

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 16 Octobre 2020  
Par Melle Manon TEMPERMAN**

---

**Les bénéfices santé de la vitamine C revisités :  
Zoom sur la nouvelle forme liposomale**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur P. ODOU  
Professeur de Pharmacie Galénique, Université de Lille  
Pharmacien, Chef de Service Pharmacie centrale, CHU Lille

**Directeur de thèse :** Madame L. NIKASINOVIC  
Maitre de conférences Universitaire, épidémiologiste,  
Université de Lille

**Membres extérieurs :** Monsieur V. DELANNOY  
Pharmacien, Dirigeant d'entreprise

Monsieur L. LEVEUGLE  
Pharmacien titulaire, Pharmacie de Vieux-Berquin









## Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE C

Faculté de Pharmacie  
de Lille



### Université de Lille

|   |                        |
|---|------------------------|
| Président :                                 | Jean-Christophe CAMART |
| Premier Vice-président :                    | Damien CUNY            |
| Vice-présidente Formation :                 | Lynne FRANJIÉ          |
| Vice-président Recherche :                  | Lionel MONTAGNE        |
| Vice-président Relations Internationales :  | François-Olivier SEYS  |
| Directeur Général des Services :            | Pierre-Marie ROBERT    |
| Directrice Générale des Services Adjointe : | Marie-Dominique SAVINA |

### Faculté de Pharmacie

|  |                   |
|--|-------------------|
| Doyen :  | Bertrand DÉCAUDIN |
| Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :   | Patricia MELNYK   |
| Assesseur aux Relations Internationales :  | Philippe CHAVATTE |
| Assesseur à la Vie de la Faculté et aux<br>Relations avec le Monde Professionnel : | Thomas MORGENROTH |
| Assesseur à la Pédagogie :   | Benjamin BERTIN   |
| Assesseur à la Scolarité :   | Christophe BOCHU  |
| Responsable des Services :   | Cyrille PORTA     |

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

| Civ. | NOM          | Prénom    | Laboratoire         |
|------|--------------|-----------|---------------------|
| Mme  | ALLORGE      | Delphine  | Toxicologie         |
| M.   | BROUSSEAU    | Thierry   | Biochimie           |
| M.   | DÉCAUDIN     | Bertrand  | Pharmacie Galénique |
| M.   | DEPREUX      | Patrick   | ICPAL               |
| M.   | DINE         | Thierry   | Pharmacie clinique  |
| Mme  | DUPONT-PRADO | Annabelle | Hématologie         |
| M.   | GRESSIER     | Bernard   | Pharmacologie       |
| M.   | LUYCKX       | Michel    | Pharmacie clinique  |
| M.   | ODOU         | Pascal    | Pharmacie Galénique |
| M.   | STAELS       | Bart      | Biologie Cellulaire |

## Liste des Professeurs des Universités

| Civ. | NOM                | Prénom          | Laboratoire                        |
|------|--------------------|-----------------|------------------------------------|
| M.   | ALIOUAT            | EI Moukhtar     | Parasitologie                      |
| Mme  | AZAROUAL           | Nathalie        | Physique                           |
| M.   | BERTHELOT          | Pascal          | Onco et Neurochimie                |
| M.   | CAZIN              | Jean-Louis      | Pharmacologie – Pharmacie clinique |
| M.   | CHAVATTE           | Philippe        | ICPAL                              |
| M.   | COURTECUISSÉ       | Régis           | Sciences végétales et fongiques    |
| M.   | CUNY               | Damien          | Sciences végétales et fongiques    |
| Mme  | DELBAERE           | Stéphanie       | Physique                           |
| M.   | DEPREZ             | Benoît          | Lab. de Médicaments et Molécules   |
| Mme  | DEPREZ             | Rebecca         | Lab. de Médicaments et Molécules   |
| M.   | DUPONT             | Frédéric        | Sciences végétales et fongiques    |
| M.   | DURIEZ             | Patrick         | Physiologie                        |
| M.   | FOLIGNE            | Benoît          | Bactériologie                      |
| M.   | GARÇON             | Guillaume       | Toxicologie                        |
| Mme  | GAYOT              | Anne            | Pharmacotechnie Industrielle       |
| M.   | GOOSSENS           | Jean François   | Chimie Analytique                  |
| M.   | HENNEBELLE         | Thierry         | Pharmacognosie                     |
| M.   | LEMDANI            | Mohamed         | Biomathématiques                   |
| Mme  | LESTAVEL           | Sophie          | Biologie Cellulaire                |
| M.   | LUC                | Gerald          | Physiologie                        |
| Mme  | MELNYK             | Patricia        | Onco et Neurochimie                |
| M.   | MILLET             | Régis           | ICPAL                              |
| Mme  | MUHR – TAILLEUX    | Anne            | Biochimie                          |
| Mme  | PAUMELLE-LESTRELIN | Réjane          | Biologie Cellulaire                |
| Mme  | PERROY             | Anne Catherine  | Législation                        |
| Mme  | ROMOND             | Marie Bénédicte | Bactériologie                      |
| Mme  | SAHPAZ             | Sevser          | Pharmacognosie                     |
| M.   | SERGHÉRAERT        | Eric            | Législation                        |
| Mme  | SIEPMANN           | Florence        | Pharmacotechnie Industrielle       |
| M.   | SIEPMANN           | Juergen         | Pharmacotechnie Industrielle       |
| M.   | WILLAND            | Nicolas         | Lab. de Médicaments et Molécules   |

## Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

| Civ. | NOM      | Prénom          | Laboratoire         |
|------|----------|-----------------|---------------------|
| Mme  | BALDUYCK | Malika          | Biochimie           |
| Mme  | GARAT    | Anne            | Toxicologie         |
| Mme  | GOFFARD  | Anne            | Bactériologie       |
| M.   | LANNOY   | Damien          | Pharmacie Galénique |
| Mme  | ODOU     | Marie Françoise | Bactériologie       |
| M.   | SIMON    | Nicolas         | Pharmacie Galénique |

## Liste des Maîtres de Conférences

| Civ. | NOM              | Prénom           | Laboratoire                      |
|------|------------------|------------------|----------------------------------|
| Mme  | ALIOUAT          | Cécile Marie     | Parasitologie                    |
| M.   | ANTHERIEU        | Sébastien        | Toxicologie                      |
| Mme  | AUMERCIER        | Pierrette        | Biochimie                        |
| Mme  | BANTUBUNGI       | Kadiombo         | Biologie cellulaire              |
| Mme  | BARTHELEMY       | Christine        | Pharmacie Galénique              |
| Mme  | BEHRA            | Josette          | Bactériologie                    |
| M    | BELARBI          | Karim            | Pharmacologie                    |
| M.   | BERTHET          | Jérôme           | Physique                         |
| M.   | BERTIN           | Benjamin         | Immunologie                      |
| M.   | BLANCHEMAIN      | Nicolas          | Pharmacotechnie industrielle     |
| M.   | BOCHU            | Christophe       | Physique                         |
| M.   | BORDAGE          | Simon            | Pharmacognosie                   |
| M.   | BOSC             | Damien           | Lab. de Médicaments et Molécules |
| M.   | BRIAND           | Olivier          | Biochimie                        |
| M.   | CARNOY           | Christophe       | Immunologie                      |
| Mme  | CARON            | Sandrine         | Biologie cellulaire              |
| Mme  | CHABÉ            | Magali           | Parasitologie                    |
| Mme  | CHARTON          | Julie            | Lab. de Médicaments et Molécules |
| M    | CHEVALIER        | Dany             | Toxicologie                      |
| M.   | COCHELARD        | Dominique        | Biomathématiques                 |
| Mme  | DANEL            | Cécile           | Chimie Analytique                |
| Mme  | DEMANCHE         | Christine        | Parasitologie                    |
| Mme  | DEMARQUILLY      | Catherine        | Biomathématiques                 |
| M.   | DHIFLI           | Wajdi            | Biomathématiques                 |
| Mme  | DUMONT           | Julie            | Biologie cellulaire              |
| Mme  | DUTOUT-AGOURIDAS | Laurence         | Onco et Neurochimie              |
| M.   | EL BAKALI        | Jamal            | Onco et Neurochimie              |
| M.   | FARCE            | Amaury           | ICPAL                            |
| Mme  | FLIPO            | Marion           | Lab. de Médicaments et Molécules |
| Mme  | FOULON           | Catherine        | Chimie Analytique                |
| M.   | FURMAN           | Christophe       | ICPAL                            |
| Mme  | GENAY            | Stéphanie        | Pharmacie Galénique              |
| M.   | GERVOIS          | Philippe         | Biochimie                        |
| Mme  | GOOSSENS         | Laurence         | ICPAL                            |
| Mme  | GRAVE            | Béatrice         | Toxicologie                      |
| Mme  | GROSS            | Barbara          | Biochimie                        |
| M.   | HAMONIER         | Julien           | Biomathématiques                 |
| Mme  | HAMOUDI          | Chérifa Mounira  | Pharmacotechnie industrielle     |
| Mme  | HANNOTHIAUX      | Marie-Hélène     | Toxicologie                      |
| Mme  | HELLEBOID        | Audrey           | Physiologie                      |
| M.   | HERMANN          | Emmanuel         | Immunologie                      |
| M.   | KAMBIA           | Kpakpaga Nicolas | Pharmacologie                    |
| M.   | KARROUT          | Youness          | Pharmacotechnie Industrielle     |
| Mme  | LALLOYER         | Fanny            | Biochimie                        |
| M.   | LEBEGUE          | Nicolas          | Onco et Neurochimie              |
| Mme  | LECOEUR          | Marie            | Chimie Analytique                |
| Mme  | LEHMANN          | Hélène           | Législation                      |
| Mme  | LELEU-CHAVAIN    | Natascha         | ICPAL                            |
| Mme  | LIPKA            | Emmanuelle       | Chimie Analytique                |
| Mme  | MARTIN           | Françoise        | Physiologie                      |
| M.   | MOREAU           | Pierre Arthur    | Sciences végétales et fongiques  |
| M.   | MORGENROTH       | Thomas           | Législation                      |

|     |             |           |                                  |
|-----|-------------|-----------|----------------------------------|
| Mme | MUSCHERT    | Susanne   | Pharmacotechnie industrielle     |
| Mme | NIKASINOVIC | Lydia     | Toxicologie                      |
| Mme | PINÇON      | Claire    | Biomathématiques                 |
| M.  | PIVA        | Frank     | Biochimie                        |
| Mme | PLATEL      | Anne      | Toxicologie                      |
| M.  | POURCET     | Benoît    | Biochimie                        |
| M.  | RAVAUX      | Pierre    | Biomathématiques                 |
| Mme | RAVEZ       | Séverine  | Onco et Neurochimie              |
| Mme | RIVIERE     | Céline    | Pharmacognosie                   |
| Mme | ROGER       | Nadine    | Immunologie                      |
| M.  | ROUMY       | Vincent   | Pharmacognosie                   |
| Mme | SEBTI       | Yasmine   | Biochimie                        |
| Mme | SINGER      | Elisabeth | Bactériologie                    |
| Mme | STANDAERT   | Annie     | Parasitologie                    |
| M.  | TAGZIRT     | Madjid    | Hématologie                      |
| M.  | VILLEMAGNE  | Baptiste  | Lab. de Médicaments et Molécules |
| M.  | WELTI       | Stéphane  | Sciences végétales et fongiques  |
| M.  | YOUS        | Saïd      | Onco et Neurochimie              |
| M.  | ZITOUNI     | Djamel    | Biomathématiques                 |

### Professeurs Certifiés

| Civ. | NOM      | Prénom    | Laboratoire |
|------|----------|-----------|-------------|
| M.   | HUGES    | Dominique | Anglais     |
| Mlle | FAUQUANT | Soline    | Anglais     |
| M.   | OSTYN    | Gaël      | Anglais     |

### Professeur Associé - mi-temps

| Civ. | NOM      | Prénom     | Laboratoire                      |
|------|----------|------------|----------------------------------|
| M.   | DAO PHAN | Hai Pascal | Lab. Médicaments et Molécules    |
| M.   | DHANANI  | Alban      | Droit et Economie Pharmaceutique |

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

| Civ. | NOM       | Prénom     | Laboratoire                      |
|------|-----------|------------|----------------------------------|
| M.   | BRICOTEAU | Didier     | Biomathématiques                 |
| Mme  | CUCCHI    | Malgorzata | Biomathématiques                 |
| M.   | FRIMAT    | Bruno      | Pharmacie Clinique               |
| M.   | GILLOT    | François   | Droit et Economie pharmaceutique |
| M.   | MASCAUT   | Daniel     | Pharmacie Clinique               |
| M.   | ZANETTI   | Sébastien  | Biomathématiques                 |
| M.   | BRICOTEAU | Didier     | Biomathématiques                 |

### AHU

| Civ. | NOM     | Prénom  | Laboratoire  |
|------|---------|---------|--------------|
| Mme  | DEMARET | Julie   | Immunologie  |
| Mme  | HENRY   | Héloïse | Biopharmacie |
| Mme  | MASSE   | Morgane | Biopharmacie |

## ***Faculté de Pharmacie de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**



## **Remerciements**

### **A mon Président de jury, Monsieur le Professeur Odou,**

Vous me faites l'immense honneur d'accepter de présider mon jury de thèse.  
Veuillez croire en l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

### **A mon Directeur de thèse, Madame Lydia Nikasinovic,**

C'est un privilège que vous ayez accepté d'encadrer cette thèse.  
Veuillez croire en ma sincère et profonde considération.

### **A Monsieur Vincent Delannoy,**

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, j'apprécie beaucoup cette faveur que vous avez bien voulu me réserver. Je suis certaine que votre expertise et vos remarques au sujet de cette thèse me seront très précieuses.

### **A Monsieur Louis Leveugle,**

Depuis mon entrée à la Faculté de Pharmacie j'ai toujours trouvé en toi un soutien sans faille et des conseils avisés. C'est donc un grand honneur pour moi que tu aies accepté de faire partie des membres du jury, je ne t'en remercierai jamais assez. Sache que je suis très admirative et très fière de ta réussite en tant que Pharmacien titulaire.

### **A mes parents,**

Papa, Maman, vous êtes formidables. Vous avez toujours tout mis en œuvre pour que Louise et moi puissions être heureuses et réaliser nos rêves. Vous m'avez toujours soutenue et encouragée même dans les moments les plus difficiles. C'est grâce à vous si je m'apprête à devenir Docteur en Pharmacie aujourd'hui et je vous en serai éternellement reconnaissante. Merci Papa d'avoir pris le temps de relire et d'apporter des corrections à cette thèse. Je vous aime tellement !

### **A ma sœur,**

Et dire que tu seras à ma place dans quelques temps ... Je suis tellement fière de toi ! Merci d'être aussi merveilleuse et pour tous les bons moments passés avec toi. J'ai la meilleure sœur qu'on puisse espérer.

### **A mon amour, Pierre,**

Merci de m'avoir supportée pendant mes périodes de stress et de doute. Bien heureusement, tu as toujours le petit mot pour me faire rire et me faire oublier tous les petits tracas. Tu rends ma vie extraordinaire et joyeuse et je suis impatiente que l'on puisse concrétiser tous nos beaux projets. J'ai beaucoup de chance de t'avoir à mes côtés, je t'aime !

Merci aussi à ta famille, qui m'a accueillie à bras ouverts et que j'aime profondément.

### **A ma famille,**

A mes grands-pères, partis trop tôt, sans doute aucuns très fiers de leur petite fille.

A mes grands-mères qui ont toujours été présentes pour moi.

A mes oncles et tantes, A mes cousines et mon cousin, sans qui les réunions de famille ne seraient pas aussi agréables et festives.

### **A mes amis,**

Sylvain, Tiphaine, Louis, Etienne, Anne-So, Antoine, Laura, Marine, Louis, Hortense et Benjamin avec qui j'ai passé les meilleures années de ma vie à la fac. Petite mention particulière pour toi Antoine.

Coline, Clément, Pauline et Coralyne, je suis très fière de ce que vous êtes tous devenus et de vos beaux projets à venir, merci d'avoir toujours été présents.

Chachou, Mathieu, Justine, Kevin, Boons, Lilly, Coco, Mathis, Camille, Cece, merci d'être comme vous êtes, vous serez toujours comme une seconde famille à mes yeux.

### **A mes anciennes titulaires et anciennes collègues,**

Madame Herbaux, merci de m'avoir permis de réaliser mon stage dans votre officine, vous m'avez beaucoup appris et je vous en suis très reconnaissante.

Madame Delos, merci de m'avoir fait confiance et de m'avoir permis d'évoluer au sein de votre officine, je vous en suis reconnaissante également.

Anne-So, Manu, Cécile, Valentine, Anne, Aurélie, j'ai été ravie de travailler à vos côtés, vous étiez toutes des collègues formidables.

# SOMMAIRE

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Introduction .....</b>   | <b>23</b> |
| <b>I. Généralités sur la vitamine C.....</b>  | <b>25</b> |
| <b>I.1 Historique de la vitamine C .....</b>  | <b>25</b> |
| I.1.1 James Lind .....  | 25        |
| I.1.2 Axel Holst et Theodor Frolich .....   | 26        |
| I.1.3 Albert Szent-Györgyi .....  | 26        |
| I.1.4 Walter Norman Haworth .....   | 27        |
| I.1.5 Tadeus Reichstein.....  | 27        |
| I.1.6 Linus Carl Pauling .....  | 27        |
| <b>I.2 Caractéristiques chimiques de la vitamine C.....</b>   | <b>28</b> |
| <b>I.3 Fonctions de la vitamine C.....</b>  | <b>29</b> |
| <b>I.3.1 Co-substrat de réactions enzymatiques .....</b>  | <b>29</b> |
| I.3.2 Agent réducteur et antioxydant .....  | 30        |
| <b>I.4 Pharmacocinétique de la vitamine C .....</b>   | <b>30</b> |
| I.4.1 Absorption de la vitamine C .....   | 30        |
| I.4.2 Circulation sanguine et concentration plasmatique.....  | 31        |
| I.4.3 Distribution de la vitamine C .....   | 32        |
| I.4.4 Réabsorption et élimination rénale de la vitamine C.....  | 32        |
| <b>I.5 Méthode de dosages de l'acide ascorbique .....</b>   | <b>33</b> |
| I.5.1 Évaluation du statut en vitamine C .....  | 33        |
| I.5.2 Indications du dosage.....  | 33        |
| I.5.3 Conditions pré-analytiques .....  | 34        |
| I.5.4 Techniques de dosage .....  | 34        |
| I.6 Sources, besoins, apports recommandés, risques de déficience et d'excès d'apports.....  | 35        |
| I.6.1 Point important : perte de la capacité de synthèse de la vitamine C chez l'Homme.....   | 35        |
| I.6.2 Sources.....  | 35        |
| I.6.3 Besoins et Apports recommandés.....   | 36        |
| I.6.4 Risque de déficience et d'excès d'apport .....  | 38        |
| <b>I.7 Allégations santé des aliments et des compléments alimentaires contenant de la vitamine C.....</b>                                 | <b>41</b> |
| I.7.1 Définitions.....  | 41        |
| I.7.2 Règlementation des allégations .....  | 41        |
| I.7.3 Allégations concernant la vitamine C .....  | 42        |
| <b>I.8 Les différentes formes de vitamine C disponibles.....</b>  | <b>43</b> |
| I.8.1 Formes disponibles en pharmacie.....  | 43        |
| I.8.2 Dans l'industrie alimentaire : additif alimentaire.....   | 44        |
| <b>II. Quelques propriétés thérapeutiques présumées de la vitamine C .....</b>  | <b>47</b> |
| <b>II. 1 Le cancer.....</b>   | <b>47</b> |
| II.1.1 Généralités sur le cancer .....  | 47        |
| II.1.2 Bilan des connaissances sur l'effet de la vitamine C dans le traitement du cancer.....   | 48        |
| II.1.3 Analyse bibliographique d'études évaluant l'efficacité et l'innocuité de l'administration de la vitamine C dans le cancer.....     | 49        |
| II.1.4 Zoom sur une étude de 2011 : Effet de la vitamine C sur la qualité de vie des patientes atteintes d'un cancer du sein.....         | 50        |
| II.1.4 Étude de cas : effet de la vitamine C sur la régression des métastases pulmonaires provenant d'un carcinome hépatocellulaire ..... | 51        |
| <b>II.2 Le SIDA.....</b>  | <b>52</b> |
| II.2.1 Généralités sur le SIDA.....   | 52        |

|   |           |
|---|-----------|
| II.2.2 Besoins en vitamine C d'une personne infectée par le VIH.....  | 53        |
| II.2.3 Études démontrant l'effet potentiel de la vitamine C sur le VIH.....   | 53        |
| <b>II.3 Les maladies cardio-vasculaires.....</b>  | <b>55</b> |
| II.3.1 Généralités sur les maladies cardiovasculaires.....  | 55        |
| II.3.2 Bilan des connaissances sur l'effet de la vitamine C dans la réduction du risque de contracter une maladie cardiovasculaire.....                 | 57        |
| II.3.3 Analyse d'une revue évaluant le rôle potentiel de la vitamine C sur la santé cardiaque.....  | 57        |
| <b>II.4 Les pathologies hivernales.....</b>   | <b>60</b> |
| II.4.1 Généralités sur les maladies hivernales.....   | 60        |
| II.4.2 Bilan des connaissances sur l'effet de la vitamine C et la lutte contre les pathologies hivernales et plus particulièrement contre le rhume..... | 61        |
| II.4.3 Revue de littérature examinant l'efficacité de la vitamine C dans la prophylaxie et le traitement du rhume.....                                  | 61        |
| II.4.4 Revue systématique évaluant l'efficacité de la vitamine C dans la prévention et le traitement du rhume.....                                      | 62        |
| <b>II.5 Les affections visuelles.....</b>   | <b>63</b> |
| II.5.1 Généralités sur les affections visuelles.....  | 63        |
| II.5.2 Bilan des connaissances sur l'effet de la vitamine C sur les affections oculaires.....   | 65        |
| II.5.3 Méta-analyse des études épidémiologiques sur la vitamine C et le risque de cataracte liée à l'âge.....   | 65        |
| II.5.4 Revue systématique évaluant les effets de la supplémentation en vitamines ou minéraux antioxydants sur la progression de la DMLA.....            | 66        |
| <b>II.6 La maladie d'Alzheimer.....</b>   | <b>67</b> |
| II.6.1 Généralités sur la maladie d'Alzheimer.....  | 67        |
| II.6.2 Bilan des connaissances sur le rôle de la vitamine C dans la maladie d'Alzheimer.....  | 68        |
| II.6.3 Études épidémiologiques évaluant la relation entre l'apport en vitamine C et l'incidence de la maladie d'Alzheimer.....                          | 69        |
| <b>III. La vitamine C liposomale.....</b>   | <b>71</b> |
| <b>III.1 Généralités sur les liposomes.....</b>   | <b>71</b> |
| III.1.1 Définition.....   | 71        |
| III.1.2 Composition structurale des liposomes.....  | 72        |
| III.1.3 Classification des liposomes.....   | 75        |
| III.1.4 Préparation des liposomes.....  | 79        |
| III.1.5 Intérêts pharmacologiques des liposomes.....  | 80        |
| III.1.6 L'absorption orale des liposomes.....   | 82        |
| <b>III.2 Zoom sur la vitamine C liposomale.....</b>   | <b>84</b> |
| III.2.1 Conditions d'efficacité de la forme liposomale.....   | 84        |
| III.2.2 La synthèse de la vitamine C liposomale.....  | 84        |
| III.2.3 Comparaison non exhaustive des différentes vitamines C liposomales présentes sur le marché.....   | 89        |
| III.2.4 Comparaison à la vitamine C injectable en IV et à la forme orale classique.....   | 92        |
| III.2.5 Intérêt de la forme liposomale.....   | 95        |
| III.2.6 Les promesses de la vitamine C liposomale et les précautions.....   | 96        |
| <b>Conclusion.....</b>  | <b>97</b> |

