauling** qui, en 1970, proposa la consommation d'au moins 2 à 3 g par jour, pour être en bonne santé. Selon lui, il y aurait des taux très élevés de vitamine C dans le foie des mammifères capables de synthétiser l'acide ascorbique. Ces fortes doses permettraient ainsi de prévenir par exemple les maladies cardiovasculaires ou de traiter les cancers en phase terminale. Néanmoins, les preuves de l'efficacité de ces traitements n'ont pas été clairement démontrées (3). Nous reviendrons plus tard à ce propos dans notre exposé.

De nos jours en Occident, le scorbut fait un peu office de maladie oubliée. Elle resterait cantonnée aux populations dénutries de pays en voie de développement comme ce fut le cas en 1989 dans les camps de réfugiés éthiopiens en Somalie et au Soudan où la prévalence du scorbut atteignait entre 13.6 et 44% dans la population d'étude de six camps (20) ou en 2002 après la guerre civile en Afghanistan (21).

De nombreuses études, que ce soit en médecine de ville ou à l'hôpital, ainsi que des travaux de thèse, notamment en médecine générale, tendent à prouver que cette maladie oubliée n'a pas pour autant disparu.

Concernant la vitamine C en elle-même, celle-ci est présente partout dans l'industrie agroalimentaire (additif E300) avec un important travail marketing concernant son potentiel antioxydant (3). La production mondiale de vitamine C s'élevait, en 2016, à 100 000 tonnes annuelles. On la retrouve également en pharmacie que ce soit à la fois comme complément alimentaire, dont les vertus prêtées différeraient peu d'un placebo, ou en association avec

d'autres molécules (paracétamol, fer...). En France, ses bienfaits sont, entre autres, véhiculés par le célèbre slogan « *Mangez au moins cinq fruits et légumes par jour* ».

Sur cette note publicitaire s'achève notre présentation historique qui nous aura menés de l'Ancienne Egypte du Deuxième Millénaire avant Jésus-Christ aux spots télévisuels modernes.

B) Physiopathologie

1) Définition

Les vitamines, comme leur nom l'indique, sont des composés azotés essentiels à la vie. Ce sont des molécules de nature organique présentes à l'état de traces dans l'alimentation. Elles n'ont pas de valeur énergétique mais sont nécessaires au bon fonctionnement de l'organisme (22).

On en retrouve 2 types :

- Les vitamines **liposolubles**, qui sont dépendantes de la digestion et de l'absorption des lipides : les vitamines A, D, E, K.
- Les vitamines **hydrosolubles**, qui font intervenir des mécanismes de transport et d'endocytoses spécifiques : les vitamines du groupe B (B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9 et B12) et la vitamine C.

Le terme « vitamine C » est le nom employé pour parler de l'**acide L-ascorbique** (AA). À l'instar des primates, du cochon d'Inde, du capybara, de la chauve-souris, de certaines espèces d'oiseaux et de poissons, l'être humain n'est pas capable de produire la vitamine C de manière endogène (1) (23) (24) (25). À contrario, la plupart des autres espèces animales, fongiques et toutes les plantes possèdent la capacité de la synthétiser (26). Chez les mammifères, on la retrouve de manière abondante, notamment en regard du foie et des glandes surrénales (27).

Chez l'homme, la perte de cette capacité de synthèse provient de la mutation du gène codant (chromosome 8p21 (28)) pour la L-gulonolactone oxydase, l'enzyme responsable de la synthèse terminale de l'AA (29). Cette enzyme avait pour rôle de transformer le glucose en acide ascorbique. Dès lors, l'apport alimentaire devient indispensable selon des modalités que

nous développerons ci-après.

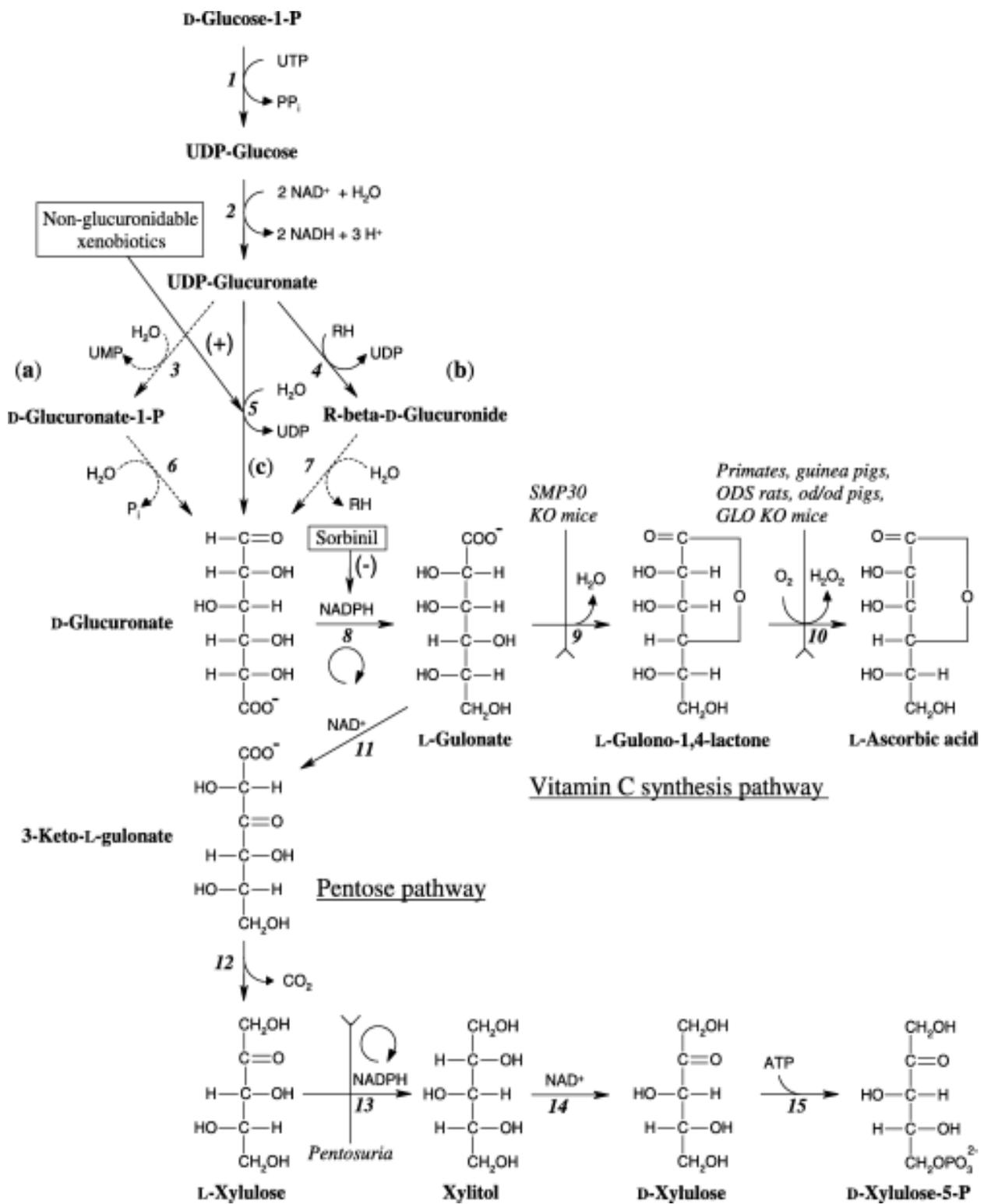


Figure 3 : Les étapes de la synthèse de l'acide L-ascorbique chez les animaux (29).

2) Biochimie

L'acide L-ascorbique, de formule $C_6H_8O_6$, comporte une fonction **lactone**, une fonction **ène-diol** ($HO-C=C-OH$) et deux fonctions **alcool** (22).

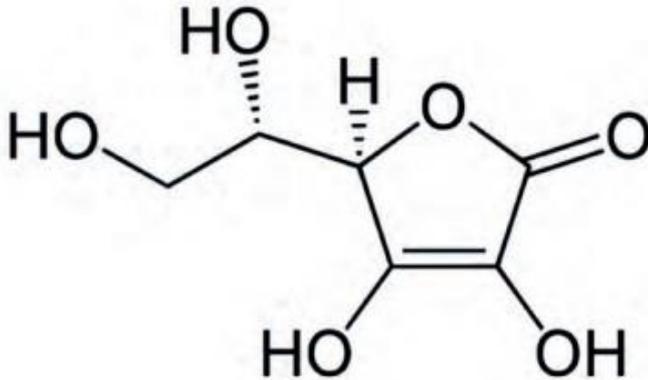


Figure 4 : L'acide ascorbique

D'un point de vue chimique, la vitamine C est un donneur d'électrons ou un **agent réducteur**. Le don de ces électrons explique ainsi tous les effets physiologiques qui lui sont connus (27).

La vitamine C existe sous deux formes : la **forme réduite**, l'acide ascorbique, et la **forme oxydée**, l'acide déshydroascorbique (DHA) (7). En solution aqueuse, l'AA s'oxyde rapidement en DHA.

La vitamine C est instable. En effet, elle est vite dégradée en présence **d'oxygène** et **autres agents oxydants**, à **pH élevé**, à **haute température** (ce qui explique qu'elle est dénaturée lors de la cuisson des aliments ; nous y reviendrons), en présence **d'ions métalliques** (Cu^{2+} , Fe^{2+}) (1)...

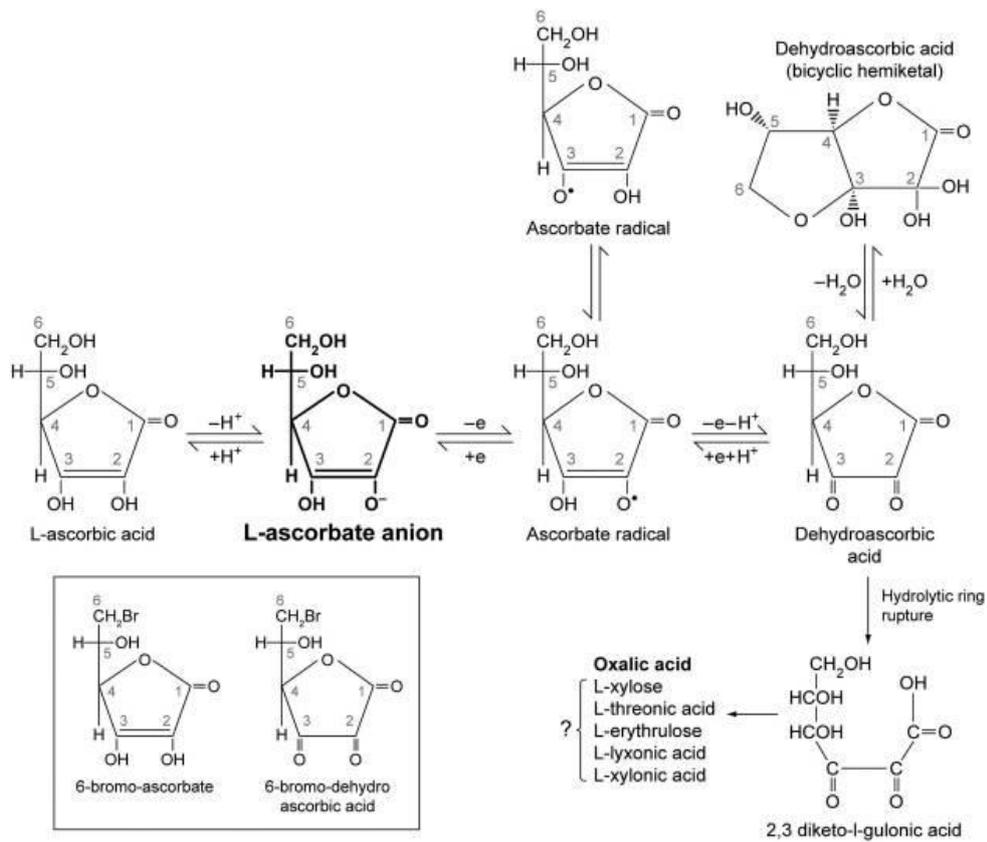


Figure 5 : Le métabolisme de l'acide ascorbique (27).

3) Cinétique de la vitamine C

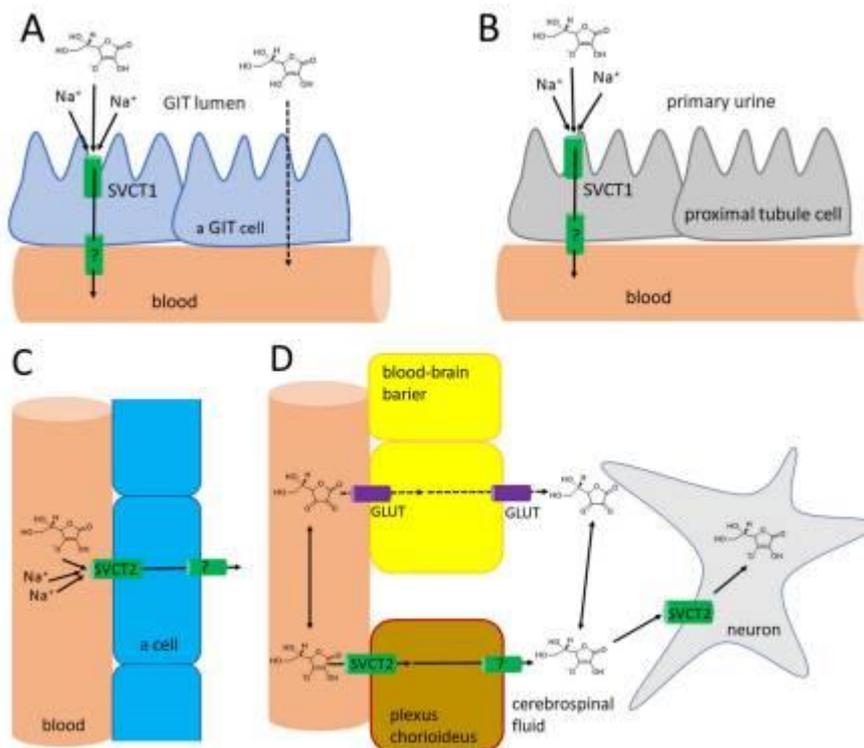


Figure 6 : Cinétique de la vitamine C dans le corps humain (1) :

A : Absorption dans le tractus digestif.

B : Réabsorption de la vitamine C vers le sang.

C : Distribution de la vitamine C vers la plupart des cellules.

D : Distribution de la vitamine C vers les neurones.

a) Absorption

Comme nous l'avons dit précédemment, la vitamine C existe sous deux formes : **AA** et **DHA**. Elle va donc être absorbée sous ces deux formes, selon des mécanismes différents. La concentration de DHA dans l'organisme d'un adulte en bonne santé représente moins de 2% de l'acide ascorbique total (30). Il est aussi plus stable que l'acide L-ascorbique.

L'absorption de l'AA se fait au niveau de l'**iléon distal** par transport actif, saturable et sodium dépendant par le transporteur **SVCT 1** (sodium vitamin C transporter 1) (1). L'activité de ce transporteur est la plus haute à pH neutre. L'AA est donc capté par l'intestin grêle par SVCT1 situé en regard de la bordure en brosse, grâce à un gradient de Na⁺, puis il passe par diffusion la membrane basolatérale pour atteindre le capillaire. Il faut deux ions Na⁺ pour permettre l'absorption de l'AA dans l'entérocytes.

Comme nous le verrons par la suite, SVCT1 est limité aux épithéliums, tels que celui de l'intestin grêle (pour ce qui est de l'**absorption** de la vitamine C) et celui du rein (pour ce qui est de l'**élimination** de la vitamine C). Du fait d'un mécanisme saturable, le transport de la vitamine par le SVCT1 n'est pas linéaire. Ainsi la biodisponibilité de la vitamine C décroît lorsque l'on augmente les doses (31) :

- 100% à faible dose (200 mg).
- 73% pour une dose de 500 mg.
- 50% pour une dose de 1.25 g.

À côté de ce transport actif, il ne peut être totalement exclu la participation d'une diffusion passive au niveau du tractus gastrointestinal lorsque l'AA est sous forme non-ionisée, à pH bas (32).

Concernant la forme oxydée de la vitamine C, le DHA est absorbé par diffusion facilitée par un transporteur de type GLUT (transport du glucose) dont l'absorption est diminuée par la présence de glucose. La contribution du DHA dans l'absorption totale de la vitamine C est probablement faible (1) (32).

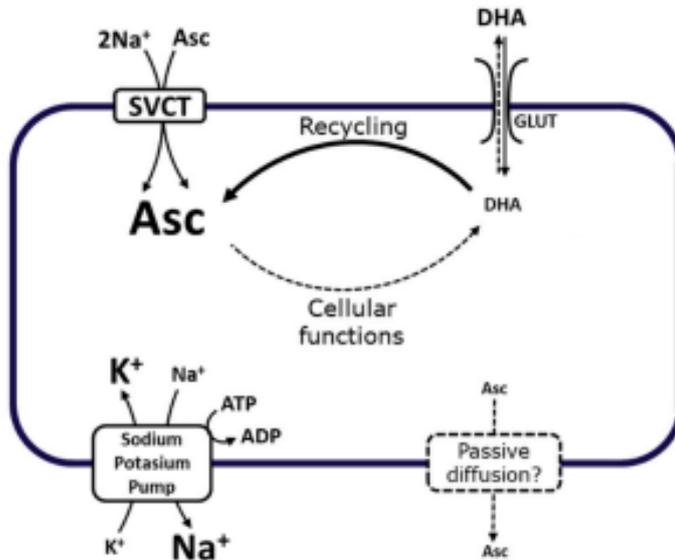


Figure 7 : L'absorption cellulaire de la vitamine C

b) Distribution et métabolisme

Après absorption, l'AA passe ensuite dans le sang avec une diffusion inégale dans les tissus. Le **cerveau**, le **foie** et les **glandes surrénales** sont des organes riches en AA. Dans le sang, l'AA représente 80% de la vitamine C circulante pour 20% de DHA. Enfin la concentration est très élevée en regard des plaquettes et des globules blancs, pour lesquels la **concentration leucocytaire** reflète celle des tissus (7).

La concentration moyenne de l'AA dans le plasma chez la population adulte en bonne santé se situe entre **40 et 65µmol/L**. Il n'y a pas de différence observée à ce propos entre la concentration dans le plasma et celle dans le sérum (33). Cette concentration varie avec l'âge. Elle est plus élevée dans la population des 6-11 ans, décroît progressivement puis réaugmente vers l'âge de 60 ans. Au niveau du sexe, on observe des variations physiologiques, puisque les femmes ont un taux d'AA supérieur à celui des hommes (34). Pour ce qui est des variations pathologiques ou liées au mode de vie, celles-ci seront décrites dans la section à propos.

Après avoir été absorbé au niveau des entérocytes de l'intestin grêle, et avoir diffusé dans le sang, l'AA est capté par les cellules par le transporteur **SVCT2** (Sodium vitamin C transporter 2). À la différence de SVCT1, ce dernier est présent dans la plupart des tissus. C'est un transporteur unilatéral, lui aussi sodium dépendant, qui nécessite, comme son homologue,

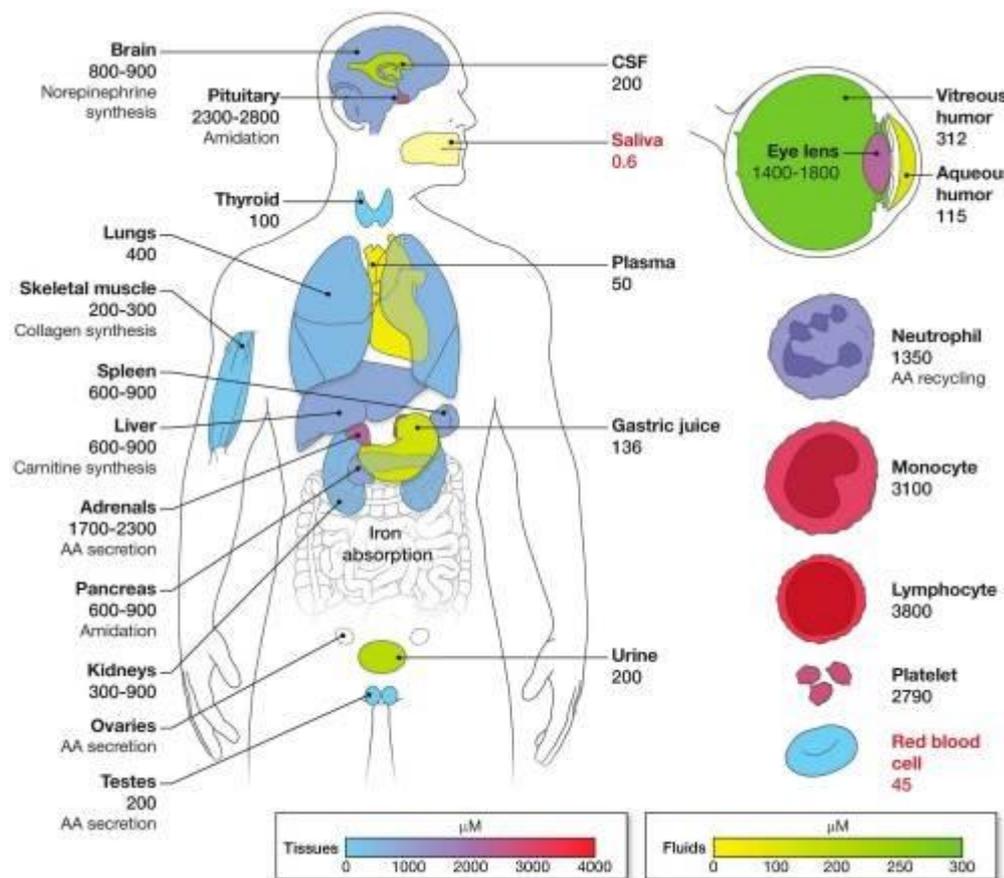
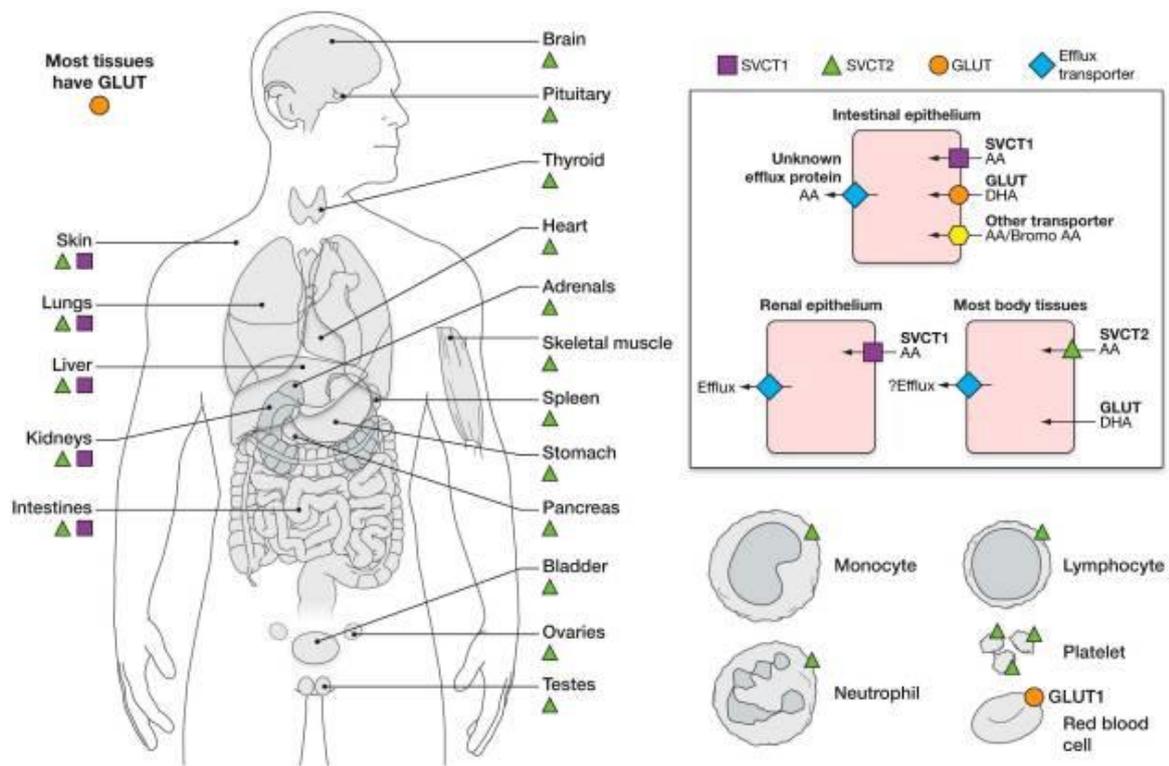
la présence de deux ions Na⁺ pour assurer l'absorption de l'AA. Cependant, SVCT2 présente une affinité deux à dix fois supérieure à celle de SVCT1 pour la vitamine C.

La concentration en AA dans les cellules est supérieure à celle du plasma. Elle est de l'ordre **de 0.5 à 5 mmol/L**, à la différence notable des érythrocytes n'exprimant pas SVCT2 et dont la concentration cytoplasmique est de l'ordre de celle du plasma (~ 50µmol/L). Comme nous l'avons dit auparavant, la concentration d'AA est très élevée en regard des leucocytes et reflète celle des tissus. Elle est maximale pour un apport quotidien de **100 mg par jour** (1). De plus hautes doses n'affectent donc pas le niveau intracellulaire. Les plus hauts taux physiologiques d'AA sont retrouvés au niveau des cellules endocrines (surrénales et hypophyse au premier plan) et des neurones. Cela s'explique par le rôle que tient l'AA dans la synthèse des hormones et des neurotransmetteurs, ce que nous exposerons plus bas.

Les réserves totales de vitamine C dans l'organisme sont d'environ **1500 mg**.

Concernant le DHA, comme précisé ci-dessus, son absorption est médiée par les transporteurs **GLUT**, plus précisément **GLUT1** et **GLUT3** (± GLUT4) (35). Ce transport est bidirectionnel. Comme la concentration de DHA dans le plasma est faible, le DHA (forme oxydée de la vitamine C) est rapidement réduit dans les cellules en AA. Ce mécanisme est observé au niveau des érythrocytes, qui rappelons-le, n'exprime pas SVCT2. Cette réaction est accélérée par la présence de bicarbonates (29).

Un dernier mot concernant le système nerveux central. On se rapprochera par ailleurs de la **Figure 6**. Les connaissances actuelles suggèrent que la vitamine C est transportée du LCS vers le plexus choroïde via SVCT2. La vitamine C peut passer la barrière hématoencéphalique sous la forme de DHA par le transporteur GLUT1.



Figures 8 et 9 : Les différents récepteurs et transporteurs de l'AA et du DHA dans l'organisme et leur répartition. / Concentration de la vitamine C dans les tissus et fluides humains (27).

c) Elimination

La vitamine C est quasi-exclusivement éliminée par le rein. Un pour cent par les fèces et virtuellement par les voies respiratoires sous formes de CO₂. En regard de l'excrétion rénale, on retrouve (36) :

- 20% d'AA non métabolisé.
- 20% acide 2,3-dicétogulonique
- 2% de DHA.
- 44% à 55% sous forme d'acide oxalique (2).

La vitamine C est réabsorbée à plus de 90% au niveau tubulaire rénal après filtration glomérulaire par un mécanisme saturable médié par **SVCT 1**, au niveau de la bordure en brosse des cellules tubulaires proximales.

Lorsque la concentration plasmatique dépasse 14 mg/l, la vitamine C absorbée est éliminée dans les urines permettant ainsi de maintenir l'homéostasie plasmatique (1) (2). Pour des doses journalières de 30 à 60 mg, la vitamine C n'est pas éliminée par les urines, lorsque la dose augmente à 100 mg quotidiens, c'est vingt-cinq pour cent de la dose ingérée de vitamine C qui est excrétée et lorsque celle-ci augmente à 500 mg ou plus, elle est entièrement éliminée (31).

C) Rôles de la vitamine C dans l'organisme

Chez l'être humain, la vitamine C est impliquée dans le fonctionnement d'au moins **quatre-vingt enzymes** responsables de processus biologiques importants.

Les rôles de l'AA dans le processus enzymatique sont liés soit **aux dioxygénases** (comme c'est le cas pour la synthèse de collagène ou de carnitine, ou son implication dans la transcription des gènes par exemple), soit **aux monooxygénases** (notamment pour la synthèse d'hormones). Toutes ces réactions enzymatiques vitamine C-dépendantes possèdent un atome de **fer** ou de **cuivre** en regard de leur site actif.

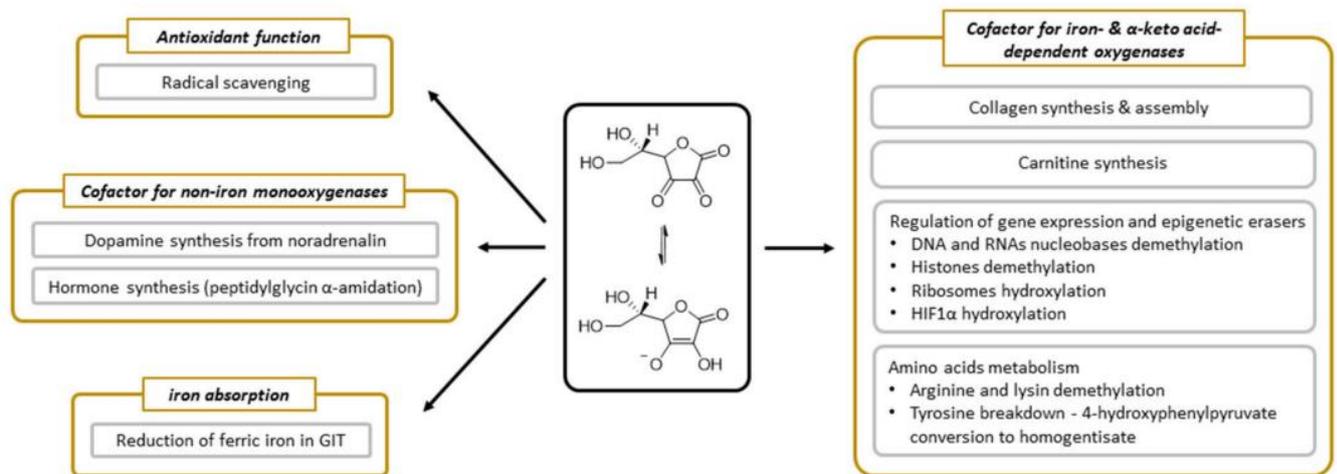


Figure 10 : Principales fonctions de la vitamine C d'après Doseděl et al. (1)

Synthèse du collagène :

Une des fonctions principales de l'AA est la **synthèse du collagène** et son implication en cas de carence dans la pathologie scorbutique est grande.

Il s'agit de la protéine **la plus abondante dans l'organisme** (~30%) dont la synthèse est initiée en regard du réticulum endoplasmique granuleux (RER) des fibroblastes. Cette molécule comporte trois chaînes alpha, composées respectivement de mille cinquante-cinq acides aminés qui diffèrent selon le type de collagène (on en dénombre **vingt-huit**).

Le collagène a un rôle structural majeur. Il est constitutif des fibres du tissu conjonctif qui sont un des éléments principaux de la matrice extracellulaire (MEC), que ce soit au niveau des **os**, des **cartilages**, des **ligaments** ou des **vaisseaux sanguins**...

On peut citer :

- Le **collagène de type 1** que l'on va retrouver au niveau des os, des dents, de la cornée, des tendons et des ligaments et qui représente à lui seul 90% du collagène de l'organisme.
- Le **collagène de type 2**, au niveau des disques intervertébraux, du cartilage et du corps vitré de l'œil.
- Le **collagène de type 3** au niveau de la paroi des vaisseaux sanguins et de la peau.

La vitamine C est un cofacteur indispensable au bon fonctionnement de la procollagen-proline dioxygénase (**proline hydroxylase**) et de la procollagen-lysine 5-dioxygénase (**lysine hydroxylase**), deux enzymes impliquées dans la **biosynthèse du procollagène** au sein du RER (37). Elles sont responsables de la **formation d'hélices de collagène stables** avant d'être transportées vers l'appareil de Golgi en vue d'être sécrétées (27).

L'AA catalyse l'**hydroxylation** de la proline et de la lysine en **hydroxyproline** et **hydroxylysine** aboutissant ainsi à la formation de collagène.

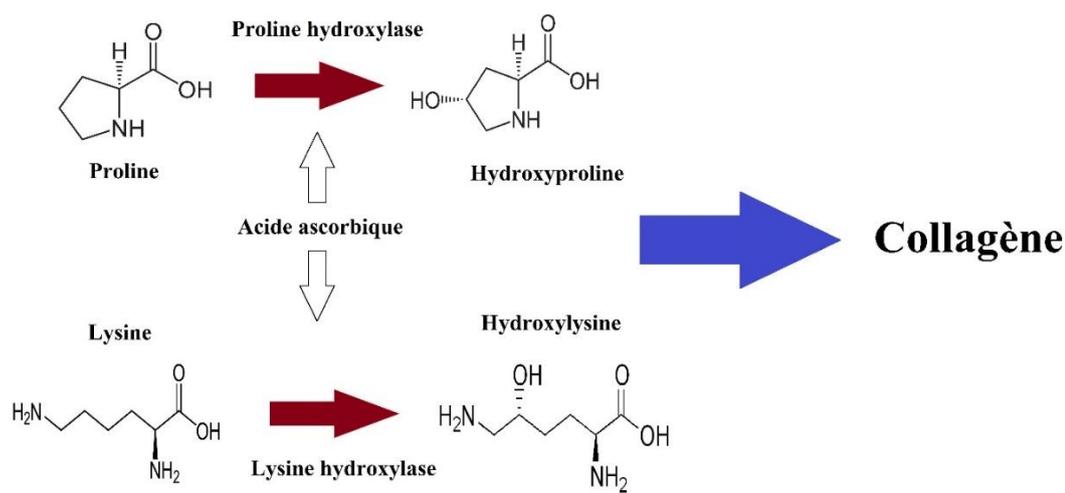


Figure 11 : Vue simplifiée de la synthèse de collagène médiée par la vitamine C.

Nous venons de voir dans quelle mesure la vitamine C pouvait participer à la **stabilité** du collagène de la paroi vasculaire et de l'os. Le rôle de la vitamine C dans ce mécanisme n'est pas à l'heure actuelle entièrement élucidé mais il semblerait que cela soit dû à la **réduction** de l'atome central de fer de la forme **ion ferrique Fe³⁺** à la forme **ion ferreux Fe²⁺** (1) (38).