# Liste des figures

|   |    |
|---|----|
| FIGURE 1 : PORTRAIT DE JAMES LIND .....   | 25 |
| FIGURE 2 : JAMES LIND AU CHEVET D'UN MARIN. PEINTURE DE ROBERT ALAN THOM (1915-1979). HISTORY OF MEDICINE, NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. .... | 25 |
| FIGURE 3 : LINUS CARL PAULING .....   | 27 |
| FIGURE 4 : GLUCOSE .....  | 28 |
| FIGURE 5 : ACIDE ASCORBIQUE .....   | 28 |
| FIGURE 6 : REPRESENTATION DU SYSTEME REDOX : ACIDE ASCORBIQUE, RADICAL ASCORBIQUE LIBRE, ET ACIDE DEHYDROASCORBIQUE .....                     | 28 |
| FIGURE 7 : LOGIGRAMME PERSONNEL DES ROLES DE LA VITAMINE C.....   | 29 |
| FIGURE 8 : MECANISMES DE TRANSPORT ENTRE LES INTESTINS, LE SANG ET LES REINS .....  | 31 |
| FIGURE 9 : DISTRIBUTION DE LA VITAMINE C DANS LE CORPS .....  | 32 |
| FIGURE 10 : FIGURE PERSONNELLE DES SYMPTOMES ET COMPLICATIONS LIEES A L'ATHEROSCLEROSE .....  | 56 |
| FIGURE 11 : SCHEMA D'UN LIPOSOME .....  | 71 |
| FIGURE 12 : SCHEMA D'UN PHOSPHOLIPIDE .....   | 72 |
| FIGURE 13 : MOLECULE D'ACIDE PHOSPHATIDIQUE .....   | 72 |
| FIGURE 14 : MOLECULE DE CHOLESTEROL .....   | 74 |
| FIGURE 15 : LIPOSOME DE PREMIERE GENERATION .....   | 77 |
| FIGURE 16 : LIPOSOME DE DEUXIEME GENERATION .....   | 78 |
| FIGURE 17 : LIPOSOME DE TROISIEME GENERATION .....  | 79 |
| FIGURE 18 : GRAPHIQUE DE LA CONCENTRATION PLASMATIQUE EN VITAMINE C EN FONCTION DU TEMPS .....  | 94 |
| FIGURE 19 : GRAPHIQUE REPRESENTANT LES CONCENTRATIONS CIRCULANTES DE TBRAS EN FONCTION DU TEMPS .....   | 94 |



# Liste des tableaux

|  |     |
|--|-----|
| TABLEAU 1 : EVALUATION DU STATUT VITAMINIQUE EN VITAMINE C .....   | 33  |
| TABLEAU 2 : LES 10 MEILLEURES SOURCES DE VITAMINES C DANS L'ALIMENTATION D'APRES LA TABLE DE COMPOSITION DES ALIMENTS<br>DU DEPARTEMENT DE NUTRITION DE L'UNIVERSITE DE MONTREAL ..... | 35  |
| TABLEAU 3 : TABLEAU PERSONNEL DES BESOINS MOYEN ET APPORTS DE REFERENCES EN VITAMINE C EN FONCTION DE L'AGE OU DE<br>L'ETAT DE LA PERSONNE D'APRES L'EFSA .....                        | 38  |
| TABLEAU 4 : TABLEAU PERSONNEL DES FACTEURS DE RISQUE DES HYPOVITAMINOSES C.....  | 39  |
| TABLEAU 5 : ALLEGATIONS SANTE AUTORISEES OU NON AUTORISEES PAR LES AUTORITES POUR LA VITAMINE C .....  | 42  |
| TABLEAU 6 : LES DIFFERENTS GLYCEROPHOSPHOLIPIDES OBTENUS DERIVANT DE L'ACIDE PHOSPHATIDIQUE .....  | 73  |
| TABLEAU 7 : CLASSIFICATION DES LIPOSOMES SELON DES PARAMETRES STRUCTURAUX.....   | 75  |
| TABLEAU 8 : LES DIFFERENTES TECHNIQUES DE CHARGEMENT PASSIF .....  | 80  |
| TABLEAU 9 : LES AVANTAGES ET LES INCONVENIENTS PHARMACOLOGIQUES DES LIPOSOMES .....  | 81  |
| TABLEAU 10 : LES DIFFERENTS PROCEDES DE MICRO-ENCAPSULATION .....  | 88  |
| TABLEAU 11 : DESCRIPTION DE LA VITAMINE C LIPOSOMALE ALTRIENT-C.....   | 89  |
| TABLEAU 12 : DESCRIPTION DE LA VITAMINE C LIPOSOMALE GOLDMAN .....   | 90  |
| TABLEAU 13 : DESCRIPTION DE LA VITAMINE C LIPOSOMALE DYNVEO.....   | 90  |
| TABLEAU 14 : DESCRIPTION DE LA VITAMINE C NUTRIVITA .....  | 91  |
| TABLEAU 15 : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE DES ETUDES EVALUANT L'EFFICACITE ET L'INNOCUITE DE L'ADMINISTRATION DE VITAMINE C<br>DANS LE CANCER.....   | 99  |
| TABLEAU 16 : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE DES ETUDES EVALUANT L'EFFICACITE ET L'INNOCUITE DE L'ADMINISTRATION DE VITAMINE C<br>DANS LE CANCER.....   | 100 |
| TABLEAU 17 : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE DES ETUDES EVALUANT L'EFFICACITE ET L'INNOCUITE DE L'ADMINISTRATION DE VITAMINE C<br>DANS LE CANCER.....   | 101 |
| TABLEAU 18 : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE DES ETUDES DE COHORTE SUR LA VITAMINE C ET LES MALADIES CARDIOVASCULAIRES... 102   | 102 |
| TABLEAU 19 : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE DES ETUDES DE COHORTE SUR LA VITAMINE C ET LES MALADIES CARDIOVASCULAIRES... 103   | 103 |
| TABLEAU 20 : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE DES ETUDES DE COHORTE SUR LA VITAMINE C ET LES MALADIES CARDIOVASCULAIRES... 104   | 104 |
| TABLEAU 21 : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE DES ETUDES DE COHORTE SUR LA VITAMINE C ET LES MALADIES CARDIOVASCULAIRES... 105   | 105 |
| TABLEAU 22 : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE DES ETUDES CLINIQUES SUR LA VITAMINE C ET LES MALADIES CARDIOVASCULAIRES..... 106  | 106 |
| TABLEAU 23 : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE DES ETUDES CLINIQUES SUR LA VITAMINE C ET LES MALADIES CARDIOVASCULAIRES..... 107  | 107 |
| TABLEAU 24 : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE DES ETUDES CLINIQUES SUR LA VITAMINE C ET LES MALADIES CARDIOVASCULAIRES..... 108  | 108 |
| TABLEAU 25 : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE DES META-ANALYSES SUR LA VITAMINE C ET LES MARQUEURS CARDIOVASCULAIRES..... 109  | 109 |
| TABLEAU 26 : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE DES META-ANALYSES SUR LA VITAMINE C ET LES MARQUEURS CARDIOVASCULAIRES..... 110  | 110 |
| TABLEAU 27 : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE DES ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES EVALUANT LA RELATION ENTRE L'APPORT EN VITAMINE C<br>ET L'INCIDENCE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER.....                   | 111 |
| TABLEAU 28 : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE DES ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES EVALUANT LA RELATION ENTRE L'APPORT EN VITAMINE C<br>ET L'INCIDENCE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER.....                   | 112 |
| TABLEAU 29 : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE DES ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES EVALUANT LA RELATION ENTRE L'APPORT EN VITAMINE C<br>ET L'INCIDENCE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER.....                   | 113 |
| TABLEAU 30 : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE DES ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES EVALUANT LA RELATION ENTRE L'APPORT EN VITAMINE C<br>ET L'INCIDENCE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER.....                   | 114 |



## Liste des Annexes

|  |     |
|--|-----|
| ANNEXE 1 : ANALYSE DETAILLEE DES ETUDES (CANCER) .....                   | 99  |
| ANNEXE 2 : ANALYSE DETAILLEE DES ETUDES OBSERVATIONNELLES (MCV).....     | 102 |
| ANNEXE 3 : ANALYSE DETAILLEE DES ESSAIS CONTROLES RANDOMISES (MCV) ..... | 106 |
| ANNEXE 4 : ANALYSE DETAILLEE DES META-ANALYSES (MCV).....                | 109 |
| ANNEXE 5 : ANALYSE DETAILLEE DES ETUDES (MALADIE D'ALZHEIMER) .....      | 111 |



## Lexique

**ANC** : Apports Nutritionnels Conseillés

**ANSES** : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire, de l'Alimentation, de l'environnement et du Travail

**CARDIA** : Coronary Artery Development in Young Adults Study

**EFSA** : European Food Safety Authority

**EPIC** : European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition

**HATS** : HDL-Atherosclerosis Treatment Study

**HPFS** : Health Professionals Follow-up Study ;

**INCA** : Étude Individuelle Nationale sur les Consommations Alimentaires

**IRAS** : Insulin Resistance Atherosclerosis Study

**NDA** : Nutrition, Diététique, Allergie

**NHS** : Nurses' Health Study

**SLVDS** : San Luis Valley Diabetes Study

**SUI.VI.MAX** : Supplémentation en Vitamine et Minéraux Antioxydants

**VIH** : Virus de l'Immunodéficience Humaine

**WAVE** : Women's Angiographic Vitamin and Estrogen trial



# Introduction

Les bénéfices santé de la vitamine C déclenchent les passions depuis des siècles. Effectivement, les chercheurs n'ont jamais cessé d'étudier cette vitamine et de lui découvrir de nouvelles vertus. Pourtant, ce sujet est toujours très controversé de nos jours. Ainsi, la question qui se pose est « quels sont les bénéfices de la vitamine C qui sont réellement avérés pour la santé à l'heure actuelle ? ».

La dernière rumeur en date provient de Richard Cheng, un médecin américain installé à Shanghai (1) qui affirme qu'une septuagénaire de la région de Wuhan aurait été guérie du Covid19 suite à la prise de vitamine C en intraveineuse. En conséquence, le gouvernement de Shanghai a annoncé début mars que le Coronavirus pouvait être traité avec des doses élevées de vitamine C. Une étude randomisée contrôlée est d'ailleurs actuellement en cours en Chine (2). Il s'agit d'une étude qui compare une perfusion de 12 grammes de vitamine C injectée deux fois par jours pendant 7 jours versus placebo chez 308 adultes diagnostiqués positifs au Covid19 et transférés en soins intensifs. Les chercheurs espèrent que ces hautes doses de vitamine C permettront d'améliorer la fonction pulmonaire et de réduire le risque de syndrome de détresse respiratoire aiguë engendré par le Covid19. En parallèle, certains hôpitaux de New-York ont confirmé injecter aux patients en soin intensif de hautes doses de vitamine C (3).

Pour quelles raisons les scientifiques utilisent-ils de hautes doses de vitamine C pour tenter de soigner leurs patients ? Est-ce qu'il y a une quelconque influence sur la santé à prendre de la vitamine C à haute dose ?

De surcroît, la prise de la vitamine C à haute dose nécessite normalement de passer par des injections intraveineuses mais cette méthode présente certains inconvénients. De fait, une nouvelle forme de vitamine C très en vogue a fait son apparition : la vitamine C liposomale. Elle permettrait de délivrer de hautes doses de vitamines C sans présenter les inconvénients de la forme injectable. Mais qu'est-ce que la vitamine C liposomale et est-elle réellement efficace ?

L'objectif de la thèse est dans un premier temps de faire un point sur l'état actuel des propriétés thérapeutiques présumées de la vitamine C faces à diverses pathologies, et dans un second temps d'expliquer en quoi la vitamine C liposomale présente des atouts considérables face aux autres formes présentes actuellement sur le marché.

Cette thèse aborde donc, en premier lieu les points essentiels à connaître sur la vitamine C. Puis, elle décrit les propriétés thérapeutiques présumées de la vitamine C en synthétisant les résultats des études existantes à ce sujet. Enfin, la forme liposomale sera explicitée et comparée aux autres formes afin de déterminer si elle tient ses engagements.

# I. Généralités sur la vitamine C

## I.1 Historique de la vitamine C

### I.1.1 James Lind

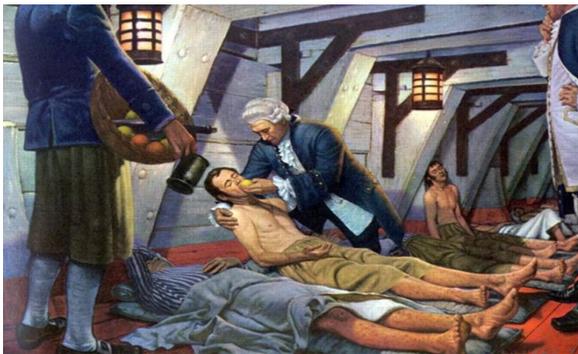
James Lind (1716 – 1794), était un médecin écossais expert du scorbut, mais aussi un pionnier de l'hygiène navale.

En 1747, à bord du navire HSM Salisbury, il réalisa un essai thérapeutique prospectif contrôlé (4) sur 12 marins auxquels il avait administré 6 traitements différents contre le scorbut.



Figure 1 : Portrait de James Lind

Pour réaliser cet essai thérapeutique, il constitua 6 paires de marins atteints de scorbut et attribua à chacune des paires un remède expérimental associé à la nourriture prise à bord du navire :



- un citron et deux oranges
- une pinte de cidre quotidienne
- six cuillerées de vinaigre
- une pâte avec orgeat
- des gouttes d'élixir de vitriol (un mélange d'acide sulfurique et d'alcool)
- la moitié d'une pinte d'eau de mer.

Figure 2 : James Lind au chevet d'un marin. Peinture de Robert Alan Thom (1915-1979). History of Medicine, National Library of Medicine.

Au bout de 6 jours, les oranges et les citrons manquèrent à bord du navire mais l'état de santé des deux marins ayant pris le remède à base d'agrumes s'était amélioré (5).

Il en conclut que seuls les oranges et les citrons pouvaient traiter cette maladie (6). Ses résultats furent publiés en 1753 dans son « Traité du Scorbut » (7).

### I.1.2 Axel Holst et Theodor Frolich

Axel Holst (1860-1931), professeur d'hygiène et de bactériologie à l'Université d'Oslo et Théodor Frølich (1870-1947), pédiatre norvégien, suspectaient que le scorbut était lié à une carence nutritionnelle. Ils se sont tous les deux penchés sur la maladie « bérubéri » causée par un déficit en vitamine B1. Cette maladie montrait des similitudes avec le scorbut causée par un déficit en vitamine C.

Pour leurs travaux, ils ont opté pour le cobaye en tant qu'animal expérimental. Tout comme l'Homme, cette espèce de mammifère est incapable de réaliser la synthèse endogène de l'acide ascorbique. En effet, sous un régime composé de grains entiers ou cuits dans du pain, les cobayes présentaient des symptômes de scorbut. Les deux scientifiques étaient alors parvenus à créer le premier Scorbut expérimental en carençant les cobayes en végétaux frais. En revanche, lorsque ce régime était additionné d'antiscorbutiques tel que le chou frais ou le jus de citron, les symptômes n'apparaissaient pas.

Bien que leurs travaux n'aient pas été reconnus officiellement à l'époque, les résultats de leurs expérimentations ont été publiés en 1907 dans le Journal of Hygien. De nos jours, ces résultats sont considérés comme la contribution la plus importante de la découverte du scorbut (8).

### I.1.3 Albert Szent-Györgyi

Albert Szent-Györgyi (1893-1986), biochimiste hongrois, a isolé, en 1928, des glandes surrénales un élément qu'il a appelé « acide hexuronique ». Au départ, il voulait nommer cette substance « ignose » car c'était une substance inconnue. Mais, ce nom a été rejeté par Arthur Harden, rédacteur en chef du Biochemical Journal. Il a alors suggéré de la nommer « godnose », ce qui signifiait que seul Dieu pouvait connaître la véritable identité de la molécule. Ce choix a lui aussi été refusé par Harden... Cette substance a donc fini par prendre le nom d'acide hexuronique (9)

Quatre ans plus tard, Charles Glen King a isolé la vitamine C dans son laboratoire et a conclu que c'était la même chose que « l'acide hexuronique » (6). Cependant, c'est Albert Szent-Györgyi qui a reçu le prix Nobel de médecine en 1937 pour la découverte de la vitamine C et la description de l'oxydation (10).

### I.1.4 Walter Norman Haworth

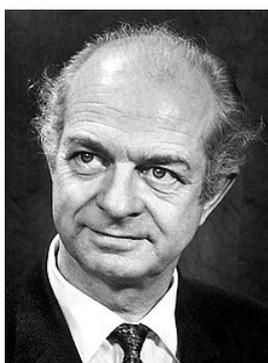
Walter Norman Haworth (1883- 1950) a déduit la structure chimique de la vitamine C en 1933 (6). Il obtint le prix Nobel de chimie en 1937 pour sa synthèse de la Vitamine C.

### I.1.5 Tadeus Reichstein

Grâce à la stratégie de production de masse de la vitamine C dont le pionnier est Tadeus Reichstein (1897-1996), scientifique polonais et prix Nobel de médecine et physiologie, le coût de la vitamine C a été amplement réduit, permettant son usage thérapeutique généralisé (11).

L'entreprise Roche, compagnie pharmaceutique fondée en 1896, a débuté la production de vitamine C en 1934 (12).

### I.1.6 Linus Carl Pauling



Linus Carl Pauling (1901-1994), Prix Nobel de Chimie (1954) et Prix Nobel de la Paix (1962) a connu un immense succès suite à ces propos très controversés par la communauté scientifique et médicale concernant la vitamine C. Il a notamment soutenu que pour vivre longtemps et prévenir les maladies, il était recommandé de consommer de la vitamine C à haute dose.

Figure 3 : Linus Carl Pauling (17)

En 1970, il a publié le livre « Vitamin C and the Common Cold », dans lequel il vantait les effets de la vitamine C à haute dose pour diminuer le risque d'attraper un rhume ou afin de diminuer son intensité ; ce livre eu un franc succès. Toutefois, ses affirmations furent controversées car ses conclusions ne furent basées que sur un seul essai contrôlé par placebo sur des écoliers en camps de ski. Pour ceux ayant reçu la vitamine C (soit 1 gramme par jour), il est apparu une diminution significative de l'incidence et de la durée du rhume. Néanmoins, ce seul essai ne peut être représentatif de la population générale.

Il affirma aussi dans les années 70 que la vitamine C à haute dose pouvait soigner le cancer (13) .

## I.2 Caractéristiques chimiques de la vitamine C

La vitamine C, de son nom chimique Acide L-ascorbique, est une poudre blanche cristalline, inodore et hydrosoluble.

Sa formule chimique est composée de six atomes de carbone, huit atomes d'hydrogène et six atomes d'oxygène (formule brute :  $C_6H_8O_6$ ) (14). De plus, elle a une masse moléculaire de 176,12 g/mol (15). On remarquera la ressemblance au niveau de sa formule chimique avec la molécule de D-glucose dont elle est un dérivé et qui sert notamment à la synthèse de la vitamine C.

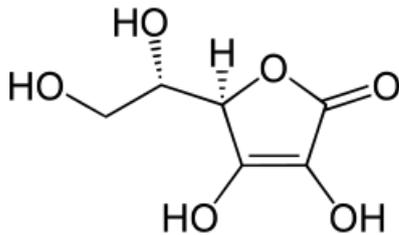
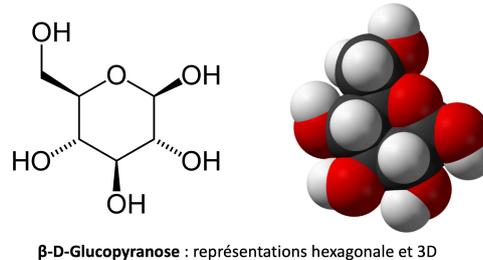


Figure 5 : Acide ascorbique (13)



$\beta$ -D-Glucopyranose : représentations hexagonale et 3D

Figure 4 : Glucose (14)

La vitamine C existe sous deux formes :

- une forme pure, avec un pH acide d'environ 2,5 en solution aqueuse
- sous forme de sels comme les ascorbates de sodium et de calcium, les pH de ces derniers étant alcalins donc mieux tolérés par l'organisme.

La forme réduite (acide ascorbique) et la forme oxydée (acide déhydroascorbique) sont en équilibre avec une forme radicalaire, appelé le radical ascorbyl. La réaction entre la forme réduite et oxydée de l'acide ascorbique est réversible selon le mécanisme suivant (16):

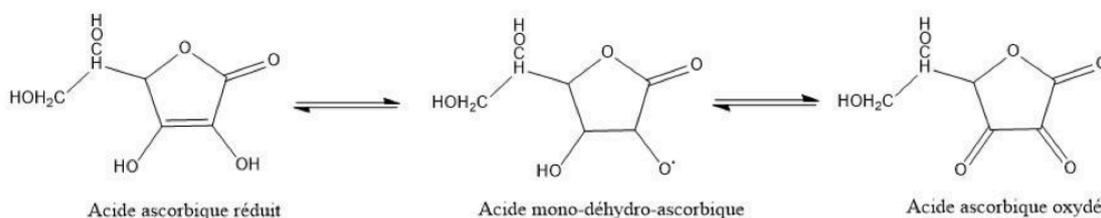


Figure 6 : Représentation du système redox : acide ascorbique, radical ascorbique libre, et acide déhydroascorbique

Sa conservation doit prendre en compte trois paramètres :

- elle photolabile
- elle est oxydable à l'air libre
- elle est thermolabile

## I.3 Fonctions de la vitamine C

### I.3.1 Co-substrat de réactions enzymatiques

D'après le « Dietary Reference Values for Vitamine C » établi par l'EFSA (European Food Safety Authority), la vitamine C est un co-substrat pour des réactions enzymatiques qui sont catalysées par les monooxygénases et les dioxygénases ; en effet, elle réduit les ions métalliques en agissant comme un donneur d'électrons, ce qui optimise l'activité de l'enzyme (15).

La vitamine C joue un rôle important dans :

- la biosynthèse du collagène ; en effet, la vitamine C est nécessaire à la proline hydroxylase et la lysine hydroxylase qui sont impliquées dans la biosynthèse du procollagène ;
- la synthèse de la carnitine, en tant que cofacteur de deux dioxygénases impliquées dans la biosynthèse de la carnitine ;
- La biosynthèse des catécholamines, en particulier dans la conversion de la dopamine en noradrénaline catalysée par la dopamine  $\beta$ -monooxygénase.
- Le métabolisme du cholestérol en acides biliaires via l'enzyme cholestérol 7 $\alpha$ -monooxygénase ;
- Le métabolisme des stéroïdes dans les glandes surrénales ;
- L'hydroxylation des médicaments aromatiques et des carcinogènes par le cytochrome P450 hépatique qui est renforcée par des agents réducteurs tels que la vitamine C (15).

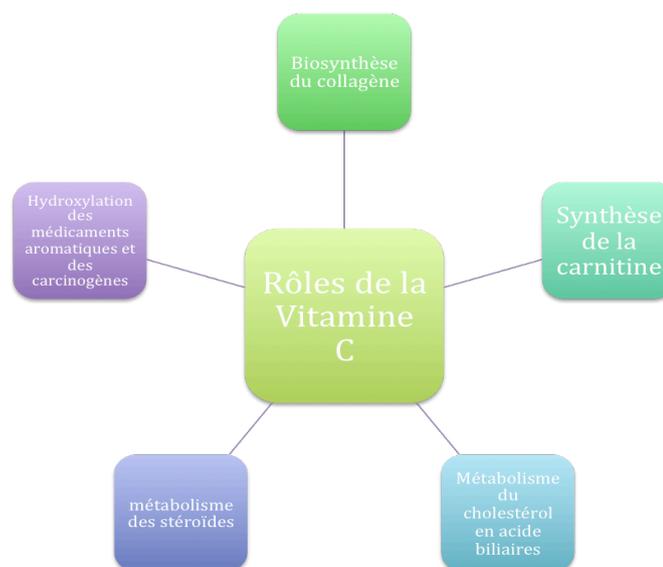


Figure 7 : Logigramme personnel des rôles de la vitamine C

### I.3.2 Agent réducteur et antioxydant

Toujours d'après le « Dietary Reference Values for Vitamine C », l'acide ascorbique fait partie du système de défense antioxydant. C'est un agent réducteur de certaines réactions biochimiques et un antioxydant hydrosoluble qui capte les radicaux libres : elle récupère les espèces réactives de l'oxygène, les espèces réactives de l'azote, l'oxygène singulet et l'hypochlorite. Par exemple, la vitamine C est impliquée dans le maintien de la fonction endothéliale ou encore dans l'absorption gastro-intestinale du fer non hématuré (15) .

## I.4 Pharmacocinétique de la vitamine C

### I.4.1 Absorption de la vitamine C

Après consommation de la vitamine C, l'absorption se fait en majeure partie au niveau de la lumière intestinale de l'intestin grêle. Selon la forme sous laquelle elle se trouve, c'est à dire ascorbate (forme réduite) ou déhydroascorbate (forme oxydée), différents systèmes de transports entrent en jeu (17) : à des doses physiologiques (inférieures à 100 mg/jour), la vitamine est absorbée par un mécanisme de transport actif tandis qu'à des doses plus élevées le transport sera passif (18).

#### **→ Transport actif via SVCT1 et SVCT2 :**

L'entrée dans les cellules de l'ascorbate dépend de deux transporteurs : SVCT1 et SVCT2 (Sodium Vitamin C Transporter). Ceux-ci permettent le transport actif de l'ascorbate contre un gradient de concentration. Le gradient de sodium est généré à travers la membrane plasmique via la pompe Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase.

#### **→ Diffusion facilitée via les transporteurs GLUT(1-4)**

Le transfert transmembranaire du déhydroascorbate s'effectue par diffusion facilitée et dépend des transporteurs GLUT1 à 4, permettant le transport du déhydroascorbate le long d'un gradient de concentration.

#### **→ Diffusion passive**

L'ascorbate et le déhydroascorbate peuvent être transportés par diffusion passive mais ce mécanisme de transport est minoritaire.

## Mécanisme de transport entre les intestins et le sang

La vitamine C ingérée est absorbée du côté apical de l'épithélium intestinal sous forme d'ascorbate par transport actif via SVCT1 ou sous forme d'acide déhydroascorbique par diffusion facilitée via GLUT 1 ou 3. Une fois dans l'épithélium intestinal, l'acide déhydroascorbate est transportée dans la circulation sanguine par GLUT 1 ou 2, situés du côté basolatéral. L'ascorbate est transporté dans le sang par diffusion facilitée. Les transporteurs SVCT2 situés dans la membrane basolatérale permet de réabsorbé l'ascorbate du sang vers l'épithélium intestinal (19).

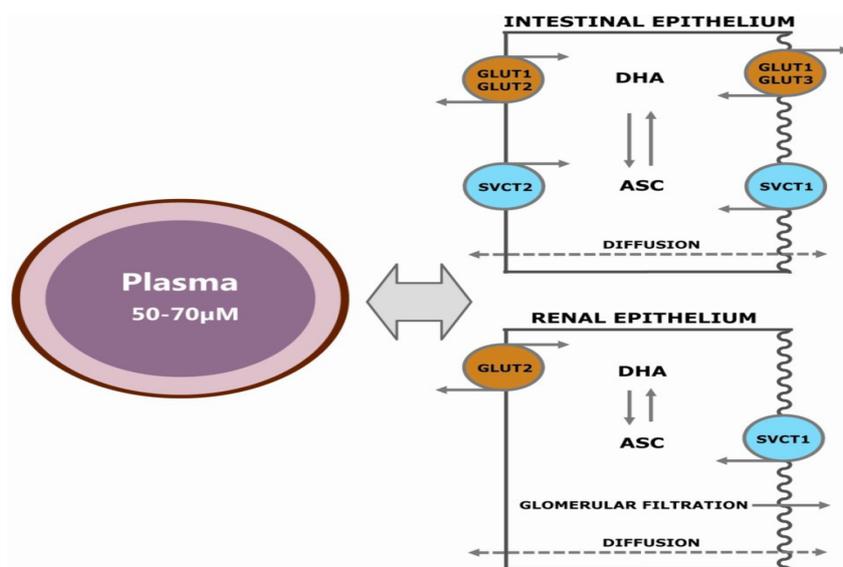


Figure 8 : Mécanismes de transport entre les intestins, le sang et les reins(19)

### I.4.2 Circulation sanguine et concentration plasmatique

Après avoir été absorbée par l'intestin, la vitamine C passe dans le sang où elle circule majoritairement sous la forme réduite : seulement 5 à 20 % de la vitamine C circulante est sous la forme oxydée. La concentration plasmatique d'ascorbate à jeun se situe autour de 50 μmol/L. Il est important de noter que la saturation plasmatique en vitamine C chez l'Homme est estimée à 70 μM environ ; au-delà, l'excrétion urinaire augmente et la biodisponibilité orale diminue, ce qui tend à maintenir un état d'équilibre (20).

Certaines situations peuvent modifier la biodisponibilité de la vitamine C (15) :

- le sexe : les concentrations plasmatiques moyennes sont plus élevées chez les femmes que chez les hommes
- la grossesse : la concentration plasmatique diminue chez les femmes enceintes du fait de l'hémodilution
- le tabagisme : la concentration plasmatique est plus faible chez les fumeurs
- le diabète : le glucose étant un inhibiteur compétitif des transporteurs GLUT

### I.4.3 Distribution de la vitamine C

La distribution du plasma aux tissus se fait inégalement, en effet, on retrouve l'acide ascorbique en majorité dans le cerveau, le foie, la glande corticosurrénale...

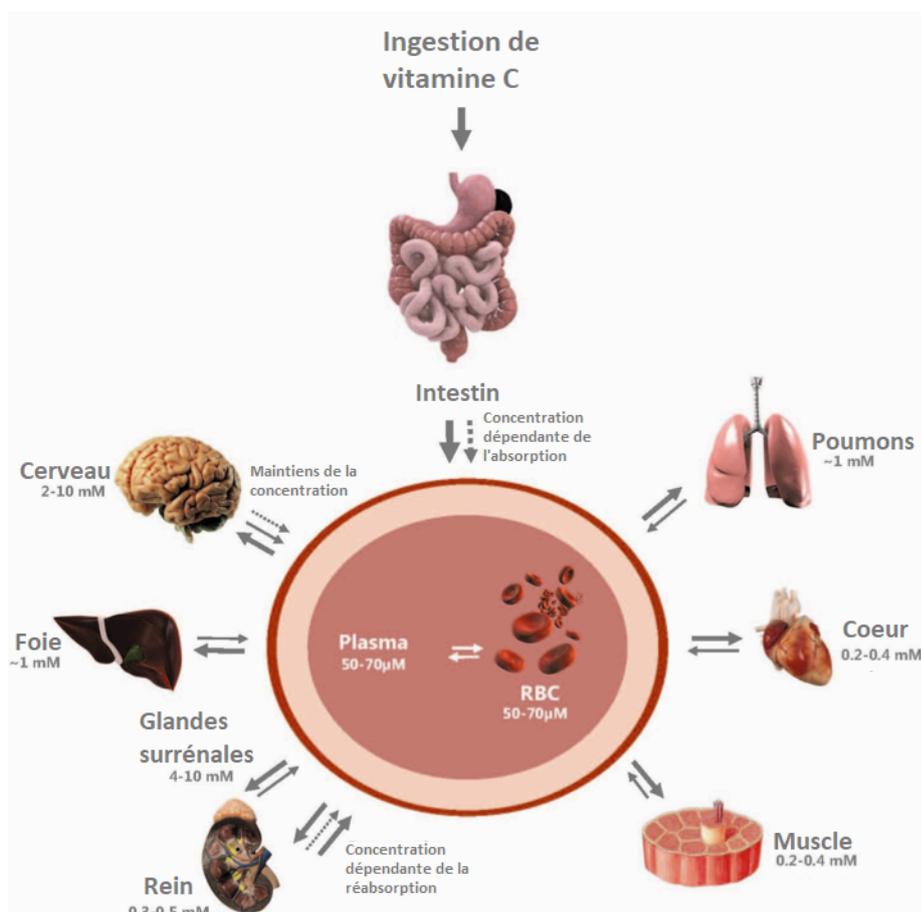


Figure 9 : Distribution de la Vitamine C dans le corps (19)

### I.4.4 Réabsorption et élimination rénale de la vitamine C

Dans le rein, l'ascorbate est excrété par filtration glomérulaire dans la lumière du tubule rénal. La réabsorption se fait à l'aide des transporteurs SVCT1 côté apical de la membrane. Les transporteurs GLUT 2 situés dans la membrane basolatérale permettent de transporter l'acide déhydroascorbate vers le plasma (19). L'élimination, se fait dans les urines sous forme inchangée, ou alors sous forme d'acide dehydroascorbique (25%), d'acide oxalique (55%) ou d'acide 2,3-dicétogulonique (2%) (21). Elle débute lorsque la concentration plasmatique est supérieure à 50 µmol/L jusqu'à une dose de saturation de 80 µmol/L à partir de laquelle tout sera éliminé par les urines ou les fèces sans avoir été métabolisé.

## I.5 Méthode de dosages de l'acide ascorbique

### I.5.1 Évaluation du statut en vitamine C

D'après un argumentaire réalisé par la Haute Autorité de Santé sur le dosage de la vitamine C, il est possible d'évaluer le statut en vitamine C par mesure de l'acide ascorbique plasmatique/sérique ou intra-leucocytaire (22).

Tableau 1 : Évaluation du statut vitaminique en vitamine C

| Mesure   | Type de dosage     | Avantages  | Inconvénients  |
|--|--------------------|--|--|
| Acide ascorbique total (forme oxydée + réduite) <b>OU</b><br>Forme réduite | Sérum / Plasma     | Dosage facile à mettre en œuvre                        | Forte influence des apports récents => mauvais reflets des réserves en vitamine C de l'organisme |
|  | Intra-leucocytaire | Reflète bien les réserves en vitamine C de l'organisme | Dosage difficile à mettre en œuvre   |

Le dosage plasmatique/sérique de l'acide ascorbique est facile à mettre en œuvre, en revanche, il reflète mal les réserves en vitamine C de l'organisme. Le dosage intra-leucocytaire reflète mieux les réserves de l'organisme mais est difficile à mettre en œuvre.

### I.5.2 Indications du dosage

Le dosage de la vitamine C permet notamment de rechercher une carence en vitamine C. La recherche d'une carence en vitamine C se fait dans les circonstances cliniques suivantes : en cas de suspicion de scorbut, fatigue, anorexie, malnutrition, pathologies digestives inflammatoires, tabagisme, alcoolisme, ... (21).

Cependant, d'après l'HAS, le dosage de la vitamine C a peu de valeur diagnostique car il existe un manque de fiabilité associé au résultat d'un dosage ponctuel de vitamine C. En effet, la relation est mal connue entre les concentrations sanguines mesurées ponctuellement et l'état réel des réserves en vitamine C du patient (22). D'ailleurs, la vitamine C étant hydrosoluble et facilement éliminée par le rein, l'organisme serait incapable de faire des réserves de vitamine C, d'où l'intérêt d'un apport quotidien.

### I.5.3 Conditions pré-analytiques

La potentielle dégradation de la vitamine C en amont du dosage, de par son caractère antioxydant, sa thermolabilité et sa photolabilité, est à prendre en compte. Les conditions pré-analytiques ne sont pas standardisées (22), cependant :

- il est nécessaire d'être à jeun pour le prélèvement,
- les échantillons de sang sont recueillis sur tube hépariné,
- le prélèvement doit être centrifugé, déprotéinisé et congelé dans les 20 minutes,
- le transport de l'échantillon de sang s'effectue congelé (mode d'acheminement sur glace), à l'abri de la lumière et dans un délai maximum d'acheminement de deux heures.

### I.5.4 Techniques de dosage

La technique de dosage de la vitamine C qui prédomine est la chromatographie à phase liquide à haute performance (HPLC). Pour cette technique de dosage, différents systèmes de détection existent (23) :

- la détection électrochimique,
- la détection par spectroscopie UV,
- la détection par fluorimétrie.

La méthode par détection électrochimique est la plus sensible et la plus spécifique. Cependant, les méthodes de détection par spectroscopie UV et fluorimétrie sont plus utilisées car elle sont plus simples à mettre en œuvre (22).

D'autres techniques de dosage de la vitamine C peuvent être envisagées comme la titrimétrie, la voltamétrie, la cinétique à base de chemiluminescence... mais qui ne sont pas utilisées en pratique car ils sont plus difficiles à mettre en œuvre et moins fiables.

## I.6 Sources, besoins, apports recommandés, risques de déficience et d'excès d'apports

### I.6.1 Point important : perte de la capacité de synthèse de la vitamine C chez l'Homme

L'Homme dépend entièrement d'un apport alimentaire en vitamine C car il est incapable de la synthétiser lui-même. En effet, les humains ont perdu la capacité de synthétiser la vitamine C via la voie de l'acide glucuronique, ne possédant pas l'enzyme L-gulonolactone-oxydase nécessaire à la catalyse de la dernière étape de transformation du glucose en acide ascorbique (15). L'Homme devra donc trouver de la vitamine C dans son alimentation afin d'éviter toute carence contrairement à la plupart des animaux (14).

### I.6.2 Sources

#### I.6.2.1 Les principales sources alimentaires en vitamine C

Un apport quotidien en vitamine C via l'alimentation est nécessaire. La vitamine C est présente dans tous les végétaux mais à des quantités variables (24). Elle est surtout présente dans les légumes et les fruits frais, cependant on peut aussi en trouver dans les herbes fraîches, les céréales ou encore dans certains aliments d'origine animal comme le rein ou le foie par exemple (15).

*Tableau 2* : Les 10 meilleures sources de vitamines C dans l'alimentation d'après la table de composition des aliments du département de nutrition de l'université de Montréal (25)

| ALIMENTS                      | PORTIONS             | QUANTITÉ (en mg) |
|-------------------------------|----------------------|------------------|
| 1. Goyave                     | 125 mL               | 199 mg           |
| 2. Poivron rouge, cru ou cuit | 125 mL               | 101 – 166 mg     |
| 3. Poivron vert, cru ou cuit  | 125 mL               | 54 – 132 mg      |
| 4. Papaye                     | ½ papaye (153 g)     | 94 mg            |
| 5. Kiwi                       | 1 fruit moyen (76 g) | 71 mg            |
| 6. Orange                     | 1 fruit moyen        | 70 mg            |
| 7. Jus d'orange               | 125 mL               | 43 – 66 mg       |
| 8. Mangue                     | 1 fruit moyen (207g) | 57 mg            |
| 9. Brocoli, cru ou cuit       | 125 mL               | 42 – 54 mg       |
| 10. Choux de Bruxelles cuits  | 4 choux (84 mg)      | 52 mg            |

Chez les adultes, la principale source d'apport en vitamine C sont les fruits (27%) puis les légumes (22%) à égalité avec les boissons fraîches sans alcool, essentiellement les jus de fruits (22%). Chez les enfants, la principale source d'apport en vitamine C sont les boissons fraîches sans alcool, essentiellement les jus de fruits (37%), suivi des fruits (17%), puis des légumes (14%). (24)

### ***1.6.2 Facteurs influençant la conservation de la vitamine C***

La quantité de vitamine C présente au sein d'un aliment peut varier selon la saison de récolte, le transport, la durée de conservation avant utilisation et les pratiques de cuisson (15). De plus, la vitamine C est très sensible à la lumière, à la chaleur, à l'air ainsi qu'à l'eau. Au vu de la fragilité de l'acide ascorbique face à ces différents éléments, il est donc conseillé :

- de consommer les fruits et légumes dans les 72 heures suivant la cueillette afin de limiter l'oxydation, ce qui paraît possible si on favorise les circuits courts et la vente directe mais paraît moins réalisable pour les circuits longs....
- de conserver les aliments riches en vitamine C au frais et à l'abri de la lumière
- de ne pas laisser les fruits et légumes tremper dans l'eau lorsqu'ils sont lavés
- de préférer une cuisson à la vapeur, en effet la vitamine C se dégrade à des températures de cuisson comprises entre 60 et 75°C
- de préférer les fruits/légumes frais et/ou éventuellement ceux qui sont congelés par rapport aux conserves.