En cas de carence en vitamine C, la structure du collagène va être altérée. C'est suite à cela que l'on va retrouver **certaines des manifestations cliniques du scorbut** : altération de la formation de dentine et perte des dents, atteinte de la paroi vasculaire et purpura avec syndrome hémorragique, œdèmes, altération cutanée par atteinte de la kératine... (2). De même, l'hypovitaminose C conduit, par défaut de synthèse du collagène, à un **processus de cicatrisation dans l'organisme défectueux** (39). In fine, une revue de la littérature a suggéré que l'AA jouerait un rôle significatif dans **toutes les phases de la cicatrisation** : apoptose, processus antioxydant, synthèse du collagène et formation des os (40).

En outre, la vitamine C participe également à l'hydroxylation des résidus de proline de **l'élastine** (1).

Synthèse de la L-carnitine :

Il s'agit d'un **acide aminé** jouant un rôle dans la production d'énergie au niveau du **cycle de Krebs** en transportant les chaînes acyl d'acides gras qui sont catalysées dans la mitochondrie par β -oxydation. Sa synthèse se fait à partir de la lysine et de la méthionine en permettant des réactions d'hydroxylation (41). Deux dioxygénases sont impliquées dans la biosynthèse de la carnitine et requièrent l'action de la vitamine C comme **cofacteur** (42). L'action de la vitamine C sur ces dioxygénases, qui interfèrent dans le métabolisme de la carnitine et donc celui des acides gras à longue chaîne de la mitochondrie, explique la fatigue décrite au cours du scorbut (2)(37).

En regard du cycle de Krebs, l'AA participe aussi à la formation d'**adénosine triphosphate** (ATP) (43).

Synthèse des catécholamines :

Les catécholamines sont au nombre de trois : **dopamine**, **noradrénaline** et **adrénaline**. Elles constituent une classe chimique de neurotransmetteurs et d'hormones qui occupent des positions clefs dans la régulation de processus physiologiques et dans le développement de pathologies **neurologiques**, **psychiatriques**, **endocriniennes** et **cardiovasculaires** (44).

L'AA agit comme **cofacteur** dans la synthèse des précurseurs des catécholamines, d'une part par transformation de la phénylalanine en tyrosine, puis par transformation de la dopamine en noradrénaline par hydroxylation de la dopamine sous l'influence de la **dopamine β -monoxygénase** (2)(37)(42). Cette enzyme exerce son action en regard des vésicules de stockage des catécholamines dans les **cellules chromaffines** de la médullosurrénale et des terminaisons nerveuses noradrénergiques du système nerveux central et périphérique (45). C'est un tétramère qui contient des sous-unités identiques, chacune possédant deux ions cuivre, ce qui va le sens d'une implication de l'AA dans la **réduction du cuivre** (1).

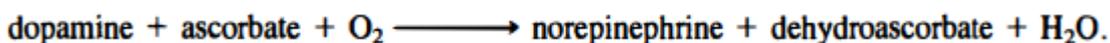
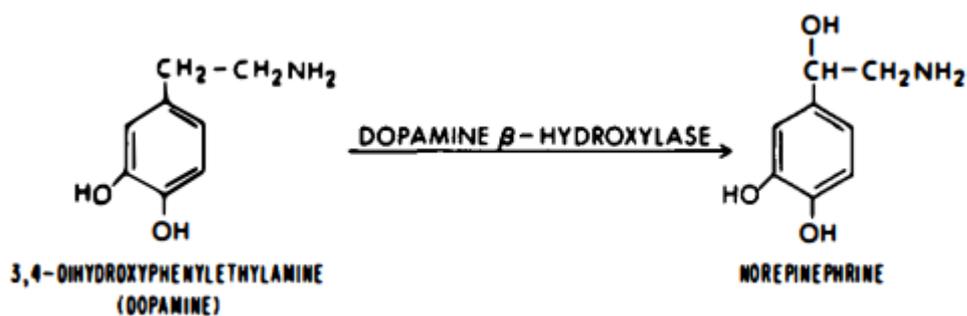


Figure 12 et 13 : Hydroxylation de la dopamine en noradrénaline (46).

On retrouve ainsi fréquemment un syndrome dépressif et des troubles de l'humeur dans la pathologie scorbutique qui pourraient être dus à un défaut dans l'action de cette dopamine β -monoxygénase (37).

Synthèse hormonale :

Comme nous l'avons dit plus haut, la synthèse hormonale vitamine C-dépendante est liée à l'action de **monoxygénases**. Le propos qu'il en a été fait au sujet des catécholamines a été exposé dans le paragraphe précédent.

On retrouve **deux** de ces enzymes pour lesquelles la vitamine C rentre en jeu (1). Il s'agit de la dopamine β -monoxygénase, sur laquelle nous ne reviendrons pas, et de la **peptidyl-glycine- α -amidating monoxygénase** (PAM) ou enzyme d' α -amidation dans la langue de Molière.

La PAM est hautement exprimée dans nombre de neurones et de tissus endocriniens et est la **seule enzyme humaine connue** qui soit capable de réaliser une catalyse d' α -amidation des peptides. Cette réaction est cruciale pour la production de nombreuses hormones ou neurotransmetteurs (calcitonine, ocytocine, vasopressine, GLP1, substance P, neuropeptide Y, octapeptide, Growth Hormon Releasing Hormon (GRH) ou hormone de croissance, gastrine...) (46).

Pour finir, l'AA jouerait également le rôle de cofacteur dans la régulation de la synthèse de l'**acétylcholine** et de neuromodulateur des **récepteurs NMDA et de dopamine** (47).

Lutte contre le stress oxydatif :

La vitamine C est l'un des quatre antioxydants de l'alimentation avec la **vitamine E**, le **bêta-carotène** et le **sélénium**. Elle participe à la dégradation des radicaux libres oxygénés, assurant une protection contre les agents toxiques pour la cellule (2).

Il s'agit de l'antioxydant hydrosoluble **le plus abondant** dans la circulation. L'AA est de par sa nature chimique un donneur d'électrons. C'est ce qui explique son rôle d'**antioxydant** (27). Cet effet antioxydant se manifeste par la libération de **deux électrons**, ce qui stabilise les radicaux libres et permet la réduction d'autres agents oxydants (glutathion, α -tocophérol) (10).

L'AA participe au **recyclage de la vitamine E** par captation d'un radical libre et est capable de prévenir la peroxydation lipidique induite par les radicaux libres oxygénés en favorisant la **régénération** de la vitamine E (41) (48).

L'implication de la vitamine C comme antioxydant endogène par action sur les **espèces sensibles à l'oxygène** (ROS) est encore matière à débat. Son rôle a bien été démontré *in vitro* mais cela semble moins clair *in vivo* (1).

Autre implication de l'AA dans le stress oxydatif, ce dernier viendrait augmenter la **concentration du glutathion** dans le plasma (49).

Pour terminer, l'AA stabilise l'**HIF-1 α** (*Hypoxia Inductible Factor-1 alpha*) sous-unité du facteur de transcription central, **HIF-1**. Ce facteur régule **plusieurs centaines** de gènes et son activité est modulée par l'hydroxylation. À cet égard, la vitamine C peut aussi jouer un rôle dans **l'hydroxylation de résidus de proline dans HIF-1** via les prolyl-4-hydroxylases. Ces enzymes contiennent du fer non-héminique et ont besoin d'AA, d'O₂ et de 2-oxoglutarate. Ce facteur transcriptionnel va coordonner l'induction de mécanismes compensateurs d'hypoxie. Ainsi dans les poumons, HIF-1 α est induite en une heure en cas d'hypoxie. HIF joue un rôle important dans la physiologie normale. Ce facteur est impliqué dans le contrôle de l'érythropoïèse, les pathologies pulmonaires, les pathologies cardiovasculaires, le diabète, par **stimulation de la glycolyse anaérobie** et dans le cancer. Toutes ces conditions sont à des degrés variables des conditions de privation d'oxygène dans les tissus. L'AA a démontré son effet sur HIF-1 *in vitro* et a montré au niveau des cultures cellulaires un effet inhibiteur sur HIF-1 en prévenant la transcription de gènes étant spécifiques à sa stimulation. Par ailleurs, il existe un rétrocontrôle négatif sur HIF-1 par **FIH-1** (Factor Inhibiting HIF) qui impliquerait de même l'AA comme cofacteur (27).

Biosynthèse du fer :

Le **fer** est un **élément essentiel et important à la vie humaine** dû à son rôle dans quantité de processus cellulaires que ce soit au niveau du transport de l'oxygène, les mécanismes énergétiques, la synthèse d'ADN et beaucoup d'autres processus métaboliques incluant des enzymes contenant du fer. L'activité catalytique du fer est liée à ses **propriétés d'oxydoréduction**, en alternant deux états d'oxydation, Fe^{2+} et Fe^{3+} , en étant donneur ou accepteur d'électron (50).

L'AA favorise **l'absorption du fer non héminique** par réduction des ions ferriques Fe^{3+} en ions ferreux Fe^{2+} et chélation des ions ferrique. Il permettrait de mobiliser du fer d'un compartiment à l'autre (fer circulant lié à la sidérophiline et fer de réserve lié à la ferritine) (2).

Cet effet est observé à des doses de vitamine C de 20-60 mg quotidiennes, correspondant à sa teneur dans une **alimentation normale** (51,52).

L'implication de l'AA dans la biosynthèse du fer pourrait expliquer en pathologie, la présence **d'anémie** en cas de scorbut. D'ailleurs, on retrouve dans la pharmacopée des associations de fer et de vitamine C pour le traitement de la carence martiale comme c'est le cas avec le *Timoférol*®, afin de permettre l'augmentation de l'absorption du fer. Cependant, bien que cette absorption soit augmentée par la présence de vitamine C, son effet sur l'hémoglobine reste **incertain** (27).

Immunité :

La vitamine C a un rôle nécessaire au niveau des **défenses immunitaires**. Elle se trouve en abondance dans les cellules immunitaire et intervient au niveau du stress oxydatif généré par une infection en majorant **l'effet bactéricide** des polynucléaires neutrophiles (PNN). Il a été montré que, chez la souris, l'AA augmentait le nombre de toutes les cellules de l'immunité tant au niveau du thymus qu'au niveau périphérique (53).

La vitamine C a un rôle important pour la **différentiation** et le **fonctionnement** des cellules immunitaire et des cellules de la **barrière épithéliale** (54). Elle viendrait renforcer le système immunitaire chez l'homme en activant les **Natural Killers** (NK), en augmentant la **prolifération des lymphocytes**, des **macrophages** (concentration d'AA en regard cent-cinquante fois supérieure à celle du plasma) et la **production d'interférons** (55,56).

Oxydo-réduction des LDL :

La vitamine C serait impliquée dans le mécanisme d'oxydoréduction des LDL avec deux rôles clefs. D'une part en **diminuant la biodisponibilité des ROS et des espèces réactives à l'azote (RNS)** à l'origine de la modification oxydative des LDL. D'autre part, en **diminuant l'affinité des LDL liés à l'apolipoprotéine B avec les ions métalliques de transition** (fer ou cuivre), ce qui améliorerait la résistance des LDL à l'oxydation médiée par ceux-ci (57).

Comme nous l'avons dit, la modification oxydative des LDL intervient à cause du stress oxydatif généré par les ROS. La première ligne antioxydante fait intervenir l'**α-tocophérol** qui est le principal antioxydant des LDL. Malheureusement, cette réaction aboutit à la formation de radicaux d'α-tocophérol qui deviennent pro-oxydants. L'AA jouerait donc un rôle crucial dans la **régénération** de l'α-tocophérol (54) (cf « Lutte contre le stress oxydatif »).

Cerveau et système nerveux :

Dans le cerveau, la vitamine C présenterait un rôle protecteur au niveau des neurones contre le **mécanisme de mort cellulaire** induit par le glutamate (58) et participerait à la formation de la **gaine de myéline** (59).

La vitamine C est impliquée dans la **transmission neuronale** et le **métabolisme des neurotransmetteurs**. Qui plus est, on retrouve une concentration d'AA trois fois supérieure dans le **liquide cébrospinal (LCS)** en comparaison à celle du plasma (60,61).

Excrétion biliaire :

La vitamine C intervient dans le catabolisme de la phénylalanine et de la tyrosine, dans la transformation du cholestérol vers les acides biliaires (1,2,39).

Autres :

- Synthèse de certains acides aminés : **glutamate, glutamine, proline, serine, glycolle, tyrosine** (48).
- Catabolisme des toxiques et carcinogènes par les cytochromes P450 hépatiques (62)

- Interaction avec l'acide folique : la vitamine C ralentirait l'oxydation irréversible de l'acide tétrahydrofolique, forme physiologiquement active de l'acide folique (41).
- Transcription génique et régulation de la translation par différents mécanismes (hydroxylation des facteurs de transcriptions, de l'ARNt et des protéines ribosomales ; déméthylation de l'ADN et des histones) (1).

D) Apports conseillés par jour

En France, les apports nutritionnels conseillés (ANC) en vitamine C sont de l'ordre de **110 mg/j** chez l'homme et la femme adulte en bonne santé (63). Ces ANC varient d'un pays à l'autre, bien que restant souvent aux alentours de **100 mg/j** (1). Aux Etats-Unis, les apports journaliers recommandés sont plus faibles avec pour l'homme des apports de **90 mg/j** et pour la femme de **75 mg/j**. La situation est identique au Canada (64–66). En Belgique, les recommandations sont identiques à celles de la France (67). En Allemagne, on va retrouver des apports conseillés de **110 mg/j** chez l'homme et de **95 mg/j** chez la femme (68). Les recommandations standardisées au niveau européen sont similaires à l'Allemagne (69). L'OMS de son côté recommande des apports de **60 mg/j** (70).

Le besoin minimal prévenant le scorbut est de **10 mg/jour**, permettant de maintenir un pool total de vitamine C > **300 mg** (seuil scorbutique) dans l'organisme (71).

Il existe des **variations physiologiques, environnementales** ou **pathologiques** nécessitant une majoration de l'apport en vitamine C quotidiens. Certaines de ces variations, comme nous le verrons dans la suite de cet exposé, nous serviront à expliquer l'apparition d'une **hypovitaminose C** voire d'un authentique **scorbut** si les besoins journaliers sont mal ou ne sont pas couverts. Nous ne traiterons pas ici des facteurs de risque que l'on va retrouver en pathologie, une partie dédiée se chargera d'en tenir propos.

Chez la **femme enceinte**, les ANC sont de **120 mg/j**, cela vient du fait que ces augmentations d'apport vont pallier l'hémodilution et permettent une meilleure diffusion de la vitamine C au niveau du cordon ombilical et du placenta. Concernant la **femme allaitante**, des apports augmentés permettent de compenser les pertes de vitamines dues à la production du lait maternel. Chez le **patient fumeur**, consommant plus de dix cigarettes par jour, un supplément de 20% de l'ANC moyen est recommandé (≈ 35mg/j). En effet, la fumée de cigarette produit des oxydants qui altèrent les molécules antioxydantes de l'organisme. L'âge constitue aussi un

mode de variation des ANC. Ainsi chez le **nourrisson**, les besoins seront de l'ordre de 50 mg/j tandis que chez le **sujet âgé**, ils seront de 120 mg/j.

Terrain	Apports conseillés (mg/j)
Nourrissons	50
Enfants de 1-3 ans	60
Enfants de 4-6 ans	75
Enfants de 7-9 ans	90
Enfants de 10-12 ans	100
Adolescents 13-19 ans	110
Adultes 20-60 ans	110
Femmes enceintes	120
Femmes allaitantes	130
Personnes âgées	120
Fumeurs	140
Diabétiques	140

Tableau 1 : ANC en vitamine C (France)

Concernant les sources alimentaires de vitamine C, cela n'est pas une surprise, on va la retrouver majoritairement dans les **fruits et légumes frais** (de 70% jusqu'à 90% des apports (72)) notamment le **persil**, le **poivron rouge**, pour ce qui est des légumes et le **cassis**, les **fruits rouges**, les **agrumes**, le **kiwi** pour ce qui est des fruits couramment consommés en France. Avec des teneurs largement supérieures en vitamine C (taux >200 mg/100g), on va retrouver, aux Antilles par exemple, la **goyave**, la **pomme cajou** voire la **cerise acérola** (avec un taux record de **2850 mg/100g**). Vont venir ensuite la **pomme de terre**, le **pain et les céréales** (12 à 22 %), puis les **produits laitiers** (3-4%) et les **viandes, œufs et poissons** (1-2%) (73) (**Annexe 1**).

En dehors de l'alimentation, on pourrait citer les **compléments alimentaires** et les **complexes multi-vitaminiques**.

La vitamine C étant fragile, la teneur de celle-ci dépend de leur **mode de préparation** et de **stockage**. Ainsi on va préférer la **cuisson à la vapeur** à durée limitée plutôt que la cuisson

à l'eau du fait de l'hydrosolubilité de l'AA. La **fertilisation azotées**, utilisée pour accroître le rendement des cultures, va diminuer la concentration de la vitamine C au niveau des aliments. Mêmes conséquences avec **le chauffage des serres** et **la salinité des eaux d'irrigations** (74). L'AA peut également être affecté par la **température** (d'où la nécessité de conserver ses aliments de préférence au réfrigérateur à 4°C ; l'AA restant stable à T°C ambiante environ une heure), la **lumière** (les ultraviolets vont diminuer la concentration en vitamine C de plus de 80%) ou **l'oxygène** (1). Ces éléments viennent corroborer le fait qu'une bonne conservation des aliments est essentielle pour s'assurer d'un apport en vitamine C suffisant par l'alimentation.

Au niveau de l'industrie agroalimentaire, la vitamine C en tant que conservateur est connue sous le nom **E300**. Elle est alors utilisée pour ses propriétés antioxydantes. Cela permet de maintenir une teneur élevée en vitamine C, ce qui explique que les jus d'orange industriels sont plus concentrés que les jus pressés mains. « Teneur garantie en vitamine C » signifie que les teneurs en vitamine C sont restaurées comme avant transformation. « Enrichi en vitamine C » signifie que le produit est modifié et qu'il va contribuer de 15 à 40% aux ANC.

Au niveau de l'industrie pharmaceutique, la synthèse de vitamine C a commencé à se développer dans les années 30. Les **compléments alimentaires**, très plébicités par les consommateurs, ne sont pas soumis à une autorisation de mise sur le marché (AMM). On va les retrouver que ce soit en grande surface, en pharmacie ou en parapharmacie. Ils ne sont pas remboursés (74).

E) Dosage de la vitamine C dans le sang

1) Préparation de l'échantillon

Le dosage de la vitamine C dans le sang repose sur la mesure de l'AA total (forme réduite et forme oxydée). L'échantillon sanguin sera conditionné dans un **tube avec héparinate de lithium** ou dans de l'**EDTA**. Le prélèvement reste délicat et diverses précautions sont à prendre. Il faut tout d'abord **protéger l'échantillon de la lumière** avec du papier d'aluminium, car, comme nous le savons, les UV vont venir dégrader l'acide ascorbique. Ensuite, il convient de le **déposer dans de la glace** ou du moins de s'assurer d'une conservation dans une température <4°C dans un délai de trente minutes, sinon, là encore, l'AA viendrait à être altéré par la température ambiante. Pour finir, on vient opérer une **centrifugation** pendant une

trentaine de minutes puis une **déprotéinisation** et une **congélation** du plasma le plus rapidement possible.

Le caractère antioxydant et la grande labilité de la vitamine C font de cette phase pré-analytique une étape cruciale pour s'assurer de la fiabilité des résultats. Il conviendra donc de s'assurer que le délai entre le prélèvement et le traitement au laboratoire soit le plus court possible.

2) Techniques de dosage

La **chromatographie en phase liquide à haute performance** offre une **meilleure spécificité** et une **meilleure sensibilité** pour la qualité du dosage et est considérée comme la méthode de référence. Cependant, la **spectroscopie UV** ou la **fluorimétrie** semblent plus faciles à mettre en œuvre et sont donc plus pratiquées (41).

3) Interprétation des résultats

Le dosage sanguin de la vitamine C présente des **difficultés post-analytiques** notables (41) :

- **Absence de standardisation** des valeurs « normales » et « pathologiques » de concentrations sanguines en vitamine C en fonction des laboratoires.
- L'existence d'un **syndrome inflammatoire** va venir fausser les résultats en favorisant le transfert de la vitamine C du sérum vers les leucocytes, ce qui tendra à baisser l'ascorbémie et à augmenter l'acide ascorbique leucocytaire, sans modification du pool total de l'organisme.
- Relation mal connue entre les concentrations sanguines mesurées ponctuellement et l'état réel des réserves en vitamine C du patient.

Eclairés par ce qui vient d'être dit, nous pouvons ainsi dire que la valeur rendue par le laboratoire suite à un prélèvement de vitamine C chez un patient pourra être faussée par plusieurs paramètres :

- **Mauvaise conservation** de l'échantillon entre la prise de sang et l'envoi au laboratoire (protection de la lumière, délai à température ambiante > 30 minutes...) du fait de la grande labilité de l'AA.

- Présence d'une **affection aigue** qui viendra sous-estimer la valeur rendue.
- Dosage plasmatique **non représentatif** des réserves de l'organisme en vitamine C.

Il a été ainsi proposé de réaliser le dosage de **l'acide ascorbique leucocytaire**, plus fiable, car il représente mieux les **stocks de l'organisme** mais il n'est pas réalisé en pratique courante (2).

4) Indications du dosage de la vitamine C dans l'organisme

En 2016, **plus de quarante mille dosages** de vitamine C ont été déclarés à la **Direction générale de l'Offre de soins (DGOS)** (88% AA, 11% AA/DHA, 0.3% AA leucocytaire) pour un coût estimé à **plus d'un million d'euros**. Il s'agissait d'un des soixante examens sanguins de la liste complémentaire du **Référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN)** les plus réalisés parmi les établissements de santé français éligibles au financement des actes hors nomenclature (22). Selon ce référentiel, la vitamine C sous sa forme d'acide ascorbique portait le code K092, sous forme oxydée/réduite le code K093 et la vitamine C leucocytaire le code K174 (41).

Le RIHN, selon les prérogatives de l'article L162-1-7 du Code de la Sécurité Sociale, a pour but de vérifier l'efficacité et l'intérêt clinique de même que la pertinence médico-économique d'actes innovants avant évaluation par la **Haute Autorité de Santé (HAS)** sur recueil de données. Il équivaut à l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) pour les médicaments. Ce dispositif a subséquent pour vocation de définir si, oui ou non, un acte de biologie ou d'anatomo-pathologie peut prétendre à un remboursement en ville, en l'inscrivant à la **Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM)**, ou à l'hôpital (75).

C'est donc dans ce contexte qu'en 2016 la HAS fit part de son expertise pour identifier les indications potentielles pour lesquelles le dosage de la vitamine C aurait une utilité clinique qui pourrait justifier d'une prise en charge par la collectivité via une inscription à la NABM (41). Il est à noter que l'administration empirique de vitamine C est moins coûteuse que le dosage et qu'elle ne présente aucun risque toxique aux doses classiquement recommandées à titre préventif ou curatif (500 mg/jour ou 1 g/jour). Le dosage quant à lui affiche des coûts oscillants entre 30 (code K092) et 38 euros (code K093) alors que le prix de trente comprimés de vitamine C est inférieur à 10 euros (prix libre car aucune spécialité n'est remboursée). Pour

résumé, il s'agissait de déterminer si un dosage préalable de la vitamine C était envisageable versus une supplémentation sans dosage.

La HAS conclut ce que suit :

- Le dosage doit se limiter à la **confirmation diagnostique** du scorbut chez les patients présentant des **signes cliniquement évocateurs** d'une carence prolongée en vitamine C (hémorragies diffuses, atteintes gingivales, troubles de la cicatrisation).
- En l'absence de signes cliniques évocateurs, le dosage de la vitamine C n'est **pas indiqué** pour le bilan nutritionnel pré- et post-opératoire de chirurgie bariatrique, le bilan de dénutrition, le bilan nutritionnel de patients sous nutrition artificielle et le bilan nutritionnel du patient dialysé.
- L'inscription à la NABM n'apparaît **pas nécessaire** pour la prise en charge des patients chez lesquels il est suspecté un diagnostic de scorbut lorsqu'ils sont **hospitalisés**, ce qui est généralement le cas.

F) Hypovitaminose C et scorbut

Chez l'adulte en bonne santé, le pool de vitamine C dans l'organisme est de **1500 mg**. Il a été démontré à partir d'études épidémiologiques et cliniques que la concentration plasmatique physiologique optimale en vitamine C serait de **55 µmol/l** (ou 10 mg/l) chez l'homme et **65 µmol/l** (ou 11.2 mg/l) chez la femme. Elle serait obtenue par des apports quotidiens moyens de 85 mg/j (76).

1) Définition

Lorsque l'on parle d'hypovitaminose C, on va distinguer deux cas précis : **l'hypovitaminose C asymptomatique** (ou déficience en AA) et **l'hypovitaminose C symptomatique** (ou scorbut). Le taux normal en AA dans l'organisme se situe de façon relativement consensuelle entre **5 et 15 mg/l**.

Concernant la déficience en AA, les experts divergent quant à la limite basse accordée, entre 22.7 µmol/l (ou 4 mg/l) et 28.4 µmol/L (ou 5 mg/l). On retiendra pour notre étude un taux

inférieur à **26.1 $\mu\text{mol/l}$** (ou 4.6 mg/l) (77–80). Cette déficience asymptomatique peut être délétère si elle se pérennise dans le temps, soit par évolution vers un authentique scorbut soit par perte de l'activité physiologique de la vitamine C.

Le seuil scorbutique est défini par un taux d'AA **<11.4 $\mu\text{mol/l}$** (ou **<2mg/l**) ou d'un taux d'AA leucocytaire **<0.01 mg pour 10^8 cellules**. Le tableau scorbutique apparaît entre un à trois mois de carence en vitamine C, pour un apport alimentaire inférieur à **10mg/j**, lorsque le pool d'acide ascorbique devient **inférieur à 300 mg**, Les symptômes peuvent être vus **huit à douze semaines** d'une prise alimentaire irrégulière ou inadéquate et apparaissent à partir d'une ascorbémie comprise entre 1.3 et 2.4 mg/l (43,72,80–83).

On obtient donc :

- Valeurs normales : **26.1 – 84.6 $\mu\text{mol/l}$** (4.6 – 14.8 mg/l).
- Hypovitaminose C (ou déficit en AA) : **11.4 – 26.1 $\mu\text{mol/l}$** (2-4.6 mg/l).
- Seuil scorbutique (ou scorbut biologique) : **< 11.4 $\mu\text{mol/l}$** (<2 mg/l).

Le **scorbut** correspond à l'association entre des **signes cliniques évocateurs**, un **taux d'AA effondré** et une **régression des symptômes après traitement**.

2) Prévalence

La littérature fourmille d'études à la fois ambulatoires et hospitalières, françaises ou étrangères, s'étant intéressées à la prévalence de l'hypovitaminose C que ce soit dans une population spécifique ou en population générale.

On va rencontrer le scorbut particulièrement auprès de **populations pauvres et dénutries**, n'ayant pas accès à des fruits et légumes frais pendant une longue période. C'est le cas par exemple dans les régions isolées du globe comme on en retrouve dans les pays en voie de développement. Cela peut même conduire à de véritables **épidémies de scorbut** auprès des populations de camps de réfugiés à la suite de conflits armés ou de guerres civiles (20,21).

À côté de cela, le scorbut est associé dans l'imaginaire populaire à une maladie historique, maladie des marins lors des grandes explorations. Pourtant, l'Occident n'est pas exempt de ses patients scorbutiques.

Dans les années 1970 au Royaume-Uni, il a été retrouvé que **50%** des personnes âgées vivant au domicile avaient un taux d'acide ascorbique inférieur à 2 mg/l (84). En 2000, une

étude portant sur une population de 1347 personnes âgées de 19 à 64 ans identifie **21%** d'hommes et **14%** de femmes avec une hypovitaminose C parmi lesquels **5%** d'hommes et **3%** de femmes ont une ascorbémie <2mg/l (85).

Toujours au Royaume-Uni, une étude réalisée entre 2003 et 2005, constituée de 433 hommes et 876 femmes issus des populations les plus pauvres, a retrouvé respectivement un taux de **25% chez les hommes** et **16% chez les femmes** souffrant d'un déficit (86).

Outre-Atlantique, plusieurs études se sont penchées sur le problème. Aux Etats-Unis, entre 1985 et 1995, le taux de déficit en vitamine C était estimé à 13% (87). Entre 1988 et 1994, en population générale, une étude avance un taux de **17 à 20%** d'hypovitaminose C (88). En 1998, dans une population de la classe moyenne américaine dite en bonne santé, il a été consigné 6% de personnes avec un taux d'AA effondré et 30,4% de patients avec un déficit en AA (89). La « National Health and Nutrition Examination Survey » (NHANES), de son côté, décrit, entre 2003 et 2004, un taux de **22.2%** d'hypovitaminose C (dont **8.4%** avec un taux <2mg/l) sur une population âgée de 20 ans et plus (34). Chez leurs voisins canadiens, dans une population de sujets âgés de 22 à 29 ans, **une personne sur sept** présentait une carence (90).

Intéressons-nous de plus près à l'Hexagone. Nos habitudes alimentaires sont changeantes à l'époque de la consommation de masse et de l'explosion des fast-foods et consorts. Ainsi 11.8% de la population consommeraient moins de cinq fruits et légumes par jour (91,92).

Une étude prospective dans un service de médecine interne a retrouvé **47%** d'hypovitaminose C (<5 mg/l) et **17%** de carence profonde (<2mg/l) sur les cent-quatre-vingt-quatre patients inclus (80).

Dans une étude de 1994 réalisée en population générale sur 1108 sujets non hospitalisés, on retrouvait des taux de **12%** d'hommes et **5%** de femmes respectivement présentant une ascorbémie en dessous du seuil scorbutique (93). En 1999, dans une population de quatre-vingt-sept patients sans domicile fixe (SDF), **72%** présentait une ascorbémie en deçà du seuil scorbutique et **95%** une hypovitaminose C (94). Durant une période de 24 mois, 1328 SDF parisiens, répartis dans deux centres spécialisés pour populations précaires, ont bénéficié d'un examen clinique systématique par un même médecin. À l'issue de cette étude, il en ressort que quarante-huit SDF (**3.6%**) présentaient des manifestations cliniques de scorbut avec une forte prévalence masculine (91.7%). Chez trente-cinq d'entre eux, l'ascorbémie dosée était inférieure à 2mg/l (95).

En 2014, dans une étude portant sur quatre-vingt-quatorze patients séjournant en Unité de Soins de Longue Durée (USLD), **20%** des résidents avaient une carence en vitamine C avec un taux <11.4 µmol/l (96).

Une étude menée entre le 1^{er} janvier 2011 et le 31 décembre 2012 dans le Groupe Hospitalier de l'Est de la Réunion sur cent-cinquante-deux patients a donné les résultats suivants : cent-six patients (**69,7%**) présentaient un déficit en vitamine C et treize patients (**8.5%**) présentaient un scorbut (8).

	Populations de l'étude	Résultats
France	<u>Herberg et al.</u> (1994) (93) : étude en population générale sur 1108 sujets non hospitalisés.	Hypovitaminose C chez 12% des hommes et 5% des femmes.
	<u>Fain et al.</u> (1997) (80) : étude sur 184 patients hospitalisés dans un service de médecine interne de Seine Saint Denis.	Hypovitaminose C chez 47% des patients dont 17% de carence profonde.
	<u>Malmauret et al.</u> (1999) (94) : étude sur 87 SDF parisiens.	72% des patients avec un taux d'AA <1 mg/L.
	<u>Oguike et al.</u> (2014) (95) : étude de 24 mois sur 1328 SDF parisiens.	3.6% des patients présentant un scorbut clinique.
Royaume-Uni	<u>DHSS</u> (1970) (84) : étude portant sur des personnes âgées vivant au domicile.	50% des sujets avec AA < 2 mg/l.
	<u>Ruston et al.</u> (2000) (85) : étude sur 1347 adultes entre 19 et 64 ans.	Hypovitaminose C chez 21% des hommes (dont 5% avec un taux <2 mg/l) et 14% des femmes (dont 3% avec un taux <2mg/l).
	<u>Mosdøl et al.</u> (2003-2005) (86) : étude sur une population précaire de 876 femmes et 433 hommes.	Hypovitaminose C chez 46,3 % des hommes (dont 25% avec un taux <2 mg/l) et 34,6% des femmes (dont 16% avec un taux <2mg/l).
	<u>HAMPL et al.</u> (1988-1994) (88): étude sur 7355 hommes et 8414 femmes issus de la population générale (12-74 ans)	Hypovitaminose C chez 34 % des hommes (dont 14% avec un taux <2

Etats-Unis	mg/l) et 27% des femmes (dont 10% avec un taux <2mg/l).
<u>Johnston et al.</u> (1998) (89) : étude menée sur 494 individus de la classe moyenne.	Hypovitaminose C chez 30,4% des sujets (dont 6% avec un taux <2 mg/l).
<u>NHANES</u> (2003-2004) (34): étude sur 4438 individus de plus de 20 ans en population générale.	Hypovitaminose C chez 22,2% des sujets (dont 8.4% avec taux <2 mg/l).

Tableau 2 : Prévalence de la carence en vitamine C au travers de quelques études épidémiologiques.

3) Facteurs de risque

L'hypovitaminose C va être favorisée par au moins quatre mécanismes : **diminution des apports, augmentation du métabolisme, diminution de l'absorption et l'augmentation des besoins.** Il existe aussi de **fausses carences** par redistribution de l'AA plasmatique vers les leucocytes comme c'est le cas lors de syndromes inflammatoires (2).

Diminution des apports

- Conduites addictives : Exogénose chronique et tabagisme chronique.
- Hommes.
- Sujets âgés.
- Personnes vivant seules.
- Situation de précarité.
- Retraités, chômeurs.
- SDF.
- Réfugiés.
- Régimes alimentaires restrictifs : « fast-food », régimes déséquilibrés, régimes miracles, allergies alimentaires, régimes imposés par un traitement médicamenteux ou une pathologie digestive ou métabolique.
- Troubles psychiatriques : dépression, psychose, schizophrénie, syndrome démentiel, anorexie mentale...
- Maladies cachectisantes : cancer, SIDA...

	<ul style="list-style-type: none"> - Patients avec difficulté à s'alimenter par voie orale, alimentation parentérale exclusive non supplémentée. - Patients hospitalisés. - Mauvais état buccodentaire.
Augmentation du métabolisme	<ul style="list-style-type: none"> - Tabagisme chronique. - Diabète. - Obésité. - Hémodialyse et dialyse péritonéale. - Brûlure. - Escarre. - Sepsis. - Syndrome coronarien aigu. - Cancer. - Chirurgie.
Diminution de l'absorption	<ul style="list-style-type: none"> - Maladie de Crohn. - Maladie de Whipple. - Maladie cœliaque. - Traitement par les inhibiteurs de la pompe à proton (IPP), acide acétylsalicylique, contraception orale. - Infection par Helicobacter pylori. - Syndrome du grêle court. - Chirurgie bariatrique. - Résection intestinale.
Augmentation des besoins	<ul style="list-style-type: none"> - Surcharge en fer. - Croissance, grossesse, allaitement. - Activités physiques intenses, sportifs. - Situation de stress. - Fatigue physique ou intellectuelle.
Fausses carences	Syndromes inflammatoires.