### **1.6.3 Besoins et Apports recommandés**

#### ***1.6.3.1 Besoin moyen en Vitamine C***

Pour les adultes en bonne santé, le besoin moyen est déterminé par la quantité de vitamine C qui équilibre les pertes métaboliques en vitamine C et permet de maintenir un pool corporel adéquat, caractérisé par des concentrations plasmatiques d'ascorbate à jeun autour de 50  $\mu\text{mol/L}$  (15).

Le besoin moyen en vitamine C chez un homme est estimé à 90 mg/jour contre 80 mg/jour chez la femme (15). Il est important de noter que les besoins en vitamine C seront accrus dans certaines situations pathologiques telles que les infections ou la prise d'un traitement anticancéreux, ainsi qu'en fonction du mode de vie (activité physique intense, consommation excessive d'alcool, tabagisme) (24). Pour assurer les besoins quotidiens en vitamine C, il est donc recommandé de consommer environ 500 grammes de fruits et légumes par jour, soit au moins une fois par jour la consommation de fruits ou légumes crus. (24)

### *1.6.3.2 Apports nutritionnels conseillés, apport moyen en vitamine C et apports de référence*

#### **Apports nutritionnels conseillés :**

Les apports nutritionnels conseillés (ANC) sont mesurés par le besoin nutritionnel moyen auquel est ajouté deux écart-types de 15% chacun, afin de prendre en compte la variabilité individuelle et de couvrir les besoins de 97,5% de la population. Ces recommandations prennent en compte l'âge et les sexe des individus (26).

#### **Apport de référence en France :**

Les apports moyens en vitamine C dans la population française, d'après l'étude INCA 2, Étude individuelle Nationale sur les consommations alimentaires 2006-2007, sont :

- Pour les enfants de 3 à 17 ans de 77 mg/j
- Pour les adultes de 18 à 79 ans de 93 mg/j (24)

D'après la plateforme ouverte des données publiques françaises, l'étude INCA 2 est un outil fournissant des données sur les habitudes de consommation alimentaire de la population française vivant en métropole. Cette étude a été réalisée par l'ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire, de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail) de Janvier 2006 à Avril 2007 sur 4079 individus. Elle permet notamment de connaître les apports en substances bénéfiques, telles que les vitamines, dans notre alimentation. Elle prend en compte, pour les différents individus, leurs caractéristiques démographiques et socioéconomiques ainsi que leurs habitudes de vie et leur état de santé, les critères de choix des aliments ainsi que leur préparation et leur conservation, les apports journaliers en nutriments, la consommation de compléments alimentaires ... (27)

#### **Apport de référence en Europe**

D'après l'EFSA, l'apport de référence diffère en fonction de l'âge, du sexe ainsi que pour les femmes enceintes et allaitantes :

- Pour les Hommes : 110 mg/j
- Pour les Femmes : 95 mg/j
- Pour les Nourrissons de 7 à 11 mois : 20 mg/j
- Pour les enfants de 1 à 3 ans : 20 mg/j
- Pour les garçons entre 15 et 17 ans : 100 mg/j
- Pour les filles entre 15 et 17 ans : 90 mg/j

Chez les femmes enceintes, du fait de l'hémodilution et du transfert vers le fœtus, il faut ajouter 10 mg/j en plus. Effectivement, au cours de la grossesse le foetus dépend entièrement de l'apport maternel de la mère en vitamine C et du transport transplacentaire de cette dernière (transport régit par le transporteur SVCT2) (28). Concernant les femmes allaitantes comparées aux femmes qui n'allaitent pas, il faut ajouter 60 mg/j en plus.

#### ***1.6.3.4 Tableau récapitulatif des besoin moyen et apports de référence en fonction de l'âge ou de l'état de la personne***

Tableau 3 : Tableau personnel des besoins moyen et apports de références en vitamine C en fonction de l'âge ou de l'état de la personne d'après l'EFSA (15)

|                                | <b>Hommes</b> | <b>Femmes</b> | <b>Nourrissons<br/>(7 à 11 mois)</b> | <b>Enfants<br/>(1 à 3<br/>ans)</b> | <b>Garçons<br/>(15 à 17<br/>ans)</b> | <b>Filles<br/>(15 à<br/>17<br/>ans)</b> | <b>Femmes<br/>enceintes<br/>ou<br/>allaitantes</b>                                   |
|--------------------------------|---------------|---------------|--------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|---|--|
| <b>Besoin<br/>moyen</b>        | 90 mg/j       | 80 mg/j       |                                      |                                    |                                      |   |  |
| <b>Apport de<br/>référence</b> | 110 mg/j      | 95 mg/j       | 20 mg/j                              | 20 mg/j                            | 100 mg/j                             | 90<br>mg/j                              | <u>Enceinte</u> :<br>10 mg/j en<br>plus<br><u>Allaitante</u> :<br>60 mg/j en<br>plus |

#### **1.6.4 Risque de déficience et d'excès d'apport**

La concentration plasmatique de vitamine C est un bon indicateur du statut vitaminique chez les individus non carencés. Les études épidémiologiques, et notamment SU.VI.MAX, ont estimé chez le jeune adulte la concentration plasmatique optimale à 60 µmol/L. (24)

L'étude SU.VI.MAX est une étude clinique française qui a été menée par Serge Hercberg entre 1994 et 2002 sur 13 535 sujets adultes âgés de 35 à 60 ans. Il s'agit d'un essai randomisé en double aveugle (étude contrôlée versus placebo). L'objectif était de savoir si un apport supplémentaire en vitamines et minéraux antioxydants à des doses nutritionnelles permettait de réduire le risque de cancer et de maladies cardiovasculaires (29).

Les participants ont reçu une combinaison quotidienne de vitamine C (120mg), Bêta-carotène (6mg), vitamine E (30mg), sélénium (100µg) et de zinc (20mg) ou d'un placebo. Les résultats ont montrés que cette supplémentation était associée à une probabilité de vieillissement en bonne santé plus élevée chez les hommes que chez les femmes (30).

#### ***1.6.4.1 Déficit en vitamine C : les hypovitaminoses C***

Les vraies carences vitaminiques sont liées à la malnutrition alors que les déficits sont plutôt liés à un apport insuffisant. Les déficits sont responsables de troubles divers mais pas de la maladie carentielle au sens strict du terme.

Le déficit en vitamine C, sous-évaluée dans la population générale, est fréquent chez certaines populations à risque (31). Il est lié à un manque d'apport mais aussi à une diminution de l'absorption ou à une augmentation des besoins non comblée.

Tableau 4 : Tableau personnel des facteurs de risque des hypovitaminoses C

| <b>Manque d'apport</b>  | <b>Diminution de l'absorption</b>                            | <b>Augmentation des besoins</b>    |
|---|--|------------------------------------|
| Alimentation déséquilibrée / régimes alimentaires               | Pathologies intestinales (Maladie de Crohn par exemple ... ) | Alcoolique et/ou fumeurs           |
| Personnes défavorisées économiquement                           |  | Infection                          |
| Troubles psychiatriques   |  | Croissance, grossesse, allaitement |
| Maladies : cancer, SIDA...                                      |  |                                    |
| Troubles de la déglutition / alimentation parentérale exclusive |  |                                    |

### **La carence en vitamine C : le scorbut :**

Le scorbut survient après trois mois de carence totale en acide ascorbique (31) et chez les adultes présentant une concentration plasmatique d'ascorbate inférieure à 10 $\mu$ mol/L (soit 2,5 mg/l) et un pool corporel inférieur à 300 mg (15). Le scorbut se caractérise par des symptômes liés à des anomalies du tissu conjonctif résultant d'un affaiblissement des structures collagéniques. Il est associé à une perte des dents et cheveux, des douleurs articulaires, des troubles osseux et conjonctifs, une mauvaise cicatrisation. Il y a de multiples caractéristiques cliniques : pétéchies, ecchymoses, gencives enflammées et saignantes. Les symptômes précoces ou pré scorbutique comprennent également la fatigue et la léthargie, qui peuvent en partie être liés à une biosynthèse insuffisante de la carnitine, et par conséquent, au transport déficient des acides gras à longue chaîne activés dans les mitochondries pour la production d'énergie (15).

Les signes biologiques sont non spécifiques : anémie, hypocholestérolémie, hypoalbuminémie. Mais la suspicion clinique est confirmée par la baisse de l'ascorbémie (<2,5 mg/l) qui doit être interprétée en fonction de l'existence d'un syndrome inflammatoire. Le dosage de l'acide ascorbique leucocytaire, témoin des réserves de l'organisme, est plus fiable. Le traitement consiste en l'administration de 1 gramme de vitamine C par jour pendant 15 jours (31). De plus, le scorbut peut-être prévenu avec un apport en vitamine C de 10 mg/j (15).

### **Les déficits en vitamine C :**

Les déficits en vitamine C (ascorbémie de 2 à 5 mg/l), généralement asymptomatiques, sont à l'origine de complications à long terme telles que l'augmentation du risque cardiovasculaire et néoplasique et l'augmentation du risque de cataracte (31).

Par ailleurs, l'hypovitaminose C chez les femmes diabétiques est associée à un risque accru de complications pendant la grossesse (32), notamment une augmentation du stress oxydatif fœtal, une altération de l'implantation et un risque accru de complication notamment de pré éclampsie (28).

#### **I.6.4.2 Excès d'apport : les hypervitaminoses C**

L'absorption intestinale est saturable et l'excrétion urinaire augmente lorsque la dose ingérée de vitamine C augmente, on peut alors considérer logiquement qu'il n'y a pas de risque d'hypervitaminose C. De plus, d'après l'EFSA, il ne peut pas être proposé d'apport maximal tolérable car les données des études publiées ne montrent qu'une très faible toxicité aiguë (20).

En excès, la vitamine C est éliminée dans les urines. Cet excès peut provoquer des maux de tête, des diarrhées, et des calculs rénaux (24). La formation des calculs rénaux, aussi appelée lithogénèse, est le résultat de la cristallisation de sels minéraux et d'acides présents en trop forte concentration dans les urines.

### **I.7 Allégations santé des aliments et des compléments alimentaires contenant de la vitamine C**

#### **I.7.1 Définitions**

D'après l'ANSES, une **allégation** est « *un message figurant sur certains emballages alimentaires ou accompagnant le produit (publicité, site internet), qui fait état des propriétés sanitaires et/ou nutritionnelles des aliments ou de leurs composants* » (33).

Une **allégation est dite de santé** si « *elle met en exergue un lien entre un nutriment ou un aliment et l'état de santé* », « *une allégation santé peut revendiquer la diminution d'un facteur de risque (...), ou celle d'un risque de maladie, mais elle ne peut pas comporter de mention thérapeutique indiquant que tel nutriment prévient une pathologie ou la guérit* » (33).

#### **I.7.2 Règlementation des allégations**

Les allégations sont harmonisées à l'échelle européenne par un règlement entré en vigueur en 2007 auxquels sont annexées les allégations nutritionnelles autorisées. L'EFSA évalue les allégations de santé avant leur mise sur le marché et la Commission Européenne établit le registre des allégations autorisées. Ce registre mis à jour est d'ailleurs disponible sur le site de la Commission Européenne (33).

### I.7.3 Allégations concernant la vitamine C

Les aliments et compléments alimentaires contenant de la vitamine C ne sont concernés par les allégations santé que s'ils contiennent au moins 12 mg d'acide ascorbique pour 100 g, pour 100 ml ou par emballage si le produit ne contient qu'une portion (34).

De plus, les aliments ou compléments alimentaires apportant 200 mg de vitamine C en plus de l'apport journalier recommandé peuvent prétendre contribuer au fonctionnement normal du système immunitaire pendant et après un effort physique intense.

Depuis 2012, les autorités de santé ont autorisé les allégations santé suivantes pour la vitamine C (34) :

Tableau 5 : Allégations santé autorisées ou non autorisées par les autorités pour la vitamine C

| Allégations autorisées   | Allégations non autorisées   |
|--|--|
| Formation normale du collagène nécessaire au fonctionnement normal des vaisseaux sanguins, des os, des cartilages, de la peau, des dents et des gencives | Rendre les radicaux libres sans danger pour la vision, ou augmenter la fonction des caroténoïdes (lutéine et zéaxanthine) dans la protection des yeux contre les radicaux libres |
| Métabolisme énergétique normal   | Être nécessaires pour le maintien de la vitalité   |
| Fonctionnement normal du système nerveux   | Soulager les irritations de la gorge ou des voies respiratoires supérieures  |
| Fonctions mentales normales  |  |
| Fonctionnement normal du système immunitaire   |  |
| Réduction de la fatigue  |  |
| Régénération de la vitamine E dans sa forme réduite  |  |
| Absorption digestive du fer  |  |
| Protection des cellules contre les radicaux libres (effet antioxydant)   |  |

Depuis 2012, les aliments ou les compléments alimentaires contenant de l'acérola, ne peuvent avoir comme allégation santé l'effet anti-oxydant (34). Dans le commerce, l'indication principale de ces spécialités pharmaceutiques à base d'acérola est la fatigue passagère.

## I.8 Les différentes formes de vitamine C disponibles

### I.8.1 Formes disponibles en pharmacie

#### I.8.1.1 Vitamine C naturelle

La vitamine C naturelle est extraite à partir de fruits riches en vitamine C comme l'acérola (*Malphigia glabra*) qui contient plus de 4% de son poids en vitamine C ou l'églantier (*Rosa canina*), de son autre nom cynorrhodon, qui contient plus de 7% de son poids en vitamine C. Il est possible de faire des infusions d'acérola sous forme de jus de fruits frais ou de poudre. Cependant, on retrouve l'acérola dans certaines spécialités pharmaceutiques, que ce soit seul ou en association. Voici quelques exemples de compléments alimentaires à base d'acérola disponibles en officine :

➤ **Acérola1000 – Arkovital par Arkopharma**

Posologies :

Adulte : un comprimé à croquer ou à sucer le matin de préférence

Enfant de plus de 7 ans : un demi-comprimé à croquer ou à sucer le matin de préférence.

Composition pour un comprimé : 1000 mg de poudre d'acérola dont 170 mg de vitamine C correspondant à 213% des Valeurs Nutritionnelles de Référence (VNR).

➤ **Energie acérola par Forté Pharma**

Posologie : un comprimé par jour le matin.

Composition pour un comprimé : 120 mg de vitamine C soit 150% des Valeurs Nutritionnelles de Référence (VNR)

➤ **C biane par Pileje**

Posologie : un comprimé à croquer par jour.

Composition pour un comprimé : 120 mg de vitamine C correspondant à 150% des Valeurs Nutritionnelles de Référence (VNR)

Dans ces spécialités, il ne faut pas confondre la quantité d'acérola et la quantité de vitamine C. En effet, X grammes d'Acérola ne fournira que Y mg de vitamine C. Il n'y a donc pas 1000 mg de vitamine C dans l'Acérola1000 par exemple.

### **I.8.1.2 Vitamine C synthétique**

Les laboratoires Roche sont les principaux fabricants mondiaux de la vitamine C de synthèse. Le procédé de Reichstein-Grüssner a été mis en place en 1933 par trois scientifiques : Reichstein, Grüssner et Oppenauer (35).

Ce procédé consiste en une transformation en 6 étapes permettant la transformation de 4 kg de glucose en 1kg d'acide ascorbique (36) :

**Etape 1** : Production de sorbitol par hydrogénation du glucose

**Etape 2** : Production du sorbose par oxydation du sorbitol

**Etape 3** : Production de diacétonorbose par acétonisation du sorbose

**Etape 4** : Production de l'acide diacétanegulonique par oxydation du diacétonorbose

**Etape 5** : Production d'acide ascorbique brut par réarrangement de l'acide diacétanegulonique

**Etape 6** : Purification de l'acide ascorbique brut pour obtention de l'acide ascorbique pur

La vitamine C synthétique est présente sur le marché dans des spécialités pharmaceutiques à prendre par voie orale et à différents dosages (souvent des comprimées de 500 ou 1000 mg). En général, la posologie recommandée est de 500 à 1000 mg par jour pendant un mois en cas de fatigue passagère.

Cette vitamine C synthétique existe aussi sous forme liposomale ou sous forme injectable en intraveineuse ; le gros avantage de ces deux formes étant a priori une meilleure biodisponibilité.

Nous comparerons par la suite ces différentes formes de vitamine C, en expliquant leurs avantages et leurs inconvénients.

### **I.8.2 Dans l'industrie alimentaire : additif alimentaire**

Dans l'industrie alimentaire, la vitamine C peut être utilisé comme additif alimentaire.

#### **I.8.2.1 Définition**

D'après l'ANSES, un **additif alimentaire** est « *une substance qui n'est pas habituellement consommée comme un aliment ou utilisée comme un ingrédient dans l'alimentation. Ces composés sont ajoutés aux denrées dans un but technologique au stade de la fabrication, de la transformation, de la préparation, du traitement, du conditionnement, du transport ou de l'entreposage des denrées et se retrouvent donc dans la composition du produit fini.* » (37). C'est cette définition qui a été retenue d'après la Directive Européenne 89/107/CEE du 21 Décembre 1988.

Lorsqu'ils sont présents dans les denrées alimentaires, ils sont mentionnés dans la liste des ingrédients par leur code (E suivi de 3 ou 4 chiffres) ou leur nom. En tant qu'additifs alimentaires, ils peuvent avoir comme fonction d'être : conservateurs, antioxydants, colorants, édulcorants, exhausteurs de goût, épaississants, gélifiants, émulsifiants, antiagglomérants, stabilisants...

### ***1.8.2.2 Réglementation***

L'évaluation et l'autorisation des additifs alimentaires sont encadrées et harmonisées au niveau européen par les règlements CE/1331/2008 et CE/1333/2008.

Sur la base de l'évaluation établie par l'EFSA, la Commission Européenne établie la liste des additifs alimentaires autorisés. Ces additifs alimentaires doivent nécessairement répondre aux deux exigences suivantes :

- il ne doit pas faire courir de risque aux consommateurs aux doses utilisées
- la substance doit faire preuve de son intérêt.

Plus précisément, un additif alimentaire ne peut être approuvé que si l'effet technologique qu'on lui revendique peut être démontré et que son emploi n'est pas susceptible de tromper le consommateur (37).

La liste établie par la Commission Européenne indique la liste dans lesquels les additifs alimentaires peuvent être ajoutés ainsi que les doses maximales à utiliser.

### ***1.8.2.3 Additif E300 : Acide ascorbique***

D'après la Directive 95/2/CE du parlement européen et du conseil de l'union européenne datant du 20 Février 1995 (38), l'additif E300 (acide ascorbique) peut-être additionné à toutes les denrées alimentaires à l'exception :

- des denrées alimentaires non transformées
- du miel
- des huiles et graisses d'origine animale ou végétale non émulsionnées
- du lait pasteurisé et stérilisé et à la crème entière pasteurisée
- des produits à base de lait fermenté au moyen de ferments vivants, non aromatisés,
- de l'eau minérale naturelle et de l'eau de source
- du café et des extraits de café
- du thé en feuille non aromatisé

- des sucres
- des pâtes sèches, à l'exclusion des pâtes sans gluten et/ou destinées à un régime hypoprotidique
- des babeurres naturels non aromatisés
- des aliments pour nourrissons et enfants en bas âge, y compris des aliments pour les nourrissons et les enfants en bas âge qui ne sont pas en bonne santé

La dose d'additif E300 pouvant être additionnée aux denrées alimentaires autorisées et soumis au principe « *quantum satis* », ce qui implique que l'additif ne présente pas de danger particulier pour le consommateur et que les doses d'emploi ne sont pas régies par des valeurs limites d'emploi. La fonction principale de l'additif E300 est d'être antioxydant. De plus, l'ascorbate de sodium E301 et l'ascorbate de calcium E302 sont des sels d'ascorbate sont aussi utilisés comme antioxydants principalement.