Tableau 3 : Facteurs de risque de carence en vitamine C.

Diminution des apports :

Vulgairement, le patient scorbutique est un **homme vivant seul, sans activité professionnelle**, en situation de **précarité** avec une **consommation alcoolo-tabagique excessive**.

La **malnutrition** est la première cause de carence en vitamine C. Elle est intrinsèquement liée aux conditions de vie. De fait, les patients **précaires**, sans activités professionnelles sont plus à même de présenter une malnutrition et par suite une hypovitaminose C. De la même façon, les personnes avec un **faible niveau d'études** et les **professions manuelles** y sont plus exposées. Nous ne reviendrons pas sur l'exemple des **SDF** tant celui-ci parle de lui-même (10,78,94,95,97).

Quand on parle nutrition, les **régimes alimentaires restrictifs** ou **déséquilibrés**, la « malbouffe », les régimes dit « miracles » ... sont tous des facteurs de risque **d'hypovitaminose C** et de **scorbut**.

L'**alcool** est un facteur de risque majeur d'hypovitaminose C pour une consommation quotidienne >80 g/j et les explications en sont multiples (43,98). On va d'abord trouver en premier lieu la **malnutrition**. La vitamine C est absente des boissons alcoolisées dont la consommation se fait au détriment d'autres boissons telles que les jus de fruit chez des patients plus **isolés** et plus **précaires**. Ensuite, les patients en situation d'exogénose chronique vont présenter un syndrome de **malabsorption** par diarrhées chroniques, imputables soit à la consommation d'alcool (effet toxique sur les entérocytes) soit à une pancréatite chronique alcoolo-induite. Pour finir, l'alcool va venir **augmenter l'excrétion urinaire** d'AA conduisant ainsi à la carence (99). Les patients OH doivent être donc particulièrement surveillés du fait du risque de développement d'un **scorbut**. En 1978, dans une cohorte de trente-cinq patients alcoolodépendants, **91% d'entre eux** présentait un déficit en AA (100). Une étude publiée en 2019 retrouvait **75% de déficit en AA** chez des patients hospitalisés pour sevrage (101). Il a aussi été suggéré que le déficit en AA pouvait potentialiser **l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke** (102).

Le **tabac** est un facteur de risque indépendant de carence en vitamine C. L'incidence chez les fumeurs est **trois fois supérieure** vis-à-vis des non-fumeurs par diminution de l'absorption et augmentation du catabolisme de l'AA. Chez les fumeurs consommant plus de **vingt cigarettes par jour**, le turnover journalier en vitamine C est augmenté de 40% comparativement au non-fumeur (103,104).

Les patients **gériatriques**, qu'ils vivent chez eux ou en institution, vont être à même de développer une hypovitaminose C, le plus souvent car ils ne s'alimentent pas correctement. Il

faut donc être vigilant même chez les patients gériatriques en bonne santé qui ont un apport calorique total satisfaisant. Chez le sujet âgé en bonne santé, le sex-ratio tendrait à s'inverser avec un risque de déficit en AA supérieur chez les femme (87,97).

Les **troubles psychiatriques** tels que les psychoses, la dépression ou l'anorexie mentale vont être responsables d'une diminution des apports en vitamine C par malnutrition.

Les maladies cachectisantes comme les cancers ou le SIDA favorisent la carence par **diminution des apports et augmentation des besoins** (2).

Augmentation du métabolisme :

Le **syndrome métabolique** (obésité, diabète...) peut être responsable d'une hypovitaminose C. Il a été montré que l'ascorbémie serait **inversement corrélée au poids**, l'obésité étant, à priori, un **facteur de risque indépendant** de déficit biologique en vitamine C. De même, ce risque serait deux à trois fois plus élevé chez les patients sédentaires (10). Concernant le diabète, la **concentration en acide ascorbique leucocytaire** serait diminuée chez le patient insulinodépendant malgré des apports quotidiens conformes aux recommandations (105).

Toute situation pathologique aigüe (sepsis, syndrome coronarien aigu, brûlure etc...) peut induire un déficit en vitamine C par **consommation** ou **altération de son métabolisme**.

De par l'**élimination rénale** de l'AA, une carence peut s'observer chez les patients dialysés.

Diminution de l'absorption :

Les pathologies digestives comme la **maladie de Crohn**, la **maladie cœliaque**, le **syndrome du grêle court** ou la **maladie de Whipple** vont être à même d'occasionner une hypovitaminose C par **diminution de l'absorption** au niveau de l'iléon terminal. Une **résection chirurgicale du grêle** ou une **chirurgie bariatrique** peuvent également diminuer l'absorption de l'AA.

Augmentation des besoins :

Physiologiquement, la **croissance**, la **grossesse** et l'**allaitement** vont augmenter les besoins de l'organisme en vitamine C. De même, chez le **sportif** ou les individus pratiquant une **activité physique intense**, les besoins seront supérieurs par rapport à un individu en bonne santé avec une activité moindre.

Chez les patients avec une surcharge ferrique, il peut y avoir une augmentation de l'élimination de l'AA.

Fausses carences :

Toute inflammation systémique va augmenter le **catabolisme de la vitamine C** et induire un déficit si le taux de vitamine C est **inadéquate**.

4) Symptômes

Le scorbut est une pathologie **multi-systémique** qui peut conduire à la mort si elle n'est pas traitée. La présentation clinique est le plus souvent **peu spécifique**.

Le **Tableau 4** résume les différents signes cliniques décrits dans la littérature

La maladie va évoluer en trois phases :

- 1) Tableau d'**asthénie** d'aggravation progressive avec **arthralgies**, **myalgies diffuses**, **pâleur** et **œdèmes**.
- 2) **Syndrome hémorragique** avec **ecchymoses sous-cutanées**, **hémorragies des muqueuses** (épistaxis, gingivorragies, digestives, gynécologiques...), **purpura pétéchial** des membres et du tronc centré sur les follicules pileux...
- 3) **Aggravation** du syndrome hémorragique (hémorragie cérébrale, myocardique...) avec **cachexie extrême** +/- **surinfection** conduisant au décès en l'absence de supplémentation.

Signes généraux	Altération de l'état général (AEG) : asthénie, amaigrissement, anorexie. Malaise. Fièvre
------------------------	--

Signes cutanéomuqueux	<p>Pâleur.</p> <p>Hyperkératose folliculaire, atteinte des phanères, alopecie, poils en « tire-bouchon » ou en « col de cygne ».</p> <p>Xérose cutané, fragilité de la peau, ichtyose, acné.</p> <p>Plaies chroniques, retard à la cicatrisation, ouvertures spontanées d'anciennes cicatrices.</p> <p>Surinfections cutanées.</p> <p>Edèmes des membres inférieurs (OMI).</p>
Syndrome hémorragique (par altération de la synthèse du collagène)	<p>Purpura pétéchial des membres et du tronc centré sur les follicules pileux.</p> <p>Ecchymose, hématomes spontanés.</p> <p>Hémorragies des gaines des nerfs, hémorragies intramusculaires ou sous-cutanées, hémarthrose, hémorragies sous-périostées, hémorragies digestives, hémorragies gynécologiques et cérébrales, épistaxis...</p>
Signes stomatologiques	<p>Gingivite hypertrophique (inconstante mais caractéristique) et hémorragique.</p> <p>Perte des dents.</p> <p>Parodontolyse.</p> <p>Absence d'anomalie chez patients édentés ; plus intenses si mauvais état buccodentaire.</p>
Signes ORL	<p>Epistaxis, otorragie.</p>
Signes rhumatologiques et orthopédiques	<p>Douleurs ostéoarticulaires diffuses, gonflement des articulations, hémorragie intra-articulaire.</p> <p>Faiblesse osseuse, fractures, ostéopénie.</p>
Signes neurologiques	<p>Neuropathie périphérique avec paralysie douloureuse.</p> <p>Pseudo-paralysie.</p> <p>Convulsions.</p> <p>Dysfonction cognitive.</p>
Signes psychiatriques	<p>Dépression, trouble de l'humeur, irritabilité, délire.</p>
Signes infectieux	<p>Infections à répétition, infections sévères.</p>
Signes cardiaques	<p>Hémopéricarde, hémorragie myocardique.</p> <p>Insuffisance cardiaque à haut débit.</p> <p>Hypertrophie cardiaque.</p>

	Syncope, hypotension, mort subite. Modification du segment ST, ondes T négatives, troubles du rythme.
Signes pneumologiques	Dyspnée. Infections respiratoires récurrentes. Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).
Signes digestifs	Hémorragies digestives. Ictère. Diarrhées.
Signes urinaires	Infections urinaires, hématurie.
Signes ophtalmologiques	Hémorragie conjonctivale, intraoculaire, palpébrale et périorbitaire. Hémorragie en flammèche et nodules cotonneux au fond d'œil. Sécheresse des yeux.
Signes biologiques	Anémie. Association fréquente avec carence martiale et carence en folates. Leucopénie. Hypoalbuminémie. Hypocholestérolémie. Ascorbémie <11.4 µmol/l (< 2 mg/l), baisse de l'acide ascorbique leucocytaire.
Autres	Crampe et fatigabilité à l'effort. Syndrome sec. Hypertrophie parotidienne. Déficit de l'immunité cellulaire et troubles de la phagocytose État de choc.

Tableau 4 : Signes cliniques et biologiques du scorbut (1,2,7,10,43,48,72,74,80,81,106–109).

5) Traitement

La prévention de la maladie scorbutique passe par la **consommation de fruits et légumes frais** dont la conservation doit se faire à l'abri de la lumière et de l'oxygène, de préférence au réfrigérateur.

Le traitement, quant à lui, est facile à mettre en œuvre et consiste en l'administration orale **d'un gramme de vitamine C** par jour à répartir en plusieurs prises quotidiennes durant au moins quinze jours puis **cinq-cents milligrammes per os** pendant un mois (41).

Les principaux effets indésirables sont d'ordre digestif à type de **nausées** ou de **diarrhées** (47).

Les contre-indications sont **peu nombreuses**. On peut citer l'**oxalose**, le **déficit en G6PD** ou la **goutte**. La vitamine C peut également empirer l'hémolyse chez les patients présentant une **hémoglobinurie paroxystique nocturne** (110).

Concernant l'oxalose, l'AA est métabolisé en partie en oxalate donc l'apport de vitamine C va augmenter de **manière dose-dépendante** l'oxalate urinaire et majorer le risque de calcul rénal. Une dose per os supérieure à un gramme augmente ce risque de 41% (111). Néanmoins ce risque reste **faible**, même à forte dose, car il faut une concentration haute d'oxalate à long terme pour développer un calcul.

La régression des symptômes suite au traitement par vitamine C est **rapide** (72):

- Fatigue, douleur et anorexie : 24 heures.
- Gonflement articulaire : quelques jours.
- Ecchymose : 1 à 2 jours.
- Poils en tir bouchon : 4 semaines.
- Totalité des symptômes : 1 mois.

6) Scorbut et médecine générale

Le médecin généraliste en tant que médecin de premier recours a un rôle primordial dans la **prévention** du scorbut.

Il devra d'une part prescrire des **règles hygiéno-diététiques** portant sur la **consommation quotidienne de fruits et légumes frais** (dont les bénéfices dépassent comme on le sait le cadre préventif de la seule hypovitaminose C) et d'autre part être attentif aux **signes cliniques** de scorbut d'autant plus dans des **populations à risque** (patients précaires, éthyliques chroniques, patients isolés socialement, sujets âgés...)

Au début du XXI^{ème} siècle, le scorbut est revenu sur le devant de la scène avec un **intérêt croissant** de la communauté scientifique. La médecine générale n'a pas fait exception. En France, de nombreuses études et travaux de thèses s'y sont penchés.

En termes d'études de pratiques, il en ressort toutefois une **méconnaissance** par les médecins généralistes sur cette pathologie ancienne.

Selon Guittard, seuls 3.5 % des généralistes français ont été confrontés à une hypovitaminose C au cours de leur carrière. Plus encore, 80% d'entre eux estimaient que le scorbut n'était plus une maladie actuelle en France (112).

Renvoise a réalisé de mars 2016 à juin 2017 une étude observationnelle avec un score de connaissances de dix points auprès des médecins généralistes de la région PACA portant sur la vitamine C et les habitudes de prescriptions. La moyenne au questionnaire était de 3.8 avec un écart type de 2.5 points. Ce score était donc plutôt bas mais les résultats étaient meilleurs auprès des médecins ayant suivi des formations complémentaires en nutrition ou en gériatrie. Dans cette étude, 72.3% des médecins ne prescrivaient peu ou pas de vitamine C et lorsqu'ils le faisaient, cela intervenait dans le cadre d'une fatigue passagère ou de la saison hivernale (74).

Tzivanis, pour sa part, a réalisé une étude épidémiologique descriptive transversale quantitative entre le 7 mars 2022 et le 31 juillet 2022 s'intéressant aux pratiques et connaissances des médecins généralistes picards sur le scorbut. Un score de connaissances et pratiques a été élaboré et a retrouvé une moyenne au sein de cette population de médecins de 14.80/40 avec des scores quelque peu plus élevés auprès des généralistes ayant rencontré une hypovitaminose C à proximité de l'étude ou ceux considérant la recherche du scorbut comme une mission du médecin traitant. 91.8% étaient intéressés par la création d'une page internet mémo portant sur le scorbut (7,113).

II) La cirrhose

A) Généralités

La cirrhose est la conséquence possible de toute lésion chronique des hépatocytes quelle qu'en soit la cause (114). Sa définition est histologique et correspond à un processus diffus caractérisé par de la fibrose et des nodules de régénération (formations d'amas d'hépatocytes

ayant perdu leurs connexions vasculaires et biliaires normales). Il s'agit d'une pathologie d'étiologies multiples (**Tableau 5**) dont les principales sont, en France, la **consommation chronique d'alcool**, la **stéatose hépatique** (Non-Alcoholic SteatoHepatitis ou NASH) et les **infections virales chroniques B** ou **B-delta** (VHB ou VHB + VHD) et **C** (VHC). Elles peuvent s'additionner entre elles, on parle alors de **cirrhose mixte**.

La prévalence de la cirrhose en France est de l'ordre de **0,3%** (115), pour une incidence de **150 à 200 cas par million d'habitants/an** et une **mortalité de l'ordre de 15 000 décès/an**. Il s'agit donc d'une pathologie pour laquelle le dépistage précoce est nécessaire par le **médecin généraliste** avant une orientation auprès du **spécialiste**.

Le bilan initial est réalisable par le médecin généraliste (116). Des anomalies biologiques peuvent orienter vers une **pathologie cirrhotique** comme une **leucopénie**, une **thrombopénie**, une **majoration des gammaglobulines avec ou sans anomalies des tests hépatiques** (ASAT, ALAT, GGT) ...

Il existe des examens non invasifs pouvant évaluer le stade de fibrose comme le **Fibrotest®** (>0.9 : confirme la cirrhose, 0.81-0.89 : fibrose significative) ou **l'élastographie impulsionnelle** (Fibroscan ®). La bonne connaissance du patient par l'omnipraticien peut permettre un **dépistage précoce** (consommation d'alcool chronique, syndrome métabolique notamment). Le médecin généraliste peut ainsi initier la prise en charge en prescrivant les **bilans biologiques** qu'il peut compléter au besoin par des dosages supplémentaires si les premiers résultats sont non-probants ou prescrire les examens d'imagerie (dont **l'échographie abdominale avec doppler** est l'examen de dépistage indispensable).

Cette prise en charge permettra de fait une orientation rapide vers **l'hépatologue**. Il s'agira ensuite pour le médecin traitant de s'assurer que le patient cirrhotique réalise bien son **échodoppler** et son dosage **d'alpha-fœtoprotéine** (AFP) tous les 6 mois, faire le point concernant la réalisation de la fibroscopie œsogastroduodénale...

Par ailleurs, le médecin généraliste pourra être amené à reconduire les traitements (introduits par le **spécialiste**), notamment en cas **d'ascite** ou de **varices œsophagiennes**, tout en faisant le suivi régulier de son patient, aura un rôle dans **l'éducation thérapeutique** du patient, veillera à éviter de prescrire certains médicaments (**Annexe 2**). Il informera son patient sur les **règles hygiéno-diététiques** à suivre (régime pauvre en sel en cas d'ascite, prévention des complications ou de l'aggravation de la cirrhose), Il aura aussi pour but de prescrire les **vaccinations** (pneumocoque tous les 5 ans, grippe annuelle, VHA, VHB...). Pour être

optimale, la prise en charge doit donc se faire de concert entre le **médecin généraliste** et le **spécialiste**.

Chez le patient cirrhotique, la malnutrition est fréquente (déjà au stade de cirrhose compensée). Il faudra alors conseiller **trois repas par jour** avec **une collation au coucher**. Au besoin, la prescription de **compléments nutritionnels** pourra s'avérer utile.

Pour finir, le traitement de la cause (arrêt de l'alcool, perte de poids...) sera **primordial**.

<p>Causes fréquentes</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stéatohépatite alcoolique. • Stéatohépatite non alcoolique (NASH). • Hépatite chronique B ou B-D et hépatite chronique C. • Hémochromatose héréditaire.
<p>Causes rares</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cholangite biliaire primitive. • Cholangite biliaire secondaire à une lésion traumatique de la voie biliaire principale. • Cholangite biliaire secondaire à une lithiase intrahépatique diffuse. • Cholangite biliaire secondaire à une cholangite sclérosante primitive. • Hépatite auto-immune. • Foie cardiaque. • Thrombose des veines sus-hépatiques (syndrome de Budd-Chiari).
<p>Causes très rares</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Maladie de Wilson. • Déficit homozygote en alpha-1 antitrypsine. • Protoporphyrurie érythroïdétique. • Maladie de Gaucher. • Cholestérolose hépatique. • Chez l'enfant : galactosémie, tyrosinémie, fructosémie, glycogénose de type IV et mucoviscidose.

Tableau 5 : Etiologies de la cirrhose (114).

B) Présentation clinique et paracliniques

1) Considérations clinico-biologiques

Le plus souvent **non suspectée**, la cirrhose demeure **asymptomatique** jusqu'à l'apparition des complications de l'hépatopathie (117). À ce stade de la maladie, la cirrhose est généralement découverte de manière fortuite devant **des signes cliniques évocateurs**, un **bilan biologique perturbé** ou des **résultats radiologiques** qui suggèrent une maladie hépatique (118).

Chez les patients pour lesquels il existe un **facteur causal** pourvoyeur de cirrhose (OH chronique, syndrome métabolique, infections chroniques au VHB et au VHC...), le médecin pourra être amené à la rechercher par des examens complémentaires.

La présentation clinique initiale au stade de **cirrhose décompensée** est encore courante et se caractérise par la présence de **complications dramatiques** et **potentiellement mortelles**, telles qu'une **décompensation hémorragique de varices œsophagiennes** (VO), une **ascite**, une **péritonite bactérienne spontanée** ou une **encéphalopathie hépatique**.

La cirrhose est une hépatopathie aux répercussions systémiques :

Les manifestations générales comportent une **altération de l'état général** (AEG) avec **anorexie, asthénie, amaigrissement** et **fonte musculaire**.

L'**hypertension portale** (HTP) va être l'origine d'**ascite**, d'**hépatosplénomégalie** ou d'une **circulation veineuse collatérale abdominale** dites en « *tête de méduse* » (par reperméabilisation de la veine ombilicale). Les **VO** sont une complication de la cirrhose secondaire à l'augmentation du flux sanguin dans la circulation collatérale dont l'événement péjoratif est l'**hémorragie digestive** par rupture. On les classifie en trois grades : VO de grade 1 qui sont de petite taille (< 5 mm) et qui disparaissent à l'insufflation, VO de grade 2 de grosse taille (> 5 mm), qui ne disparaissent pas à l'insufflation et sont non confluentes, VO de grade 3 qui sont de grosse taille (> 5 mm), qui ne disparaissent pas à l'insufflation et sont confluentes (119).

L'**insuffisance hépatocellulaire** (IHC) est une entité nosologique qui regroupe une symptomatologie clinique riche. Les **angiomes stellaires** vont être recherchés en regard de la partie supérieure du thorax. Une **érythrose palmaire** peut être décelée au niveau de la portion

centrale de la paume de la main et s'explique par une élévation de l'estradiol plasmatique (par diminution de sa dégradation par le foie). Les **ongles** peuvent apparaître blancs du fait de l'hypoalbuminémie. L'**ictère**, qui apparaît pour un seuil de bilirubine totale $>40 \mu\text{mol/l}$, donne à la peau et aux muqueuses une coloration jaunâtre. L'**hypogonadisme** s'observe surtout chez les patients avec une cirrhose alcoolique et pourrait être induit par une hypersensibilité des récepteurs aux œstrogènes et aux androgènes. Il peut conduire à une **diminution de la libido** et à une **impuissance** chez l'homme ainsi qu'une perte des caractères sexuels secondaires et s'accompagner d'une **gynécomastie**. Chez la femme, on peut observer une **aménorrhée**, des **irrégularités** au niveau des cycles menstruels et une infertilité. Le **foetor hepaticus** se caractérise par une odeur de l'haleine douceâtre et écœurante, rappelant celle de la pomme pourrie (120). L'**encéphalopathie hépatique** va s'accompagner d'un **astérisis** (ou *flapping tremor*), mouvements lents, irréguliers, et de grandes amplitudes, qui se présente lors de la dorsiflexion des mains, bras en extension, par désinhibition des motoneurones et de **troubles de conscience** (débutant par une inversion du cycle nyctéméral jusqu'au syndrome confusionnel et au coma calme) dont l'issue peut être fatale.

Les patients avec une cirrhose alcoolique (OH) sont plus à risque de **prolifération bactérienne intestinale**, environ 30% d'augmentation de risque voire plus au stade d'ascite et de cirrhose décompensée (121), et de **pancréatite chronique**.

Le **syndrome hépatorénal** (SHR) est une **insuffisance rénale fonctionnelle** (créatinine $>133\mu\text{mol/l}$) qui vient compliquer la cirrhose décompensée avec ascite. Il est de deux types : type 1 (ou chronique progressif) et type 2 (aigüe sévère). Le SHR s'explique par une vasodilatation splanchnique induite par la cirrhose qui va venir diminuer le flux sanguin au niveau du rein, ce qui va activer le système rénine-angiotensine-aldostérone et mener à une rétention d'eau et de sodium ainsi qu'à une vasoconstriction rénale (118,122,123).

Les principales complications pulmonaires de la cirrhose sont le **syndrome hépatopulmonaire**, l'**hypertension porto-pulmonaire** et l'**hydrothorax** qui viennent altérer la fonction respiratoire (désaturation en oxygène, décalage de la courbe de ventilation perfusion, réduction de la capacité pulmonaire, hyperventilation...).

D'autres manifestations cliniques pourraient être évoquées mais nous laissons cela aux ouvrages spécialisés.

À côté de cette description clinique, intéressons-nous maintenant aux **anomalies biologiques** que l'on peut rencontrer au cours de la cirrhose.

L'**anémie** dans la cirrhose sera **microcytaire, normo-** ou **macrocytaire** selon divers mécanismes : toxicité directe de l'alcool, hémorragie digestive, carence en folate, hypersplénisme ou par un processus hémolytique (117,118). Cette anémie peut également s'accompagner d'une **pancytopénie** avec **thrombopénie et leucopénie** due à l'hypersplénisme de l'HTP. L'anémie et la leucopénie restent moins fréquentes que la thrombopénie seule.

Les **troubles de la coagulation** vont s'objectiver sur le bilan sanguin par un **taux de prothrombine diminué** (TP) ou une élévation de l'INR, par altération du mécanisme de production hépatique des facteurs V et VII. Le TP est l'un des paramètres du score de Child-Pugh.

Au niveau du bilan hépatique, les **ASAT** et les **ALAT** sont le plus souvent normales, ou alors modérément augmentées avec un ratio ASAT/ALAT >1. Les **phosphatases alcalines** (PAL) et les **gamma-GT** (GGT) vont être augmentés dans les processus de cholestase. Les gamma-GT sont plus spécifiques du foie que les PAL, ces dernières sont rarement supérieures à trois fois la normale sauf en cas de cholangite biliaire primitive (CBP) et de cholangite sclérosante primitive (CSP). L'augmentation de la **bilirubine** va s'opérer après celle des GGT et des PAL et peut être imputée à une cholestase ou la diminution de la fonction excrétrice des hépatocytes et du rein. Cette augmentation est un important marqueur de mortalité et rentre dans le calcul du score de Child-Pugh. L'**hypoalbuminémie** est fréquente dans la cirrhose et à l'instar de la bilirubine et du TP rentre dans la classification de Child-Pugh. Le mécanisme en est plurifactoriel : diminution de sa production hépatique, dénutrition, perte protéique par entéropathie...

On peut aussi observer une **hyperferritinémie**, une **hyponatrémie**, notamment en cas d'ascite, ou un **bloc β - γ** à l'électrophorèse des protéines plasmatiques (plus spécifiquement pour la cause alcoolique).

Les tests sanguins **d'évaluation non-invasive** de la fibrose (*Fibrotest*®, *FibroMètre*®, *Hepascore*, *Fib-4*) ont d'excellentes performances pour le diagnostic de fibrose évoluée (4).

2) Considérations radiologiques

L'échographie hépatique couplée au doppler est l'examen de première intention. C'est un examen non invasif de diagnostic, facilement disponible. Elle permet d'apprécier l'architecture hépatique. On va classiquement retrouver un foie à **contours irréguliers**, une **dysmorphie hépatique** avec **atrophie du lobe droit** et **hypertrophie du lobe gauche**, et particulièrement **du lobe caudé**. Le Doppler permettra d'apprécier la circulation porte (dilatation tronc porte, augmentation du gradient porto-cave, voies de dérivations porto-systémiques) à la recherche d'une **HTP**, qui peut être responsable d'un flux inversé, dit **hépatofuge**.

L'IRM et le scanner sont des examens de **deuxième intention**. Ils ne sont pas utiles pour définir la sévérité de la cirrhose (124). L'IRM a une **valeur diagnostique supérieure** au scanner et peut être utile pour détecter la surcharge ferrique en cas d'hémochromatose et la teneur en graisse dans la stéatose hépatique (125,126). Une biliIRM peut s'avérer très utile lorsque l'on évoque le diagnostic de CSP.

L'élastométrie impulsionnelle (*Fibroscan*®), à l'instar des tests sanguins, est une méthode non-invasive qui présente les **meilleures performances** pour dépister la fibrose significative (4). Le diagnostic de cirrhose est évoqué pour des valeurs supérieures à **13-15 kPA**. C'est une technique basée sur la mesure par ultrasons de la vitesse de propagation dans le foie d'une onde mécanique permettant d'estimer un coefficient d'élasticité (127).

NB : La **ponction biopsie hépatique** (PBH) reste le gold-standard pour le diagnostic de la cirrhose.

C) Prise en charge initiale et suivi du patient cirrhotique

Dès lors qu'un diagnostic de cirrhose est posé, il convient d'en estimer la gravité par le **score de Child-Pugh** (Tableau 6). Il comporte cinq items : **bilirubine totale**, **albumine**, **TP**, **ascite** et **encéphalopathie hépatique**. La gravité est croissante avec la valeur du score : entre 5 et 6 points (classe A), entre 7 et 9 points (classe B) et entre 10 et 15 points (classe C). Pour la classe A, on parle de **cirrhose compensée** tandis que pour les classes B et C, on parle de **cirrhose décompensée** avec une survie à un an respectivement de 80% et 45 %

Une fois le diagnostic de cirrhose posé, un bilan biologique est réalisé et doit comporter un **bilan hépatique complet** avec **électrophorèse des protéines**, un **taux de prothrombine**, **une numération sanguine avec plaquettes**, un dosage **d'alpha-fœtoprotéine**. Quelle que soit la cause, il conviendra de réaliser une **sérologie VHC**, **une sérologie complète VHB**, un **bilan du fer**, un **bilan lipidique**, **une glycémie à jeun**, une évaluation de la **consommation d'alcool en UI/j et par semaine**. On complètera par un calcul de l'**IMC** (+/- mesure du périmètre abdominal) et une évaluation de la consommation de **tabac et de cannabis** (facteurs d'accélération de la fibrose). En cas d'intoxication alcoolo-tabagique, il est licite de prescrire un **examen ORL** et une **radiographie pulmonaire** (4).

La surveillance de la cirrhose sera **semestrielle** avec **consultation clinique**, échographie **hépatique couplée au doppler** et **dosage de l'alpha-fœtoprotéine** dans le cadre du dépistage du **carcinome hépato-cellulaire** (CHC) avec un risque de 2 à 8% de cas incidents par an.

Les critères Baveno VII ont redéfini la place de **fibroscopie œso-gastro-duodénale** (FOGD) dans le cadre du dépistage des VO (128) (**Tableau 7**). Elle reste indiquée :

- S'il n'y a pas de contre-indication aux bêtabloquants non cardiosélectifs, en l'absence de signes d'HTP cliniquement significatifs si **l'élasticité** et/ou **le taux de plaquettes** ne permettent pas de l'exclure.
- Chez les **patients obèses avec NASH**.
- **Impossibilité** de réaliser une mesure d'élasticité.
- **Contre-indication ou intolérance** aux bêtabloquants cardiosélectifs avec élasticité en dehors des critères Baveno VI (< 20kPa et plaquettes > 150G/L).
- Pour le traitement d'une **hémorragie** et en assurer la **prévention secondaire**.
- Surveillance en l'absence d'indication de bêtabloquants non cardiosélectifs.

Les bêtabloquants non cardiosélectifs sont indiqués en prophylaxie pour prévenir la survenue d'une **décompensation hémorragique** chez les patients compensés avec **HTP cliniquement significative** (ascite y compris uniquement radiologique, circulation collatérale, mesure de l'élasticité ≥ 25 kPa (hors obésité), présence de varices œsogastriques quel que soit le grade et le Child-Pugh ou un gradient d'HTP ≥ 10 mmHg). On préconisera le **carvedilol** au propranolol ou au nadolol. En **l'absence de contre-indication** aux bêtabloquants, chez les patients n'ayant pas de varices même minime en endoscopie, l'endoscopie doit être renouvelée dans un **délai de 1 à 3 ans** selon Baveno VI sauf si apparition d'autres signes d'HTP cliniquement significatifs, apparition d'une ascite clinique ou si l'élasticité est ≤ 15 kPa et les plaquettes $\geq 150\ 000/\text{mm}^3$. En **présence de contre-indication ou d'intolérance** aux

bêtabloquants, chez les patients qui ont eu une endoscopie mais qui n'ont pas d'indication aux ligatures, l'endoscopie doit être renouvelée dans **un délai de 1 à 3 ans** selon Baveno VI. Les patients ayant des critères favorables au Baveno VI et n'ayant pas eu pas d'endoscopie peuvent être **suivis annuellement par élastométrie et contrôle des plaquettes**. S'ils sortent des critères Baveno VI lors du suivi, il conviendra de réaliser une endoscopie (128).

Il conviendra enfin d'effectuer des **vaccinations** chez le patient cirrhotique (VHA, VHB, pneumocoque tous les cinq ans et grippe tous les ans) et d'avoir un regard attentif sur la prise de médicaments et de traitements dont certains seront à limiter ou à proscrire (**Annexe 2**).

	1 point	2 points	3 points
Encéphalopathie	Absente	Confusion	Coma
Ascite	Absente	Minime	Importante
Bilirubine totale (en $\mu\text{mol/l}$)	<35	35-50	>50
Albumine (en g/l)	>35	28-35	<28
Taux de prothrombine (en %)	>50	40-50	<50

Tableau 6 : Score de Child-Pugh.

Quels patients ?	Pourquoi ?
Patients non déjà traités, sans contre-indications aux bêtabloquants et sans HTP cliniquement significative avec élasticité > 15 kPa - < 25 kPa, ou élasticité > 10kPa - < 15kPa avec plaquettes < 150 000/mm ³	Dépister des varices justifiant un traitement par bêtabloquants non cardiosélectifs quelle que soit leur taille, la présence de signes rouges ou non, et le score de Child-Pugh
Patients obèses avec NASH pour lesquels la valeur prédictive positive de l'élastométrie pour prédire une HTP cliniquement significative n'est pas suffisante.	
Contre-indication ou intolérance aux bêtabloquants si élasticité >20 kPa ou plaquettes <150000/mm ³	Réalisation éventuelle de ligatures de varices œsophagiennes.

Patients non décompensés en l'absence de mesure possible du gradient ou d'élasticité, si le patient n'a pas d'autres signes d'HTP cliniquement significatifs.	Dépistage VO justifiant un traitement par bêtabloquants non cardiosélectifs quelle que soit leur taille et la présence de signes rouges ou non.
Ascite clinique chez patients non encore traités par bêtabloquants non cardiosélectifs.	Dépistage VO.
Hémorragie.	Traitement par ligature puis prévention secondaire par bithérapie associant ligatures et bêtabloquants non cardiosélectifs en l'absence de contre-indication.
Patients nécessitant une surveillance endoscopique en l'absence d'indication à une prévention primaire par bêtabloquants non cardiosélectifs.	

Tableau 7 : Modalités de réalisation d'une FOGD selon les critères Baveno VII (128).

D) Etat nutritionnel du patient cirrhotique

On distinguera **malnutrition** et **dénutrition**. La dénutrition correspond à une **malnutrition par défaut d'apport**. On peut aussi parler de malnutrition **par excès**, comme le surpoids et l'obésité, ou dans les cas de **carences spécifiques**. Néanmoins l'obésité peut faire méconnaître une dénutrition due à un hypercatabolisme en lien avec un stress inflammatoire conduisant à une perte de masse et de fonction musculaire.

La dixième édition de la classification internationale des maladies (CIM-10) préfère le terme de malnutrition à celui de dénutrition.

En France, quand on parle de **dénutrition chez l'adulte**, cela correspond à l'association entre un **critère phénotypique** (perte de poids, IMC inférieur à la norme, altération du système musculaire) et un **critère étiologique** (réduction de la prise alimentaire $\geq 50\%$ pendant plus d'une semaine ou réduction des apports pendant plus de deux semaines par rapport à la consommation alimentaire habituelle ou aux besoins protéino-énergétiques, défaut

d'absorption, hypercatabolisme protéique avec ou sans syndrome inflammatoire en aigu ou en chronique ou dans les pathologies malignes évolutives).

La dénutrition est définie par un IMC < **18.5 kg/m²**, une perte de poids \geq **5% en 1 mois** ou \geq **10% par rapport au poids habituel** avant le début de la maladie et une **réduction** quantifiée de la masse et/ou de la fonction musculaires. Elle est dite **modérée** pour un IMC compris entre 17 et 18.5 kg/m², une perte de poids \geq 5% en 1 mois ou \geq 10% en 6 mois ou \geq 10% par rapport au poids habituel avant le début de la maladie et une mesure de l'albuminémie > **30g/L** et < **35 g/L** en l'absence de syndrome inflammatoire. Elle est dite **sévère** pour un IMC \leq 17 kg/m², une perte de poids \geq 10% en 1 mois ou \geq 15% en 6 mois ou \geq 15% par rapport au poids habituel avant le début de la maladie et une mesure de l'albuminémie \leq 30 g/L. La dénutrition peut être estimée par un dynamomètre qui va mesurer la **force de préhension** ; on parle de dénutrition pour une valeur < **26 kg** chez l'homme et < **16 kg** chez la femme (129).

La prévalence de la malnutrition en cas de cirrhose est très variable, entre **5 et 92%** des patients (130). Celle-ci resterait souvent sous-diagnostiquée d'où l'importance d'un repérage précoce car la malnutrition est un **facteur prédictif des autres complications** de la cirrhose (infections, encéphalopathie hépatique...) et un **facteur de risque de mortalité** même si MELD < 15 (**Annexe 3**) (131–134). Elle peut apparaître dès le stade de cirrhose compensée et constitue un véritable challenge pour le diagnosticien.

Ni le score de Child-Pugh, ni le score de MELD n'incluent le statut nutritionnel dans leurs calculs. À noter que le score originel développé par les chirurgiens Child et Turcotte contenait l'état nutritionnel comme variable qui fut remplacé plus tard par le TP (135,136). Toute malnutrition doit être prise en charge par une **équipe pluridisciplinaire**, dont un professionnel de santé en diététique. En outre, l'effet positif de cette intervention a été clairement démontré avec une **amélioration de la morbi-mortalité et du pronostic**. Cela aura aussi pour conséquence **une amélioration des marqueurs de dénutrition et de la qualité de vie** du patient (137,138).

Causes de dénutrition chez le malade cirrhotique (130) :

1) **Perte énergétique et apports protéiques.**

On va retrouver une altération de la **motilité** et de la **relaxation** gastrique due à l'HTP menant à une réduction des apports nutritionnels. La présence d'ascite va induire une sensation de **rassasiement précoce**. Le patient présente aussi une **altération sensorielle** en regard de

l'olfaction et du goût (dysgueusie) pouvant aboutir à un déficit en micronutriments par diminution de l'appétit, à laquelle on peut ajouter les **restrictions alimentaires**, comme le régime hyposodé. Cette perte d'appétit fera observer une augmentation compensatoire du taux de **ghréline**, hormone orexigène.

2) Malabsorption et altération du métabolisme des macro- et micro- nutriments.

- Lipides :
 - Altération du métabolisme des acides biliaires (majorée en cas d'ictère).
 - NASH : altération du tissu adipeux et du métabolisme des triglycérides.
 - Cirrhose OH (associée à une pancréatite chronique) : stimulation de la lipogenèse et inhibition de la β -oxydation des acides gras.
- Protéines : augmentation du catabolisme et diminution de la synthèse protéique.
- Glucides :
 - Résistance périphérique à l'insuline.
 - Diminution de la production hépatique de glucose.
 - Diminution des réserves en glycogène.
- Déficiência en traces, minéraux et vitamines.
 - Malabsorption des graisses qui peut induire un déficit en vitamines liposolubles ADEK.
 - Emploi de diurétiques
 - Apports inadéquats pouvant potentiellement induire des déficits en zinc, sélénium, fer, magnésium ainsi qu'en **vitamines hydrosolubles** B1, B2, B6, B9 et C (la vitamine B12 quant à elle va paraître faussement augmentée sur les analyses sanguines (139)).
- Hypermétabolisme (15-30% des patients) : dépense énergétique de repos >120%. Chez le patient cirrhotique de cause alcoolique, on va observer une **augmentation des interleukines 1 et 6 et du facteur de croissance** et cet état inflammatoire va majorer l'hypermétabolisme.
- Augmentation de la leptine (140).
- Hyperinsulinémie et résistance à l'insuline : ce qui va conduire à l'augmentation précoce de la sensation de satiété et à une diminution des apports énergétiques (141).

3) Altération du microbiote.

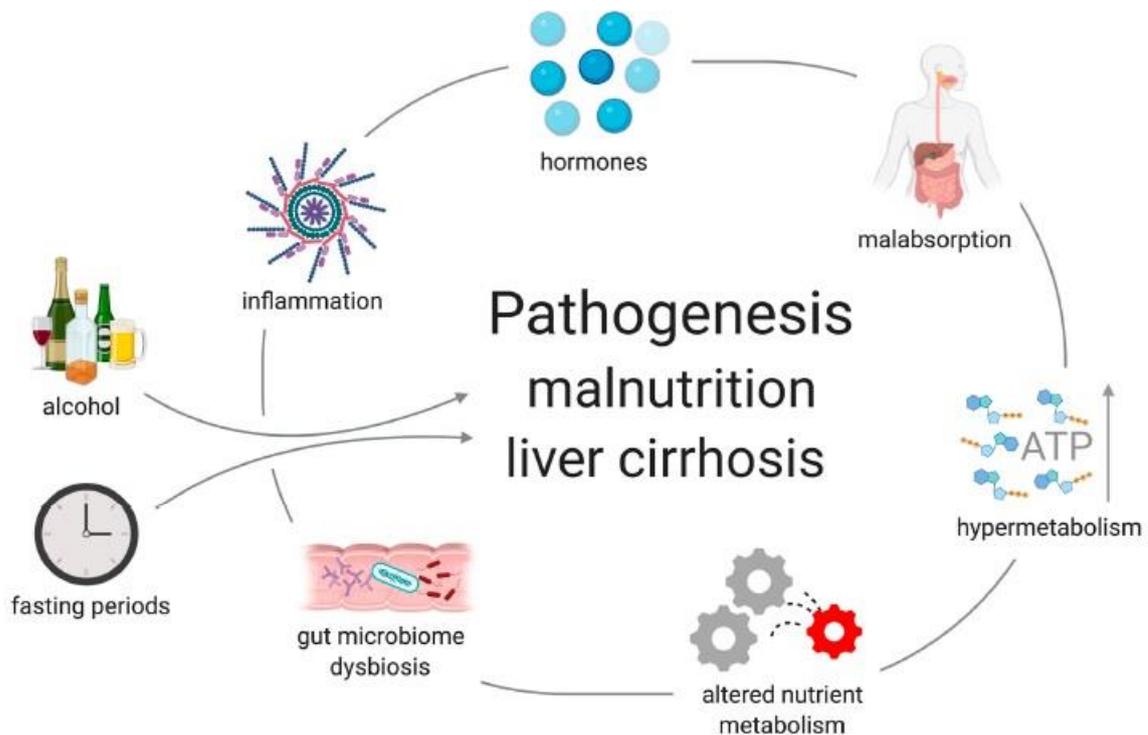


Figure 14 : Facteurs de dénutrition dans la cirrhose (130).

Diététique, compléments nutritionnels et supplémentation en micronutriments :

Au niveau des **macronutriments**, les besoins chez le patient cirrhotique sont supérieurs à l'individu adulte en bonne santé. De manière générale, on recommandera un apport énergétique **> 35 kcal/ kg** de poids avec **1.2-1.5 g/kg de poids en protéines**. Il n'y a pas de recommandations spécifiques concernant les lipides et les glucides (142). Les compléments nutritionnels oraux peuvent aider à atteindre ces objectifs. Le patient devra enfin observer un régime sans sel ajouté de l'ordre de **5-6 g** par jour.

Les **compléments nutritionnels** peuvent aussi contenir des **micronutriments** et des **vitamines**, potentiellement bénéfiques pour les patients avec cirrhose mais le bénéfice d'une supplémentation systématique en micronutriments n'a pas été clairement démontré et elle n'est recommandée que dans **les cas confirmés ou suspects cliniquement** de déficit (130). Il n'a pas été retrouvé d'arguments pour **supporter** ou **réfuter** une supplémentation en antioxydants comme le β -carotène, les vitamines A, C et E ou le sélénium dans les pathologies hépatiques (143). Concernant la supplémentation systématique en vitamine D, le niveau de preuve est insuffisant bien que le déficit en vitamine D soit commun dans la cirrhose et associé à une augmentation de la mortalité (144).

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Modalités de l'étude

Notre étude était une étude **observationnelle transversale** réalisée auprès de patients **cirrhotiques** et de patients avec consommation **d'alcool chronique** (**Annexes 4 et 5**). Elle a été réalisée entre **le 23 janvier 2023 et le 30 juin 2023**. Les patients inclus étaient **des patients hospitalisés** dans les services d'HGEN et de SMP du GHPSO site de Creil.

Concernant les patients cirrhotiques, ils ont été divisés en deux groupes : **cirrhose de cause alcoolique** et **cirrhose due à une autre cause**. Pour ce qui est des patients avec consommation d'alcool chronique, il a été réalisé pour tous les patients hospitalisés une **échographie abdominale** et un **FIB-4** afin de s'assurer de l'absence d'éléments en faveur d'une pathologie cirrhotique. Dans le cas inverse, les patients étaient alors retranchés dans le groupe cirrhose de cause alcoolique. Les patients OH étaient hospitalisés, soit pour une complication de l'intoxication alcoolique comme une **pancréatite aigüe** (PA), soit pour prise en charge d'un **sevrage**.

La consommation éthylique chronique était un bon témoin pour ce qui est de l'hypovitaminose C et la cirrhose, puisqu'en dans le premier cas, l'alcool est un facteur de risque majeur de développer une carence en vitamine C et dans le second cas, il constitue la cause principale de cirrhose en France. Le groupe cirrhose a été subdivisé en deux, *cirrhose OH* (contenant les causes mixtes) et *cirrhose autre cause* dans le but de définir si la variable « cirrhose » seule était plus à risque d'hypovitaminose C.

On a défini comme **critères d'inclusion** tout patient cirrhotique ou patient OH non sevré, comme **critères de non-inclusion** la notion d'une supplémentation récente ou en cours en vitamine C et le refus du patient d'être intégré à l'étude, et comme **critère d'exclusion** la présence d'une hypervitaminose C au dosage biologique.

Les paramètres étudiés dans les différents bras de notre étude étaient :

- Patients cirrhotiques : Âge, sexe, IMC, TP, Facteur V (si AVK), Albumine, Bilirubine totale, Ascite (absente, modérée, importante), Encéphalopathie hépatique (oui/non), Créatinine, ASAT, GGT, VGM, Force de préhension, vitamine C, vitamine D, étiologie cirrhose (OH, NASH, mixte, autre), mode de vie (seul, en couple, célibataire vivant avec

un membre de sa famille, SDF), symptômes scorbut (oui/non), PA (oui/non), CHC (oui, non), VO (oui, non, décompensation hémorragique), Tabac (oui/non), Alcool sévère (oui/non), score au questionnaire alimentaire.

- Patients OH : Âge, sexe, IMC, Albumine, Créatinine, VGM, Vitamine C, Vitamine D, Force de préhension, mode de vie (seul, en couple, célibataire vivant avec un membre de sa famille, SDF), symptômes du scorbut (oui/non), PA (oui/non), Tabac (oui/non), score au questionnaire alimentaire.

On a ensuite défini les taux de vitamine C comme suit :

- **Norme vitamine C** : 26,1 - 84,6 $\mu\text{mol/l}$.
- **Hypovitaminose C** : $<26.1 \mu\text{mol/l}$.
- **Taux scorbutique** : $<11.4 \mu\text{mol/l}$.
- **Taux effondré** : $<3 \mu\text{mol/l}$.
- **Hypervitaminose C** : $>84.6 \mu\text{mol/l}$.

Méthodes

Notre étude a été réalisée en collaboration étroite avec les **équipes médicales** des services d'hépatogastroentérologie et de médecine polyvalente, **l'équipe diététicienne** qui a réalisé une **enquête alimentaire par questionnaire** (un score <5 définissait des apports insuffisants en vitamine C) (**Annexe 6**) et a mesuré la **force de préhension** des patients hospitalisés (dénutrition définie pour une valeur $<26 \text{ kg}$ chez l'homme et $<16 \text{ kg}$ chez la femme) et **les équipes infirmières** des services d'HGEN et de SMP qui ont réalisé les prélèvements sanguins.

Il était proposé aux patients de participer à l'étude en leur faisant remplir une **feuille de consentement** (**Annexe 7**) dont il existait deux versions, l'une pour les patients cirrhotiques et l'autre pour les patients OH chroniques.

Les dosages sanguins étaient réalisés les matins du lundi au jeudi avant envoi extérieur. Ils étaient acheminés en moins de trente minutes au laboratoire et les tubes étaient recouverts de papier d'aluminium pour les protéger de la lumière.

En fonction des résultats du dosage biologique, les patients étaient supplémentés par **un gramme de vitamine C** per os selon les recommandations officielles. Bénéfice secondaire, les patients pour lesquels on retrouvait une force de préhension en faveur d'une dénutrition étaient ensuite pris en charge par l'équipe diététicienne, avec notamment instauration de compléments alimentaires et de régimes spécifiques.

Populations de l'étude

Il a été initialement inclus dans notre étude **soixante-dix patients** (soixante-sept patients en HGEN, trois patients en SMP). Trois patients ont été exclus, deux dans le groupe cirrhotique et un dans le groupe OH, devant la présence d'une hypervitaminose C lors du rendu de l'ascorbémie.

Sur nos soixante-sept patients restants, on retrouvait **trente-neuf patients cirrhotiques** (tous en HGEN) et **vingt-huit patients OH** (vingt-cinq patients en HGEN et trois patients en SMP).

RÉSULTATS

I) Présentation des résultats

A) Caractéristiques de la population d'étude

Notre population d'étude était composée de **soixante-sept patients** avec trente-neuf dans le groupe cirrhose et vingt-huit dans le groupe alcool (**Tableau 8**). Il y avait un total de **dix femmes**, six dans le groupe cirrhose et quatre dans le groupe OH, et de **cinquante-sept hommes**, trente-trois dans le groupe cirrhose et vingt-quatre dans le groupe OH, **sans différence significative** entre les groupes ($p=0.9$). **L'intégralité des patients cirrhotiques** provenait du service d'hépatogastroentérologie ainsi que **vingt-cinq patients éthyliques chroniques** contre **trois patients** dans le service de médecine polyvalente ($p=0.04$). Concernant le mode de vie ($p=0.01$), on retrouvait **vingt-sept patients vivant en couple** (vingt parmi les cirrhotiques et sept parmi les éthyliques chroniques), **vingt-trois patients vivant seuls** (huit chez les cirrhotiques et quinze chez les éthyliques chroniques), **quatre patients sans domicile fixe** (un chez les cirrhotiques et trois chez les éthyliques chroniques) et **quatre patients célibataires vivant avec un membre de leur famille** (répartition équivalente entre les deux groupes). On retrouvait une proportion de **fumeur** largement supérieure dans le groupe OH en comparaison avec le groupe cirrhose et cette différence était **significative** ($p<0.001$).

Concernant l'étiologie de la cirrhose, trente-trois cirrhoses étaient de **cause alcoolique** dont quinze **de cause mixte** (dix associées à la NASH, deux au VHB et trois au VHC). Les cirrhoses **d'autres étiologies** étaient au nombre de six : trois NASH, une VHB, une cirrhose biliaire secondaire et une d'origine cardiaque. Chez les patients cirrhotiques OH, dix-neuf d'entre eux n'étaient **pas sevrés**.

La prévalence de **l'hypovitaminose C** chez les patients cirrhotiques était de **87.2%** et était inférieure à celle des patients éthyliques chroniques mesurée à **92.9%**. Cette différence n'était **pas significative** ($p=0.44$). On retrouvait des prévalences en termes de **taux scorbutique** et de **taux effondré** supérieures dans le groupe cirrhose, respectivement **66.7%** ($p=0.63$) et **35.9%** ($p=0.75$), sans **différences significatives**. De la même manière, concernant **l'hypovitaminose D**, la prévalence de **l'insuffisance vitaminique** (définie pour un taux compris entre 10 μ g/l et 30 μ g/l) était supérieure dans le groupe OH ($p=0.27$) tandis que la

prévalence de la **carence** (taux <10µg/l) était supérieure dans le groupe cirrhose (p=0.56). Les **apports alimentaires en vitamine C** étaient globalement inférieurs (score alimentaire <5) chez les patients éthyliques chroniques (p=0.14). **Onze hommes cirrhotiques** étant en situation de dénutrition (force de préhension <26 kg) avec une **différence significative** (p=0.005) vis-à-vis du groupe éthylique chronique.

	Alcool	Cirrhose	p-value	Total
Patients	28 (41.79%)	39 (58.21%)		67 (100%)
Sexe			0.9	
Femmes	4 (14.3%)	6 (15.4%)		10 (14.93%)
Hommes	24 (85,7%)	33 (84.6%)		57 (85.07%)
Service			0.04	
HGEN	25 (89.3%)	39 (100%)		64 (95.52%)
SMP	3 (10,7%)	/		3 (4.48%)
Tabagisme actif	23 (82.14%)	15 (38.46%)	<0.001	38 (56.72%)
Mode de vie			0.01	
Célibataire vivant avec un membre de sa famille	2 (7%)	2 (5%)		4 (6%)
SDF	3 (11%)	1 (3%)		4 (6%)
Vit seul	15 (54%)	8 (21%)		23 (34%)
Vit en couple	7 (25%)	20 (51%)		27 (40%)
Etiologie de la cirrhose				
OH	/	33 (84.6%)		33 (49.2%)
OH	/	18 (46.1%)		18 (26.9%)
OH/NASH	/	10 (26%)		10 (14.93%)
OH/VHB	/	2 (5%)		2 (3%)
OH/VHC	/	3 (8%)		3 (4%)
NASH	/	3 (8%)		3 (4%)
VHB	/	1 (2.5%)		1 (1.49%)
Foie cardiaque	/	1 (2.5%)		1 (1.49%)
Biliaire secondaire	/	1 (2.5%)		1 (1.49%)
OH sevré				
Oui	/	14 (35.9%)		14 (20.9%)
Non	28 (100%)	19 (48.7%)		47 (70.1%)
PA	3 (11%)	1 (3%)	0.16	4 (6%)
CHC	/	7 (18%)		7 (10.4%)
Vitamine C	28	39		67
Hypovitaminose C (<26.1µmol/l)	26 (92.9%)	34 (87.2%)	0.44	60 (89.6%)
Taux scorbutique (<11.4µmol/l)	17 (60.7%)	26 (66.7%)	0.63	43 (64.1%)
Taux effondré (<3µmol/l)	9 (32.1%)	14 (35.9%)	0.75	23 (34.3%)
Vitamine D	23	32		55
Insuffisance (<30µg/l)	22 (78.5%)	28 (72%)	0.27	50 (74.6%)
Carence (<10µg/l)	14 (20.8%)	17 (43.5%)	0.56	31 (46,2%)
Apports alimentaires insuffisants	18 (64%)	23 (59%)	0.14	41 (61%)
Dénutrition par la force de préhension	1 (3.5%)	12 (30,7%)		13 (19.4%)

Femme	0 (0%)	1 (2.5%)	0.42	1 (1.5%)
Homme	1 (4%)	11 (28%)	0.005	12 (17.9%)

Tableau 8 : Caractéristiques des patients de l'étude.

B) Paramètres mesurés dans la population d'étude

	Alcool	Cirrhose	p-value	Total
n	28	39		67
Âge	50.14 [12.87]	65.46 [12.01]	<0.001	59.06 [14.45]
IMC (kg/m²)	24.75 [5.71]	28.05 [6.47]	0.033	26.68 [6.33]
ASAT (UI/l)	/	93.03 [187.69]		
Child-Pugh	/	7.67 [2.20]		
Albumine (g/l)	36.32 [6.21]	32.8 [6.11]	0.029	34.21 [6.35]
Ascite				
Absente	/	25 (64%)		
Modérée	/	3 (7.7%)		
Importante	/	11 (28.2%)		
Bilirubine totale (µmol/l)	/	35.80 [31.73]		
Encéphalopathie hépatique				
Oui	/	7 (17.9%)		
Non	/	32 (82.1%)		
TP (%)	/	59.87 [16.99]		
Créatinine (µmol/l)	61.82 [11.94]	106.36 [88.36]	0.003	87.75 [71.02]
GGT (UI/l)	/	197.87 [170.22]		
VGM (fl)	98.51 [5.13]	96.45 [8.14]	0.21	97.30 [7.06]
Vitamine C (µmol/l)	10.41 [11.67]	11.28 [13.91]	0.78	10.91 [12.93]
Vitamine D (µg/l)	11.43 [8.11]	14.82 [11.34]	0.201	13.40 [10.18]
Force de préhension (kg)	36.06 [11.34]	28.02 [10.28]	0.016	31.74 [11.29]
Score questionnaire alimentaire	1.84 [1.97]	3.34 [2.98]	0.034	2.75 [2.71]
Symptômes scorbut	3 (11%)	10 (26%)	0.193	13 (19.4%)
Anémie	/	8		8
Édentation	2	3		5
Epistaxis	1	1		2
Plaies chroniques	/	1		1
Hématomes chroniques	/	1		1
OMI	/	1		1
Varices œsophagiennes				
Oui	/	29 (74.3%)		
Décompensation hémorragique	/	2 (5.1%)		

Tableau 9 : Paramètres cliniques, biologiques et anthropométriques.

L'âge moyen dans le groupe cirrhotique était de 65.46 ans contre 50.14 (p<0.001) dans le groupe éthylique chronique (Tableau 9). L'IMC moyen était significativement plus

important chez les patients cirrhotiques ($p=0.033$). Sur les valeurs biologiques standards, on retrouvait une différence significative en faveur du groupe cirrhose pour **l'albuminémie** ($p=0.029$) et la **créatininémie** ($p=0.003$).

Concernant la **concentration moyenne en vitamine C**, celle-ci était de 10.41 pour les patients éthyliques chroniques et 11.28 pour les patients cirrhotiques ($p=0.78$). De même, il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les **concentrations moyennes en vitamine D** ($p=0.201$). On avait défini des apports alimentaires insuffisants pour un score au questionnaire alimentaire inférieur à cinq. De ce point de vue, le **score alimentaire moyen** était inférieur dans le groupe alcool non cirrhotique ($p=0.034$). À l'inverse, la **force de préhension moyenne** était plus faible pour les patients atteints de cirrhose ($p=0.016$).

Notre étude a également recensé les **symptômes de scorbut** retrouvés chez nos patients. Treize patients (19.4% de la population totale de l'étude) étaient concernés ($p=0.193$).

Ainsi trois patients OH chroniques présentaient des signes cliniques évocateurs, soit 11% des patients de ce groupe. Deux patients étaient **édentés** et un avait des **épistaxis** à répétition. Chez ce patient, son taux d'acide ascorbique était **effondré** avec un score au questionnaire alimentaire à 0.25, soit des apports largement **insuffisants** en vitamine C. Sa force de préhension était normale, mesurée à 47,6 kg tout comme son albuminémie qui était de 38.2 g/l.

Pour ce qui est des patients cirrhotiques, dix d'entre eux avaient un tableau clinique pouvant être imputable au scorbut, soit 26% de cette sous-population. En premier lieu, huit patients présentaient une **anémie** (dont deux étaient **édentés** et un avait des **épistaxis**), un était **édenté** sans autre association symptomatologie objectivée. Enfin, un patient cirrhotique OH non sévère et VHC Child A5 avait à la fois des **plaies chroniques**, des **hématomes chroniques** et des **OMI**. Son taux d'acide ascorbique était de 5.7 $\mu\text{mol/l}$.

Dans notre groupe cirrhose, vingt-neuf patients (74.3%) étaient porteurs de varices œsophagiennes dont deux (5.1%) avec décompensation hémorragique.

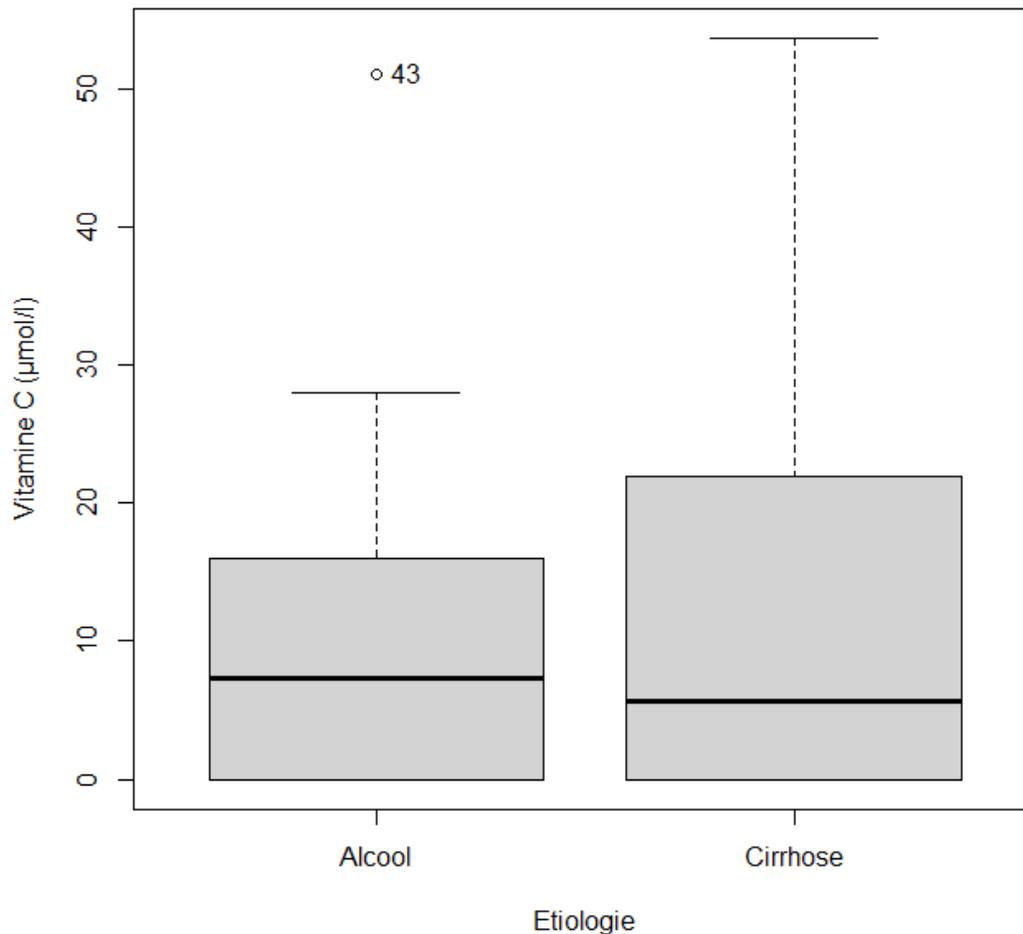


Figure 15 : Boîtes de dispersion de la concentration en vitamine C en fonction de l'étiologie.

C) Variations de la prévalence de l'hypovitaminose C et de l'ascorbémie moyenne

1) Étiologie de la cirrhose et alcool

Nous avons examiné plus particulièrement les sous-populations de notre bras cirrhotique. Quelques soient les modalités appliquées au sous-groupe *Cirrhose OH* (cirrhose OH simple, cirrhose mixte OH/NASH, cirrhose OH ajustée sur la valeur « alcool sevré »), on ne retrouvait **pas de différence significative** en termes de **prévalence** ou **d'ascorbémie moyenne** en comparaison les unes aux autres ou avec l'alcool (**Tableau 10**).

Chez les patients dont l'étiologie était la NASH, on retrouvait une **différence significative** avec la cirrhose OH, en termes **d'ascorbémie moyenne** ($p < 0.001$) mais pas pour la **prévalence** de l'hypovitaminose C ($p = 0.08$). Nos observations différaient sur ce dernier point

aux **taux scorbutiques** et **effondrés** en comparaison avec la cirrhose OH qu'elle soit **sevrée** ou non ($p < 0.001$).

	Cirrhose OH	NASH	p-value
n	33	3	
Vitamine C (µmol/l)	11.51 [13.85]	0 [0]	<0.001
Hypovitaminose C	30 (91%)	3 (100%)	0.08
Taux scorbutique	22 (60.6%)	3 (100%)	<0.001
Taux effondré	10 (30%)	3 (100%)	<0.001
	Cirrhose OH non sevrée	NASH	p-value
n	19	3	
Vitamine C (µmol/l)	7.09 [8.46]	0 [0]	0.002
Hypovitaminose C	19 (100%)	3 (100%)	/
Taux scorbutique	15 (78.9%)	3 (100%)	0.04
Taux effondré	8 (42%)	3 (100%)	<0.001
	Cirrhose OH	OH	p-value
n	33	28	
Vitamine C (µmol/l)	11.51 [13.85]	10.41 [11.67]	0.74
Hypovitaminose C	30 (91%)	26 (92.9%)	0.78
Taux scorbutique	22 (60.6%)	17 (60.7%)	0.64
Taux effondré	10 (30%)	9 (32.1%)	0.88
	Cirrhose OH non sevrée	OH	p-value
n	19	28	
Vitamine C (µmol/l)	7.09 [8.46]	10.41 [11.67]	0.26
Hypovitaminose C	19 (100%)	26 (92.9%)	0.16
Taux scorbutique	15 (78.9%)	17 (60.7%)	0.18
Taux effondré	8 (42%)	9 (32.1%)	0.50
	Cirrhose OH non sevrée	Cirrhose OH sevrée	p-value
n	19	14	
Vitamine C (µmol/l)	7.09 [8.46]	17.51 [17.49]	0.054
Hypovitaminose C	19 (100%)	11 (78.6%)	0.08
Taux scorbutique	15 (78.9%)	7 (50%)	0.09
Taux effondré	8 (42%)	2 (14.3%)	0.08
	Cirrhose OH simple	Cirrhose OH/NASH	p-value
n	18	10	
Vitamine C (µmol/l)	8.09 [10.9]	14.15 [19.36]	0.38
Hypovitaminose C	17 (94,4%)	8 (80%)	0.33
Taux scorbutique	14 (78%)	7 (70%)	0.68
Taux effondré	8 (44.4%)	2 (20%)	0.19
	OH	Cirrhose OH/NASH	p-value
n	28	10	
Vitamine C (µmol/l)	10.41 [11.67]	14.15 [19.36]	0.58
Hypovitaminose C	26 (92.9%)	8 (80%)	0.38
Taux scorbutique	17 (60.7%)	7 (70%)	0.61
Taux effondré	9 (32.1%)	2 (20%)	0.46

Tableau 10 : Vitamine C en fonction de l'étiologie de la cirrhose et de l'alcool.

2) Score de Child-Pugh

	Child A (5-6)	Child B (7-9)	Child C (10-15)	p-value	Total
n	17	13	9		39
Hypovitaminose C	14 (82.4%)	12 (92.3%)	8 (88.9%)	0.71	34 (87.2%)
Vitamine C ($\mu\text{mol/l}$)	13.59 [17.27]	10.48 [11.13]	8.07 [10.61]	0.62	11.28 [13.91]

Tableau 11 : Prévalence de l'hypovitaminose C et ascorbémie moyenne en fonction du score de Child-Pugh.

Les **prévalences** de l'hypovitaminose C pour les patients cirrhotiques en fonction du score de Child Pugh étaient respectivement de **82.3%** (Child A), **92.3%** (Child B) et **88.9%** (Child C), sans **différences significatives** entre elles (**Tableau 11**).

3) Force de préhension

Onze hommes cirrhotiques étaient en situation de **dénutrition**, selon la mesure de force de préhension. En lien avec l'objectif de notre étude, nous avons déterminé la **prévalence** de l'hypovitaminose C en fonction du statut nutritionnel de ces patients (**Tableau 12**). Elle était de **81.8%** chez les sujets dits « dénutris » et de **94.1%** chez les sujets avec une force de préhension normale ($p=0.3$).

	Dénutrition (<26 kg)	Normal	p-value	Total
n	11	17		28
Hypovitaminose C	9 (81.8%)	16 (94.1%)	0.3	25 (89.2%)
Vitamine C ($\mu\text{mol/l}$)	9.52 [12.26]	11.01 [14.86]	0.76	10.52 [13.87]

Tableau 12 : Prévalence de l'hypovitaminose C et ascorbémie moyenne en fonction de l'état nutritionnel (chez l'homme cirrhotique).

II) Analyse des données

A) Corrélations

On retrouvait une **corrélation positive** entre le **score** au questionnaire alimentaire et l'**ascorbémie** avec un coefficient r à 0.22 (0.33 dans le groupe *OH*, 0.21 dans le groupe *Cirrhose*) mais cette corrélation n'apparaissait pas **significative** (**Tableau 13**). Nous nous

sommes intéressés à la corrélation qu'il pouvait exister entre la **force de préhension** et **l'ascorbémie** spécifiquement dans le groupe cirrhotique en adéquation avec les **objectifs** fixés par ce travail. Il existait une **discrète corrélation positive** ($r=0.007$) mais non significative ($p=0.97$). La corrélation était **négative** ($r=-0.18$) et non significative ($p=0.26$) pour le score de Child-Pugh.

Les figures de corrélations sont données en **annexe 8**.

Paramètres	n	Coefficient de corrélation (r)	p-value
Questionnaire alimentaire	51	0.22	0.12
Questionnaire alimentaire (OH)	20	0.32	0.17
Questionnaire alimentaire (Cirrhose)	31	0.21	0.24
Force de préhension (Cirrhose)	31	0.007	0.97
Child-Pugh	39	-0.18	0.26

Tableau 13 : Corrélation entre l'ascorbémie et l'état nutritionnel chez le patient cirrhotique, le score de Child-Pugh et les réponses au questionnaire alimentaire.

B) Ratios de prévalence

1) Analyse par groupe et sous-groupe

Par comparaison entre les groupes *Alcool* et *Cirrhose* (**Tableau 14**), le **ratio de prévalence (RP)** de **l'hypovitaminose C** par rapport au taux normal était de 0.79 [0.47-1.33] et celui du **taux scorbutique** par rapport au taux normal était de 1.12 [0.72-1.73], non significatifs. En regard de la **force de préhension** chez les hommes, il existait une **association significative** de la dénutrition pour les patients cirrhotiques (RP : 1.73 [1.19-2.49]). Le RP des **apports alimentaires** insuffisants était de 0.7 [0.46-1.06] entre les patients cirrhotiques et les éthyliques chroniques non cirrhotiques mais non significatif.