## **II. Quelques propriétés thérapeutiques présumées de la vitamine C**

La vitamine C est une vitamine indispensable au bon fonctionnement du corps humain et est réputée pour son action contre la fatigue. Au fil des années, nombreuses ont été les recherches effectuées par la communauté scientifique sur cette vitamine et ses propriétés thérapeutiques présumées. Alors, qu'en est-il de la place de la vitamine C dans la prévention et le traitement des maladies telles que le cancer, le SIDA, les maladies cardio-vasculaires, les pathologies hivernales, les affections visuelles ou encore la maladie d'Alzheimer ?

### **II. 1 Le cancer**

#### **II.1.1 Généralités sur le cancer**

D'après l'Institut National du Cancer, le nombre estimé en France de nouveaux cas de cancer en 2018 est de 382 000 et celui de décès par cancer de 157 400 (39).

Il s'agit d'une maladie provoquée par la modification de la structure d'un gène, appelée mutation. Suite à cette altération génétique, les cellules deviennent alors anormales et se mettent à proliférer de façon excessive et anarchique finissant par former une masse appelée tumeur maligne. Les cellules cancéreuses envahissent les tissus voisins en migrant via les vaisseaux sanguins et les vaisseaux lymphatiques, pouvant alors former des métastases. Le mot cancer vient du mot grec « karkinos » qui signifie « crabe », en référence aux vaisseaux sanguins infiltrés dans la tumeur comme s'il s'agissait des griffes de cet animal (40).

Les patients atteints de cancer sont souvent carencés en vitamine C, une supplémentation est alors souvent nécessaire. Le stress oxydatif induit par le cancer et la formation d'espèces réactives de l'oxygène expliquent cette carence. La vitamine C est alors très sollicitée pour jouer son rôle d'anti-oxydant.

## II.1.2 Bilan des connaissances sur l'effet de la vitamine C dans le traitement du cancer

Dans les années 70, Linus Pauling a utilisé la vitamine C en intraveineuse lors d'essais cliniques sur des patients atteints de cancer. Ses études avaient montré un temps de survie plus grand chez les patients cancéreux auxquels ont avait administré de la vitamine C à haute dose en intraveineux contrairement à ceux qui n'en avaient pas reçu (41).

Cependant, il fut vivement critiqué sur le sujet par le reste de la communauté scientifique, d'autant plus que d'autres études sur le sujet ne démontraient aucun bénéfice thérapeutique du traitement à haute dose par la vitamine C (42). Beaucoup de ces études contradictoires ont été réalisées avec une supplémentation orale en vitamine C, alors que la stratégie de Linus Pauling était d'utiliser une supplémentation par voie intraveineuse. Or, d'après une étude pharmacocinétique de 2004, seule l'administration intraveineuse de vitamine C produit des concentrations plasmatiques et urinaires élevées et qui pourraient avoir une activité anti-tumorale (43).

Plusieurs suppositions ont été émises quant à l'effet anti-tumoral de la vitamine C :

- à certaines concentrations d'acide ascorbique (notamment après administration intraveineuse), il existerait un effet pro-oxydant stimulant la formation du peroxyde d'hydrogène, ce dernier permettant de créer des espèces réactives de l'oxygène ayant une activité cytotoxique sur les cellules tumorales (44).
- l'activité du génome via la régulation de processus épigénomiques comme la déméthylation des histones et de l'ADN pourrait être influencé par l'ascorbate (45)

## **II.1.3 Analyse bibliographique d'études évaluant l'efficacité et l'innocuité de l'administration de la vitamine C dans le cancer**

### ***II.1.3.1 Stratégie de recherche d'articles***

La recherche a été réalisée sur le moteur de recherche du NIH PubMed, et concernait les études publiées après 2014 et portant sur le lien entre la vitamine C et le cancer, notamment sur l'efficacité de la vitamine C, son mode d'administration et les effets secondaires associés ou non au traitement anti-cancéreux.

Les études répondant au sujet et publiées après 2014 ont été sélectionnées. La littérature rapporte très peu d'études sur le lien entre vitamine C et cancer, au final, 6 articles ont été étudiés dans cette synthèse (46–51). Les principaux aspects méthodologiques (date de l'étude, pays de réalisation, le type d'étude, le nombre de participants, les types de patients, les interventions réalisées, les thérapies concomitantes) ainsi que les principaux résultats (efficacité et effets indésirables) ont été consignés dans le tableau de l'annexe I.

### ***II.1.3.2 Méthodologie des études***

#### **Types d'études**

Les 6 études sélectionnées ont été publiées entre 2015 et 2018. Sur ces 6 études, il y a une cohorte rétrospective, deux études en phase II non contrôlée, deux essais contrôlés randomisés et une étude cas-témoins. Pour la cohorte rétrospective, la durée de suivi était de 7 ans. Concernant les pays des études, deux étaient réalisées aux Etats-Unis, une au Canada, une en Turquie, une au Danemark et une en Chine.

#### **Nombre de participants**

Le nombre de participants était plutôt modeste, variant de 14 à 86 participants en fonction des études.

#### **Type de patients étudiés**

Les études intégraient des patients de tous les âges, hommes ou femmes, diagnostiqués pour n'importe quel type de cancer. Aucune étude de prévention chez le sujet sain n'a été retrouvée.

## **Interventions réalisées et thérapies concomitantes**

Administration en intraveineux de vitamine C à haute dose (jusqu'à 60 grammes) en monothérapie pour une des études ou en association avec des traitements habituels du cancer comme la chimiothérapie pour le reste des études.

## **Résultats principaux**

Les résultats de ces 6 études sont mitigés. Pour trois de ces 6 études, les résultats montraient une amélioration de la durée médiane de survie par rapport aux témoins (48,49,51) . Ensuite, l'une des études concluait que la qualité de vie des patients restait identique à 12 semaines (50) et une autre étude montrait que chez 6 de ces patients la maladie était restée stable (47). Pour finir, l'une des études montrait une amélioration de la fatigue pour un patient sur deux et une amélioration de l'appétit chez environ 17% des patients (46).

## **Évènements indésirables**

Les effets indésirables rencontrés étaient pour la plupart des effets indésirables bénins de type nausées, vomissements, diarrhées, soif... Ces effets indésirables étaient le plus souvent liés à l'administration de la chimiothérapie et non à l'administration de la vitamine C. L'une des études recensaient 11 effets indésirables graves qui étaient liés à la progression du cancer.

Fait important, une étude montre qu'il y a moins d'effets secondaires liés à la chimiothérapie avec la prise de vitamine C en intraveineux (49). Il semble donc important de poursuivre les recherches sur cet aspect adjuvant de la vitamine C car les effets secondaires des chimiothérapies sont facteur d'arrêt du traitement.

### **II.1.4 Zoom sur une étude de 2011 : Effet de la vitamine C sur la qualité de vie des patientes atteintes d'un cancer du sein**

Une étude de cohorte rétrospective et multicentrique a été réalisée en Allemagne en 2011 sur des femmes atteintes de cancer du sein (52). Le but étant d'évaluer le caractère non nocif et l'efficacité de l'administration intraveineuse de vitamine C sur la gravité des plaintes induites par le cancer en lui-même ou la thérapie.

Il existe une stadification des cancers du sein permettant d'évaluer l'étendue du cancer allant du stade 0 au stade IV. Pour cette étude, parmi 125 patientes se trouvant au stade IIIB à IIIC, 53 ont été traitées par vitamine C intraveineuse (avec du Pascorbin contenant 7,5 mg d'acide ascorbique dans un flacon de 50 mL) durant quatre semaines en plus de leur thérapie habituelle alors que 72 patientes n'ont pas reçu de vitamine C en plus de la thérapie habituelle lors de cette même période.

La comparaison de ces deux groupes de femmes a montré que celles ayant reçu la vitamine C voyaient une amélioration des symptômes suivants : nausées, perte d'appétit, fatigue et troubles du sommeil, dépression. Ces effets indésirables pouvant être liées à la maladie elle-même ou au traitement par radiothérapie / chimiothérapie ainsi qu'aux soins. En revanche, ces symptômes étaient deux fois plus élevés dans le groupe n'ayant pas reçu la vitamine C. Il a donc été conclu que l'administration de vitamine C permet une meilleure tolérance du cancer du sein ainsi que de ses traitements en réduisant leurs effets secondaires, ceci permettant une amélioration de la qualité de vie des patientes (52).

#### **II.1.4 Étude de cas : effet de la vitamine C sur la régression des métastases pulmonaires provenant d'un carcinome hépatocellulaire**

Il s'agit ici d'un cas publié en 2015 dans le journal médical de la faculté de médecine de l'université de Yonsei en Corée du Sud. Une dame de 74 ans s'est présentée en clinique pour des symptômes liés à son carcinome hépatocellulaire diagnostiqué le 25 janvier 2011. Elle subit un mois plus tard un premier TACE (chimio-embolisation intra-artérielle), c'est à dire l'administration d'une chimiothérapie directement au sein de la tumeur du foie couplée avec l'obturation des artères alimentant la tumeur. Cependant, en septembre 2011 son carcinome hépatocellulaire récidive et on découvre de multiples métastases pulmonaires. La patiente refuse tous les traitements proposés et réclame qu'on lui administre de la vitamine C à haute dose pour soulager son asthénie générale et son anorexie. Elle a donc reçu des doses de 70 grammes de vitamine C administrées par veine périphérique deux fois par semaine pendant 10 mois. C'est alors qu'en Juillet 2012, il a été constaté une régression de plusieurs métastases pulmonaires. Cette administration de vitamine C en dehors de tout autre traitement a été poursuivie pendant plus d'un an. De juillet 2013 à janvier 2014, elle effectua trois TACE supplémentaires entraînant une rémission de son carcinome hépatocellulaire (53).

Ce témoignage est un discours parmi tant d'autres à travers le monde qui alimente le débat passionnel entre les scientifiques au sujet de l'effet anti-cancer de la vitamine C. La notoriété passée et actuelle de la vitamine C injectable est liée au fait que certains médecins ont obtenu des résultats probants avec ce type de traitement. Seulement, aucune étude réalisée sur l'Homme ne permet de conclure réellement du potentiel thérapeutique de la vitamine C sur le cancer. Il faut donc considérer la vitamine C injectable comme une aide plutôt que comme un traitement du cancer.

## II.2 Le SIDA

### II.2.1 Généralités sur le SIDA

D'après la fiche d'information produite par ONUSIDA datant de Décembre 2019, il y aurait 37,9 millions de personnes qui vivent avec le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) en 2018 dont 1,7 millions de personnes nouvellement infectées la même année (54). Ce virus, se transmettant par les sécrétions sexuelles et le sang, se réplique en infectant des cellules du système immunitaire exprimant le CD4 (lymphocytes T, monocytes/macrophages ...). Le réservoir du virus dans l'organisme est représenté par les CD4 mémoires présents dans les organes lymphoïdes, notamment les ganglions. Ce réservoir est non atteint par les antirétroviraux, ce qui explique que le virus ne peut pas être éradiqué même pour les patients traités.

L'incubation se fait en 3 semaines puis on observe une évolution du virus en 3 phases :

- la primo-infection : d'une durée de 4 à 6 semaines, elle est liée à une répllication virale intense qui est la plupart du temps symptomatique, avec des signes cliniques non spécifiques et des signes biologiques parfois associés.
- la phase chronique ou de latence : d'une durée variable pouvant aller jusqu'à une dizaine d'années, elle est liée au contrôle de la répllication virale par le système immunitaire, et est donc classiquement asymptomatique.
- le stade SIDA ou syndrome d'immunodéficience acquise : qui est une immunodépression cellulaire profonde responsable d'infections opportunistes, de cancer et/ou d'atteinte du système nerveux.

L'éradication virale à ce jour est impossible même si la charge virale peut se révéler indétectable, ceci implique donc un traitement à vie. Le principe du traitement est une trithérapie, l'objectif du traitement étant de maintenir la charge virale indétectable (55).

## **II.2.2 Besoins en vitamine C d'une personne infectée par le VIH**

Les infections opportunistes dues à l'infection par le VIH peuvent entraîner chez les malades une perte de poids involontaire et une malnutrition. Il en est de même pour les traitements pris par ces patients, en effet, les principaux effets indésirables des traitements antirétroviraux sont la nausée, les vomissements, le manque d'appétit et la diarrhée. Les recommandations quant à l'apport en vitamine C journalier pour les personnes infectées par le VIH sont comprises entre 200 et 500 mg (56). L'apport journalier recommandé par rapport à un adulte bien portant (70 mg/j) est donc considérablement augmenté.

## **II.2.3 Études démontrant l'effet potentiel de la vitamine C sur le VIH**

Les études sur l'intérêt d'une supplémentation en vitamine C seule ne sont pas disponibles. Seules quelques travaux comparent l'effet d'une supplémentation intégrant vitamine C et d'autres micronutriments.

### ***II.2.3.1 Effet d'une supplémentation vitaminique en micronutriments (dont la vitamine C) sur des patients au premier stade du VIH***

Une étude randomisée en double aveugle évaluant l'effet d'une supplémentation en micronutriment sur des patients botswanais atteints de VIH au premier stade de la maladie et naïfs (c'est à dire n'ayant encore reçu aucun traitement antirétroviral) a été publiée le 26 Novembre 2013 dans le journal JAMA Network. Cette étude a été réalisée entre décembre 2004 et Juillet 2009, c'est à dire pendant 24 mois, sur 878 patients infectés dont le nombre de cellules CD4 était inférieur à 350/ $\mu$ L et qui ne recevait donc pas encore de traitement antiviral. Les groupes d'études ont reçu un supplément quotidien de multivitamines (dont de la vitamine C) seules, de sélénium seul, d'association de multivitamines et de sélénium seul ou de placebo à raison de 1 comprimé par jour.

Les résultats ont montré que le supplément en multivitamines chez ces personnes réduit de manière significative le risque de déclin immunitaire et de morbidité lorsque cette supplémentation est initiée aux premiers stades de la maladie (57). La supplémentation en vitamine C seule n'était en revanche pas convaincante.

### ***II.2.3.2 Rôle de la vitamine C dans la réduction des signes de stress oxydatif induits par le VIH permettant une réduction de la charge virale***

L'infection par le VIH entraîne un stress oxydatif élevé lui permettant de se répliquer rapidement. Or, l'une des propriétés principales de la vitamine C est d'être un très bon anti-oxydant, tout comme la vitamine E. Une étude randomisée en double-aveugle évaluant l'effet d'une supplémentation en vitamines C et E sur des patients atteints du SIDA a été publiée en Septembre 1998. Lors de cette étude comprenant 49 patients séropositifs, 26 ont reçus 800UI/j de vitamine E et 1000 mg/j de vitamine C, alors que 23 autres ont reçus un placebo apparié pendant 3 mois.

Les résultats de cette étude ont montrés que les patients supplémentés en vitamines anti-oxydantes voyaient une diminution du stress oxydatif engendré par le VIH ainsi qu'une diminution de la charge virale (58).

En prenant une supplémentation intégrant la vitamine C ainsi que d'autres micronutriments, on évite une dégradation trop rapide du système immunitaire. C'est une belle découverte mais il convient de rester prudent et de ne pas laisser croire que la trithérapie peut-être remplacée par un traitement vitaminique. D'autant plus que les études à ce sujet sont très limitées.

## II.3 Les maladies cardio-vasculaires

### II.3.1 Généralités sur les maladies cardiovasculaires

Selon l'OMS, les maladies cardiovasculaires regroupent les troubles suivants (59) :

→ **L'hypertension artérielle** (HTA) qui est une augmentation anormale de la pression du sang sur la paroi des artères. On parle d'HTA lorsque l'une et/ou l'autre des valeurs, mesurée au repos, est supérieure aux valeurs normales : 140 mmHg pour la pression systolique (mesurée lors de la contraction du cœur) et 90 mmHg pour la pression diastolique (mesurée lors du relâchement du cœur).

→ **Les cardiopathies coronariennes** qui touchent les artères coronaires et les vaisseaux qui vascularisent le cœur.

→ **Les maladies cérébrovasculaires** qui touchent les artères carotides et les vaisseaux qui alimentent le cerveau.

→ **Les artériopathies périphériques** qui touchent les artères des membres inférieures et les vaisseaux alimentant les jambes.

→ **L'insuffisance cardiaque** qui se traduit par l'incapacité du muscle cardiaque à assurer normalement son rôle de propulsion du sang dans l'organisme.

**Les cardiopathies rhumatismales** qui affectent le muscle et les valves cardiaques à la suite d'un rhumatisme articulaire aigu causé par le streptocoque.

→ **Les cardiopathies congénitales** liées à des malformations du cœur présentes dès la naissance.

→ **Les cardiomyopathies** qui sont des maladies du muscle cardiaque.

→ **Les thromboses veineuses et les embolies pulmonaires**, sous la formation d'un caillot sanguin qui obstrue les veines des jambes (=thrombose) et peut ensuite migrer vers les poumons ou le cœur (=embolie).

Ces troubles sont souvent liés au mécanisme de l'athérosclérose, caractérisé par le dépôt d'une plaque d'athérome (composée majoritairement de lipides) sur la paroi des artères. Par la suite, ces plaques peuvent entraîner une lésion de la paroi artérielle (sclérose) et l'obstruction ou la rupture de l'artère.

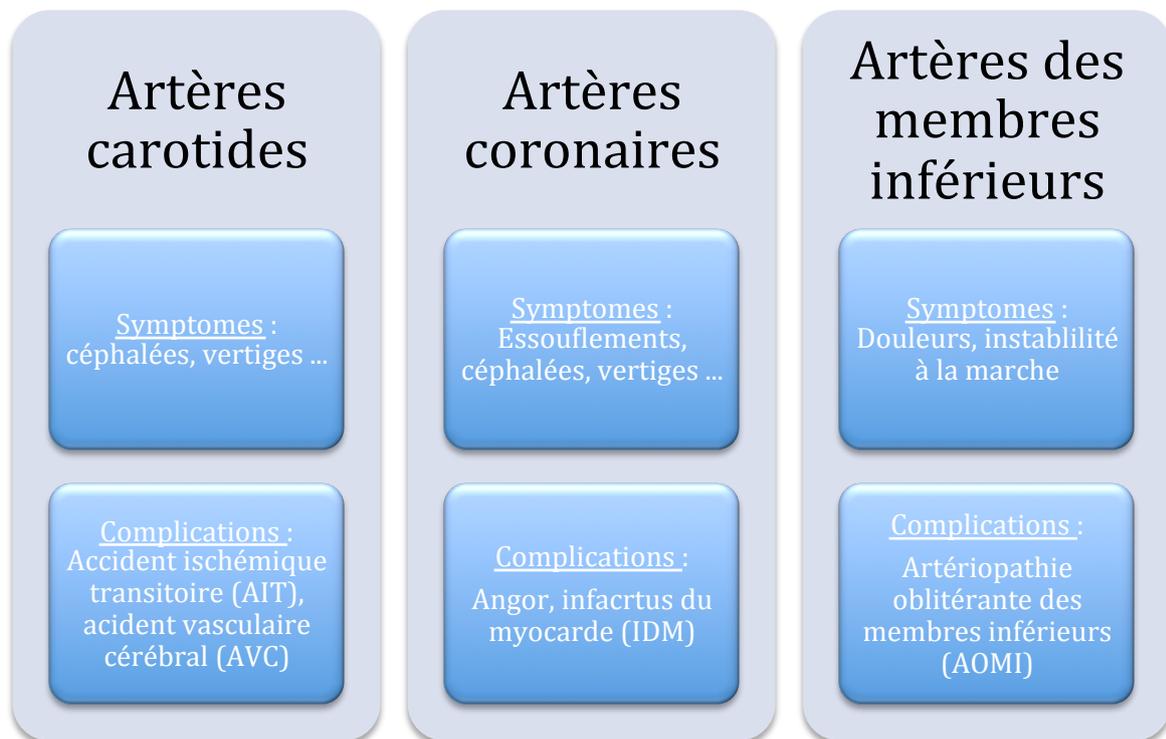


Figure 10 : Figure personnelle des symptômes et complications liées à l'athérosclérose

Les facteurs de risques des maladies cardiovasculaires sont liés au mode de vie (tabagisme, sédentarité, prise d'alcool...), mais sont aussi liés à des facteurs individuels tel que l'âge et les antécédents familiaux. De plus, l'obésité, l'hypertension, le diabète et le cholestérol augmentent considérablement le risque de déclencher des maladies cardiovasculaires.

En 2015, 31% de la mortalité mondiale totale été attribuée aux maladies cardiovasculaires qui sont la première cause de mortalité dans le monde (59). D'après le Ministère des solidarités et de la santé, en France, les maladies cardiovasculaires sont la deuxième cause de mortalité après le cancer, à l'origine de 140 000 morts par an (60).

### **II.3.2 Bilan des connaissances sur l'effet de la vitamine C dans la réduction du risque de contracter une maladie cardiovasculaire**

D'après une publication du 16 mars 2017, il n'existe aucune preuve à ce jour qu'une supplémentation en vitamine C puisse réduire le risque de maladies cardiovasculaires chez les personnes en bonne en santé comme chez les personnes présentant un risque accru de développer des maladies cardiovasculaires (61).