	Alcool	Cirrhose	Ratio de prévalence	p-value
n	28	39		
Vitamine C				
Normal	2 (7.1%)	5 (12.8%)	Ref	
Hypovitaminose C	26 (92.9%)	34 (87.2%)	0.79 [0.47-1.33]	0.44
Taux scorbutique	17 (60.7%)	26 (66.7%)	1.12 [0.72-1.73]	0.63
Force de préhension (Hommes)				
Normal	16 (57.1%)	17 (47.2%)	Ref	
Dénutrition	1 (4%)	11 (28%)	1.73 [1.19-2.49]	0.005
Apports alimentaires en vitamine C				
Suffisants	2 (7.1%)	8 (22.2%)	Ref	

Insuffisants	18 (64%)	23 (59%)	0.7 [0.46-1.06]	0.14
--------------	----------	----------	-----------------	------

Tableau 14 : Ratios de prévalence de la cirrhose par rapport à l'alcool (IC95%).

	Alcool	Cirrhose OH	Ratio de prévalence	p-value
n	28	33		
Vitamine C				
Normal	2 (7.1%)	3 (9%)	Ref	
Hypovitaminose C	26 (92.9%)	30 (91%)	0.89 [0.41-1.90]	0.78
Taux scorbutique	17 (60.7%)	22 (60.6%)	1.13 [0.68-1.86]	0.64

Tableau 15 : Ratios de prévalence de la cirrhose OH par rapport à l'alcool en fonction du statut vitaminique (IC95%).

Nous avons affiné nos observations en prenant en compte les cirrhoses de cause **éthylque** comparées à l'alcool seul et en fonction du statut vitaminique (**Tableau 15**). Les résultats suivaient les mêmes tendances que le groupe cirrhotique principal pour l'**hypovitaminose C** (RP : 0.89 [0.41-1.90]) et le **taux scorbutique** (RP : 1.13 [0.68-1.86]). En revanche, il se dégagait une **association** du taux scorbutique pour la cirrhose OH non sevrée par rapport à la cirrhose OH sevrée (**Tableau 16**) mais celle-ci n'était pas significative (RP : 1.88 [0.82-4.31]).

	Cirrhose OH sevrée	Cirrhose OH non sevrée	Ratio de prévalence	p-value
n	14	19		
Vitamine C				
Normal	3 (21.4%)	0 (0%)	Ref	
Taux scorbutique	7 (50 %)	15 (78.9%)	1.88 [0.82-4.31]	0.09

Tableau 16 : Ratios de prévalence entre les cirrhoses OH sevrées et non sevrées en fonction du statut vitaminique (IC95%).

Que ce soit au seuil de l'**hypovitaminose C** ou au **taux scorbutique**, les RP n'étaient pas significatifs par analyse fondée sur le score de Child-Pugh (**Tableau 17**).

	Child A	Child B	Ratio de prévalence
n	17	13	
Vitamine C			
Normal	3 (17.6%)	1 (7.7%)	Ref
Hypovitaminose C	14 (82.4%)	12 (92.3%)	1.88 [0.32-10.6]
Taux scorbutique	11 (64.7%)	8 (61.5%)	0.93 [0.4-2.13]
	Child A	Child C	Ratio de prévalence
n	17	9	
Vitamine C			

Normal	3 (17.6%)	1 (11.1%)	Ref
Hypovitaminose C	14 (82.4%)	8 (88.9%)	1.45 [0.24-8.67]
Taux scorbutique	11 (64.7%)	7 (77.8%)	1.56 [0.41-5.9]
	Child B	Child C	Ratio de prévalence
n	13	9	
Vitamine C			
Normal	1 (7.7%)	1 (11.1%)	Ref
Hypovitaminose C	12 (92.3%)	8 (88.9%)	0.8 [0.24-8.67]
Taux scorbutique	8 (61.5%)	7 (77.8%)	1.63 [0.45-5.93]

Tableau 17 : Ratios de prévalence de la gravité de la cirrhose en fonction du statut vitaminique (IC95%).

2) Analyse par statut vitaminique

Nous avons recherché les **associations possibles** entre nos groupes et sous-groupes vis-à-vis du **statut vitaminique** (Tableau 18 et 19). La cirrhose, quelques soient les modalités appliquées, n'étaient pas plus associées à l'**hypovitaminose C** ou au **taux scorbutique** que l'alcool.

	Normal	Hypovitaminose C	Ratio de prévalence	p-value
n	7 (10.45%)	60 (89.55%)		
Alcool	2 (28.6%)	26 (43.3%)	Ref	
Cirrhose	5 (71.4%)	34 (56.7%)	0.94 [0.8-1.1]	0.45
Cirrhose OH	3 (42.9%)	30 (50%)	0.97 [0.84-1.14]	0.78
Cirrhose OH non sevrée	0 (0%)	19 (31.7%)	1.08 [0.97-1.19]	0.16
Cirrhose OH	3 (42.9%)	30 (50%)	Ref	
NASH	0 (0%)	3 (5%)	1.1 [0.47-1.33]	0.08

Tableau 18 : Ratios de prévalence de l'hypovitaminose C en fonction de la cause de la cirrhose et de l'alcool (IC95%).

La **NASH** était plus associée significativement au **taux scorbutique**, comparativement au taux normal, que la **cirrhose OH** (RP 1.5 [1.18-1.91]). Cette association n'était pas retrouvée dans l'**hypovitaminose C**.

	Normal	Taux scorbutique	Ratio de prévalence	p-value
n	7 (10.45%)	43 (64.1%)		
Alcool	2 (28.6%)	17 (39.5%)	Ref	
Cirrhose	5 (71.4%)	26 (60.5%)	0.94 [0.8-1.2]	0.63
Cirrhose OH	3 (42.9%)	22 (51.2%)	1.1 [0.84-1.14]	0.64
Cirrhose OH non sevrée	0 (0%)	15 (34.9%)	1.3[0.89-1.9]	0.18
Cirrhose OH	3 (42.9%)	22 (60.6%)	Ref	

NASH	0 (0%)	3 (100%)	1,5 [1.18-1.91]	<0.001
-------------	--------	----------	------------------------	------------------

Tableau 19 : Ratios de prévalence du taux scorbutique en fonction de la cause de la cirrhose et de l'alcool (IC95%).

Le score de **Child-Pugh (Tableau 20)** n'apparaissait pas significativement associé à l'hypovitaminose C entre les stades B et C par rapport au stade A et pour le stade C par rapport au stade B.

	Normal	Hypovitaminose C	Ratio de prévalence	p-value
n	5 (12.8%)	34 (87.2%)		
Child A	3 (60 %)	14 (41.2 %)	Ref	0.71
Child B	1 (20 %)	12 (35.3 %)	1.12 [0.86-1.47]	
Child C	1 (20%)	8 (23.5 %)	1.1 [0.78-1.49]	
Child B	1 (20 %)	12 (35.3 %)	Ref	
Child C	1 (20%)	8 (23.5 %)	0.96 [0.73-1.27]	

Tableau 20 : Ratios de prévalence de l'hypovitaminose C chez les patients cirrhotiques en fonction du score de Child-Pugh (IC95%).

Pour terminer, nous avons voulu porter notre regard sur **les paramètres nutritionnels** (Vitamine D, Albumine, Force de préhension chez l'homme) de notre groupe cirrhose et en perspective de **l'hypovitaminose C (Tableau 21)**. Pour **l'albumine**, elle a été subdivisée en deux classes : **normale** pour une valeur ≥ 35 g/l et **hypoalbuminémie** (< 35 g/l). Il en a été fait de même pour la **vitamine D**, cette fois-ci en trois classes : **normale** (>30 $\mu\text{mol/l}$), **insuffisance** (10-30 $\mu\text{mol/l}$) et **carence** (<10 $\mu\text{mol/l}$). Aucune association significative avec l'hypovitaminose C n'a été retrouvée.

	Normal	Hypovitaminose C	Ratio de prévalence	p-value
n	5 (12.8%)	34 (87.2%)		
Vitamine D				
Normale	2 (40 %)	9 (26.5%)	Ref	
Insuffisance (10-30 $\mu\text{mol/l}$)	3 (60 %)	25 (73.5%)	1.09 [0.80-1.48]	0.53
Carence ($<10\mu\text{mol/l}$)	1 (20 %)	16 (47.1%)	1.15 [0.91-1.45]	0.25
Albumine				
Normale (≥ 35 g/l)	2 (40 %)	8 (20.5%)	Ref	
Hypoalbuminémie (<35 g/l)	3 (60 %)	26 (66.7%)	1.12 [0.80-1.56]	0.43
Force de préhension (Hommes)				
Normale	1 (20 %)	16 (47.1 %)	Ref	
Dénutrition	2 (40 %)	9 (26.5 %)	0.87 [0.64-1.18]	0.3

Tableau 21 : Ratios de prévalence de l'hypovitaminose C chez les patients cirrhotiques en fonction des paramètres nutritionnels (IC95%).

DISCUSSION

I) Discussion de la méthode

Notre étude était une **étude observationnelle transversale** auprès de **patients cirrhotiques** et de **patients éthyliques chroniques indemnes de cirrhose**. Les patients après inclusion bénéficiaient tous d'un dosage de vitamine C et les résultats étaient ensuite consignés dans un tableur Excel.

Concernant la population **éthylique chronique**, les patients n'ont pas été classés en fonction de la consommation quotidienne et hebdomadaire en gramme d'alcool pur. Pour ce qui est de la population **cirrhotique**, le recours systématique à la classification de Child-Pugh permettait d'identifier si la gravité de la cirrhose pouvait être corrélée à une augmentation du risque d'apparition d'une hypovitaminose C.

Notre étude ne s'est pas intéressée à identifier **systématiquement** la présence de signes cliniques ou paracliniques de scorbut. Lorsqu'on les suspectait, ils étaient notifiés dans le recueil de donnée. Cependant, ce travail était davantage focalisé sur le dosage biologique de l'acide ascorbique afin de déduire une **prévalence** de l'hypovitaminose C dans la cirrhose.

Pour les patients supplémentés en vitamine C, après mise en évidence d'un déficit, il n'y a pas eu de **dosages de contrôle**. Nous avons comparé nos malades cirrhotiques aux patients éthyliques chroniques afin de savoir si la cirrhose était un **facteur aggravant** de l'hypovitaminose C (vis-à-vis d'une population de référence connue pour sa forte prévalence de déficit). N'étant pas une étude **exposés/non exposés**, nous n'avons pu que calculer un **ratio de prévalence**, en lieu et place d'un **risque relatif**, du groupe cirrhotique, et de ses apparentés, en regard du groupe éthylique chronique.

Chez les patients ayant une cirrhose alcoolique ou mixte, certains n'étaient pas sevrés. Un sous-groupe *cirrhose OH non sevrée* a été comparé au groupe *OH chronique non cirrhotique*. Le nombre de patients ayant une cirrhose non liée à l'alcool rend difficile l'analyse pertinente de la variable « cirrhose » ; cependant, malgré un très faible nombre de patients (n=3), les cirrhoses métaboliques (NASH) semblent associées à un déficit en vitamine C profond. Toujours est-il qu'il existait des facteurs confondants dans nos deux groupes pouvant biaiser la valeur rendue de l'ascorbémie (tabagisme, précarité, syndrome inflammatoire,

pathologies chroniques, cancers...). Il était toutefois impossible de les exclure tous, d'autant que certains sont intrinsèquement liés à nos deux groupes d'étude.

L'acide ascorbique étant fragile, il est possible que certains prélèvements aient pu être **affectés par un mauvais conditionnement** (temps de transport, température de conservation, exposition à la lumière). Il est à noter que les prélèvements parvenus au laboratoire après un délai supérieur à 30 minutes et/ou non protégés de la lumière étaient **normalement** refusés.

La mesure de l'ascorbémie n'est pas le reflet du stock total de vitamine C dans l'organisme. Il ne mesure qu'une valeur plasmatique à un instant t pouvant être modifiée par des **facteurs endogènes** ou **exogènes**. Malgré cela, un patient avec une carence réelle en vitamine C voire un authentique scorbut présentera une ascorbémie en adéquation. Le surplus de vitamine C dans l'organisme étant éliminé par les urines (1), les patients avec une **hypervitaminose C** ont pour cette raison été exclus de l'étude. Pour une étude plus fine, il aurait été intéressant de mesurer l'acide ascorbique leucocytaire mais cela n'est pas un dosage réalisable en pratique courante et nécessite des méthodes particulières d'analyse non disponibles dans un centre hospitalier périphérique (145).

Pour ne pas surestimer les valeurs mesurées, nous n'avons pas volontairement inclus les patients nous déclarant avoir consommé récemment et de façon quotidienne de la vitamine C (≥ 500 mg par jour), **en automédication** ou **en supplémentation**. De la même manière un patient hospitalisé n'a pas été inclus à l'étude car son ordonnance récente comportait une prescription de vitamine C par un chirurgien orthopédiste en prévention de l'algoneurodystrophie post-chirurgicale.

Une patiente a été incluse **deux fois** dans l'étude pour deux états cliniques différents. Lors de sa première hospitalisation, elle présentait une cirrhose OH non sevrée compensée Child A6 et son ascorbémie était subnormale. Elle a été réhospitalisée cinq mois plus tard pour décompensation cirrhotique (Child C10) sur encéphalopathie hépatique et présentait une ascorbémie à $10.2 \mu\text{mol/l}$ et une anémie normocytaire hypochrome.

Notre étude a été réalisée sur des patients issus en grande partie du **bassin de population de l'agglomération creilloise**. Cette population est fortement précaire puisque le taux de pauvreté pour la ville de Creil est de 38%, ce qui en fait la 14^{ème} ville de plus de 20000 habitants la plus pauvre de France (146).

Il avait été suggéré par le Département de Médecine Générale d'inclure des patients de médecine de ville mais cela n'a pu être mis en place. Les médecins généralistes ont été contactés

soit par téléphone soit par la plateforme en ligne Picagjir. Notre protocole de recherche avait également été transmis à l'URPS de Picardie. Nous avons eu peu de réponses de la part des médecins généralistes et le principal frein à l'inclusion de patients de ville était le **coût du dosage**. De surcroît, les praticiens contactés n'identifiaient pas forcément dans leurs patientèles quels malades pouvaient correspondre à nos attentes. D'un point de vue de l'homogénéité des résultats, l'ajout de patients de ville à des patients hospitalisés aurait faussé l'étude statistique.

Un des points phares de notre étude était la mesure de la **force de préhension** chez tous les patients. La force de préhension est plus pertinente et plus spécifique pour le repérage des patients en situation de dénutrition que le dosage de l'albumine sanguine car **l'hypoalbuminémie** est fréquemment retrouvée en cas de cirrhose, d'hypovitaminose C et dans les syndromes inflammatoires. Cela nous a permis de mettre rapidement en place des mesures nutritionnelles correctives.

Autre point important, l'élaboration en partenariat avec l'équipe diététicienne d'un **questionnaire alimentaire**. Bien que perfectible, ce questionnaire a favorisé un premier débrouillage concernant la consommation de vitamine C chez nos patients et de connaître leurs habitudes alimentaires à travers six items en matière de **consommation de fruits et légumes frais, d'alimentation transformée à base de fruits** et de **compléments alimentaires ou nutritionnels**. Ce questionnaire restait **déclaratif** et on ne pouvait s'assurer de l'exactitude des réponses. Les patients pouvaient omettre la prise de compléments nutritionnels ou en ignorer la composition en vitamine C tout comme ils pouvaient mésestimer leur consommation en fruits et légumes frais. Les **apports journaliers recommandés** ont été standardisés sur ceux en population générale sans tenir compte de l'âge, du tabac et autres comorbidités.

Enfin **l'originalité de notre étude**, au-delà d'une estimation de la **prévalence** de l'hypovitaminose C au sein d'une population de patients cirrhotiques était de deux types : d'un côté une stratification de cette prévalence en fonction de l'étiologie, de la gravité de la maladie et de l'état nutritionnel et de l'autre d'identifier des **facteurs prédictifs** de déficit en vitamine C en fonction des différents paramètres analysés (caractéristiques des patients, dosages biologiques...). Notre travail s'est ainsi intéressé à définir si la cirrhose était un **facteur de risque** indépendant ou non de carence en vitamine C.

II) Discussion des résultats

L'alcool est un facteur de risque connu d'**hypovitaminose C**. Nous avons de même retrouvé une forte prévalence de celle-ci dans ce groupe (**92,9%**).

Notre étude a rapporté une **prévalence importante** d'hypovitaminose C chez les patients cirrhotiques inclus dans l'étude (**87.2%**), quel que soient les modalités appliquées (cause de la cirrhose, sevrage en alcool, score de Child-Pugh, état nutritionnel). Il n'a pas été montré de **différences significatives** entre les différentes modalités intra-groupe ou avec la population de patients éthyliques chroniques. Une différence existe peut-être mais, si tel est le cas, elle n'a pas été mise en évidence par manque de **puissance statistique**. Notre prévalence restait élevée au **taux scorbutique** ($<11.4 \mu\text{mol/l}$) et au **taux effondré** ($<3 \mu\text{mol/l}$), respectivement **66.7%** et **35.9%**, laissant supposer qu'elle pourrait être supérieure à celle que l'on a rencontré chez les patients en situation d'exogénose chronique.

La prévalence de l'hypovitaminose C en population générale est estimée à **12%** chez les hommes et **5%** chez les femmes (93). Elle est inférieure à celle que l'on a retrouvée dans notre population et cela **plaide** pour un dépistage de la carence en vitamine C chez les malades atteints de cirrhose. Toutefois, il faut aussi tenir compte du fait que ce travail portait sur une **population hospitalière** et qu'il a été démontré que le déficit en AA augmentait chez les patients hospitalisés (98). Nous ne pouvons donc pas apporter de conclusion formelle quant à des sujets en ambulatoire.

En 1976, Beattie et al. ont montré, dans une population hospitalière de cent-trente-huit patients atteints d'une pathologie hépatique, un déficit significatif en **acide ascorbique leucocytaire** chez trente-sept patients avec **cirrhose OH** et vingt-cinq patients atteints de **cholangite biliaire primitive**, par rapport à un groupe contrôle, soit **44.9%** de la population étudiée (147).

Marik et al. ont publié une étude portant sur soixante patients éthyliques chroniques dont **dix-huit patients cirrhotiques**. Treize d'entre eux présentaient une hypovitaminose C, soit une prévalence de **72%** (101).

Dans un article de 2021 portant sur la **prévalence du déficit en AA** ($<2\text{mg/l}$) dans une population de quatre-vingt-seize patients avec consommation alcoolique chronique, treize patients étaient **cirrhotiques compensés** dont **huit** (soit **61.5%**) avaient une ascorbémie au **taux scorbutique**. Ces résultats semblent être en **adéquation** avec les nôtres.

On a pu voir une **différence significative** pour l'ascorbémie moyenne dans le cas de la NASH en comparaison avec **l'étiologie alcoolique** de la cirrhose mais le nombre de patients inclus était trop faible, seulement **trois patients**, pour extrapoler ces résultats. Cette différence pour l'ascorbémie n'a **pas été retrouvée** en regard des **autres modalités testées**. Toujours pour la NASH, les prévalences au **taux scorbutique** et au **taux effondré** étaient significatives, contrairement à la simple **hypovitaminose C**, par rapport à la **cirrhose OH**, et au statut **non sévré** de celle-ci, mais les conclusions apportées à ces résultats sont les mêmes que ci-dessus. Ces résultats préliminaires demeurent intéressants et mériteraient des analyses plus approfondies.

On a remarqué une **différence significative** en termes de **prévalence** (chez les hommes) et de **valeur moyenne** dans notre groupe *Cirrhose* pour la **dénutrition** et la **force de préhension** et cela vient faire écho à ce que nous avons déjà dit sur le statut nutritionnel des malades cirrhotiques. Notre étude a ainsi permis un **dépistage** et une **prise en charge renforcée** chez 28% des sujets de notre population, ce qui **plaide** en faveur du **repérage précoce** et du **suivi nutritionnel** de tout patient atteint de cirrhose, y compris en médecine de ville. De plus, il a été montré dans la littérature, que les personnes ayant des antécédents de malnutrition étaient **plus à risque** de développer une hypovitaminose C (78). Comme attendu, **l'albuminémie moyenne** était significativement plus basse chez les patients cirrhotiques.

L'**âge moyen**, biais de confusion majeur dans notre étude, différait significativement entre les deux groupes et cela s'explique par le fait que la cirrhose apparaît le plus souvent après **exposition prolongée** à des facteurs causaux. Pour prendre l'exemple de l'alcool, la cirrhose est la **conséquence** d'une consommation éthylique chronique durant plusieurs années ou décennies. Le score alimentaire était **inférieur** dans le groupe *Alcool* et on pourrait l'interpréter en disant que les patients cirrhotiques ont un **meilleur suivi**, notamment nutritionnel, que les patients en situation d'exogénose puisque cette consommation peut se pérenniser longtemps avant qu'elle n'amène à intégrer un circuit de soin pour cause de **sevrage** ou de **complications**.

Nos deux populations comptaient chacune **plus d'hommes** que de femmes (24 hommes OH et 33 hommes cirrhotiques) mais le sexe ratio étaient identiques ($p=0.9$). Sachant que le sexe masculin est un **facteur de risque** d'hypovitaminose C, peut-on alors considérer une

participation à la prévalence élevée que l'on a observée dans nos deux groupes ? En termes de mode de vie, il y avait une **différence significative** ($p=0.01$) avec davantage de patients **SDF, célibataires** ou vivant **seuls** dans le groupe éthylique chronique et davantage de patients vivants en **couple** dans le groupe cirrhotique. **L'isolement** et la **précarité** sont également des **facteurs de risque** de carence en vitamine C. On pourrait en partie expliquer la forte prévalence que l'on observe dans le groupe OH sur cette donnée Néanmoins, nos patients étaient tous issus du même **bassin de population**. Enfin, le **tabagisme actif**, facteur de risque indépendant, concernait **82.14%** de nos patients OH contre **38.45%** dans le groupe cirrhotique ($p<0.001$), ce qui pourrait contribuer à l'absence de **différence significative** entre nos deux populations.

Notre recueil de données n'a pas tenu compte des potentiels **affections chroniques** pouvant augmenter les besoins journaliers en vitamine C ou le métabolisme de l'AA, ni, à l'exception de la **pancréatite aiguë**, des potentiels **affections aiguës** (infections notamment) pouvant influencer les valeurs rendues de l'ascorbémie (cf. *Discussion de la méthode*).

Il n'a pas été retrouvé de **corrélation significative** entre le score de Child et l'AA plasmatique mesuré. De deux choses l'une, soit il n'existe **pas de corrélation entre eux**, soit là encore le **manque de puissance** de notre étude n'a pas permis d'en déceler. En considérant nos résultats, on a observé une tendance à la relation inverse ($r=-0.18$) entre ces variables. Si corrélation négative il existe, alors l'ascorbémie diminuerait à mesure que la cirrhose serait à un stade avancé.

Concernant la **force de préhension** et le **score alimentaire**, tous les patients n'ont pu être évalués sur ces deux paramètres. On retrouve ainsi **cinquante-et-une interventions** par l'équipe diététicienne (trente-et-une dans le bras cirrhotique, vingt dans le bras éthylique chronique). Il n'a pas été décelé de **corrélations significatives** avec le dosage de la vitamine C. Pour la **force de préhension**, une très légère tendance **positive** ($r=0.007$) est observée. Cela est étonnant, on aurait pour habitude de penser que plus l'état nutritionnel est bon, plus l'ascorbémie est haute. S'il existe une corrélation positive entre les deux variables, il serait légitime de penser que celle-ci est plus importante. On peut facilement envisager le **manque de puissance statistique** de ce travail comme élément explicatif. Même constat pour le **score au questionnaire alimentaire**, avec une tendance **positive**, $r=0.22$ (indifférencié), $r=0.32$ (OH) et $r=0.21$ (cirrhose) mais on peut aussi penser que les mécanismes à l'œuvre dans **l'hypovitaminose C** en cas de cirrhose pourrait être plurifactoriels et non exclusivement liés à

l'apport alimentaire, ce qui s'observe déjà pour l'alcool (association entre **malnutrition**, **diarrhées chroniques** et **augmentation de l'excrétion urinaire**).

Nos **ratios de prévalence** se sont d'abord intéressés à comparer la cirrhose et l'éthylisme chronique sans cirrhose en fonction du statut vitaminique pour établir un **rapport de risque** comme stipulé dans nos **objectifs secondaires**. En comparaison simple, on ne dégage pas d'associations particulières entre les groupes. Même si nos RP sont non significatifs, le résultat rendu n'est pas assez élevé pour laisser suggérer, pour l'instant, un **surrisque** de la cirrhose par rapport à l'alcool. La tendance est identique entre la cirrhose OH et l'alcool, quel que soit le seuil vitaminique considéré. Au **taux scorbutique**, on retrouve un RP à 1.88 [0.82-3.41] entre la cirrhose OH non sevrée et la cirrhose OH sevrée. En considérant le **manque de puissance** de notre étude, on pourrait supposer l'existence d'un **surrisque** en faveur du sous-groupe non sevré dans une cohorte plus large.

Les RP du score de Child sont **discordants et non significatifs**. En fonction de l'hypovitaminose C, les RP respectifs du Child B et C en comparaison du Child A sont de 1.88 [0.32-10.6] et 1.45 [0.24-8.67] laissant apparaître une tendance à l'augmentation croissante de l'association proportionnelle à la gravité de la cirrhose mais cela n'apparaissait pas entre le Child C vis-à-vis du Child B. Au **taux scorbutique**, même discordance avec un RP de 0.93 [0.4-2.13] entre le Child B et le Child A. Néanmoins, il est connu que la **malnutrition** est un facteur indépendant de la gravité de la cirrhose (148).

Le **ratio de prévalence** de la dénutrition chez les hommes cirrhotiques par rapport aux éthyliques chroniques masculins était **significatif** (RP : 1.73 [1.19-2.49]). Cela semble logique chez des patients à risque de dénutrition.

Il n'a pas été retrouvé d'**associations significatives** à l'hypovitaminose C ou au **taux scorbutique** entre l'alcool et la cirrhose et selon toutes les modalités testées. Si elles existent, il faudrait inclure davantage de patients à l'étude pour l'objectiver. Seule la NASH apparaissait significativement associée au **taux scorbutique** en comparaison de la cirrhose OH (RP : 1,5 [1.18-1.91]) mais non extrapolable.

Les paramètres nutritionnels (albumine, force de préhension et vitamine D) n'ont pas montré d'associations significatives avec le statut vitaminique C dans le bras cirrhotique.

Pour conclure, nos résultats laissent suggérer fortement que la cirrhose pourrait être un **facteur de risque indépendant** d'hypovitaminose C. À l'exception de la **cirrhose NASH** de faible effectif, on ne dégage aucun élément, que ce soit la **force de préhension**, le **score de Child** ou **l'analyse en sous-groupe** pouvant indiquer des **facteurs associés** à l'hypovitaminose C en cas de cirrhose. Elle n'apparaît pas non plus comme un **facteur aggravant** au regard de l'alcool. Il faut toutefois être prudent sur nos affirmations. D'une part, notre étude était d'un effectif plutôt modeste, au sein d'un même bassin de population à forte précarité, portant sur des **patients hospitalisés**. De plus, la **cause alcoolique** de la cirrhose était surreprésentée à l'égard des autres étiologies. D'autre part, notre étude était une étude **transversale**, et non prospective exposés/non exposés, dont le niveau de preuve reste **faible**. In fine, nous n'avons pas considéré certaines caractéristiques propres aux patients comme les **comorbidités** sous-jacentes.

III) Potentiels intérêts de la vitamine C en pathologie et en thérapeutique

Infections :

Les études à ce sujet sont **nombreuses et contradictoires**.

Les modèles animaux ont montré largement un effets protecteurs sur **différentes infections** ou **intoxication bactérienne**, cela reste moins clair chez l'homme (149,150).

Deux métaanalyses publiées par la Librairie Cochrane n'ont pas montré **d'effet préventif sur le rhume** et n'ont objectivé qu'un très faible effet sur la durée de celui-ci. Les effets de la vitamine C sur la prévention et le traitement de la pneumonie demeurent incertains (151,152).

D'autres études sont venues montrer qu'une insuffisance en AA plasmatique serait pourvoyeuse d'une **augmentation de la sévérité des infections** (153,154).

Pathologies cardiovasculaires :

L'hypovitaminose C augmenterait le risque de **pathologies cardiovasculaire** (47).

Dans la littérature, les études à ce sujet divergent. Certaines (étude MONICA, NHANE 1) ont montré un lien de causalité **inversement proportionnel** entre un taux plasmatique bas de vitamine C et la **mortalité par ischémie cardiaque ou cérébrale** tandis que d'autres (HPFS,

NHS) n'ont pas retrouvé de lien entre les apports en vitamine C et la survenue d'événements cardiovasculaires (2).

Riemersma RA et al. dans une étude dans le Lancet en 1991 ont mis en évidence une relation inverse entre le taux plasmatique d'acide ascorbique et le **risque de développer une angine de poitrine** (155).

Toujours dans le Lancet, Khaw et al. en 2001 ont montré, dans une étude prospective menée durant quatre ans, que le taux plasmatique d'AA était inversement corrélé à la mortalité par **pathologies cardiovasculaires et infarctus du myocarde** (IDM) aussi bien chez la femme que chez l'homme, indépendamment de l'âge, de la pression artérielle systolique, de la cholestérolémie, de la consommation de tabac et du diabète. Une **augmentation de la portion journalière de fruits et de légumes** serait alors bénéfique pour la prévention de ces pathologies (*bien que l'on ne puisse rattacher ce bénéfice uniquement à la présence de vitamine C*) (156).

Lykkesfeldt J et al., quant à eux, dans une revue systématique de la littérature, n'ont pas montré de modification de la mortalité par **supplémentation** en vitamine C au sein d'une population en bonne santé (157).

En cas de **chirurgie cardiaque**, il a été suggéré une influence positive de l'apport de vitamine C sur le risque de survenue d'une **fibrillation atriale** (FA) et sur la diminution du **temps de ventilation**, du **temps de séjour en soins intensifs et en hospitalisation**. L'incidence des **accidents vasculaires cérébraux** (AVC), de l'**insuffisance rénale aigue** (IRA) et de la **fibrillation ventriculaire** (FV) reste inchangée. Les données sur les effets de la vitamine C dans cette indication sont encore insuffisantes pour établir des conclusions (158–161).

Comme nous venons de le voir, au travers de ces quelques travaux, le lien entre **l'hypovitaminose C** et la survenue **d'événements cardiovasculaires** est encore sujet à débat. L'apport d'une supplémentation en vitamine C dans ces pathologies que ce soit en **préventif** ou en **curatif** n'a pour l'instant pas été démontré de manière formelle.

Dysfonction endothéliale :

Le rôle de la vitamine C dans la prévention de la dysfonction endothéliale repose sur plusieurs points (1). L'AA prévient **l'adhésion des leucocytes sur l'endothélium** causée par les LDL oxydés et le tabac (54). In vitro, il a été montré que l'AA diminuait la présence de ROS dans les cellules endothéliales (162). Du fait de son effet antioxydant positif sur la dysfonction endothéliale, il y aurait un possible effet protecteur de la vitamine C sur les pathologies

cardiovasculaires. Ainsi un haut niveau d'AA dans le plasma diminuerait le risque des pathologies coronarienne et la mortalité. Cependant cela reste validé pour les patients ayant un taux inadéquat de vitamine C. Chez les patient avec un taux normal, la supplémentation en vitamine C a un effet mineur (163).

En outre, une revue systématique de la littérature n'a montré dans une population sélectionnée en sous-groupe (patients âgés, obèses, patients avec faible niveau de vitamine C et patients à hauts risques cardiovasculaires), **qu'une faible preuve d'amélioration** par la vitamine C du profil lipidique, du contrôle de la glycémie, de la tension artérielle, de la fonction endothéliale et de la rigidité artérielle (164). Cela d'autant plus que les études qui ont été passées au crible n'étaient pour la plupart que des études de petite envergure.

Au niveau des **vaisseaux**, il a été montré que l'AA régulerait la **tension artérielle** en modulant l'action du **monoxyde d'azote** (NO) dans une réaction d'oxydoréduction sur la **tétrahydrobioptérine**, un cofacteur de l'**oxyde nitrique synthase** (eNOS ou *endothelial NO synthase*), en la maintenant sous sa forme oxydée (165). De plus, l'AA semblerait affecter la biodisponibilité du NO par une réaction vitamine C-dépendante de dénitrosylation et de phosphorylation du eNos.

L'AA agirait également au niveau de la perméabilité de l'endothélium en régulant le **VEGF** (*vascular endothelial growth factor*) (166). Cela pourrait avoir un intérêt clinique notamment dans la **rétinopathie diabétique** qui peut être traitée par injection d'anti-VEGF en regard du corps vitré de l'œil, diminuant la perméabilité membranaire de l'endothélium responsable des lésions. D'ailleurs, en cas de carence sévère en vitamine C, chez les patients diabétiques avec un contrôle glycémique faible, on peut observer un œdème maculaire (167).

Cancer :

Il a été décrit que la consommation de fruits et légumes aurait un effet protecteur sur le risque de décès par cancer. L'AA, par sa fonction antioxydante, préviendrait la détérioration de l'ADN et les dommages cellulaires par inhibition **des processus oxydatifs** et des **radicaux libres**, facteurs majeurs dans **l'initiation du processus néoplasique**. Une carence en vitamine C viendrait ainsi influencer le développement de certains cancers (**cavité buccale, pharynx, œsophage, estomac et pancréas**) (37,168). Cette hypothèse s'est quelque peu étioyée avec le temps. Plusieurs études ultérieures n'ont, soit rien montré, soit montré qu'une **faible différence** entre la consommation de fruits et légumes ou la supplémentation en vitamine C et le risque de

développer une pathologie cancéreuse. De la même façon, l'effet préventif allégué à la consommation de fruits et légumes en tant que **potentiel anti-cancéreux** ne peut être rapporté de manière formelle à la vitamine C puisque l'on y retrouve d'autres micronutriments et des fibres alimentaires (2,169–172). Pour finir, l'European Food Safety Authority (EFSA) a conclu en l'absence de lien entre vitamine C, risque cancéreux et mortalité globale (173).

À l'opposé, la vitamine C à haute dose pourrait être **pro-oxydante** et cette propriété a été avancée dans le cadre du traitement du cancer. En effet, bien que demeurent des inconnues, cette propriété résulterait cette fois-ci de la **production de radicaux libres** ciblés sur les cellules cancéreuses, de la **modulation de la néoglucogenèse et de l'angiogenèse tumorale** et de **potentialiser certaines chimiothérapies**, en limitant leur toxicité (10,174). Des essais cliniques se sont d'abord intéressés à l'administration de vitamine C per-os mais celles-ci ont échoué pour montrer un bénéfice de hautes doses de vitamine C chez les patients atteints de cancer, cela étant dû aux limites de la voie orale pour augmenter les concentrations plasmatiques en AA (51,175,176). Néanmoins, il a été montré que la vitamine C par voie intraveineuse augmenterait la **production de peroxyde d'hydrogène** dans les fluides extracellulaires. Cette élévation semble être une des raisons de l'effet anticancéreux qu'aurait la vitamine C à haute dose. En plus de cet effet pro-oxydant, une autre piste a également été explorée. Du fait de l'implication de la vitamine C dans la régulation de **HIF-1 α** et de **facteurs épigénétiques**, on pourrait retrouver là d'autres perspectives pour de potentiels effets anticancéreux. Un nombre significatif d'essais cliniques a indiqué que la vitamine C administrée à haute dose par **voie intraveineuse** (jusqu'à 50-100 g deux ou trois fois par semaine) comme traitement pour des cancers variés tels que le **glioblastome**, le **cancer de l'ovaire**, de la **prostate**, du **poumon** et du **rectum** était mieux tolérée, avec un minimum de toxicité, améliorerait la qualité de vie des patients, aurait une action synergique lorsqu'elle était combinée avec la radiothérapie ou les chimiothérapies et diminuerait leurs effets secondaires. Il demeure cependant que ces essais n'étaient pas des essais à grande échelle, randomisés et que de fait le niveau de preuve était faible (1,177–180).

Pathologies neurodégénératives :

L'apport de vitamine C par l'alimentation aurait un rôle préventif sur le développement de pathologies neurodégénératives comme la **maladie d'Alzheimer** (181). Il a été montré que le taux de vitamine C dans l'organisme était plus élevé chez les patients indemnes de troubles cognitifs que chez ceux présentant des troubles cognitifs et que de fait la prévalence de

l'hypovitaminose C était supérieure dans une population avec troubles cognitifs (102,182). Par la même, on peut rajouter que la vitamine C est cent fois plus concentrée au niveau du système nerveux central (SNC), avec une concentration très importante en regard de l'**hippocampe** et du **cortex frontal**. Elle y exerce son rôle antioxydant et un rôle de **neuromodulation**, ce qui tendrait à prouver son action préventive dans le développement de maladies neurologiques associées à un déclin des fonctions cognitives ou le déclin cognitif lié à l'âge (183). On peut ainsi avancer qu'une alimentation riche en fruits et légumes visant à maintenir un taux plasmatique en vitamine C dans la norme protègerait contre la **dégénérescence neuronale** (106).

Algoneurodystrophie :

Une étude publiée dans le Lancet en 1999, en double insu contre placebo, a montré que la vitamine C, à la dose de 500 mg par jour pendant cinquante jours, réduit significativement la probabilité de développer une **algoneurodystrophie** chez les patients traités pour une fracture du poignet dans l'année suivante (184).

Douleur :

Hung et al. (185), dans une méta-analyse, ont montré que chez les patients qui recevaient en peropératoire de la vitamine C en intraveineux, on observait une **réduction de la douleur** et une **diminution de l'utilisation de la morphine**.

Mortalité :

La vitamine C en intraveineuse a montré, dans une étude randomisée vs placebo, une **diminution significative** à vingt-huit jours de la **mortalité toute cause** chez les patients présentant un **sepsis** ou une **détresse respiratoire aigüe (DRA)** (186).

Depuis plusieurs décennies, on prête **toutes sortes de propriétés thérapeutiques** à la vitamine C. Il en ressort que la **voie IV** présente une nette supériorité par rapport à la voie per os, sans qu'elle ne soit forcément la panacée, cela s'expliquant par le mécanisme saturable de

l'absorption de l'AA sous contrôle de SVCT1 au niveau des bordures en brosse du tractus intestinal et par l'accroissement de l'excrétion urinaire à mesure que la dose ingérée de vitamine C augmente pour maintenir l'homéostasie. De plus, pour certaines propriétés suscitées, elles n'ont pu être démontrées que dans des **études de petite taille** (exemple du cancer) voire **réfutées** (exemple du rhume banal où les croyances dans ses vertus sont encore légion). On retrouve aussi des applications thérapeutiques concrètes en pratique courante (exemple de **l'algoneurodystrophie post-chirurgicale**). Les champs d'application en thérapeutique de la vitamine C sont vastes et offrent bien des opportunités.

Vitamine C : molécule miracle ou placebo ? Il faut **nuancer**.

IV) Perspectives

A) Potentiels implications de la vitamine C dans les pathologies hépatiques

Plusieurs études se sont intéressées aux possibles vertus **préventives** ou **thérapeutiques** de la vitamine C dans le cadre des pathologies hépatiques. Les conclusions de ces études peuvent se montrer contradictoires.

1) Apports alimentaires et fibrose

À l'aune de la diététique, la stéatose hépatique non-alcoolique ou **Non Alcoholic Fatty Liver Disease** (NAFLD) et sa complication qu'est la **NASH** ont fait l'objet d'un certain nombre d'études sous le prisme de la vitamine C. Concernant la corrélation entre consommation de vitamine C et NAFLD ou NASH, les résultats sont **contradictaires**. Certaines allèguent qu'il existe une **corrélation négative** entre consommation de vitamine C et le risque de stéatose hépatique ou de stéato-hépatite, d'autres qu'ils n'existent **pas de différence significative** entre alimentation pauvre en vitamine C et stéatose hépatique.

Il a été montré dans une étude transversale, une **augmentation de l'incidence** de la NAFLD chez les **patients âgés** avec une diète pauvre en vitamine C (187). Musso et al. ont montré que les patients NASH consommaient moins de vitamine C que le groupe contrôle, avec une **nette prédominance masculine**. (188). Mêmes observations chez Han et al. qui retrouvent une **corrélation négative significative** entre absorption de vitamine C et risque de NAFLD

(OR : 4.23, p=0.014) ((189). Da Silva et al. et Mada et al. quant à eux n'ont **pas montré de différence significative** avec leurs groupes contrôles (190,191). Wei et al. sur une étude portant sur la consommation de vitamine C quotidienne chez 3471 sujets avec NAFLD ont constaté une association modérée chez des sujets masculins d'âge moyen et d'âge avancé, non dose dépendante, entre une consommation basse en vitamine C et la présence d'une stéatose hépatique (192). Une étude de cohorte israélienne portant sur 789 patients a retrouvé que la proportion de patients NAFLD ou NASH était plus faible chez ceux consommant davantage d'aliments riches en vitamine C (193).

2) Implications thérapeutiques

Il a été suggéré un **effet hépatoprotecteur** de la vitamine C. La potentielle action antioxydante et anti-inflammatoire de la vitamine C améliorerait les lésions hépatiques et pourrait prévenir la progression des maladies hépatiques liées à l'alcool vers la fibrose. L'AA diminuerait ainsi **le stress oxydatif et l'activation des cellules étoilées hépatiques** notamment en diminuant la translocation nucléaire de NF- κ B, modulerait **l'expression des gènes** liés au métabolisme du fer et ceux régulant la cytotoxicité et réduirait **le niveau d'endotoxines**, en atténuant la croissance des bactéries de l'intestin grêle, responsables de malabsorption, et l'endotoxémie (194–198).

Une étude chinoise réalisée en 2014 sur des souris avec lésions hépato-induites a mis en lumière un **potentiel rôle anti-hépatotoxique** de la vitamine C avec amélioration des fonctions hépatiques, augmentation de l'activité de la superoxyde dismutase et du glutathion peroxydase. Il a été spéculé par les auteurs des **propriétés thérapeutiques** de la vitamine C pour normaliser le métabolisme hépatique et décroître le stress inflammatoire au niveau du foie (199). Une autre étude menée sur des souris avec des apports induits et élevés en matière grasse a montré que des **doses prophylactiques** de 15 mg/kg/j et 30 mg/kg/j de vitamine C réduisaient le risque de développer une NASH en diminuant significativement le poids corporel, le tissu adipeux et la stéatose (200). En 1981, Majumdar et al., à partir de modèles animaux, ont postulé que la supplémentation en vitamine C pourrait avoir une action préventive sur l'hépatotoxicité induite par l'alcool en venant diminuer les effets toxiques de l'acétaldéhyde (produit de transformation de l'alcool au niveau du foie) (201).

Hernandez-Guerra et al. ont montré, dans une étude randomisée à double insu, que la supplémentation en vitamine C contre placebo réalisée sur des patients cirrhotiques avec hypertension portale, un **taux plus bas** de vitamine C dans la population de l'étude et une **amélioration de la dysfonction endothéliale intrahépatique** dans le groupe recevant de la vitamine C (202).

P. Prathibha et al. ont montré dans une étude avec huit groupes (groupe 1 : rats groupe contrôle, groupe 2 : alcool, groupe 3 : vitamine E, groupe 4 : alcool + vitamine E, groupe 5 : vitamine C, groupe 6 : alcool + vitamine C, groupe 7 : vitamine E + vitamine C, groupe 8 : alcool + vitamine E + vitamine C) s'intéressant à des patients présentant une fibrose hépatique induite par l'éthylisme, une **réduction de la fibrose** de 20% dans le groupe recevant l'alphatocopherol et de l'acide ascorbique (avec administration de vitamine E à 250 mg/kg/j et vitamine C à 200 mg/kg/j) (203).

Coehlo et al. ont observé une amélioration de la fibrose chez 72 patients NAFLD après supplémentation en vitamine C (204).

Harrison et al. dans une étude prospective randomisée en double aveugle vitamine E (1000 UI) et vitamine C (1000 mg) contre placebo, avec intervention sur le mode de vie (exercice physique, diète hypocalorique) réalisée sur des patients présentant une fibrose NASH ont montré une **amélioration modeste** mais significative de la fibrose dans le groupe recevant le traitement. Il n'y avait néanmoins **pas de différences significatives** entre les deux groupes sur **l'inflammation hépatique**, la **nécrose** et le **niveau des enzymes hépatiques** (205).

Kawanaka et al. ont réalisé une étude sur douze mois en regard de 23 patients NASH pour lesquels il a été administré **300 mg/j de vitamine C** et **300 mg/j de vitamine E**. Il n'a pas été observé de différence en regard de l'IMC mais une amélioration des ALAT et de la CRP. Dix de ces patients ont bénéficié d'une biopsie après traitement et il a été montré une **amélioration de la stéatose** chez six d'entre eux, de la **nécro-inflammation** chez huit d'entre eux et de la **fibrose** chez quatre d'entre eux. Toutefois cette étude n'avait pas de groupe contrôle avec placebo et il n'a pas été possible de déterminer séparément le potentiel effet des vitamines administrées (206).

Ersöz et al. dans une étude ouverte randomisée sur six mois ont comparé l'effet de **l'acide ursodésoxycholique** (AUDC) à la dose de 10mg/kg/j contre une **association vitamine C** (500 mg/j) et **vitamine E** (600 UI/j). Les deux groupes ont montré une diminution du niveau des enzymes hépatiques sans amélioration échographique. Le traitement vitaminique était **mieux supporté** que celui par AUDC avec l'absence d'effets secondaires recueillis (207).

Foster et al. se sont penchés sur **l'association atorvastatine** (20 mg par jour), **vitamine C** (1000 mg par jour) et **vitamine E** (1000 UI par jour) dans un essai clinique randomisé sur quatre ans contre placebo portant sur des patients NAFLD identifiés par scanner. Il divisait les participants en deux groupes de deux. Le premier groupe ne contenait que des patients avec stéatose hépatiques (80 patients), un sous-groupe recevait un placebo (36 patients), l'autre,

l'association étudiée (44 patients). Le second groupe n'était composé que de patients avec foie normal (275 patients) avec leurs sous-groupes qui recevaient les médications selon les mêmes modalités que ci-dessus (190 patients « placebo », 185 patients « association »). Les patients ont été réévalués à deux et quatre ans. Chez les patients sans pathologie hépatique, **il n'a pas été retrouvé d'effets préventifs** de l'intervention, chez les patients NAFLD, il a été objectivé une **diminution significative de la prévalence** et du **risque** de développer une NASH modérée ou sévère (OR :0.36, $p<0.017$). Par ailleurs, les auteurs ont retrouvé une diminution des LDL et du cholestérol sans changement sur les HDL et les triglycérides, ce qui pourrait être imputé à l'atorvastatine seule, connue pour améliorer à elle-seule la NAFLD à l'échographie et ne permet pas de conclure au **possible bénéfique** de la vitamine C (208).

Pour terminer, à la lecture des articles que nous venons de mentionner, il semble que la vitamine C soit **bien tolérée**. Pourtant la vitamine C seule est très peu étudiée quant à son action in vivo sur les paramètres de fibrose, ne permettant pas de conclure formellement à son action préventive ou thérapeutique. En outre, certaines de ces études n'ont pas montré d'amélioration sur la fibrose en elle-même mais sur d'autres paramètres des pathologies hépatiques (inflammation, niveau des enzymes hépatiques, stéatose...). On ne peut de plus que supposer un intérêt pronostique ou thérapeutique chez le patient cirrhotique en cas de supplémentation en acide ascorbique (avec ou sans autres vitamines) avec amélioration des paramètres de fibrose. Dans le cadre de la fibrose, on sait que celle-ci correspond à une **cicatrice de collagène** en lieu et place d'un tissu lésé (117). L'implication de la vitamine C dans la synthèse du collagène pourrait être un élément à considérer.

Dans l'optique de poursuivre les recherches déjà menées, bien que cela dépasse clairement les objectifs de notre étude, il conviendrait de réaliser de nouveaux essais thérapeutiques avec forte inclusion de patients cirrhotiques, toute cause, administration de vitamine C seule contre placebo et réévaluation de la fibrose par **méthode non-invasive** (Fibroscan ®) ou **ponction biopsie hépatique**.

3) Au regard de la clinique

Certains signes cliniques au cours de la cirrhose peuvent orienter sur l'existence d'une **carence** en oligoéléments dont les mécanismes sont **multifactoriels** (anorexie, malabsorption, cholestase, fibrose diminuant la capacité de stockage, iatrogénie...). Pour ce qui est de la vitamine C, on pourra suspecter un déficit devant une **anémie**, une **leucopénie**, des **hématomes**, un **purpura**, des **lésions cutanées**, un **retard de cicatrisation** ou des **troubles**

neurologiques... (148). Les symptômes et les complications de la pathologie hépatique pourraient être **aggravés** par une carence non traitée tout comme les signes du scorbut peuvent être **masqués** par la maladie cirrhotique (43,47).

Ceci dit ces symptômes ne sont **pas spécifiques** et peuvent être imputables à d'autres carences ou à la cirrhose elle-même. Pour exemple, il est difficile de dire si une ecchymose est due à une hypovitaminose C, une hypovitaminose K ou à la cirrhose (98).

Plusieurs **case reports** dans la littérature ont fait état de patients cirrhotiques, avec **diète déséquilibrée** et **absence de consommation** en fruits et légumes frais dans l'alimentation, présentant des tableaux cliniques assimilables à des hémorragies digestives d'hypertension portale associés à des symptômes de type scorbutique (asthénie, parodontite, hypertrophie ou hémorragie gingivale, pétéchies, ecchymoses, OMI, polyarthralgie...). Les prélèvements biologiques retrouvaient des **taux d'AA effondrés**, des **hémorragies sous-muqueuses** à l'examen endoscopique et des **infiltrations bénignes de cellules inflammatoires** à l'histologie ne correspondant pas à des éléments d'HTP. La symptomatologie était résolutive après supplémentation (209–212).

Une équipe brésilienne a publié le cas d'un patient cachectique de 38 ans, cirrhose OH non sevrée Child B, admis pour une **péritonite bactérienne spontanée**. Après prise en charge optimale, un scorbut est diagnostiqué sur éléments **clinico-biologiques** et sur **biopsie cutanée**. Très altéré, et malgré une cure intraveineuse (1.5 grammes de vitamine C par jour), le patient finira par **décéder** d'un choc septique, compliqué d'un **syndrome de renutrition inapproprié**, surlignant toute l'importance d'un **dépistage précoce** de l'hypovitaminose C, particulièrement chez le patient cirrhotique en état de malnutrition (213).

B) Attentes et limites de notre étude

Notre étude a retrouvé une **prévalence élevée d'hypovitaminose C** (87.2%) chez les patients cirrhotiques quels que soient le **stade** ou la **cause**, prévalence qui était bien supérieure à celle retrouvée en population générale. Cela est un argument **valable** pour **justifier d'un dépistage**, plus particulièrement chez l'omnipraticien de ville. En regard de la littérature, bien que les résultats ne soient pas tous concordants, il est suggéré que l'hypovitaminose C pourrait induire une **augmentation des risques d'IDM**, de **sepsis** et de **cancer** notamment, ce qui en fait un élément pronostique. De plus, non traitée et ignorée, l'hypovitaminose C peut évoluer vers le **scorbut** conduisant au **décès** en l'absence de supplémentation. Cette maladie

n'appartient pas aux vieux livres d'histoires et il est impératif que les médecins généralistes y soient **sensibilisés**. La supplémentation en vitamine C doit être **aisée** et la **prévention** de l'hypovitaminose C et du scorbut doit être **primordiale** en passant par des **règles hygiéno-diététiques simples** incluant la consommation de fruits et légumes frais (AJR, ANES). Pour certains facteurs de risque déjà identifiés pour l'hypovitaminose C comme le diabète ou le tabac, les besoins journaliers sont **augmentés** par rapport à la population générale, quand est-il pour la cirrhose ?

Notre étude a permis d'identifier **douze patients** en situation de dénutrition dans notre bras cirrhotique. La **malnutrition** est un **facteur pronostique important** dans la cirrhose, souvent sous-diagnostiquée, et il a été vu dans la littérature qu'une prise en charge précoce améliorerait le **pronostic** et la **morbi-mortalité**. Une **consultation diététique** une fois par an est recommandée (148) et le médecin généraliste aura un rôle capital à jouer pour s'en assurer.

Du fait de la **grande labilité** de la vitamine C, on peut se questionner sur la **fiabilité** du dosage et sur l'**exactitude** des valeurs rendues. Dans notre étude, nos patients présentaient des **comorbidités** et de **potentielles affections aiguës**, toutes n'ayant pas été clairement identifiées, pouvant **interférer** dans le rendu de l'ascorbémie. L'AA plasmatique ne reflète pas le **pool** de vitamine C et idéalement il aurait fallu mesurer l'**AA leucocytaire** mais celui-ci est peu réalisé en routine. Les signes cliniques de **pathologie scorbutique** n'ont pas été recherchés de manière systématique, ce qui n'a pas permis de les corrélérer au taux d'AA mesuré. Il aurait également été intéressant de **doser de nouveau** la vitamine C après un mois de traitement. On peut de plus se questionner si celui-ci a été poursuivi jusqu'à son terme.

Il n'a pas été mis en évidence de **différences de prévalences** selon les modalités étudiées dans notre étude, ni de **corrélations** entre l'ascorbémie et le score de Child-Pugh ou l'état nutritionnel. Les ratios de prévalence étaient globalement **non significatifs**. Devant l'absence de **facteur associés identifiés**, ce travail laisse penser que la cirrhose pourrait être une **cause indépendante d'hypovitaminose C**. Cependant, il existait plusieurs biais comme l'**âge**, le **profil des patients**, la **forte précarité** du bassin de population dont était issu les participants. Cette étude restait de **petite taille, transversale**, chez des **patients hospitalisés**, et manquait de **puissance statistique**. Il conviendrait de réaliser une étude de **plus grande envergure** afin d'approfondir nos résultats et de dégager d'éventuels **facteurs associés** à l'hypovitaminose C chez les patients cirrhotiques. Une **enquête de cohorte prospective** serait idéale mais difficilement réalisable ; une **étude cas-témoins** paraîtrait adaptée et permettrait de mesurer la **force d'association** qu'il pourrait exister entre nos différentes modalités et l'hypovitaminose C. Une **étude en ville** serait aussi nécessaire pour se dégager du biais lié à l'hospitalisation (98).

Le **principal frein** à une étude d'ampleur suffisante en population générale reste le **coût** du dosage et son **non-remboursement**. Une observation en hôpital de jour serait tout aussi pertinente.

Cette étude a trouvé des résultats intéressants concernant la **cirrhose NASH**, puisque celle-ci présentait une **différence significative** en termes de **prévalence** au **taux scorbutique** et **d'ascorbémie moyenne** en regard de la cause alcoolique. Bien que cette population ne comportait que trois patients, cela nous ouvre des **perspectives** de recherche quant à une analyse comparative entre la cirrhose NASH et la NAFLD, en lien avec les données de la littérature déjà existantes.

Au niveau des **perspectives thérapeutiques**, certains articles retrouvés dans la littérature laissent entendre que la vitamine C serait **hépatoprotectrice**, protégerait de la fibrose et pourrait **améliorer** la cirrhose. Cela pourrait être remis au goût du jour par des **essais cliniques** en centre expert avec mesure de la fibrose par Fibroscan® ou PBH...

Comment organiser un **dépistage** de l'hypovitaminose C chez les patients cirrhotiques suivis en médecine de ville ?

Un repérage des **habitudes alimentaires** reste pertinent bien que l'élaboration d'un **questionnaire alimentaire** exhaustif paraisse difficile (47). Le nôtre n'a pas mis en évidence de corrélation significative avec **l'ascorbémie**. Nous pouvons l'expliquer sur plusieurs points. Celui-ci restait déclaratif, sans s'assurer de l'exactitude des propos. En outre, les patients pouvaient surestimer leur **consommation en fruits et légumes frais** ou, dans le cas contraire, ignorer la présence de vitamine C dans les **compléments alimentaires**. D'autre part, la taille de notre échantillon ne permettait pas **d'extrapoler** ce questionnaire à la population générale mais il avait l'originalité d'établir un **score** avec cut-off et de faire une première approche sur les ingestas. Enfin, il est probable que l'origine de l'hypovitaminose C dans la cirrhose n'est pas uniquement due à l'alimentation. Un travail portant sur la réalisation d'un questionnaire alimentaire **homologué** et **d'usage facile**, pas uniquement pour la cirrhose par ailleurs, serait une idée intéressante à développer afin de faciliter le **dépistage** en médecine de ville.

On peut imaginer un diagnostic d'hypovitaminose C chez les sujets à risque basé sur un faisceau **d'arguments clinico-biologiques** sans nécessité de **dosage de l'ascorbémie** dont l'obtention du résultat prend plusieurs jours. Ce diagnostic serait ensuite corrélé à la mise en

place d'une **supplémentation** en vitamine C à visée **thérapeutique** et **confirmation diagnostique**.

Il y a tout intérêt d'une **supplémentation** chez des patients à risque comme c'est le cas pour les **malades cirrhotiques** connus **dénutris** ou devant des **situations** ou des **signes** évocateurs. Bien que ne présentant que peu de contre-indications ou d'effets secondaires, la **tolérance** du traitement en cas de cirrhose reste à définir.

Quels sont les éléments de **plaidoyer** pour le **dépistage** de l'**hypovitaminose C** chez les patients **cirrhotiques** suivis en médecine générale ?

La vitamine C a un rôle de **premier ordre** dans l'organisme. Sa carence est **préjudiciable** à la santé globale et exposerait à l'**augmentation du risque** d'apparition de pathologies chroniques (cancer) ou d'événements aigus graves (sepsis, IDM...). L'hypovitaminose C peut être une **comorbidité surajoutée** avec un impact potentiel sur la maladie. Comme nous l'avons vu dans la littérature, le scorbut peut avoir des **conséquences cliniques** sur la cirrhose avec notamment une majoration du risque **hémorragique** ou d'**altération de l'état général**.

Ce dépistage est **pertinent**, pouvant influencer les **décisions thérapeutiques** et l'**approche nutritionnelle** chez les patients cirrhotiques. Dans une situation clinique fréquente en médecine générale, on peut imaginer le cas par exemple d'une anémie réfractaire après élimination des étiologies habituelles. Pour finir, d'un point de vue **économique**, l'hypovitaminose C latente va venir engendrer des **coûts supplémentaires** en plus de ceux dus aux complications de la cirrhose.

Par-delà les contours fixés par notre étude, il nous est apparu judicieux de faire une revue, certes non-exhaustive, de la littérature que ce soit sur **la vitamine C**, **la cirrhose** ou les implications **préventives**, **thérapeutiques** ou **pronostiques** de la vitamine C en **pathologie générale** ou dans le cadre plus strict de **la pathologie hépatique** afin de fournir une documentation riche à quiconque souhaiterait approfondir ses connaissances sur ces sujets.

CONCLUSION

Le suivi de la **cirrhose** peut être fait en premier recours par le **médecin généraliste** (prévoir échodoppler et AFP tous les six mois, instaurer les règles hygiéno-diététiques, reconduire le traitement, vaccinations...) en contact étroit avec **l'hépatologue**. Il pourra être également amené à la dépister chez des patients présentant des facteurs de risque.

Le patient cirrhotique est un **patient dénutri** ou à **risque de dénutrition** et il est important d'instaurer chez lui, le plus tôt possible, un **suivi diététique**. Le mécanisme causal de l'hypovitaminose C dans la cirrhose est probablement **plurifactoriel**.

À la lumière de notre étude, il nous apparaît fondamental d'une part d'avoir en tête la possibilité d'une **hypovitaminose C chez le cirrhotique**, quand on connaît ses potentiels répercussions (pathologies cardiovasculaires, cancer, sepsis), et d'autre part, d'être attentif pour le médecin généraliste, ainsi que pour tout médecin, aux **symptômes du scorbut** et de savoir en évoquer le **diagnostic**.

Cependant, au travers de divers travaux et thèses, il a été montré une **méconnaissance** du scorbut par les médecins généralistes. Il s'agit d'un point qu'il s'agira d'optimiser dans les années à venir que ce soit dans le **cursus universitaire** ou la **formation médicale continue**.

Le dépistage du scorbut est **difficile** (coût, labilité du prélèvement, variation du dosage, symptomatologie non spécifique...) mais sa supplémentation est aisée et sa prévention encore plus.

Nos résultats témoignent d'une **forte prévalence de l'hypovitaminose C** chez les patients cirrhotiques et suggère que la cirrhose en serait un **facteur de risque indépendant**. Cette étude a ses limites. Afin d'approfondir nos observations, il conviendrait de réaliser une étude auprès de patients de ville pour obtenir un échantillon en population générale mais aussi d'augmenter le nombre de patients inclus en hospitalisation. Il conviendrait de même de s'intéresser à des patients issus d'autres bassins de population pour accroître la représentativité des résultats. Cela pourrait donner naissance à de **nouvelles études** que ce soit en **médecine générale** ou en **hépatogastroentérologie**.

Concernant les perspectives thérapeutiques de la vitamine C dans la cirrhose, des études en **milieu spécialisé** pourraient être entreprises afin **d'évaluer l'évolution de la fibrose**, après administration de vitamine C, par méthode non-invasive ou ponction biopsie hépatique.

Pour conclure, le scorbut est une maladie qui est **toujours d'actualité** et dont le **pronostic** en l'absence de supplémentation est **désastreux**. Le médecin généraliste doit y être sensibilisé. Notre étude a montré une forte prévalence du déficit en vitamine C chez les patients cirrhotiques dans une population qui reste **hospitalière** et de **petite taille**. Il paraît nécessaire de réaliser une étude en médecine de ville afin d'extrapoler nos résultats préliminaires à une pratique courante.

ANNEXES

Annexe 1 : Teneur en vitamine C de différents aliments pour 100 g d'aliment comestible (2,73) :

Teneur en vitamine C (mg/100 g)	Céréales	Produits carnés	Fruits, légumes et autres végétaux
2850			Cerise acérola, pulpe, crue, prélevée à la Martinique
500-600			Pomme cajou, pulpe, crue, prélevée à la Martinique
400-500			Goyave, pulpe, purée, prélevée à la Martinique
300-400			Guacamole, préemballé
200-300			Goyave, pulpe, crue
160-200			Cassis cru Persil frais Thym frais Poivron rouge cru
100-150			Piment cru Raifort cru Chou frisé cru Poivron vert cru Poivron rouge cuit Radis noir cru
70-100			Kiwi Poivron vert cuit
60-70			Fraise Litchi Cresson Ciboulette fraîche
50-60	Céréales enrichies (petit-déjeuner)	Ris de veau cuit	Orange Citron Jus d'orange frais Chou-fleur cru Chou rouge cru Chou de Bruxelles cuit Brocoli cuit
40-50			Oseille crue Mangue Groseille Citron vert Clémentine Mandarine Épinard cru Groseilles à maquereau
35-40			Pomelo Jus de citron frais

			Mâche Laitue Cerfeuil frais Chou-fleur cuit Chou de Bruxelles Soupe aux légumes Jus de pamplemousse frais
30-35			Chou rouge cuit à l'eau Ail frais Mûre noire
25-30		Foie de veau cuit	Jus d'orange à base de concentré Jus de pamplemousse à base de concentré Melon Framboise Ratatouille niçoise Fruit de la passion Oseille cuite à l'eau
20-25		Foie de génisse cuit	Myrtille Radis Mûre Chou vert cuit Nectarine Jus de citron pasteurisé Courgette crue
15-20	Muesli croustillant aux fruits ou fruits secs, enrichi en vitamines et minéraux Boisson infantile céréales lactées pour le petit déjeuner dès 8/9 mois	Cervelas Jambon cuit, supérieur Jambon de poulet ou Blanc de poulet en tranche Foie, agneau, cuit Cervelle, agneau, cru Escargot, cru	Pomme de terre Rutabaga, cuit Haricot beurre, cru Navet, pelé, cru Poireau, cru Salade ou chicorée frisée, crue Asperge, appertisée, égouttée Banane plantain, crue Fève à écosser, fraîche Ananas Victoria ou ananas Queen Victoria, pulpe crue, prélevé à La Réunion Petit pot fruit avec banane pour bébé Tomate grappe, crue Artichaut, fond, appertisé, égoutté Asperge, blanche ou violette, pelée, crue Jus multifruit, à base de concentré Courgette, pulpe et peau, crue Choucroute, sans garniture, égouttée, cuite Purée de fruits, tout type de fruits, type « compote » sans sucres ajoutés Lentille, germée Patate douce, cuite Asperge, bouillie/cuite à l'eau Farine de châtaigne Haricot beurre, surgelé, cru

Annexe 2 : Médicaments pour lesquels il faut envisager une diminution de la dose totale journalière ou un suivi régulier particulier dans le cadre de la cirrhose (214).

- Antidiabétiques oraux (**cirrhose décompensée**).
- Anti-inflammatoires non-stéroïdiens.
- Antidépresseurs tricycliques.
- Antivitamine K.
- Anti(rétro)viraux VIH, VHB, VHC.
- Barbituriques.
- Benzodiazépines.
- Clindamycine.
- Dérivés opiacés et morphine.
- Flécaïnide.
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion.
- Isoniazide.
- Métronidazole.
- Paracétamol (**max 2g/jour**).
- Pyrazinamide.
- Rifampicine.
- Sulfamides.
- Théophylline.
- Certains produits de la phytothérapie.

Score de MELD

- Mayo End stage Liver Disease (MELD)
- Score d'évaluation du degré d'insuffisance hépatocellulaire
- Relation entre le score de MELD et la mortalité à trois mois
- Détermine les patients prioritaires sur liste de transplantation

$$\text{MELD} = 3.78 \times (\text{Ln bilirubine mg/dL}) + 11.2 \times (\text{Ln INR}) + 9.57 \times (\text{Ln creat plasmatique mg/dL}) + 6.43$$

- Score Max = 40 (le plus grave)
- Si valeur < 1 (ex Bilirubine 0,8) alors attribuer une valeur de 1

Annexe 4 : Evaluation de l'addiction par le DSM-5 (217).

1. Le produit est souvent pris en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu
 2. Il existe un désir persistant ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation du produit
 3. Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir le produit, utiliser le produit ou récupérer de leurs effets
 4. Craving ou une envie intense de consommer le produit
 5. Utilisation répétée du produit conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison
 6. Utilisation du produit malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets du produit
 7. Des activités sociales, occupationnelles ou récréatives importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation du produit
 8. Utilisation répétée du produit dans des situations où cela peut être physiquement dangereux
 9. L'utilisation du produit est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par cette substance
 10. Tolérance, définie par l'un des symptômes suivants :
 - a. besoin de quantités notablement plus fortes du produit pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré
 - b. effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité du produit
 11. Sevrage, caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
 - a. syndrome de sevrage du produit caractérisé (cf diagnostic du syndrome de sevrage du produit)
 - b. le produit (ou une substance proche) sont pris pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.
- Présence de 2 à 3 critères : ADDICTION LÉGÈRE
 - Présence de 4 à 5 critères : ADDICTION MODÉRÉE
 - Présence de 6 critères ou plus : ADDICTION SÉVÈRE

Annexe 5 : Evaluation de la dépendance à l'alcool par le questionnaire AUDIT (217).

	0	1	2	3	4	Score de la ligne
1.	À quelle fréquence vous arrive-t-il de consommer des boissons contenant de l'alcool ?	jamais	1 fois par mois ou moins	2 à 4 fois par semaine	2 à 3 fois par semaine	4 fois ou plus par semaine
2.	Combien de verres standards buvez-vous au cours d'une journée ordinaire où vous buvez de l'alcool ?	1 ou 2	3 ou 4	5 ou 6	7 à 9	10 ou plus
3.	Au cours d'une même occasion, à quelle fréquence vous arrive-t-il de boire 6 verres standard ou plus ?	jamais	moins d'une fois par mois	une fois par mois	une fois par semaine	chaque jour ou presque
4.	Dans les 12 derniers mois, à quelle fréquence avez-vous observé que vous n'étiez plus capable de vous arrêter de boire après avoir bu ?	jamais	moins d'une fois par mois	une fois par mois	une fois par semaine	chaque jour ou presque
5.	Dans les 12 derniers mois, à quelle fréquence le fait d'avoir bu de l'alcool vous a-t-il empêché de faire ce qu'on attendait de vous ?	jamais	moins d'une fois par mois	une fois par mois	une fois par semaine	chaque jour ou presque
6.	Dans les 12 derniers mois, à quelle fréquence, après une période de forte consommation, avez-vous dû boire de l'alcool dès le matin pour vous sentir en forme ?	jamais	moins d'une fois par mois	une fois par mois	une fois par semaine	chaque jour ou presque
7.	Dans les 12 derniers mois, à quelle fréquence avez-vous eu un sentiment de culpabilité ou de regret après avoir bu ?	jamais	moins d'une fois par mois	une fois par mois	une fois par semaine	chaque jour ou presque
8.	Dans les 12 derniers mois, à quelle fréquence avez-vous été incapable de vous souvenir de ce qui s'était passé la nuit précédente parce que vous aviez bu ?		moins d'une fois par mois	une fois par mois	une fois par semaine	chaque jour ou presque
9.	Vous êtes-vous blessé(e) ou avez-vous blessé quelqu'un parce que vous aviez bu ?	non		oui mais pas dans les 12 derniers mois		oui, au cours des 12 derniers mois
10.	Est-ce qu'un ami ou un médecin ou un autre professionnel de santé s'est déjà préoccupé de votre consommation d'alcool et vous a conseillé de la diminuer ?	non		oui mais pas dans les 12 derniers mois		oui, au cours des 12 derniers mois
Total						

Un total supérieur à 9 évoque une consommation nocive d'alcool.