Cependant, d'autres études tendent à montrer le contraire. Là encore, il existe dans la communauté scientifique des avis très divergents sur le sujet. On sait que la vitamine C a des capacités anti-oxydantes, or l'effet protecteur des fruits et légumes sur les maladies cardiovasculaires est en partie expliqué par leur teneur en antioxydants. Cet effet bénéfique des fruits et légumes sur les maladies cardiovasculaires est connu depuis bien longtemps, et ce sont ces fruits et légumes qui sont la principale source de vitamine C pour l'être humain. Pour autant, il est plus difficile d'affirmer clairement le bénéfice de l'apport de vitamine C sur le risque de contracter des maladies cardiovasculaires (62). De plus, certains travaux ont lié la vitamine C à l'amélioration des profils lipidiques, de la rigidité artérielle et de la fonction endothéliale. Mais là encore, d'autres études infirment ses résultats. Dans l'ensemble, les études suggèrent qu'une carence en vitamine C est associée à un risque plus élevé de mortalité par les maladies cardio-vasculaires (62).

### **II.3.3 Analyse d'une revue évaluant le rôle potentiel de la vitamine C sur la santé cardiaque**

Une revue américaine publiée le 12 Aout 2016 traite du rôle potentiel de la vitamine C dans la santé cardiaque. D'après cette revue certaines fonctions de la vitamine C permettraient de réduire le risque cardiovasculaire (62) :

- l'oxydation des LDL (mauvais cholestérol) par la vitamine C pourrait prévenir l'athérosclérose
- la réduction de l'adhésion des monocytes à l'endothélium par la vitamine C pourrait elle aussi prévenir l'athérosclérose
- l'amélioration de la production d'acide nitrique par la vitamine C permettrait d'augmenter la vasodilatation et de réduire la pression artérielle
- le blocage de l'apoptose des cellules musculaires lisses vasculaires permettrait de maintenir stable les plaques d'athérome.

### ***II.3.3.1 Stratégie de recherche d'articles***

La recherche d'articles a été réalisée à l'aide des bases de données NIH PubMed, Web of Science et Scopus. Elle concernait les études publiées après 1993 et portant sur les effets cardiovasculaires de la vitamine C et les mécanismes sous-jacents impliqués. Pour réaliser cette recherche les mots-clés qui ont été utilisés sont « maladies cardiovasculaires », « acide ascorbique », « infarctus du myocarde », « LDL », « hypertension » et « fonction endothéliale ». De plus les publications retenues avaient les critères suivants :

- essais contrôlés randomisés, études observationnelles ou méta-analyses exprimant l'apport en vitamine C ou les concentrations plasmatiques de vitamine C
- études sur des sujets de plus de 18 ans
- études rapportant des changements dans les résultats cardiovasculaires ou les facteurs de risques

Dans cette synthèse, 7 études d'observation de cohorte (63–70), 6 études cliniques (71–76) et 4 méta-analyses (77–80) ont été étudiées. Trois tableaux synthétiques ont été réalisés et présentés : synthèse des études observationnelles (annexe 2), synthèse des essais contrôlés randomisés (annexe 3) et synthèse des méta-analyses (annexe 4).

### ***II.3.3.2 Études d'observation de cohorte***

Ces études de cohorte ont étudié le rôle potentiel de la vitamine C sur la santé cardiaque avec de grands groupes d'individus (de 422 participants à 85 118 individus) et sur de longues périodes de suivi (de 4 ans à 16 ans de suivi).

En grande majorité, ces cohortes n'ont pas montré d'effet protecteur de la vitamine C, une des études a même montré un risque accru de mortalité chez les femmes diabétiques ménopausées supplémentées en vitamine C. Par ailleurs, plusieurs études ont tout de même montré que des concentrations plasmatiques plus élevées en vitamine C pouvaient être liées à une réduction du risque de maladie cardiaque. Les résultats obtenus sont donc très variables dans l'ensemble mais il est cependant bien établi que de faibles concentrations plasmatiques en vitamine C prédisent un risque plus accru de développer des maladies cardiovasculaires.

### ***II.3.3.3 Études cliniques***

Globalement, les essais cliniques qui ont duré entre 8 semaines et presque 10 ans n'ont pas montré d'avantage de la vitamine C sur la santé cardiaque aussi bien chez les personnes en bonne santé que chez les personnes qui ont une maladie cardiaque ou des facteurs de risques associés. Une étude montre par ailleurs que chez les femmes ménopausées atteintes de maladies cardiovasculaires, les femmes ayant reçu une supplémentation en antioxydants ont présenté une aggravation de la progression coronaire et une mortalité plus élevée par rapport à celles qui avaient reçu le placebo. Cependant, le mécanisme qui engendre ce résultat négatif n'est pas encore expliqué à l'heure actuelle. Il serait intéressant de s'y pencher à travers d'autres études à venir.

### ***II.3.3.4 Méta-analyses***

Ces 4 séries d'études concernaient l'effet de la vitamine C sur des marqueurs de la santé cardiovasculaire, notamment la rigidité artérielle, la fonction endothéliale, le profil lipidique et la tension artérielle. La méta-analyse ayant montré les résultats les plus prometteurs est celle ayant observé les effets de la vitamine C à des doses allant jusqu'à 4 grammes sur la pression artérielle car elle se limitait à des courtes durées d'intervention et uniquement à une supplémentation en vitamine C. De plus, une autre méta-analyse montre aussi que la vitamine C peut améliorer la fonction endothéliale. La rigidité artérielle, quant à elle, n'est améliorée qu'en association avec la vitamine E.

### ***II.3.3.5 Conclusion du rôle potentiel de la vitamine C sur la santé cardiaque***

En grande majorité, les études observationnelles et les essais randomisés n'ont pas montré de lien entre la supplémentation en vitamine C et le risque de contracter une maladie cardiovasculaire. Dans certaines situations l'avantage de la vitamine C était démontré de manière tout à fait modérée, cependant, plusieurs études ont aussi montré une augmentation du risque...

Par ailleurs, les méta-analyses montrent que la vitamine C seule peut améliorer la pression artérielle et la fonction endothéliale. De plus, les études observationnelles ont montré que les individus ayant des concentrations plasmatiques trop faibles en vitamine C étaient plus à risques de contracter et/ou de décéder d'une maladie cardiovasculaire.

## II.4 Les pathologies hivernales

### II.4.1 Généralités sur les maladies hivernales

Les pathologies hivernales sont essentiellement respiratoires et rhinopharyngées (rhumes, rhinopharyngite, grippe saisonnière, bronchiolite) ou digestives (gastro-entérites) (81). Ces virus respiratoires affectent des milliers de personnes chaque année à l'origine d'épidémies de grippe, de gastro-entérites et de bronchiolites. C'est pourquoi, l'un des gros enjeux de santé publique est de réduire le risque de contamination. Ces virus se transmettent essentiellement par projections de gouttelettes chargées en virus (émises par la toux et/ou les éternuements), par contact direct ou indirect via les objets ainsi que par l'air (82).

Pour se prémunir de ces virus il existe des gestes barrières à adopter :

- se laver fréquemment les mains à l'eau et au savon pendant 30 secondes,
- se couvrir le nez et la bouche quand on tousse ou qu'on éternue
- se moucher dans un mouchoir à usage unique
- porter un masque lorsque l'on est malade et en contact avec des personnes fragiles
- limiter les sorties
- limiter les contacts directs et indirects
- maintenir une température du logement à 19°C
- aérer le logement au moins 10 minutes par jour

#### **Pour aller plus loin : Généralités sur le rhume d'origine virale**

Le rhume est très répandu, en effet, une personne subit en moyenne deux à six rhumes par an (83). En général, le rhume guérit spontanément en quelques jours. Cependant, si cela s'avère nécessaire des traitements symptomatiques peuvent être mis en place. Ces symptômes sont essentiellement le nez qui coule et qui se bouche ainsi que des éternuements. Il peut arriver qu'il y ai une perte de goût et d'odorat lié au rhume et plus rarement apparition de fièvre. Cette affection respiratoire reste tout à fait bénigne sauf en cas de surinfection. Néanmoins, les symptômes sont plus ou moins désagréables.

## **II.4.2 Bilan des connaissances sur l'effet de la vitamine C et la lutte contre les pathologies hivernales et plus particulièrement contre le rhume**

Dès le début des années 40 des essais ont été réalisés afin de montrer le rôle éventuel de la vitamine C dans la rhinopharyngite. Il y a une cinquantaine d'année, la croyance selon laquelle la vitamine C pouvait prévenir et traiter le rhume, notamment en réduisant sa durée et sa sévérité, a été popularisée par Linus Pauling. Son livre « Vitamin C and the Common Cold » eut un succès immédiat et après sa parution les ventes de vitamine C explosèrent : c'est « l'effet Linus Pauling ». En revanche, le reste de la communauté scientifique n'était pas du même avis que Pauling.

Depuis, certaines études réalisées ont effectivement montré qu'une supplémentation régulière en vitamine C de 1000 mg par jour diminuerait la durée des rhumes sans pour autant diminuer la gravité des symptômes. D'autres études ont aussi montré qu'une prise régulière de vitamine C n'était pas efficace pour prévenir les rhumes. Néanmoins, d'après les résultats d'un sondage mené par l'Ifop pour UPSA en 2013, 23% des Français font une cure de vitamine C pour éviter les petits maux de l'hiver. « L'effet Linus Pauling » est donc toujours présent dans la mentalité des Français de nos jours.

## **II.4.3 Revue de littérature examinant l'efficacité de la vitamine C dans la prophylaxie et le traitement du rhume**

Une revue de littérature américaine publiée en 2009 a présenté une évaluation critique concernant la valeur thérapeutique de la vitamine C dans la prophylaxie et le traitement du rhume (83).

### ***II.4.3.1 Stratégie de recherche d'articles***

Leur recherche d'articles a été réalisée à l'aide des bases de données de la Cochrane Library, de PubMed, du Natural Standard et du NCCAM. Elle concernait les études portant sur l'efficacité de la vitamine C sur la prophylaxie et le traitement du rhume. Pour réaliser cette recherche, les mots clés qui ont été utilisés sont « Vitamine C » en combinaison avec « infection des voies respiratoires supérieures », « infection respiratoire aiguë », « rhume » et « rhinopharyngite ». La recherche a été limitée aux documents contenant des recherches originales, des méta-analyses ou des revues systématiques. Au final, seul une revue systématique et trois méta-analyses ont été retenues car correspondant aux critères de validité.

#### ***II.4.3.2 Résultats portant sur la prophylaxie du rhume***

Dans la population générale il a été constaté qu'une supplémentation en vitamine C allant jusqu'à 1 g/jour n'était pas efficace pour prévenir le rhume, de plus il n'y a aucune différence d'incidence du rhume entre ceux qui sont supplémentés en vitamine C et ceux qui n'en ont pas pris. Seule exception, chez les marathoniens, les skieurs et les militaires s'entraînant en conditions subarctique et prenant une supplémentation en vitamine C, une réduction significative de l'incidence du rhume a été montrée.

#### ***II.4.3.3 Résultats portant sur le traitement du rhume***

Concernant la durée des symptômes, l'analyse révèle qu'une supplémentation de 1 gramme par jour de vitamine C peut réduire la durée des symptômes jusqu'à 40% soit 4 jours si l'on considère que la durée d'un rhume est de 10 jours en moyenne. À des doses de 200 mg par jour, la durée du rhume peut être réduite de 8%, ce qui équivaut à 24 heures. En revanche, si la supplémentation en vitamine C est prise au début des symptômes et non quotidiennement on n'observe aucune différence dans la durée des symptômes (83). Concernant la sévérité des symptômes, aucune diminution significative n'a été observée (83).

### **II.4.4 Revue systématique évaluant l'efficacité de la vitamine C dans la prévention et le traitement du rhume**

Une revue systématique du groupe Cochrane publiée le 31 janvier 2013 avait pour objectif principal de déterminer si la vitamine C pouvait réduire l'incidence, la durée ou la gravité d'un rhume banal, que ce soit en supplémentation quotidienne ou en traitement à l'apparition des symptômes (84).

#### ***II.4.4.1 Stratégie de recherche d'articles***

Leur recherche d'article a été réalisée à partir de recherches dans CENTRAL 2012, numéro 11, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, LILACS, Web of Science, US National Institutes of Health et le WHO ICTRP. Ils ont fait le choix de limiter leur revue aux essais contrôlés par placebo et d'exclure les essais qui utilisaient moins de 0,2 g par jour de vitamine C.

#### ***II.4.4.2 Résultats***

Les résultats furent similaires à la revue littéraire de 2009, en effet, dans la population générale la prise quotidienne d'un supplément par voie orale en vitamine C supérieur à 200 mg/jour ne montrait pas d'effet préventif sur la population

générale. En revanche, elle pourrait diminuer l'incidence du rhume chez les militaires, marathoniens et skieurs soumis à un stress physique intense de par leur entraînement en condition subarctique.

Ils ont aussi conclu que la gravité des rhumes était réduite de 8% chez les adultes et de 14% chez les enfants avec la prise quotidienne de vitamine C. Par ailleurs, aucun effet de la vitamine C n'a été observé sur la durée ou la gravité des rhumes dans les essais avec un usage curatif de la vitamine C.

D'autres travaux publiés en 2018 ont conclu que la vitamine C n'avait qu'un impact minime ou pas d'impact sur la durée du rhume (85).

Globalement, il semble donc inutile de consommer des suppléments de vitamine C dans le but de prévenir un rhume de même que d'en consommer à l'apparition de symptômes. Toutefois, les personnes ayant des concentrations plasmatiques optimales de vitamine C à longueur d'année pourraient voir la durée de leur rhume diminuée. En conclusion, manger quotidiennement des aliments riches en vitamine C est la façon la plus efficace de prévenir le rhume !

## **II.5 Les affections visuelles**

### **II.5.1 Généralités sur les affections visuelles**

#### ***II.5.1.1 La cataracte***

La cataracte est une opacification partielle ou totale du cristallin qui est d'ordinaire translucide et laisse passer les rayons lumineux sur la rétine. Ce processus lent entraîne une baisse progressive de la vision associée à un éblouissement à la lumière vive. Cette maladie concerne 20% des personnes âgées de 65 ans et plus et deux personnes sur trois de plus de 85 ans, elle est donc majoritairement liée à l'âge. Toutefois, elle peut aussi être congénitale ou secondaire (traumatisme oculaire, inflammation, diabète...)(86). Elle affecte particulièrement les pays en voie de développement et est la première cause de cécité pouvant être corrigée dans les pays développés. Près de 8 millions de personnes dans le monde seraient aveugles à cause de cette pathologie (87).

Les facteurs de risques sont le vieillissement du cristallin lié à l'âge, la myopie ou les antécédents de myopie dans la famille, le diabète mal équilibré, l'exposition à la lumière, la prise de corticoïdes sur le long terme, le tabagisme et l'alcool, le manque d'antioxydants liés à une alimentation déséquilibrée ou la malnutrition ...

La cataracte pourrait être liée à l'accumulation de facteurs oxydants au cours de la vie. Son diagnostic repose sur la mesure de l'acuité visuelle et le traitement le plus sûr et le plus efficace à l'heure actuelle est la chirurgie qui permet de corriger la vue et de rendre à l'œil sa transparence (86). En France, près de 600 000 interventions sont réalisées chaque année, ce qui en fait l'intervention la plus pratiquée (87).

#### ***II.5.1.2 La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)***

La DMLA est une maladie chronique de la zone centrale de la rétine, la macula (88). C'est une maladie très invalidante et chronique qui peut mener à la perte de la vision centrale, cependant la partie périphérique de la rétine reste intacte (89). Cette maladie concerne environ 8% de la population française mais sa fréquence augmente avec l'âge (89). Environ 15% de la population de plus de 80 ans présente une DMLA grave. C'est la principale cause de malvoyance chez l'adulte de plus de 50 ans dans les pays industrialisés (88).

Les facteurs de risques sont l'âge, la consommation de tabac, la prédisposition génétique, les antécédents de maladies cardiovasculaires, la surcharge pondérale, une mauvaise alimentation, une exposition excessive à la lumière (88).

Il existe deux formes de DMLA :

- La DMLA atrophique ou sèche, d'aggravation lente et pour laquelle aucun traitement n'existe à ce jour
- La DMLA exsudative ou humide, d'aggravation rapide et pour laquelle il existe des traitements. Elle est traitée par voie intra-vitréenne à l'aide d'inhibiteurs du VEGF qui est un facteur de croissance. Cette forme peut évoluer vers une forme atrophique après plusieurs années.

## **II.5.2 Bilan des connaissances sur l'effet de la vitamine C sur les affections oculaires**

De par ses propriétés antioxydantes, la vitamine C a fait l'objet de nombreuses études en vue d'évaluer son effet sur les affections oculaires. Certaines indiquent que la vitamine C réduirait le risque de développer des cataractes et permettrait de ralentir la progression de la DMLA ainsi que la perte d'acuité visuelle. Mais la discordance est encore au rendez-vous à ce sujet dans la communauté scientifique.

Dans le cas de la cataracte, la vitamine C aurait des vertus bénéfiques contre le stress oxydatif que subit le cristallin, c'est pourquoi on conseille de consommer beaucoup d'aliments riches en vitamine C. Dans le cas de la DMLA, des apports en antioxydants tels que la vitamine C permettraient de réduire le risque d'évolution d'une forme précoce vers une forme tardive (89).

De plus, la vitamine C est présente dans des compléments alimentaires visant à préserver la vue. Cependant, dans ces compléments alimentaires, la vitamine C est associée à d'autres vitamines antioxydantes et minéraux. C'est leur interaction qui serait efficace.

## **II.5.3 Méta-analyse des études épidémiologiques sur la vitamine C et le risque de cataracte liée à l'âge**

Une méta-analyse chinoise publiée en Mai 2016 avait pour objectif de déterminer si la vitamine C est un facteur de protection de la cataracte liée à l'âge. Cette méta-analyse évaluait plus précisément le risque de cataracte chez les catégories les plus faibles et les plus élevées en terme d'apport de vitamine C et de taux d'ascorbate sérique (90).

### ***II.5.3.1 Stratégie de recherche d'articles***

Leur recherche d'articles a été réalisée à l'aide des bases de données PubMed et WebScience jusqu'en août 2014. Pour réaliser cette recherche, les mots clés qui ont été utilisés sont « vitamine C », « ascorbate sérique », « opacité de la cataracte ou du cristallin ». Pour que les études puissent être incluses, l'exposition d'intérêt devait être la vitamine C et le résultat d'intérêt devait être la cataracte liée à l'âge. Au final, 15 articles évaluant l'apport en vitamine C et 8 articles évaluant les taux d'ascorbates sériques ont été retenus car correspondant aux critères de validité.

### ***II.5.3.2 Résultats***

Sept études ont rapporté l'association inverse entre l'apport de vitamine C et le risque de cataracte. De plus, un apport élevé en vitamine C par rapport à un faible apport était significativement associé au risque réduit de cataracte. De la même façon, quatre études ont rapporté l'association inverse entre la concentration sérique en vitamine C et le risque de cataracte. Les taux d'ascorbate sériques les plus élevés par rapport aux niveaux les plus bas étaient significativement associés au risque réduit de cataracte.

Les résultats de cette méta-analyse suggèrent donc qu'un apport et un taux sérique plus élevé en vitamine C pourrait réduire le risque de cataracte. La vitamine C pourrait donc être préconisée dans la prévention primaire de la cataracte.

## **II.5.4 Revue systématique évaluant les effets de la supplémentation en vitamines ou minéraux antioxydants sur la progression de la DMLA**

Une revue systématique du groupe Cochrane publiée le 30 Juillet 2017 avait pour objectif principal d'évaluer les effets de la supplémentation en vitamines ou minéraux antioxydants sur la progression de la DMLA (91).

### ***II.5.4.1 Stratégie de recherche d'articles***

Leur recherche d'articles a été réalisée à l'aide des bases de données de Central, MEDLINE Ovid, Embase Ovid, AMED, OpenGrey, ClinicalTrials.gov, et la plateforme internationale de registre des essais cliniques de l'OMS. Elle concernait les essais contrôlés randomisés qui comparaient la supplémentation en vitamine et/ou minéraux antioxydants à un placebo ou à une absence d'intervention chez des personnes atteintes de DMLA. Au final, 19 études ont été incluses car correspondant aux critères de validités.

### ***II.5.4.2 Résultats***

Les personnes ayant pris des vitamines antioxydantes dont l'acide ascorbique étaient moins susceptibles d'évoluer vers une DMLA tardive. Cependant, il n'existe aucune preuve que la prise de vitamine C seule permette d'obtenir un bénéfice sur la prévention primaire de la DMLA.

Il peut donc être profitable de consommer quotidiennement de la vitamine C afin de réduire le risque de cataracte ou lorsque l'on présente un début de DMLA.

## II.6 La maladie d'Alzheimer

### II.6.1 Généralités sur la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est une maladie neuro-dégénérative multifactorielle complexe liée à l'âge qui concerne deux fois plus de femmes que d'homme. Après l'âge de 65 ans, 2 à 4 % de la population générale serait atteinte. La prévalence de la maladie augmente rapidement pour passer à 15% aux alentours de 80 ans. Les prévisions estiment à 1,3 millions de malades pour 2020 du fait de l'augmentation de l'espérance de vie (92).