Un total supérieur à 13 évoque une dépendance à l'alcool.

Annexe 6 : Questionnaire alimentaire vitamine C.

ENQUÊTE ALIMENTAIRE VITAMINE C

Date :

Nom : **Prénom** : **né(e) le** :

Force de préhension (entourer le score à garder) :
1^{ère} prise : / 2^{ème} prise : / 3^{ème} prise :

<u>A quelle fréquence consommez-vous des fruits frais ?</u> <input type="checkbox"/> Rarement <input type="checkbox"/> Une à 4 fois par semaine <input type="checkbox"/> Une fois par jour <input type="checkbox"/> Plusieurs fois par jour. Combien ?	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 (si agrumes) <input type="checkbox"/> 1,75 (si fruits rouges ou kiwi) <input type="checkbox"/> 0 (si autre fruit) <input type="checkbox"/> 2 (si agrumes) <input type="checkbox"/> 3,5 (si fruits rouges ou kiwi) <input type="checkbox"/> 0 (si autre fruit) <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> plus (si agrumes) <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> plus (si fruits rouges ou kiwi) <input type="checkbox"/> 1 (si 2 autres fruits) <input type="checkbox"/> plus
<u>A quelle fréquence consommez-vous des compotes ?</u> <input type="checkbox"/> Rarement <input type="checkbox"/> une à 4 fois par semaine <input type="checkbox"/> Une fois par jour <input type="checkbox"/> Plusieurs fois par jour. Combien ?	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0.5 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> plus
<u>A quelle fréquence consommez-vous des jus de fruits ?</u> <input type="checkbox"/> Rarement <input type="checkbox"/> une à 4 fois par semaine <input type="checkbox"/> Une fois par jour <input type="checkbox"/> Plusieurs fois par jour. Combien ?	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0.75 <input type="checkbox"/> 1.5 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4.5 <input type="checkbox"/> plus
<u>A quelle fréquence consommez-vous des légumes crus (salades, crudités...) ?</u> <input type="checkbox"/> Rarement <input type="checkbox"/> une à 4 fois par semaine <input type="checkbox"/> Une fois par jour <input type="checkbox"/> Plusieurs fois par jour. Combien ?	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0,25 <input type="checkbox"/> 0.5 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1.5 <input type="checkbox"/> plus
<u>Sur les 30 derniers jours, avez-vous pris des compléments alimentaires contenant de la vitamine C ?</u> <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Si oui, lesquels ? A quelle fréquence ?.....	<input type="checkbox"/> 5
<u>Sur les 30 derniers jours, avez-vous pris des compléments nutritionnels oraux ?</u> <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Si oui, lesquels ? A quelle fréquence ?.....	<input type="checkbox"/> à définir selon le(s) CNO

SCORE :

Information aux patients

Feuille d'information aux patients concernant l'étude : Recherche d'un déficit en vitamine C chez les patients ayant une maladie chronique du foie

Madame, Monsieur,

La pathologie que vous présentez au niveau du foie est susceptible d'entraîner des déficits en vitamine C qui peuvent se traduire par des prises de sang anormales.

Le déficit peut être détecté par une simple prise de sang et pourrait faire l'objet d'une correction en cas de déficit marqué.

Nous vous proposons donc de réaliser une prise de sang de la vitamine C dont vous aurez évidemment les résultats. Nous vous indiquerons alors si vous devez modifier votre alimentation avec plus de fruits et légumes notamment ou si une supplémentation orale par vitamine C est nécessaire.

De plus, notre équipe de diététiciens a élaboré un questionnaire alimentaire qui vous sera soumis avec une mesure de votre force de préhension.

Philippe PULWERMACHER

Professeur J.F. CADRANEL
Professeur CMHP
Chef du Service Hépatogastroentérologie et de Nutrition

Signature pour accord du patient :

Information aux patients

Feuille d'information aux patients concernant l'étude : Recherche d'un déficit en vitamine C chez les patients ayant une consommation d'alcool chronique

Madame, Monsieur,

Votre consommation d'alcool actuelle est susceptible d'entraîner des déficits en vitamine C qui peuvent se traduire par des prises de sang anormales.

Le déficit peut être détecté par une simple prise de sang et pourrait faire l'objet d'une correction en cas de déficit marqué.

Nous vous proposons donc de réaliser une prise de sang de la vitamine C dont vous aurez évidemment les résultats. Nous vous indiquerons alors si vous devez modifier votre alimentation avec plus de fruits et légumes notamment ou si une supplémentation orale par vitamine C est nécessaire.

De plus, notre équipe de diététiciens a élaboré un questionnaire alimentaire qui vous sera soumis avec une mesure de votre force de préhension.

Philippe PULWERMACHER

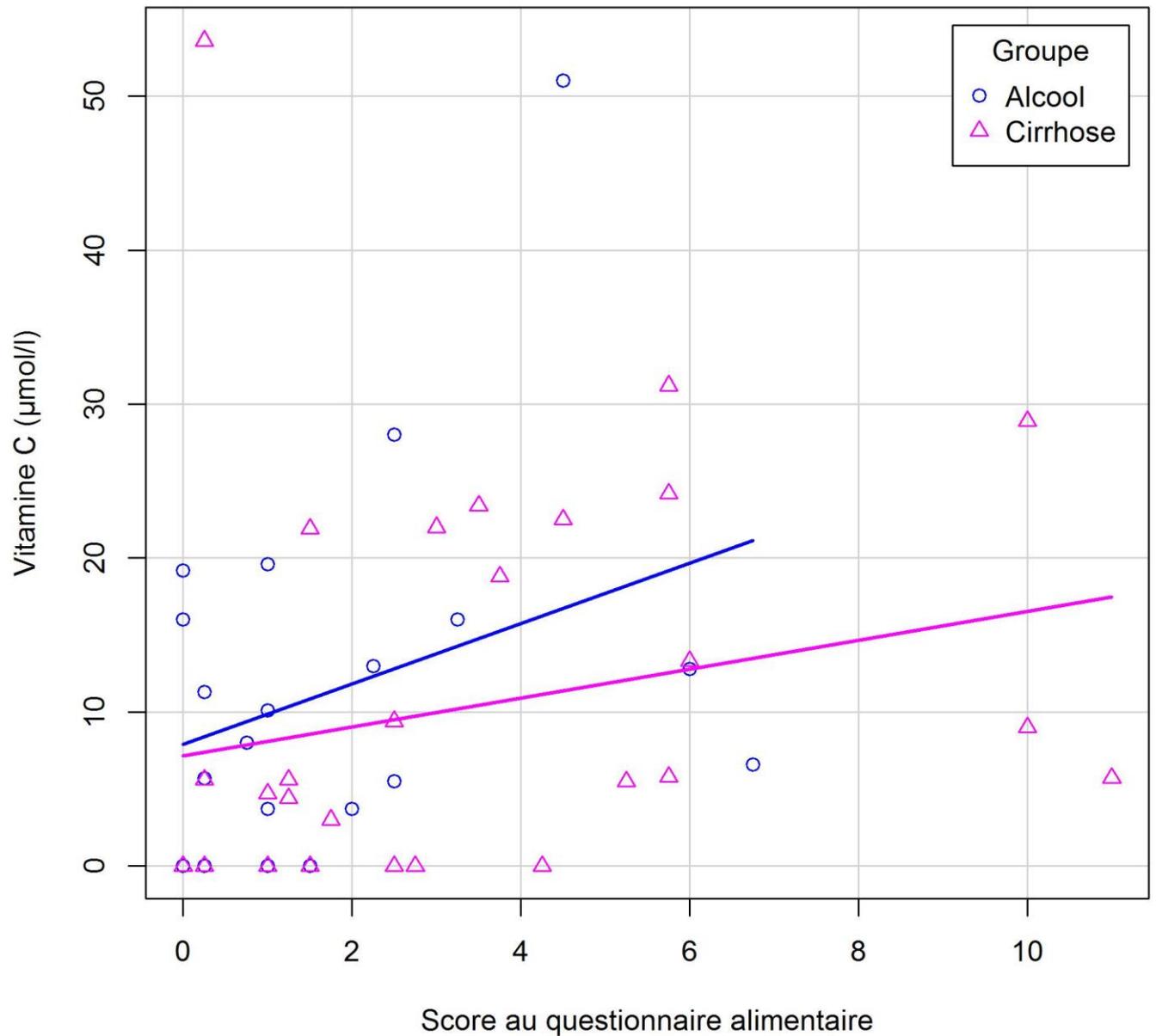
Professeur J.F. CADRANEL
Professeur CMHP

Chef du Service Hépatogastroentérologie et de Nutrition

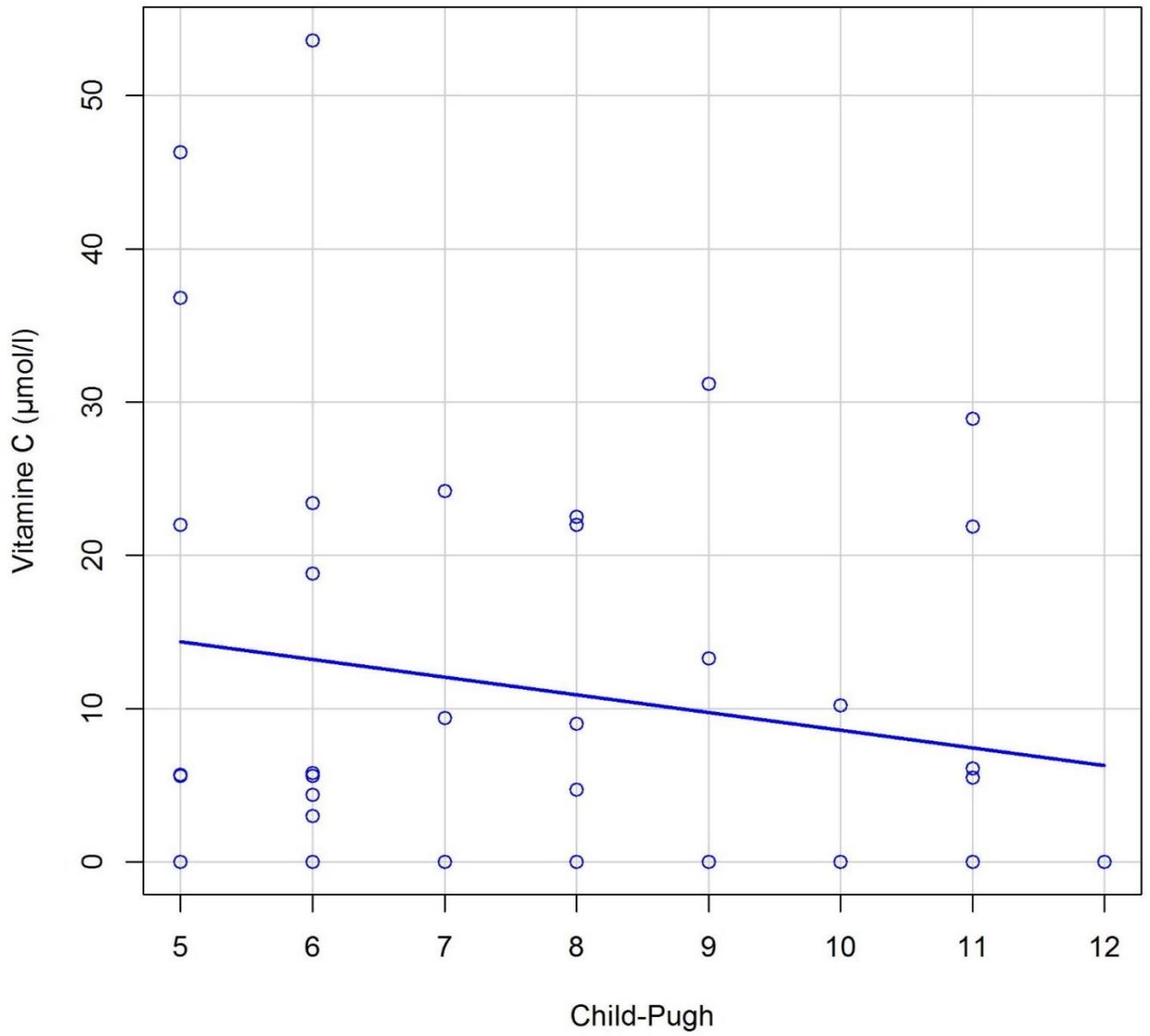
Signature pour accord du patient :

Annexe 8 : Corrélations entre l'ascorbémie et l'état nutritionnel, le score de Child-Pugh et les réponses au questionnaire alimentaire.

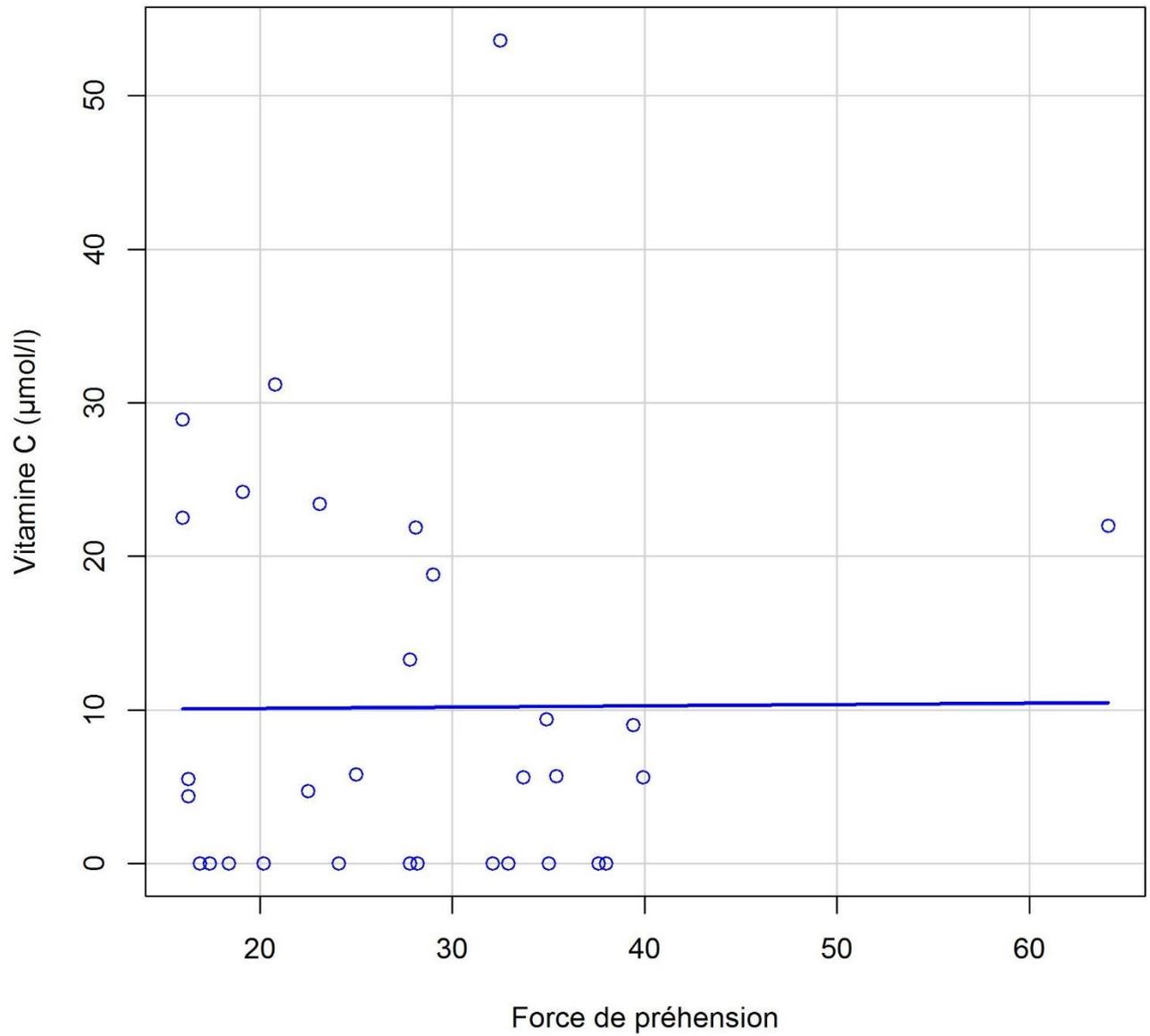
Vitamine C en fonction du score au questionnaire alimentaire



Vitamine C en fonction du score de Child-Pugh



Vitamine C en fonction de la force de préhension (Cirrhose)



BIBLIOGRAPHIE

1. Doseděl M, Jirkovský E, Macáková K, Krčmová LK, Javorská L, Pourová J, Mercolini L, Remião F, Nováková L, Mladěnka P, On Behalf Of The Oeonom. Vitamin C-Sources, Physiological Role, Kinetics, Deficiency, Use, Toxicity, and Determination. *Nutrients*. 2021 Feb 13;13(2):615. doi: 10.3390/nu13020615. PMID: 33668681; PMCID: PMC7918462.
2. Olivier Fain, Carences en vitamine C, *La Revue de Médecine Interne*, Volume 25, Issue 12, 2004, Pages 872-880.
3. P. Berche. L'histoire du scorbut. *Revue de Biologie Médicale/N° 347 - MARS 2019*. p 49-59.
4. O. Nouel. Surveillance la cirrhose non compliquée. 2008. Disponible sur <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2008-paris/surveillance-de-la-cirrhose-non-compliquee/>. [Consulté le 3 juillet 2023].
5. Médecine Pharaonique [Internet] : <https://www.medarus.org/Medecins/MedecinsTextes/medphar.html>. [consulté le 3 juin 2023].
6. Magiorkinis E, Beloukas A, Damiantis A. Scurvy : Past, present and future. *Eur J Intern Med*. 2011; 22 (2) : 147.
7. G. Tzivani - Evaluation des pratiques et des connaissances des médecins généralistes picards du scorbut. Thèse d'exercice soutenue publiquement le 29 septembre 2022.
8. Florian Godard - Evaluation des cas de déficit en Vitamine C et de scorbut dans des services de médecine de l'est de La Réunion. Thèse d'exercice ; 2014.
9. Joinville J de (1224-1317). Mémoires de Jean, sire de Joinville, ou Histoire et chronique du très-chrétien roi saint Louis publiées par M. Francisque Michel. 1858.
10. Marwan Ezzabdi, Marion Gauffeny. Vitamine C et scorbut en médecine générale : à propos d'une série de cas en population vendéenne. Thèse d'exercice; 2022.
11. V. Tiesler, A. Coppa, P. Zabala, A. Cucina. Scurvy-related Morbidity and Death among Christopher Columbus' Crew at La Isabela, the First European Town in the New World (1494–1498): An Assessment of the Skeletal and Historical Information.
12. Aubry P. Le scorbut, une maladie des marins du XVe au XVIIIe siècle toujours d'actualité [Scurvy, an illness of mariners from the 15th to 18th century , always present]. *Med Trop (Mars)*. 2001;61(6):478-80. French. PMID: 11980395.
13. Jacques Cartier. Bref récit et succincte narration de la navigation faite en MDXXXV et MDXXXVI aux îles de Canada, Hochelage, Saguenay et autres.

14. Rousseau, J. 1954. L'Annedla et l'arbre de vie. Extrait de la Revue d'Histoire de l'Amérique française, 8 (2): 171-212. Mémoires du Jardin Botanique de Montréal, n^a 31.
15. James Lind. Traité du scorbut. 1754.
16. JC Chenu. Rapport au conseil de santé des armées sur les résultats du service médico-chirurgical aux ambulances de Crimée et aux hôpitaux militaires français en Turquie pendant la campagne d'Orient en 1854-1855-1856.
17. Funk K, The etiology of the deficiency diseases, Beri-beri, polyneuritis in birds, epidemic dropsy, scurvy, experimental scurvy in animals, infantile scurvy, ship beri-beri, pellagra. J State Med 1912 ; 20 (6) : 341-68.
18. Hopkins FG. Feeding experiments illustrating the importance of accessory factors in normal dietaries. J Physiol. 1912 Jul 15; 44(5-6): 425-460.
19. Svirbely J, Szent-Györgyi A. Hexuronic acid as the antiscorbutic factor. Nature 1932 ; 129 (3259) : 576.
20. Desenclos, J. C., Berry, A. M., Padt, R., Farah, B., Segala, C. et al. (1989). Epidemiological patterns of scurvy among Ethiopian refugees.. Bulletin of the World Health Organization, 67 (3), 309 - 316. World Health Organization.
21. Assefa F, Jabarkhil MZ, Salama P, Spiegel P. Malnutrition and mortality in Kohistan District, Afghanistan, April 2001. JAMA. 2001 Dec 5;286(21):2723-8. doi: 10.1001/jama.286.21.2723. PMID: 11730450.
22. Blanche Misset. Evaluation du statut en vitamine C de patients vus en consultation à l'Unité Transversale de Nutrition du CHU de Limoges et recherche de facteurs associés entre le statut nutritionnel et la carence en vitamine C. Thèse d'exercice ; 2019.
23. Cueto GR, Allekotte R, Kravetz FO. Scurvy in capybaras bred in captivity in Argentina. J Wildl Dis. 2000;36:97-101.
24. Chatterjee IB. Evolution and the biosynthesis of ascorbic acid. Science. 1973;182:1271-2.
25. Chaudhuri CR, Chatterjee IB. L-ascorbic acid synthesis in birds: phylogenetic trend. Science. 1969;164:435-6.
26. Smirnoff N, Conklin PL, Loewus FA. Biosynthesis of Ascorbic Acid in Plants: A Renaissance. Annu Rev Plant Physiol Plant Mol Biol. 2001;52:437-467.
27. Padayatty SJ, Levine M. Vitamin C: the known and the unknown and Goldilocks. Oral Dis. 2016 Sep;22(6):463-93. doi: 10.1111/odi.12446. Epub 2016 Apr 14. PMID: 26808119; PMCID: PMC4959991.
28. Nishikimi M, Fukuyama R, Minoshima S, Shimizu N, Yagi K. Cloning and chromosomal mapping of the human nonfunctional gene for L-gulonogamma-lactone oxidase, the enzyme for L-ascorbic acid biosynthesis missing in man. J Biol Chem. 1994 May 6;269(18):13685-8. PMID: 8175804.
29. Linster CL, Van Schaftingen E. Vitamin C. Biosynthesis, recycling and degradation in mammals. FEBS J. 2007;274:1-22.

30. Karlsen A, Blomhoff R, Gundersen TE. High-throughput analysis of vitamin C in human plasma with the use of HPLC with monolithic column and UV-detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2005 Sep 25;824(1-2):132-8. doi: 10.1016/j.jchromb.2005.07.008. PMID: 16046288.
31. Levine M, Conry-Cantilena C, Wang Y, Welch RW, Washko PW, Dhariwal KR, Park JB, Lazarev A, Graumlich JF, King J, Cantilena LR. Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: evidence for a recommended dietary allowance. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996 Apr 16;93(8):3704-9. doi: 10.1073/pnas.93.8.3704. PMID: 8623000; PMCID: PMC39676.
32. Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. The Pharmacokinetics of Vitamin C. *Nutrients.* 2019 Oct 9;11(10):2412. doi: 10.3390/nu11102412. PMID: 31601028; PMCID: PMC6835439.
33. KR Dhariwal, WO Hartzell, M Levine, Ascorbic acid and dehydroascorbic acid measurements in human plasma and serum, *The American Journal of Clinical Nutrition*, Volume 54, Issue 4, 1991, Pages 712-716,.
34. Schleicher RL, Carroll MD, Ford ES, Lacher DA. Serum vitamin C and the prevalence of vitamin C deficiency in the United States: 2003-2004 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Am J Clin Nutr.* 2009 Nov;90(5):1252-63. doi: 10.3945/ajcn.2008.27016. Epub 2009 Aug 12. PMID: 19675106.
35. Liang WJ, Johnson D, Jarvis SM. Vitamin C transport systems of mammalian cells. *Mol Membr Biol.* 2001 Jan-Mar;18(1):87-95. doi: 10.1080/09687680110033774. PMID: 11396616.
36. HELLMAN L, BURNS JJ. Metabolism of L-ascorbic acid-1-C14 in man. *J Biol Chem.* 1958 Feb;230(2):923-30. PMID: 13525409.
37. Carr AC, Frei B. Toward a new recommended dietary allowance for vitamin C based on antioxidant and health effects in humans. *Am J Clin Nutr.* 1999 Jun;69(6):1086-107. doi: 10.1093/ajcn/69.6.1086. PMID: 10357726.
38. Vasta JD, Raines RT. Human Collagen Prolyl 4-Hydroxylase Is Activated by Ligands for Its Iron Center. *Biochemistry.* 2016 Jun 14;55(23):3224-33. doi: 10.1021/acs.biochem.6b00251. Epub 2016 May 31. PMID: 27183028; PMCID: PMC5141248.
39. Moores J. Vitamin C: a wound healing perspective. *Br J Community Nurs.* 2013 Dec;Suppl:S6, S8-11. doi: 10.12968/bjcn.2013.18.sup12.s6. PMID: 24796079.
40. Anderson B (2005) Nutrition and wound healing: the necessity of assessment. *Br J Nurs* 14(19) (Supp): S32.
41. Dosage de la vitamine C dans le sang. Rapport HAS mai 2018.
42. Burri BJ, Jacob RA. Human metabolism and the requirement for vitamin C. In: Packer L, Fuchs J, eds. *Vitamin C in health and disease.* New York: Marcel Dekker Inc, 1997:341-66.
43. Ong J, Randhawa R. Scurvy in an alcoholic patient treated with intravenous vitamins. *BMJ Case Rep.* 2014 Apr 11;2014:bcr2013009479. doi: 10.1136/bcr-2013-009479. PMID: 24728889; PMCID: PMC3987238.

44. Eisenhofer G, Kopin IJ, Goldstein DS. Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine. *Pharmacol Rev.* 2004 Sep;56(3):331-49. doi: 10.1124/pr.56.3.1. PMID: 15317907.
45. Lamouroux A, Vigny A, Faucon Biguet N, Darmon MC, Franck R, Henry JP, Mallet J. The primary structure of human dopamine-beta-hydroxylase: insights into the relationship between the soluble and the membrane-bound forms of the enzyme. *EMBO J.* 1987 Dec 20;6(13):3931-7. doi: 10.1002/j.1460-2075.1987.tb02734.x. PMID: 3443096; PMCID: PMC553871.
46. Englard S, Seifter S. The biochemical functions of ascorbic acid. *Annu Rev Nutr.* 1986;6:365-406. doi: 10.1146/annurev.nu.06.070186.002053. PMID: 3015170.
47. Clergue-Duval V, Azuar J, Fonsart J, Delage C, Rollet D, Amami J, Frapsauce A, Gautron MA, Hispard E, Bellivier F, Bloch V, Laplanche JL, Questel F, Vorspan F. Ascorbic Acid Deficiency Prevalence and Associated Cognitive Impairment in Alcohol Detoxification Inpatients: A Pilot Study. *Antioxidants (Basel).* 2021 Nov 26;10(12):1892. doi: 10.3390/antiox10121892. PMID: 34942994; PMCID: PMC8750659.
48. Le scorbut au XXIème siècle, une nouvelle maladie? Guillaume Sentenac. Thèse d'exercice.
49. Henning SM, Zhang JZ, McKee RW, Swendseid ME, Jacob RA. Glutathione blood levels and other oxidant defense indices in men fed diets low in vitamin C. *J Nutr* 1991;121:1969-75.
50. Kontoghiorghes, G.J.; Kolnagou, A.; Kontoghiorghes, C.N.; Mourouzidis, L.; Timoshnikov, V.A.; Polyakov, N.E. Trying to Solve the Puzzle of the Interaction of Ascorbic Acid and Iron: Redox, Chelation and Therapeutic Implications. *Medicines* 2020, 7, 45. <https://doi.org/10.3390/medicines7080045>.
51. Padayatty, S.J.; Katz, A.; Wang, Y.; Eck, P.; Kwon, O.; Lee, J.H.; Chen, S.; Corpe, C.; Dutta, A.; Dutta, S.K.; et al. Vitamin C as an antioxidant: Evaluation of its role in disease prevention. *J. Am. Coll. Nutr.* 2003, 22, 18-35.
52. Levine, M.; Rumsey, S.; Daruwala, R.; Park, J.; Wang, Y. Criteria and recommendations for vitamin C intake. *JAMA* 1999, 281, 1415-1423.
53. Uchio R, Hirose Y, Murosaki S, Yamamoto Y, Ishigami A. High dietary intake of vitamin C suppresses age-related thymic atrophy and contributes to the maintenance of immune cells in vitamin C-deficient senescence marker protein-30 knockout mice. *Br J Nutr.* 2015 Feb 28;113(4):603-9. doi: 10.1017/S0007114514003857. Epub 2015 Jan 22. PMID: 25608928.
54. Carr, A.C.; Maggini, S. Vitamin C and immune function. *Nutrients* 2017, 9, 1211.
55. Bhaskaram P. Micronutrient malnutrition, infection, and immunity: an overview. *Nutr Rev.* mai 2002;60(5 Pt 2):S40-5.
56. Shaik-Dasthagirisahab YB, Varvara G, Murmura G, Saggini A, Caraffa A, Antinolfi P, et al. Role of vitamins D, E and C in immunity and inflammation. *J Biol Regul Homeost Agents.* juin 2013;27(2):291-5.

57. Li Y, Schellhorn HE. New developments and novel therapeutic perspectives for vitamin C. *J Nutr.* 2007 Oct;137(10):2171-84. doi: 10.1093/jn/137.10.2171. PMID: 17884994.
58. Ballaz S, Morales I, Rodríguez M, Obeso JA. Ascorbate prevents cell death from prolonged exposure to glutamate in an in vitro model of human dopaminergic neurons. *J Neurosci Res.* 2013 Dec;91(12):1609-17. doi: 10.1002/jnr.23276. Epub 2013 Aug 30. PMID: 23996657.
59. Guo YE, Suo N, Cui X, Yuan Q, Xie X. Vitamin C promotes oligodendrocytes generation and remyelination. *Glia.* 2018 Jul;66(7):1302-1316. doi: 10.1002/glia.23306. Epub 2018 Feb 9. PMID: 29423921; PMCID: PMC6001564.
60. Smythies JR. The role of ascorbate in brain: therapeutic implications. *J R Soc Med* 1996;89:241.
61. Rebec GV. Ascorbate: an antioxidant neuroprotectant and extracellular neuromodulator. In: Connor JR, editor. *Metals and oxidative damage in neurological disorders.* New York: Plenum Press; 1997. p. 149–73.
62. Tsao CS. An overview of ascorbic acid chemistry and biochemistry. In: Packer L, Fuchs J, eds. *Vitamin C in health and disease.* New York: Marcel Dekker Inc, 1997:25–58.
63. Apports recommandés en vitamine C. ANSES.
64. National institutes of Health, Office of Dietary Supplements. Vitamin C. (Mise à jour du 18/09/2018).
65. Centers for Disease Control and Prevention. Second National Report on Biochemical Indicators of Diet and Nutrition in the U.S. Population. Atlanta: CDC; 2012. https://www.cdc.gov/nutritionreport/pdf/nutrition_book_complete508_final.pdf [consulté le 17 juin 2023].
66. Dietitians of Canada. Food Sources of Vitamine C, october 2016. Disponible sur <https://www.unlockfood.ca/en/Articles/Vitamins-and-Minerals/What-you-need-to-know-about-vitamin-C.aspx>. [consulté le 17 juin 2023].
67. Conseil supérieur de la Santé. Recommandations nutritionnels pour la Belgique. 2009. p. 86-87.
68. A. Bechthold; Department of Science German Nutrition Society, New Reference Values for Vitamin C Intake. *Annals of nutrition and metabolism*, august 2015, volume 67, p. 13-20.
69. European Food Safety Authority. Scientific opinion on dietary reference values for vitamin C. *EFSA Journal* 2013;11(11):3418.
70. Organisation Mondiale de la Santé - Evaluation de l'importance de la malnutrition par carence en micronutriments sur le plan de la santé publique. 2017.
71. Levine M. New concepts in the biology and biochemistry of ascorbic acid. *N Engl J Med* 1986;314:892–902.

72. Levavasseur M, Becquart C, Pape E, Pigeyre M, Rousseaux J, Staumont-Sallé D, Delaporte E. Severe scurvy: an underestimated disease. *Eur J Clin Nutr.* 2015 Sep;69(9):1076-7. doi: 10.1038/ejcn.2015.99. Epub 2015 Jun 17. PMID: 26081492.
73. Teneur en vitamine C de différents aliments (en mg/100g) <https://ciqual.anses.fr/>.
74. Sonia Renvoise - Prescription de la vitamine C en médecine générale dans la région PACA - Thèse d'exercice.
75. Le référentiel des actes innovants hors nomenclature de biologie et d'anatomopathologie (RIHN). Disponible sur :<https://sante.gouv.fr/systeme-de-sante/innovation-et-recherche/rihn>. [Consulté le 29 août 2023].
76. Birlouez-Aragon I, Fieux B, Potier de Courcy G, Hercberg S. Que nous enseigne le modèle de la vitamine C ? Texte d'un exposé du 28 janvier 2000 à la 40e Journée Annuelle de Nutrition et de Diététique. *Cah Nutr Diététique.* 2000;35(4):247.
77. S. Parreau, S. Palat, A. Cypierre, K.H. Ly, F.X. Lapébie, G. Gondran, E. Liozon, H. Bezanahary, S. Nadalon, A. Fauchais, Scorbut, la maladie des corsaires toujours d'actualité, *La Revue de Médecine Interne*, Volume 36, Supplement 2, 2015, Page A211,.
78. Evans-Olders R, Eintracht S, Hoffer L. Metabolic origin of hypovitaminosis C in acutely hospitalized patients. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* 1 déc 2009;26:1070-4.
79. Robert A. Jacob, Assessment of Human Vitamin C Status, *The Journal of Nutrition*, Volume 120, Supplement 11, 1990, Pages 1480-1485,.
80. Fain O, Pariés J, Jacquart B, Le Moël G, Kettaneh A, Stirnemann J, Héron C, Sitbon M, Taleb C, Letellier E, Bétari B, Gattegno L, Thomas M. Hypovitaminosis C in hospitalized patients. *Eur J Intern Med.* 2003 Nov;14(7):419-425. doi: 10.1016/j.ejim.2003.08.006. PMID: 14614974.
81. Hodges RE, Hood J, Can Ham JE, Sauderlich HE, Baker EM. Clinical manifestations of ascorbic acid deficiency in man. *Am J Clin Nutr* 1971;24:432-44.
82. Food Standards Agency (FSA) (2003) Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals: Expert Group on Vitamins and Minerals. <http://tinyurl.com/qc7xth9> (accessed 25 October 2013).
83. Lindblad M, Tveden-Nyborg P, Lykkesfeldt J. Regulation of vitamin C homeostasis during deficiency. *Nutrients* 2013;5(8):2860-79.
84. DHSS. Nutrition and health in old age. 1979 Report on Health and Social Subjects no 16 HMSO, London.
85. Ruston D, Hoare J, Henderson L, Gregory J. *The National Diet & Nutrition Survey : adults aged 19 to 64 Years, Vol. 4 [en ligne]*. Office for National Statistics; 2004.
86. Mosdøl A, Erens B, Brunner E.— Estimated prevalence and predictors of vitamin C deficiency within UK's low-income population. *J Public Health*, 2008, 30, 456-460.
87. Le cas clinique du mois. Scorbut, maladie historique ? Schweich M, De Voeght A, Sacré F, Bernard V, Michels V.

88. Hampl JS, Taylor CA, Johnston CS. Vitamin C deficiency and depletion in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 to 1994. *Am J Public Health*. 2004 May;94(5):870-5. doi: 10.2105/ajph.94.5.870. PMID: 15117714; PMCID: PMC1448351.
89. Johnston CS, Thompson LL. Vitamin C status of an outpatient population. *J Am Coll Nutr* 1998;17:366–70.
90. Cahill L, Corey P, El-Sohehy A.— Vitamin C Deficiency in a Population of Young Canadian Adults. *Am J Epidemiol*, 2009, 170, 464-471.
91. Bachelot-Narquin R, Institut national de prévention et d'éducation pour la santé. Baromètre santé nutrition 2008.
92. Perrin-Escalon H, Bossard C, Beck F, éditeurs. Saint-Denis, France : Edition Inpes ; 2009. 419 p.
93. Hercberg et al. Vitamin status of a healthy French population : dietary intakes and biochemical markers. *Int J Vitam Nutr Res Int Z Für Vitam-Ernährungsforschung J Int Vitaminol Nutr*. 1994.
94. Malmauret L, Leblanc J, Cuvelier I, Verger P. Dietary intakes and vitamin status of a sample of homeless people in Paris. *Eur J Clin Nutr*. avr 2002;56(4):313-20.
95. Épidémiologie du scorbut dans une population précaire. M. Oguike, P. Frances, A. Konaté, G. Chanques, S. Jaber, B. Guillot.
96. Duron-Bourzeix L. Le déficit en vitamine C des sujets âgés en institution : signes et facteurs de risque : étude en Unité de Soins Longue Durée (USLD) Bordeaux: Université de Bordeaux ; 2014.
97. Jacob RA, Otradovec CL, Russel RM, Munro HN, Hartz SC, Mc Gandy RB, et al. Vitamin C status and nutrient interactions in a healthy elderly population. *Am J Clin Nutr* 1988;48:1436–42.
98. Lim DJ, Sharma Y, Thompson CH. Vitamin C and alcohol: a call to action. *BMJ Nutr Prev Health*. 2018 Dec 5;1(1):17-22. doi: 10.1136/bmjnph-2018-000010. PMID: 33235950; PMCID: PMC7678474.
99. Faizallah R, Morris AI, Krasner N, Walker RJ. Alcohol enhances vitamin C excretion in the urine. *Alcohol Alcohol*. 1986;21(1):81-4. PMID: 3954834.
100. Baines M. Detection and incidence of B and C vitamin deficiency in alcohol-related illness. *Ann Clin Biochem* 1978;15:307–12.
101. Marik PE, Liggett A. Adding an orange to the banana bag: vitamin C deficiency is common in alcohol use disorders. *Crit Care*. 2019 May 10;23(1):165. doi: 10.1186/s13054-019-2435-4. PMID: 31077227; PMCID: PMC6511125.
102. Pearson JF, Pullar JM, Wilson R, Spittlehouse JK, Vissers MCM, Skidmore PML, Willis J, Cameron VA, Carr AC. Vitamin C Status Correlates with Markers of Metabolic and Cognitive Health in 50-Year-Olds: Findings of the CHALICE Cohort Study. *Nutrients*. 2017 Aug 3;9(8):831. doi: 10.3390/nu9080831. PMID: 28771190; PMCID: PMC5579624.

103. Kallner AB, Hartmann D, Hornig DH. On the requirements of ascorbic acid in man: steady- state turnover and body pool in smokers. *Am J Clin Nutr.* 1 juill 1981;34(7):1347-55.
104. Schectman G. Estimating ascorbic acid requirements for cigarette smokers. *Ann NY Acad Sci* 1993;686:335– 45.
105. Cunningham JJ, Ellis SL, Mc Veigh KL, Levine RE, Calles-Escandon J. Reduced mononuclear leukocyte ascorbic acid content in adults with insulin-dependant diabetes mellitus consuming adequate dietary vitamin C. *Metabolism* 1991;40:146–9.
106. Statut vitaminique C chez des sujets hospitalisés dans un service de médecine interne: analyse de fréquence, facteurs de risque et corrélation clinico-biologique. Sandra de Matos - Thèse d'exercice.
107. Prinzo ZW. World Health Organization: signs and symptoms; classic scurvy. In *Scurvy and its prevention and control in major emergencies*, vol. 4. Geneva: World Health Organization; 1999.
108. Takeshima M, Echizenya M, Inomata Y, et al. Scurvy in an alcoholdependent patient with a severely unbalanced diet. *Psychiatry Clin Neurosci* 2014;68:242–3.
109. Young, J.I.; Zuchner, S.; Wang, G. Regulation of the epigenome by vitamin C. *Annu. Rev. Nutr.* 2015, 35, 545–564.
110. Iwamoto, N.; Kawaguchi, T.; Horikawa, K.; Nagakura, S.; Hidaka, M.; Kagimoto, T.; Takatsuki, K.; Nakakuma, H. Haemolysis induced by ascorbic acid in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Lancet* 1994, 343, 357.
111. Taylor, E.N.; Stampfer, M.J.; Curhan, G.C. Dietary factors and the risk of incident kidney stones in men: New insights after 14 years of follow-up. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004, 15, 3225–3232.
112. Guittard F. Carence en vitamine C, un diagnostic toujours d'actualité en médecine générale ? : enquête téléphonique auprès de 88 généralistes du Puy de Dôme [Thèse d'exercice]. [France] : Université de Clermont-Ferrand ; 2011.
113. Rappel scorbut par Geoffrey Tzivanis. 2022. Disponible sur <https://scorbut.e-monsite.com/>. [Consulté le 3 juillet 2023].
114. JP Benhamou et S. Erlinger – Maladies du foie et des voies biliaires ; 5ème édition. 2008.
115. Cyril Calas, Marie-Astrid Piquet, Isabelle Ollivier- La revue du Praticien (13 novembre 2020).
116. S. Paternostre, Jean-Cyr Yombi, Peter Stärkel - Prise en charge de la cirrhose en médecine générale. Louvain Med 2019.
117. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet.* 2008 Mar 8;371(9615):838-51. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60383-9. PMID: 18328931; PMCID: PMC2271178.
118. Sharma B, John S. Hepatic Cirrhosis. 2022 Oct 31. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 29494026.

119. Prévention primaire de la rupture de varices œsogastriques – Prophylaxie primaire des hémorragies digestives chez le malade cirrhotique. *FMC Gastro*.
120. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine - version 2023. In.
121. Casafont Morencos F, de las Heras Castaño G, Martín Ramos L, López Arias MJ, Ledesma F, Pons Romero F. Small bowel bacterial overgrowth in patients with alcoholic cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 1996 Mar;41(3):552-6. doi: 10.1007/BF02282340. PMID: 8617135.
122. Lata J. Hepatorenal syndrome. *World J Gastroenterol*. 2012 Sep 28;18(36):4978-84. doi: 10.3748/wjg.v18.i36.4978. PMID: 23049205; PMCID: PMC3460323.
123. Le syndrome hépatorénal. Richard Moreau.
124. Ito K, Mitchell DG, Hann HW, Kim Y, Fujita T, Okazaki H, Honjo K, Matsunaga N. Viral-induced cirrhosis: grading of severity using MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 1999 Sep;173(3):591-6. doi: 10.2214/ajr.173.3.10470885. PMID: 10470885.
125. Bonkovsky HL, Rubin RB, Cable EE, Davidoff A, Rijcken TH, Stark DD. Hepatic iron concentration: noninvasive estimation by means of MR imaging techniques. *Radiology*. 1999 Jul;212(1):227-34. doi: 10.1148/radiology.212.1.r99j135227. PMID: 10405746.
126. Qayyum A, Goh JS, Kakar S, Yeh BM, Merriman RB, Coakley FV. Accuracy of liver fat quantification at MR imaging: comparison of out-of-phase gradient-echo and fat-saturated fast spin-echo techniques--initial experience. *Radiology*. 2005 Nov;237(2):507-11. doi: 10.1148/radiol.2372040539. PMID: 16244259.
127. Haute Autorité de Santé. Critères diagnostiques et bilan initial de la cirrhose non compliquée (Actualisation de décembre 2008). Disponible sur https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/fs_cirrhose_web.pdf. [Consulté le 3 juillet 2023].
128. Isabelle Ollivier-Hourmand. Consensus en hypertension portale : Baveno VII. Disponible sur <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2023/consensus-en-hypertension-portale-baveno-vii/>. [Consulté le 10 juillet 2023].
129. HAS. Diagnostic de la dénutrition chez l'enfant et l'adulte. Disponible sur https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/reco368_fiche_outil_denuitrition_pa_cd_20211110_v1.pdf. [Consulté le 10 juillet 2023].
130. Traub J, Reiss L, Aliwa B, Stadlbauer V. Malnutrition in Patients with Liver Cirrhosis. *Nutrients*. 2021 Feb 7;13(2):540. doi: 10.3390/nu13020540. PMID: 33562292; PMCID: PMC7915767.
131. Huisman EJ, Trip EJ, Siersema PD, van Hoek B, van Erpecum KJ. Protein energy malnutrition predicts complications in liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011 Nov;23(11):982-9. doi: 10.1097/MEG.0b013e32834aa4bb. PMID: 21971339.
132. Atiemo, K, Skaro, A, Maddur, H, Zhao, L, Montag, S, VanWagner, L, Goel, S, Kho, A, Ho, B, Kang, R, Holl, JL, Abecassis, MM, Levitsky, J, Ladner, DP. Mortality Risk Factors Among Patients With Cirrhosis and a Low Model for End-Stage Liver Disease Sodium Score (≤ 15): An Analysis of Liver Transplant Allocation Policy Using Aggregated Electronic Health Record Data. *Am J Transplant* 2017; 17: 2410– 2419.

133. Ruiz-Margain, A.; Macias-Rodriguez, R.U.; Ampuero, J.; Cubero, F.J.; Chi-Cervera, L.; Rios-Torres, S.L.; Duarte-Rojo, A.; EspinosaCuevas, A.; Romero-Gomez, M.; Torre, A. Low phase angle is associated with the development of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *World J. Gastroenterol.* 2016, 22, 10064–10070.
134. Lindqvist, C.; Majeed, A.; Wahlin, S. Body composition assessed by dual-energy X-ray absorptiometry predicts early infectious complications after liver transplantation. *J. Hum. Nutr. Diet* 2017, 30, 284–291.
135. JP Benhamou, S Erlinger. *Maladies du foie et des voies biliaires*. 5ème édition. Chapitre cirrhose. Tableau 16-II p 85. 2008. In.
136. Garcia-Tsao, G. The Child–Turcotte Classification: From Gestalt to Sophisticated Statistics and Back. *Dig Dis Sci* 61, 3102–3104 (2016). <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4319-7>.
137. Iwasa, M.; Iwata, K.; Hara, N.; Hattori, A.; Ishidome, M.; Sekoguchi-Fujikawa, N.; Mifuji-Moroka, R.; Sugimoto, R.; Fujita, N.; Kobayashi, Y.; et al. Nutrition therapy using a multidisciplinary team improves survival rates in patients with liver cirrhosis. *Nutrition* 2013, 29, 1418–1421.
138. Fialla, A.D.; Israelsen, M.; Hamberg, O.; Krag, A.; Glud, L.L. Nutritional therapy in cirrhosis or alcoholic hepatitis: A systematic review and meta-analysis. *Liver Int.* 2015, 35, 2072–2078.
139. Areekul, S.; Panatampon, P.; Doungbarn, J. Vitamin B12 and vitamin B12 binding proteins in liver diseases. *Southeast. Asian J. Trop. Med. Public Health* 1977, 8, 322–328.
140. Ockenga, J.; Bischoff, S.C.; Tillmann, H.L.; Rifai, K.; Widjaja, A.; Boker, K.H.; Manns, M.P.; Brabant, G. Elevated bound leptin correlates with energy expenditure in cirrhotics. *Gastroenterology* 2000, 119, 1656–1662.
141. Richardson, R.A.; Davidson, H.I.; Hinds, A.; Cowan, S.; Rae, P.; Garden, O.J. Influence of the metabolic sequelae of liver cirrhosis on nutritional intake. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999, 69, 331–337.
142. European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease*. *J. Hepatol.* 2019, 70, 172–193.
143. Bjelakovic, G.; Glud, L.L.; Nikolova, D.; Bjelakovic, M.; Nagorni, A.; Glud, C. Meta-analysis: Antioxidant supplements for liver diseases—The Cochrane Hepato-Biliary Group. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010, 32, 356–367.
144. Yang, F.; Ren, H.; Gao, Y.; Zhu, Y.; Huang, W. The value of severe vitamin D deficiency in predicting the mortality risk of patients with liver cirrhosis: A meta-analysis. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2019, 43, 722–729.
145. Catalogue des examens CERBA. Vitamine C. Disponible sur <https://www.lab-cerba.com/files/live/sites/Cerba/files/documents/FR/0527F.pdf> [Consulté le 18 juillet 2023].
146. Observatoire des Inégalités, Insee (2019). Seuil de pauvreté de 60% du niveau de vie médian (1.128 euros par mois pour une personne seule). Villes de plus de 20.000 habitants.

147. Beattie AD, Sherlock S. Ascorbic acid deficiency in liver disease. *Gut*. 1976 Aug;17(8):571-5. doi: 10.1136/gut.17.8.571. PMID: 976794; PMCID: PMC1411328. In.
148. Marie-Astrid Piquet - Dénutrition et carence chez le patient cirrhotique. 2020. Disponible sur <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2020-paris/denuitrition-et-carences-du-patient-cirrhotique/> [Consulté le 26 juillet 2023].
149. Gaut, J.P.; Belaaouaj, A.; Byun, J.; Roberts, L.J., 2nd.; Maeda, N.; Frei, B.; Heinecke, J.W. Vitamin C fails to protect amino acids and lipids from oxidation during acute inflammation. *Free Radic. Biol. Med.* 2006, 40, 1494–1501.
150. Hemila, H. Vitamin C and infections. *Nutrients* 2017, 9, 339.
151. Hemila, H.; Chalker, E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013.
152. Padhani, Z.A.; Moazzam, Z.; Ashraf, A.; Bilal, H.; Salam, R.A.; Das, J.K.; Bhutta, Z.A. Vitamin C supplementation for prevention and treatment of pneumonia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020, 4.
153. Buzina-Suboticanec K, Buzina R, Stavljenic A, et al. Ageing, nutritional status and immune response. *Int J Vitam Nutr Res* 1998;68: 133 – 41.
154. Johnston CS, Solomon RE, Corte C. Vitamin C status of a campus population: college students get a C minus. *J Am Coll Health* 1998;46(20):9 – 13.
155. Riemersma RA, Wood DA, Macintyre CC, Elton RA, Gey KF, Olivier MF. Anti-oxidants and pro-oxidants in coronary heart disease. *Lancet* 1991;337:667.
156. Khaw KT, Bingham S, Welch A, Luben R, Wareham N, Oakes S, Day N. Relation between plasma ascorbic acid and mortality in men and women in EPIC-Norfolk prospective study: a prospective population study. *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Lancet.* 2001 Mar 3;357(9257):657-63. doi: 10.1016/s0140-6736(00)04128-3. PMID: 11247548.
157. Lykkesfeldt J, Poulsen HE. Is vitamin C supplementation beneficial? Lessons learned from randomised controlled trials. *Br J Nutr.* 2010 May;103(9):1251-9. doi: 10.1017/S0007114509993229. Epub 2009 Dec 15. PMID: 20003627.
158. Hemila, H. Vitamin C in clinical therapeutics. *Clin. Ther.* 2017, 39, 2110–2112.
159. Shi, R.; Li, Z.H.; Chen, D.; Wu, Q.C.; Zhou, X.L.; Tie, H.T. Sole and combined vitamin C supplementation can prevent postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin. Cardiol.* 2018, 41, 871–878.
160. Hemila, H.; Suonsyrjä, T. Vitamin C for preventing atrial fibrillation in high risk patients: A systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2017, 17, 49.
161. Putzu, A.; Daems, A.M.; Lopez-Delgado, J.C.; Giordano, V.F.; Landoni, G. The Effect of vitamin C on clinical outcome in critically ill patients: A systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit. Care Med.* 2019, 47, 774–783.

162. Wu, F.; Tyml, K.; Wilson, J.X. Ascorbate inhibits iNOS expression in endotoxin- and IFN gamma-stimulated rat skeletal muscle endothelial cells. *FEBS Lett.* 2002, 520, 122–126.
163. Moser, M.A.; Chun, O.K. Vitamin C and Heart Health: A review based on findings from epidemiologic studies. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17.
164. Ashor, A.W.; Brown, R.; Keenan, P.D.; Willis, N.D.; Siervo, M.; Mathers, J.C. Limited evidence for a beneficial effect of vitamin C supplementation on biomarkers of cardiovascular diseases: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Nutr. Res.* 2019, 61, 1–12.
165. Jens Lykkesfeldt and others, Vitamin C, *Advances in Nutrition*, Volume 5, Issue 1, January 2014, Pages 16–18.
166. Ulker E, Parker WH, Raj A, Qu ZC, May JM. Ascorbic acid prevents VEGF-induced increases in endothelial barrier permeability. *Mol Cell Biochem.* 2016 Jan;412(1-2):73-9. doi: 10.1007/s11010-015-2609-6. Epub 2015 Nov 20. PMID: 26590088; PMCID: PMC4718828.
167. Barba I, Garcia-Ramirez M, Hernandez C, Alonso MA, Masmiquel L, Garcia-Dorado D, Simo R. Metabolic fingerprints of proliferative diabetic retinopathy: an 1H-NMR-based metabonomic approach using vitreous humor. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010; 51:4416–4421.
168. Block G. Vitamin C status and cancer. Epidemiologic evidence of reduced risk. *Ann N Y Acad Sci.* 1992 Sep 30;669:280-90; discussion 290-2. doi: 10.1111/j.1749-6632.1992.tb17107.x. PMID: 1444033.
169. Hercberg S, Galan P, Preziosi P, Bertrais S, Mennen L, Malvy D, et al. The SU.VI.MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch Intern Med.* 2004;164(21):2335-42.
170. Boffetta P, Couto E, Wichmann J, Ferrari P, Trichopoulos D, Bueno-de-Mesquita HB, et al. Fruit and Vegetable Intake and Overall Cancer Risk in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(8):529-37.
171. Gaziano JM, Glynn RJ, Christen WG, Kurth T, Belanger C, MacFadyen J, et al. Vitamins E and C in Prevention of Prostate and Total Cancer in Men : The Physicians'HealthStudy II Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2009;301(1):52-62.
172. Lin J, Cook NR, Albert C, Zaharris E, Gaziano JM, Denburgh MV, et al. Vitamins C and E and Beta Carotene Supplementation and Cancer Risk: A Randomized Controlled Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(1):14-23.
173. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for vitamin C. *EFSA Journal.* 2013;11(11):3418, 68 pp.
174. Pawlowska E, Szczepanska J, Blasiak J. Pro- and Antioxidant Effects of Vitamin C in Cancer in correspondence to Its Dietary and Pharmacological Concentrations. *Oxid Med Cell Longev.* 2019 Dec 24;2019:7286737. doi: 10.1155/2019/7286737. PMID: 31934267; PMCID: PMC6942884.

175. Creagan, E.T.; Moertel, C.G.; O'Fallon, J.R.; Schutt, A.J.; O'Connell, M.J.; Rubin, J.; Frytak, S. Failure of high-dose vitamin C (ascorbic acid) therapy to benefit patients with advanced cancer. A controlled trial. *N. Engl. J. Med.* 1979, 301, 687–690.
176. Moertel, C.G.; Fleming, T.R.; Creagan, E.T.; Rubin, J.; O'Connell, M.J.; Ames, M.M. High-dose vitamin C versus placebo in the treatment of patients with advanced cancer who have had no prior chemotherapy. A randomized double-blind comparison. *N. Engl. J. Med.* 1985, 312, 137–141.
177. Ngo, B.; Van Riper, J.M.; Cantley, L.C.; Yun, J. Targeting cancer vulnerabilities with high-dose vitamin C. *Nat. Rev. Cancer* 2019, 19, 271–282.
178. Fritz, H.; Flower, G.; Weeks, L.; Cooley, K.; Callachan, M.; McGowan, J.; Skidmore, B.; Kirchner, L.; Seely, D. Intravenous vitamin C and cancer: A systematic review. *Integr. Cancer Ther.* 2014, 13, 280–300.
179. Nauman, G.; Gray, J.C.; Parkinson, R.; Levine, M.; Paller, C.J. Systematic review of intravenous ascorbate in cancer clinical trials. *Antioxidants* 2018, 7, 89.
180. Klimant, E.; Wright, H.; Rubin, D.; Seely, D.; Markman, M. Intravenous vitamin C in the supportive care of cancer patients: A review and rational approach. *Curr. Oncol.* 2018, 25, 139–148.
181. Li F-J, Shen L, Ji H-F. Dietary Intakes of Vitamin E, Vitamin C, and β -Carotene and Risk of Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis.* 2012;31(2):253-8.
182. Travica N, Ried K, Sali A, Scholey A, Hudson I, Pipingas A. Vitamin C Status and Cognitive Function: A Systematic Review. *Nutrients.* 2017 Aug 30;9(9):960. doi: 10.3390/nu9090960. PMID: 28867798; PMCID: PMC5622720.
183. Rice ME. Ascorbate regulation and its neuroprotective role in the brain. *Trends Neurosci.* 2000 May;23(5):209-16. doi: 10.1016/s0166-2236(99)01543-x. PMID: 10782126.
184. Zollinger PE et al. Effect of vitamin C on requeryency of reflex sympathetic dystrophy in wrist fractures : a randomised trial. *The Lancet.* Dec 1999.
185. Hung, K.C.; Lin, Y.T.; Chen, K.H.; Wang, L.K.; Chen, J.Y.; Chang, Y.J.; Wu, S.C.; Chiang, M.H.; Sun, C.K. The effect of perioperative vitamin C on postoperative analgesic consumption: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients* 2020, 12, 3109.
186. Fowler, A.A., 3rd.; Truwit, J.D.; Hite, R.D.; Morris, P.E.; DeWilde, C.; Priday, A.; Fisher, B.; Thacker, L.R., 2nd.; Natarajan, R.; Brophy, D.F.; 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. *JAMA* 2019, 322, 1261–1270.
187. Perumpail BJ, Li AA, John N, et al.: The role of Vitamin E in the treatment of NAFLD . *Diseases.* 2018, 6:86.
188. Musso, G.; Gambino, R.; de Michieli, F.; Cassader, M.; Rizzetto, M.; Durazzo, M.; Faga, E.; Silli, B.; Pagano, G. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003, 37, 909–916.

189. Han, J.M.; Jo, A.N.; Lee, S.M.; Bae, H.S.; Jun, D.W.; Cho, Y.K.; Suk, K.T.; Yoon, J.H.; Ahn, S.B.; Cho, Y.J.; et al. Associations between intakes of individual nutrients or whole food groups and non-alcoholic fatty liver disease among Korean adults. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2014, 29, 1265–1272.
190. Da Silva, H.E.; Arendt, B.M.; Noureldin, S.A.; Therapondos, G.; Guindi, M.; Allard, J.P. A cross-sectional study assessing dietary intake and physical activity in Canadian patients with nonalcoholic fatty liver disease vs. healthy controls. *J. Acad. Nutr. Diet.* 2014, 114, 1181–1194.
191. Madan, K.; Bhardwaj, P.; Thareja, S.; Gupta, S.D.; Saraya, A. Oxidant stress and antioxidant status among patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *J. Clin. Gastroenterol.* 2006, 40, 930–935.
192. Wei J, Lei GH, Fu L, Zeng C, Yang T, Peng SF. Association between Dietary Vitamin C Intake and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Cross-Sectional Study among Middle-Aged and Older Adults. *PLoS One.* 2016 Jan 29;11(1):e0147985. doi: 10.1371/journal.pone.0147985. PMID: 26824361; PMCID: PMC4732670.
193. Ivancovsky-Wajcman D, Fliss-Isakov N, Salomone F, Webb M, Shibolet O, Kariv R, et al. Dietary vitamin E and C intake is inversely associated with the severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis.* déc 2019;51(12):1698-705.
194. Ghorbani Z, Hajizadeh M, Hekmatdoost A. Dietary supplementation in patients with alcoholic liver disease: a review on current evidence. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2016 Aug;15(4):348-60. doi: 10.1016/s1499-3872(16)60096-6. PMID: 27498574.
195. Glascott PA Jr, Gilfor E, Serroni A, Farber JL. Independent antioxidant action of vitamins E and C in cultured rat hepatocytes intoxicated with allyl alcohol. *Biochem Pharmacol* 1996;52:1245-1252.
196. Abhilash PA, Harikrishnan R, Indira M. Ascorbic acid supplementation down-regulates the alcohol induced oxidative stress, hepatic stellate cell activation, cytotoxicity and mRNA levels of selected fibrotic genes in guinea pigs. *Free Radic Res* 2012;46:204-213.
197. Guo X, Li W, Xin Q, Ding H, Zhang C, Chang Y, et al. Vitamin C protective role for alcoholic liver disease in mice through regulating iron metabolism. *Toxicol Ind Health* 2011;27:341- 348.
198. Abhilash PA, Harikrishnan R, Indira M. Ascorbic acid suppresses endotoxemia and NF-κB signaling cascade in alcoholic liver fibrosis in guinea pigs: a mechanistic approach. *Toxicol Appl Pharmacol* 2014;274:215-224.
199. Su M, Chen H, Wei C, Chen N, Wu W. Potential protection of vitamin C against liver-lesioned mice. *Int Immunopharmacol.* 2014 Oct;22(2):492-7. doi: 10.1016/j.intimp.2014.07.034. Epub 2014 Aug 10. PMID: 25116224.
200. Qingmin Zeng, Lili Zhao, Chao Meng, Xiaotong Zhao, Yonggang Liu, Ruifang Shi, Xu Han, Ting Wang, Jia Li, Prophylactic and therapeutic effects of different doses of vitamin C on high-fat-diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, Volume 131, 2020,110792, ISSN 0753-3322, <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110792>.

201. Majumdar SK, Patel S, Shaw GK, et al. Vitamin C utilization status in chronic alcoholic patients after short-term intravenous therapy. *Int J Vitam Nutr Res* 1981;51:274–8.
202. Ascorbic Acid Improves the Intrahepatic Endothelial Dysfunction of Patients With Cirrhosis and Portal Hypertension - Manuel Hernandez-Guerra, Juan C. Garcí'a-Pagan, Juan Turnes, Pablo Bellot, Ramon Deulofeu, Juan G. Abraldes and Jaime Bosch. *Hepatology* 2006.
203. P. Prathibha et al. Additive effect of alpha-tocopherol and ascorbic acid in combating ethanol-induced hepatic fibrosis. *WS Maney et son Ltd* 2013.
204. Coelho JM, Cansanção K, Perez RdM, Leite NC, Padilha P, Ramalho A, Peres W. 2020. Association between serum and dietary antioxidant micronutrients and advanced liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: an observational study. *PeerJ* 8:e9838 DOI 10.7717/peerj.9838.
205. Stephen A. Harrison, M.D., Sigurd Togerson M.D., Paul Hayashi M.D., John Ward Ph.D. and Steven Schenker, M.D.. Vitamin E and Vitamin C Treatment Improves Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis. *The American Journal of Gastroenterology* 2003.
206. Kawanaka M, Nishino K, Nakamura J, Suehiro M, Goto D, Urata N, Oka T, Kawamoto H, Nakamura H, Yodoi J, Hino K, Yamada G. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with vitamins E and C: a pilot study. *Hepat Med.* 2013 Mar 4;5:11-6. doi: 10.2147/HMER.S41258. PMID: 24695939; PMCID: PMC3953734.
207. Ersöz G., Gunsar F., Karasu Z., Akay S., Batur Y., Akarca U.S. Management of fatty liver disease with vitamin E and C compared to ursodeoxycholic acid treatment. *Turkish J. Gastroenterol.* 2005;16:124–128.
208. Foster T, Budoff MJ, Saab S, Ahmadi N, Gordon C, Guerci AD. Atorvastatin and antioxidants for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: the St Francis Heart Study randomized clinical trial. *Am J Gastroenterol.* 2011 Jan;106(1):71-7. doi: 10.1038/ajg.2010.299. Epub 2010 Sep 14. PMID: 20842109.
209. Gião Antunes AS, Peixe B, Guerreiro H. Gastrointestinal Bleeding Secondary to Scurvy in an Alcoholic Malnourished Cirrhotic Patient. *ACG Case Rep J.* 2017 Mar 1;4:e29. doi: 10.14309/crj.2017.29. PMID: 28286794; PMCID: PMC5340658.
210. Schuman RW, Rahmin M, Dannenberg AJ. Scurvy and the gastrointestinal tract. *Gastrointest Endosc.* 1997;45:195–6.
211. Ohta A, Yoshida S, Imaeda H, et al. Scurvy with gastrointestinal bleeding. *Endoscopy.* 2013;45(Suppl 2 UCTN):E147–8.
212. Palmer WC, Vazquez-Roche M. Scurvy presenting as hematochezia. *Endoscopy.* 2014;46 Suppl 1 UCTN:E292. doi: 10.1055/s-0034-1365815. Epub 2014 Jul 24. PMID: 25058817.
213. Maltos AL, Portari GV, Saldanha JC, Bernardes Júnior AG, Pardi GR, da Cunha DF. Scurvy in an alcoholic malnourished cirrhotic man with spontaneous bacterial peritonitis.

Clinics (Sao Paulo). 2012;67(4):405-7. doi: 10.6061/clinics/2012(04)16. PMID: 22522768; PMCID: PMC3317255.

214. Prise en charge de la cirrhose par le praticien. Isabelle Pache.
215. Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, Edwards EB, Malinchoc M, Kremers WK, Krom RA, Kim WR. MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. *Liver Transpl.* 2001 Jul;7(7):567-80. doi: 10.1053/jlts.2001.25879. PMID: 11460223.
216. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology.* 2001 Feb;33(2):464-70. doi: 10.1053/jhep.2001.22172. PMID: 11172350.
217. Evaluation de l'addiction. Disponible sur <https://medphar.univ-poitiers.fr/wp-content/uploads/sites/169/2021/09/2016-01-21-Tests-addiction-Binder.pdf> [Consulté le 14 juillet 2023].

Nom : PULWERMACHER-BLANCHARD

Prénom : Philippe

Titre de la thèse : Plaidoyer pour un dépistage orienté de l'hypovitaminose C chez les patients cirrhotiques suivis en médecine générale : de la physiopathologie à la pratique hospitalière.

Introduction : La cirrhose est fréquemment associée à une malnutrition. Celle-ci est un facteur de mauvais pronostic. La vitamine C ou acide ascorbique est responsable de nombreux phénomènes physiologiques importants dans l'organisme. L'hypovitaminose C (ascorbémie <26.1 µmol/l) peut évoluer, en cas de carence prolongée, vers le scorbut. Objectif principal : établir la prévalence et les facteurs associés de l'hypovitaminose C chez les patients cirrhotiques en fonction de la cause, de l'état nutritionnel et du score de Child-Pugh.

Matériels et méthodes : Étude observationnelle transversale réalisée entre le 23 janvier 2023 et le 30 juin 2023 avec dosage de la vitamine C, mesure de la force de de préhension et réalisation d'un questionnaire alimentaire.

Résultats : 39 patients cirrhotiques comparativement à 28 patients éthyliques chroniques indemnes de cirrhose ont été inclus. La prévalence de l'hypovitaminose C dans notre groupe cirrhotique était de 87.2% sans différence significative avec le groupe éthylique chronique, ni en regard de la cause, de l'état nutritionnel et du Child-Pugh. 11 hommes cirrhotiques étaient dénutris contre 1 homme éthylique chronique (p=0.05). Pas de corrélations significatives retrouvées entre nos variables et l'ascorbémie moyenne. Les ratios de prévalence par analyse en groupe et sous-groupe et selon le statut vitaminique étaient non-significatifs. Notre étude suggère ainsi que la cirrhose pourrait être un facteur de risque indépendant d'hypovitaminose C.

Conclusion : L'hypovitaminose C est associée à une forte prévalence chez nos patients cirrhotiques. Ce constat motive un dépistage précoce par les médecins généralistes dans le cadre plus élargi d'un suivi hygiéno-diététique chez ces patients.

Mots clefs : Médecine générale, cirrhose, malnutrition, vitamine C, scorbut.

Title : Advocacy for selective screening of C vitamin deficiency in cirrhotic patients seen by the GP. From physiopathology to hospital practice.

Introduction : Cirrhosis is frequently associated with malnutrition. This is a factor of poor prognosis. Vitamin C or ascorbic acid is responsible for many important physiological phenomena in the body. Hypovitaminosis C (ascorbemia <26.1 µmol/l) can progress, in the event of prolonged deficiency, to scurvy. Main objective of research: to establish the prevalence and associated factors of hypovitaminosis C in cirrhotic patients according to the cause, nutritional status and Child-Pugh score.

Materials and methods : Cross-sectional observational study carried out between January 23, 2023 and June 30, 2023 with dosage of vitamin C, measurement of grip strength and completion of a dietary questionnaire.

Results : 39 cirrhotic patients compared to 28 chronic alcoholic patients free from cirrhosis were included. The prevalence of hypovitaminosis C in our cirrhotic group was 87.2% with no significant difference with the chronic alcoholic group, nor with regard to the cause, nutritional status and Child-Pugh. 11 cirrhotic men were malnourished against 1 chronic alcoholic man (p=0.05). No significant correlation was found between our variables and mean ascorbemia. Prevalence ratios by group and subgroup analysis and by vitamin status were non-significant. Our study thus suggests that cirrhosis could be an independent risk factor for hypovitaminosis C.

Conclusion : Hypovitaminosis C is associated with a high prevalence in our cirrhotic patients. This finding motivates early screening by general practitioners in the broader context of lifestyle and dietary monitoring in these patients.

Keywords : General medicine, cirrhosis, malnutrition, vitamin C, scurvy.