Cette maladie se caractérise notamment par une perte progressive de la mémoire et des fonctions cognitives telles que l'aphasie (= troubles du langage), l'apraxie (= difficultés à effectuer certains gestes), l'agnosie (= perte de la reconnaissance des objets ou des personnes), des troubles du comportement et de l'humeur. Le tableau clinique et l'évolution de la maladie dans le temps sont très variables d'un individu à un autre. On ne guérit pas de la maladie d'Alzheimer, cependant, une prise en charge adaptée permet au patient d'avoir une meilleure qualité de vie et de ralentir la progression de la maladie. Le diagnostic précoce est alors essentiel et repose sur des tests des fonctions cognitives, les marqueurs biologiques et l'imagerie médicale (92,93).

Sur le plan physiopathologique, la maladie d'Alzheimer est caractérisée par deux types de lésions : les dépôts amyloïdes (associés au peptide  $\beta$ -amyloïde) et les dégénérescences neurofibrillaires (associées à la protéine Tau phosphorylée). Ces lésions débutent dans la région de l'hippocampe et s'élargissent ensuite à l'ensemble du cortex cérébral. L'hypothèse de la « cascade amyloïde » est retenue pour cette maladie : l'accumulation du peptide  $\beta$ -amyloïde induit une toxicité des cellules nerveuses se traduisant par l'augmentation de la phosphorylation de la protéine Tau. Cette augmentation entraîne une dégénérescence neurofibrillaire menant à terme à la mort des cellules nerveuses (92,93).

Le principal facteur de risque de la maladie d'Alzheimer est l'âge, en effet, l'incidence de la maladie augmente grandement après 65 ans. Cependant, les facteurs génétiques et environnementaux jouent également un rôle important. Le risque génétique le plus connu implique le gène de l'apolipoprotéine E (APOE) qui intervient dans le transport du cholestérol. De plus, le risque de développer la maladie est plus élevé si au moins un parent du premier degré est touché par la

maladie. Concernant les facteurs environnementaux, ils comprennent les facteurs sociaux-démographiques (l'âge et le niveau d'étude), les facteurs liés au mode de vie (la sédentarité, la pratique d'activité physique, les habitudes alimentaires et la consommation de tabac et alcool) ainsi que les facteurs biologiques (diabète, hypertension et hyperlipidémie) (92,93).

## **II.6.2 Bilan des connaissances sur le rôle de la vitamine C dans la maladie d'Alzheimer**

Dans la maladie d'Alzheimer, c'est la quantité importante de peptides bêta-amyloïdes qui entraîne la production importante d'espèces réactives de l'oxygène et est en partie responsable des lésions et de la mort des cellules neuronales. Le stress oxydatif est donc impliqué dans la pathogenèse de cette maladie (94). Par conséquent, l'utilisation de traitements anti-oxydants tels que la vitamine C semble en théorie être une bonne stratégie pour réduire le risque de contracter la maladie.

Certaines données scientifiques auraient montré que la supplémentation en acide ascorbique protège les cellules du cerveau contre les lésions engendrées par le stress oxydatif. Cependant, il existe très peu d'études sur l'association entre suppléments en acide ascorbique et le risque de la maladie d'Alzheimer. Des investigations supplémentaires seraient nécessaires pour déterminer l'usage de la vitamine C dans une stratégie de prévention primaire.

## **II.6.3 Études épidémiologiques évaluant la relation entre l'apport en vitamine C et l'incidence de la maladie d'Alzheimer**

### ***II.6.3.1 Stratégie de recherche d'articles***

La recherche a été réalisée sur le moteur de recherche du NIH PubMed et concernait les études publiées après 2002 et portant sur le lien entre l'apport de vitamine C et l'incidence de la maladie d'Alzheimer, notamment sur l'efficacité de la vitamine C dans le cadre d'une stratégie de prévention primaire. Au final, 7 articles ont été étudiés dans cette synthèse (95–101). Un tableau synthétique a été réalisé et est présenté annexe 4.

### ***II.6.3.2 Méthodologie des études***

#### **Types d'études**

Les 7 études sélectionnées ont été publiées entre 2002 et 2017. Sur ces 7 études, toutes sont des études prospectives. La durée de suivi variait entre 4 et 6 ans. Concernant les pays des études, cinq étaient réalisées aux Etats-Unis, une au Canada et une aux Pays-Bas.

#### **Nombre de participants**

Le nombre de participants variait de 815 à 14 968 participants en fonction des études.

#### **Type de patients étudiés**

Les études intégraient des patients de 55 ans à plus, hommes ou femmes, sans démences initialement.

#### **Critères de jugement**

Entretiens téléphoniques ou questionnaires en vue d'évaluer l'état cognitif ou faire le diagnostic de la maladie d'Alzheimer avec des procédures d'évaluation et des critères standard.

#### **Résultats principaux**

Les résultats de ces différentes études ne permettent pas de tirer de conclusions définitives sur la relation entre la maladie d'Alzheimer et l'apport d'acide ascorbique. En effet, quatre de ces études ont montré que les personnes utilisant des suppléments de vitamine E et C présentaient un risque réduit de déclin cognitif et de maladie d'Alzheimer. Cependant, concernant la vitamine C seule, les études indiquent que son apport n'était pas significativement associé au risque de la maladie d'Alzheimer. C'est donc la supplémentation combinée de vitamine C et E qui serait associé à une prévalence et une incidence réduite de la maladie d'Alzheimer dans la majorité de ces études prospectives.

## **Conclusion sur les effets préventifs et thérapeutiques de la vitamine C**

Cette revue des effets préventifs et thérapeutiques de la vitamine C montre qu'il existe une place pour la vitamine C dans l'arsenal thérapeutique de plusieurs maladies chroniques telles que les maladies cardiovasculaires, les cancers, les maladies de l'œil ou encore la maladie d'Alzheimer. Cette place reste toutefois à consolider et à approfondir. En effet, l'un des écueils de ces études est la difficulté d'évaluer la réserve en vitamine C de l'organisme, dans la mesure où le dosage plasmatique actuel ne reflète pas cette réserve. De plus, l'effet « cocktail » des différentes vitamines et minéraux antioxydants administrés dans les essais cliniques ne permettent pas de dégager l'effet propre de la vitamine C. D'autre part, alors que la forme injectable a montré tout son potentiel comme adjuvant des traitements anti-cancéreux, la biodisponibilité des formes orales reste discutable du fait de la forte dégradation de la vitamine C et son élimination urinaire rapide. Celle-ci est essentielle afin de pouvoir réellement évaluer l'effet de la vitamine C dans différentes situations pathologiques. C'est pourquoi nous allons décrire, dans la suite de cette thèse, les connaissances actuelles concernant une nouvelle forme de vitamine C prometteuse: la vitamine C liposomale.

# III. La vitamine C liposomale

## III.1 Généralités sur les liposomes

### III.1.1 Définition

Les liposomes ont été découverts par Alec D Bangham dans les années 60. Ce terme dérive de deux mots d'origine grecque : « lipos » qui signifie le gras et « soma » qui signifie le corps. Ce sont des vésicules sphériques préparées artificiellement et composées d'une ou plusieurs bicouches phospholipidiques renfermant des compartiments aqueux (102). Ces bicouches phospholipidiques sont appelées des « lamelles ». En leur sein, les têtes polaires des phospholipides sont orientées vers le milieu aqueux (interne ou externe) (103).

Les liposomes sont des nanoparticules qui peuvent permettre de véhiculer un principe actif au sein d'un tissu, d'une cellule ou d'un compartiment cellulaire. L'encapsulation des principes actifs dans les liposomes a lieu dans le compartiment aqueux pour les substances hydrophiles, dans la membrane pour les substances lipophiles et à l'interface eau/lipide pour les substances amphiphiles (104). Le liposome est donc utilisé comme vecteur ou transporteur.

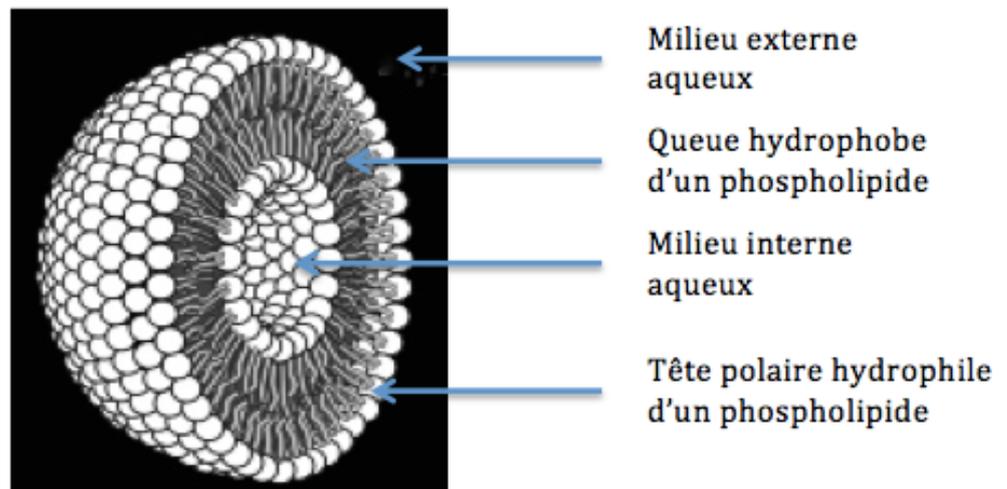


Figure 11 : Schéma d'un liposome

### III.1.2 Composition structurale des liposomes

Les liposomes sont constitués majoritairement de phospholipides et de cholestérol bien qu'il existe un certain nombre d'autres composés structuraux.

#### III.1.2.1 Les phospholipides

Les phospholipides sont les principaux composants structuraux des membranes biologiques. Il en existe deux types : les glycérophospholipides et les sphingolipides. Ce sont les glycérophospholipides qui sont les composants les plus utilisés dans la formulation des liposomes (105).

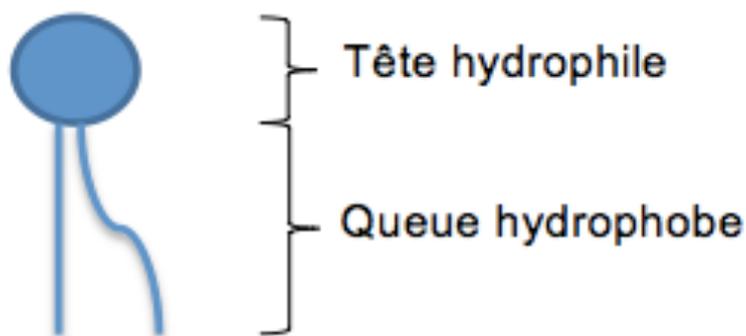


Figure 12 : Schéma d'un phospholipide

Ces derniers dérivent de l'acide phosphatidique. Leur formation s'effectue à partir de la molécule de glycérol sur laquelle deux fonctions alcool sont estérifiées par un acide gras et la troisième fonction porte un groupement phosphate. La tête du phospholipide qui renferme le groupement phosphate est hydrophile alors que la queue qui renferme les acides gras est hydrophobe. La tête hydrophile et la queue hydrophobe font de chaque phospholipide une molécule amphiphile.

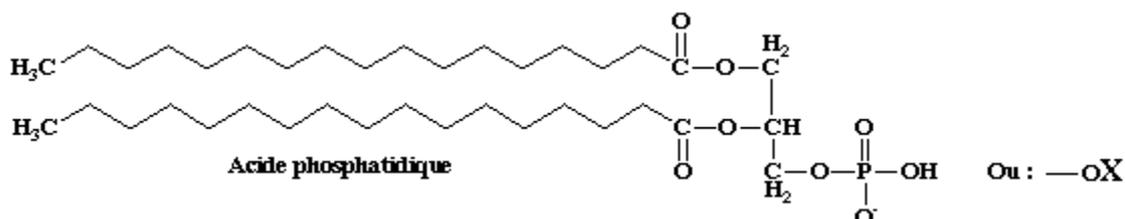
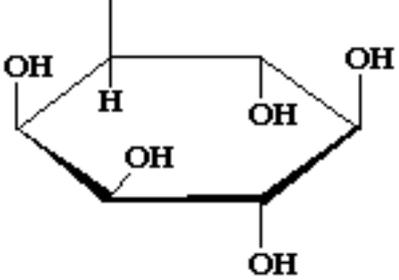


Figure 13 : Molécule d'acide phosphatidique

Tableau 6 : Les différents glycérophospholipides obtenus dérivant de l'acide phosphatidique

| Si X =   | Phospholipide obtenu :   |
|--|--------------------------|
| $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$  | Phosphatidylcholine      |
| $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}_3^+$  | Phosphatidyléthanolamine |
| $  \begin{array}{c}  -\text{CH}_2-\text{CH}-\text{NH}_3^+ \\    \\  \text{COO}^-  \end{array}  $ | Phosphatidylsérine       |
| $  \begin{array}{c}  -\text{CH}_2-\text{CHOH} \\    \\  \text{CH}_2\text{OH}  \end{array}  $     | Phosphatidglycérol       |
|                | Phosphatidylinositol     |

Le phospholipide le plus courant au sein des liposomes est la molécule de phosphatidylcholine (102).

Lorsque les phospholipides qui sont donc des composés amphiphiles entrent en contact avec le milieu aqueux, les têtes hydrophiles se placent spontanément vers le milieu aqueux alors que les queues hydrophobes évitent le contact avec l'eau. En effet, les forces de Van der Waals maintiennent ensemble les queues d'hydrocarbures alors que les liaisons hydrogènes et les interactions polaires entre les molécules d'eaux du milieu aqueux et les têtes polaires des lipides stabilisent cette organisation (102).

### III.1.2.2 Le cholestérol

Le cholestérol de formule brute  $C_{27}H_{46}O$  est un lipide de la famille des stérols. Cette molécule est incorporée au sein des membranes de phospholipides avec son groupe hydroxyle orienté vers la surface aqueuse et sa chaîne aliphatique parallèle aux autres chaînes acyles situées au centre de la bicouche. Le cholestérol peut parfois être incorporée dans les membranes de phospholipides à des concentrations très élevées cependant cette molécule ne forme pas à elle seule la structure bicouche (105).

Le cholestérol a pour particularité de moduler les propriétés physiques et dynamiques de la bicouche dans laquelle il se trouve. Dans les membranes riches en acides gras saturés il a pour effet d'augmenter la fluidité membranaire en faisant baisser les liaisons intermoléculaires. Inversement, dans les membranes riches en acides gras insaturés le cholestérol engendre une baisse de la fluidité en augmentant les liaisons intermoléculaires.

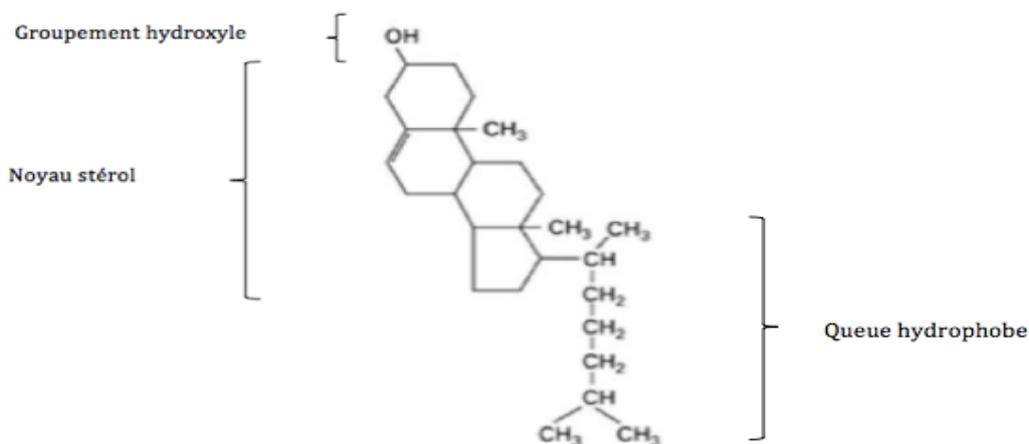


Figure 14 : Molécule de cholestérol

### III.1.2.3 Les autres constituants

L'addition au sein de la bicouche lipidique d'« edge activator » permet de former des liposomes dits déformables. Ces « edge activator » sont la plupart du temps, des tensioactifs.

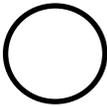
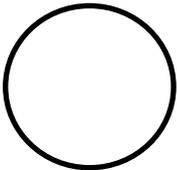
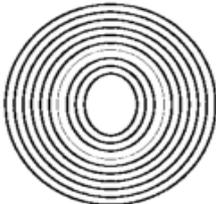
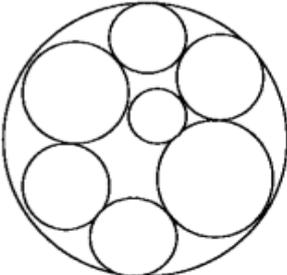
### III.1.3 Classification des liposomes

La classification des liposomes dépend de paramètres structuraux (taille et laméllarité), de la génération à laquelle ils appartiennent mais aussi de leur procédé de fabrication (105).

#### III .1.3.1 Classification des liposomes selon des paramètres structuraux

La taille des vésicules est un paramètre important pour déterminer la demi-vie de circulation des liposomes. En outre, la taille et le nombre de bicouches affectent la quantité d'encapsulation de médicaments en leur sein (103) .

Tableau 7 : Classification des liposomes selon des paramètres structuraux

| Classification | Schéma  | Taille      | Caractéristiques   |
|----------------|---|-------------|--|
| SUV            |    | 20 à 100 nm | Liposomes ne possédant qu'une seule bicouche lipidique   |
| LUV            |    | > 100 nm    |  |
| GUV            |   | > 1 µm      |  |
| MLV            |  | > 0,5 µm    | Liposomes possédant entre 5 et 20 bicouches lipidiques concentriques organisées en peau d'oignon |
| OLV            |  | 0,1 à 1 µm  | Liposomes possédant environ 5 bicouches lipidiques concentriques                                 |
| MVV            |  | > 1 µm      | Liposomes volumineux encapsulant eux-mêmes d'autres liposomes                                    |

Sur la base de leur taille et de leur nombre de bicouches, les liposomes peuvent être classés en deux catégories : les vésicules multilamellaires (MLV) et les vésicules unilamellaires. Ces dernières sont, elles aussi, scindées en trois catégories : les vésicules géantes unilamellaires (GUV), les grandes vésicules unilamellaires (LUV) et les petites vésicules unilamellaires (SUV) (103). À cela viennent s'ajouter les vésicules oligolamellaires (OLV) et les vésicules multivésiculaires (MVV).

La taille des liposomes peut aller de quelques nanomètres à plusieurs micromètres, néanmoins, les liposomes appliqués à l'usage médical se situent entre 50 et 450 nm (102). Ces derniers sont largement utilisés par les industries cosmétiques et pharmaceutiques car ils possèdent des avantages non négligeables qui seront décrits par la suite (103).

Les vésicules unilamellaires renferment un grand noyau aqueux, c'est pourquoi elles conviennent parfaitement pour l'encapsulation de principes actifs hydrophiles. D'autre part, les vésicules multilamellaires emprisonneront préférentiellement les principes actifs liposolubles (102). Les liposomes ont donc la capacité de piéger des principes actifs en fonction de leurs caractéristiques de solubilité.

Il a aussi été émis comme hypothèse que les vésicules unilamellaires et multilamellaires ont des cinétiques de libération du principe actif différentes. En soit, les vésicules unilamellaires présenteraient un taux de libération beaucoup plus rapide que les vésicules multilamellaires du fait de la différence du nombre de bicouches phospholipidiques que le principe actif doit traverser avant d'être libéré (102).

### III.1.3.2 Classification des liposomes selon leur génération

#### III.1.3.2.1 Les liposomes de première génération

Les liposomes de première génération dits aussi liposomes conventionnels sont vus par l'organisme comme des particules extérieures, c'est à dire du « non-soi ». C'est pourquoi l'organisme va mettre en place l'opsonisation qui est un processus de l'immunité innée qui correspond au phénomène selon lequel la molécule d'opsonine intervient dans le processus de phagocytose d'une cellule cible. C'est grâce à l'opsonisation que les liposomes vont être reconnus par les macrophages du foie (ou cellules de Kupffer) qui ont pour rôle de capter tout ce qui a été opsonisé par l'organisme. C'est ainsi qu'il est possible d'amener des principes actifs directement au sein du tissu hépatique afin de soigner par exemple le cancer hépatique. Plus largement, les cellules de Kupffer appartiennent au système réticulo-endothélial qui est un ensemble de cellules disséminées dans l'organisme et particulièrement dans le foie, les vaisseaux lymphatiques, la moelle osseuse, la rate et qui sont caractérisées par leur activité phagocytaire (106).

Cependant, le but est que les liposomes puissent franchir le système réticulo-endothélial lorsqu'ils sont injectés dans la circulation sanguine sans se faire capturer par les macrophages afin de pouvoir cibler aussi tous les autres organes.

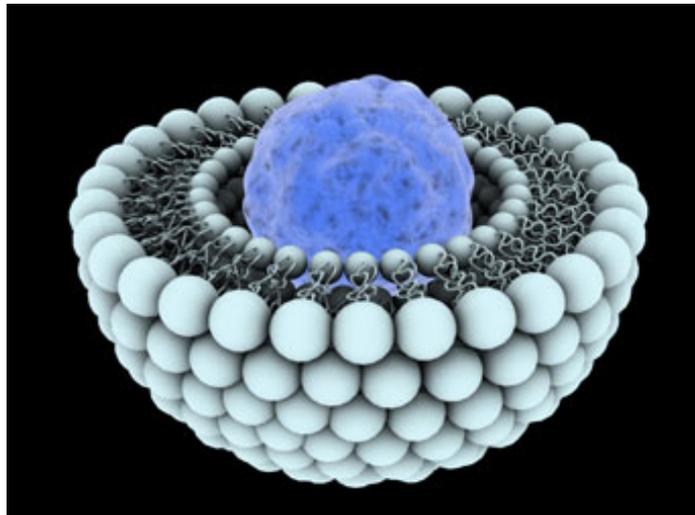


Figure 15 : Liposome de première génération (source CNRS)

### III.1.3.2.2 Les liposomes de deuxième génération

Les liposomes de deuxième génération dits aussi liposomes PEGylés ont vu le jour car les scientifiques ont eu l'idée de greffer des polymères hydrophiles appelés polyéthylène glycol (PEG) aux phospholipides et/ou au cholestérol afin d'empêcher ce phénomène d'opsonisation qui alerte les macrophages. Donc, tout l'intérêt de ces liposomes PEGylés est qu'ils ne sont pas reconnus comme du « non soi » par le système réticulo-endothélial et donc par les macrophages. Le compartiment vasculaire est délimité par un endothélium vasculaire, or quand un organe est sain on dit que l'endothélium vasculaire est continu et donc les liposomes de deuxième génération vont rester dans la circulation générale. En revanche, quand il y a un phénomène infectieux, inflammatoire ou tumoral, les caractéristiques histologiques de l'endothélium vasculaire changent car les cellules endothéliales ne sont plus jointives, c'est ce qu'on appelle la perméabilité capillaire. C'est ainsi que les liposomes du fait de leur très petite taille vont pouvoir cibler des tumeurs ou des tissus infectés en passant à travers les failles de l'endothélium vasculaire, ceci est appelé le ciblage passif (106).

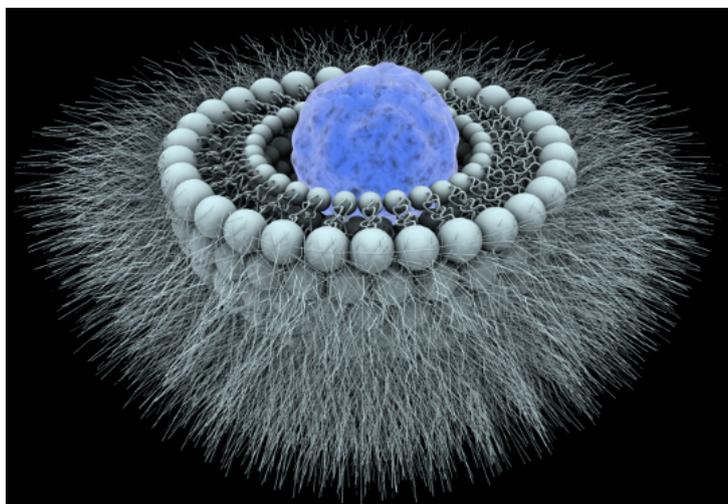


Figure 16 : Liposome de deuxième génération (source : CNRS)

### III.1.3.2.3 Les liposomes de troisième génération

Pour pousser les choses encore plus loin, les chercheurs ont pensé aux liposomes de troisième génération dits liposomes PEGylés et décorés qui sont capable de reconnaître précisément la cible qui leur est affectée. Au bout du PEG ils vont mettre un ligand capable de reconnaître de façon spécifique et sélective des marqueurs se trouvant au niveau de la cellule pathologique, ceci est appelé le ciblage actif (106).

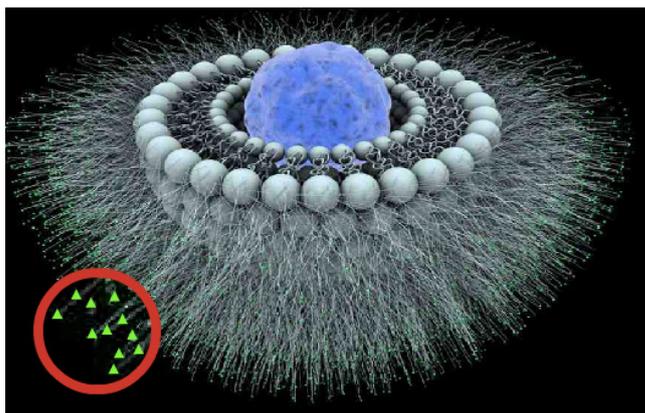


Figure 17 : Liposome de troisième génération (source : CNRS)

## III.1.4 Préparation des liposomes

Il existe de nombreux procédés de fabrication des liposomes qui seront listés ci-dessous mais non détaillés. Deux méthodes sont utilisées pour la préparation des liposomes : les techniques de chargement passif et les techniques de chargement actif.

### III.1.4.1 Les techniques de chargement passif

Les techniques de chargement passif ou encapsulation passive permettent de charger l'agent qui sera piégé au sein du liposome avant ou pendant la procédure de fabrication.

Elles comprennent trois méthodes différentes (105) :

- les méthodes de dispersion mécanique
- les méthodes de dispersion des solvants
- les méthodes d'élimination des détergents

Tableau 8 : Les différentes techniques de chargement passif

| Hydratation du film lipidique  | Méthodes de dispersion des solvants   | Méthodes d'élimination des détergents  |
|--|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Micro-emulsification</li> <li>• Sonication</li> <li>• Presse de French</li> <li>• Extrusion de membrane</li> <li>• Vésicules séchées reconstituées</li> <li>• Liposomes congelés</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Injection d'éther</li> <li>• Injection d'éthanol</li> <li>• Vésicules à double émulsion</li> <li>• Vésicules d'évaporation en phase inverse</li> <li>• Vésicules plurilamellaires stables</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Elimination du détergent (<i>cholate, alkylglycoside, Triton-X-100</i>) sous forme de micelles mixtes</li> <li>• Dialyse</li> <li>• Chromatographie sur colonne</li> <li>• Dilution</li> <li>• Vésicules enveloppées de virus Sendai reconstituées</li> </ul> |

### III.1.4.2 Les techniques de chargement actif

Les techniques de chargement actif permettent à certains types de composés avec des groupes ionisables et à ceux avec une solubilité lipidique et aqueuse d'être introduits dans les liposomes après la procédure de fabrication.

### III.1.5 Intérêts pharmacologiques des liposomes

La technique d'encapsulation des liposomes (TEL) leur confère un grand nombre d'avantages (103). Premièrement, les liposomes sont biocompatibles et biodégradables, c'est à dire qu'ils n'interfèrent pas et ne dégradent pas le milieu biologique avec lequel ils entrent en contact mais aussi que leur dégradation est dépourvue d'effets dommageables sur l'organisme car ils sont décomposés naturellement.

Ils ont l'aptitude de pouvoir piéger des molécules hydrophiles et/ou lipophiles et, grâce à l'encapsulation, de pouvoir transporter ces dernières dans les organes cibles sans que celles-ci ne soient dégradées avant d'avoir atteint leur cible. En effet, les liposomes protègent les molécules qu'elles transportent des enzymes de la digestion, des sucs digestifs, des sels biliaires, du microbiote intestinal ... Nombreux sont les principes actifs qui présentent des caractéristiques physico-chimiques peu favorables aux passages des barrières biologiques ou qui peuvent se heurter à des barrières enzymatiques, c'est alors que le liposome présente tout son intérêt en tant que vecteur.

De plus, grâce à l'encapsulation liposomale, il est possible de cibler l'action du principe actif sur une cellule, un tissu ou un organe précis et de ce fait de limiter les effets indésirables, l'action du principe actif étant sélective à la zone cible. Lorsque le médicament est à marge thérapeutique étroite, il peut être intéressant d'utiliser la forme liposomale afin de réduire la toxicité et améliorer l'efficacité du médicament. C'est notamment le cas des médicaments anti-tumoraux.

D'après un article de revue publié dans l'International Journal of Pharmacy and Life Sciences, les avantages et les inconvénient pharmacologiques des liposomes sont les suivants (105) :

Tableau 9 : Les avantages et les inconvénients pharmacologiques des liposomes

| Avantages   | Inconvénients  |
|---|--|
| Les liposomes accroissent l'efficacité et l'indice thérapeutique des médicaments<br>(Ex : <i>Dactinomycine</i> , un antibiotique)                       | Le coût de production est élevé.                                   |
| Les liposomes accroissent la stabilité via l'encapsulation.   | Fuite et fusion des molécules/médicaments encapsulés               |
| Les liposomes sont biocompatibles et biodégradables   | Parfois le phospholipide peut subir une oxydation ou une hydrolyse |
| Les liposomes réduisent la toxicité de l'agent encapsulé (Ex : <i>l'amphotéricine Bn</i> , un antifongique et le <i>Paclitaxel</i> , un anti-cancéreux) |  |
| Les liposomes aident à réduire l'exposition des tissus sensibles aux médicaments toxiques   |  |
| Effet d'évitement de certains sites   |  |
| Facilité à coupler des ligands spécifiques à un site précis pour avoir un ciblage actif   |  |

### **III.1.6 L'absorption orale des liposomes**

#### ***III.1.6.1 Les facteurs auxquels sont confrontés les liposomes lors de l'absorption orale***

Les liposomes conventionnels sont sensibles aux effets néfastes de l'acide gastrique, des sels biliaires et des lipases pancréatiques dans le tube gastro-intestinal et ils présentent une faible perméabilité à travers les épithéliums intestinaux en raison de leur taille et de la présence de barrières épithéliales. De ce fait, seule une petite proportion des liposomes absorbés conservent une structure intacte (107).

Les sels biliaires sont le principal facteur d'instabilité des liposomes mais des études ont montré que le fait d'incorporer des sels biliaires dans les bicouches des liposomes protège les liposomes des effets destructeurs des sels biliaires d'origine physiologique, on appelle cela des « bilosomes ». Une autre approche consiste à recouvrir les liposomes de polymères ou de polysaccharides tels que le chitosane empêchant ainsi leur dégradation, il s'agit de la pégylation qu'on retrouve sur les liposomes de deuxième et troisième génération (107).

#### ***III.1.6.2 Mécanismes d'absorption orale des liposomes***

Les mécanismes d'absorption orale des liposomes n'ont pas encore été complètement élucidés. En revanche, des études ont montré que la biodisponibilité orale du principe actif contenu dans les liposomes était améliorée si la stabilité des liposomes était améliorée (107).

Les liposomes absorbés par voie orale sont partiellement détruits au niveau gastrique. Ceux qui n'ont pas été détruits au niveau de l'estomac passent dans l'intestin grêle où ils peuvent être détruits ou pénétrer dans les couches de mucus des épithéliums intestinaux. À ce niveau, les liposomes ayant survécu à l'ensemble du processus de digestion peuvent être absorbés via la voie des cellules M situées dans l'épithélium intestinal et qui ont la capacité de transporter les antigènes du tube digestif via les plaques de Peyer, organe lymphoïde principal de l'intestin.. Ils peuvent également être absorbés par les entérocytes mais la suite est encore inconnue à ce jour.

Plusieurs mécanismes permettraient d'augmenter l'absorption orale des liposomes (107):

#### La mucoadhésion

Elle permet de prolonger l'exposition des liposomes dans l'intestin grêle principalement grâce à l'interaction ionique entre les polymères chargés positivement et les constituants du mucus chargés négativement.

#### La translocation facilitée à travers les couches de mucus

Le temps de renouvellement des couches de mucus est un facteur limitant : en facilitant la pénétration du mucus, alors on augmente le temps passé par les liposomes dans le mucus et donc l'absorption orale des liposomes augmente.

#### L'endocytose médiée par ligand

Certains nutriments sont absorbés par absorption active au niveau de l'épithélium entérique. En modifiant les liposomes avec des ligands nutritionnels cela permet un ciblage actif vers des récepteurs spécifiques de l'épithélium entérique ce qui améliore l'absorption orale.

#### L'absorption par les cellules M

Les cellules M, situées dans l'épithélium au niveau des plaques de Peyer font parties des tissus lymphoïdes associés au tube digestif (Gut Associated Lymphoid Tissue - GALT). Ces cellules sont moins protégées par le mucus au niveau de l'épithélium entérique ce qui les rend très accessibles pour les liposomes. La voie des cellules M s'avère être une voie importante pour l'absorption orale des liposomes.

## III.2 Zoom sur la vitamine C liposomale

La vitamine C liposomale est de l'acide ascorbique qui a été encapsulé dans des liposomes. Cette technique, relativement récente, présente à priori des avantages considérables comparés aux autres formes de vitamine C.

### III.2.1 Conditions d'efficacité de la forme liposomale

Afin d'obtenir une vitamine C liposomale de bonne qualité, quatre paramètres doivent être respectés lors de la fabrication de cette dernière (108)(109) :

- la vitamine C doit être correctement encapsulée dans le liposome
- la taille des liposomes doit être homogène et celle-ci doit être comprise si possible entre 100 et 300 nm afin d'être absorbée de façon optimale
- les liposomes doivent être stables
- la reproductibilité des liposomes est essentielle afin que chaque lot possède la même qualité.

### III.2.2 La synthèse de la vitamine C liposomale

#### III.2.2.1 Les ingrédients principaux

Pour obtenir de la vitamine C liposomale, il faut notamment de la vitamine C, de la lécithine purifiée de tournesol ou de soja et de l'eau purifiée (108,109) Des conservateurs comme le sorbate et des arômes comme la stevia peuvent aussi parfois être ajoutés.

#### **La vitamine C :**

La vitamine C utilisée lors de la fabrication de la vitamine C liposomale est d'origine synthétique : soit sous forme d'acide ascorbique soit sous forme d'ascorbate de sodium. Certains fabricants utilisent même les deux formes, néanmoins il semblerait que l'ascorbate de sodium soit le plus utilisé.

#### **La lécithine :**

La lécithine vient du grec *lekithos* qui signifie « jaune d'œuf ». Il s'agit d'un lipide contenant de la phosphatidyl choline qui est particulièrement présent dans le jaune d'œuf, le soja ou encore le tissu nerveux. Ce dernier est souvent utilisé en tant qu'additif alimentaire et plus spécifiquement en tant qu'émulsifiant E322 (110,111).

La lécithine utilisée dans la fabrication de la vitamine C liposomale doit être « purifiée », c'est à dire contenir un certain pourcentage de phosphatidyl choline. D'après les différentes recherches effectuées, il est difficile de déterminer la proportion exacte à partir de laquelle on peut dire que la lécithine est purifiée. Certains estiment qu'elle est purifiée lorsque le pourcentage de phosphatidyl choline contenu dans la lécithine est de plus de 90% alors que d'autres estiment que 30 à 50% de phosphatidyl choline suffisent à la considérer comme purifiée.

La lécithine de tournesol est plus utilisée pour la fabrication de la vitamine C liposomale que la lécithine de soja. La lécithine de soja ne serait pas moins qualitative que celle de tournesol cependant de plus en plus de consommateurs présentent des allergies au soja ce qui fait de la lécithine de tournesol une bonne alternative. De plus, les graines de soja utilisées pour fabriquer la lécithine sont souvent génétiquement modifiées, la lécithine de soja contient des phyto-oestrogènes et sa culture encourage à la déforestation. De fait, l'utilisation de la lécithine de tournesol paraît plus responsable aux yeux des consommateurs.

### **L'eau purifiée :**

D'après la pharmacopée, l'eau purifiée est une eau destinée à la préparation de médicaments autres que ceux qui doivent être stériles et exempts de pyrogène. Cette dernière est préparée par un procédé approprié (osmose inverse, échange d'ions...) à partir d'une eau destinée à la consommation humaine.

### ***III.2.2.2 La fabrication***

Il est important de préciser que chaque laboratoire possède sa propre méthode de fabrication et que la qualité peut donc varier d'un fabricant à un autre. Pour synthétiser la vitamine C sous forme liposomale, il est nécessaire d'obtenir des liposomes capables d'encapsuler la vitamine C, puis de calibrer ces derniers dans le but d'avoir des liposomes homogènes.

#### ***III.2.2.2.1 La fabrication à petite échelle***

La méthode la plus ancienne et la plus utilisée pour obtenir des liposomes est la *méthode de Bangham*, aussi appelée *technique de l'hydratation du film lipidique*. Ce procédé consiste à dissoudre les phospholipides, c'est à dire la lécithine, dans un solvant organique. Ensuite, l'évaporation du solvant va permettre d'aboutir à la création d'un film lipidique. Il suffit ensuite d'ajouter l'eau purifiée et la vitamine C

sous la forme choisie pour hydrater le film lipidique. Des bicouches sont alors formées et se referment pour former des liposomes. Cette méthode est simple et rapide, néanmoins, elle aboutit à la formation de MLV qui sont volumineux et qui encapsulent mal les molécules hydrophiles comme la vitamine C. Il est donc nécessaire dans un second temps de réduire le MLV par des procédés tels que la sonication, l'extrusion ou la micro fluidisation (112).

Afin d'obtenir des liposomes plus petits, une autre méthode peut être utilisée : la *technique par injection d'éthanol*. Cette dernière consiste à mélanger les phospholipides avec de l'éthanol puis d'injecter ce mélange dans une solution aqueuse qui est sous agitation magnétique. Des fragments de bicouches planes vont alors se former pour donner ensuite des liposomes après évaporation du solvant à l'aide d'un évaporateur rotatif sous pression réduite (113). Cette technique permet d'obtenir directement des liposomes plus petits et plus homogènes et avec une meilleure capacité d'encapsulation qu'avec la technique précédente. Néanmoins, elle ne permet pas d'obtenir des liposomes au niveau industriel, c'est pourquoi d'autres techniques ont vu le jour par la suite.

#### III.2.2.2.2 La fabrication à grande échelle

Les deux premières méthodes qui ont été décrites sont surtout utilisées pour créer des liposomes à petite échelle. Afin d'en produire à plus grande échelle, d'autres techniques peuvent être utilisées comme la « *cross flow injection technique* » aussi appelée *injection par écoulement transversal*. Cette technique utilise un module d'injection à flux croisé composé de deux tubes soudés ensemble et formant une croix. Au point de connexion entre les deux tubes, il y a un trou d'injection. Les phospholipides sont dissouts dans un solvant organique qui est l'éthanol alors que la phase aqueuse circule à travers le module d'injection. L'injection de la phase organique contenant les phospholipides dans la phase aqueuse se fait sous variation de la pression d'azote (114). Cette méthode permet d'obtenir une bonne reproductibilité tout en étant un procédé assez simple. De plus, les liposomes obtenus sont petits et stables.

Un autre procédé est aussi utilisé afin de fabriquer des liposomes à l'échelle industrielle : *le contacteur à membrane*. Là encore, les phospholipides sont dissouts dans l'éthanol, le tout formant la phase organique. Cette phase organique est poussée à travers une membrane poreuse à l'aide d'un gaz ou d'une pompe péristaltique. L'eau purifiée qui constitue la phase aqueuse afflue quant à elle tangentiellement à la membrane à l'aide d'une pompe. C'est lors de la rencontre des deux phases au sein du système membranaire que les liposomes sont formés. Les liposomes sont ensuite mis sous agitation avant que l'éthanol ne soit éliminé à l'aide d'un évaporateur rotatif sous pression réduite (115)(116). Les liposomes formés par cette méthode sont stables, reproductibles et de petite taille de l'ordre de 120 nm (117).

#### III.2.2.2.1 De la fabrication de liposomes sous formes liquides à la forme solide : un procédé innovant

Les méthodes de fabrication explicitées ci-dessus permettent de créer des liposomes sous forme liquide. Seulement, certains fabricants de vitamine C ont souhaité rendre solides ces liposomes afin de pouvoir obtenir une forme liposomale en poudre ou en gélules. Ce procédé innovant fait intervenir la *micro-encapsulation*.

Cette méthode nécessite un certain savoir-faire et n'est pas à la portée de n'importe quel fabricant de vitamine C liposomale, en effet, cette approche consiste à insérer les liposomes dans une structure matricielle. Cette matrice peut être composée de divers éléments tels que :

- des biopolymères comme la gomme arabique, les gélatines, la gomme de gélane ...
- de cires et des matières grasses tels que la cire de carnauba ...
- des tensioactifs comme le Tweens ou le Spans ...

Afin de réaliser cette micro-encapsulation différents procédés peuvent être appliqués (118):

Tableau 10 : Les différents procédés de micro-encapsulation

| Procédé d'encapsulation                            | Principe de la méthode   |
|--|--|
| <b>Technologies de dripping / gélification</b>     | Extrusion de gouttelettes d'une solution de biopolymères contenant les liposomes dans un bain de gélification, un air froid ou à température ambiante afin d'obtenir la solidification |
| <b>Séchage par atomisation (spray-drying)</b>      | Pulvérisation de gouttelettes contenant les liposomes dans un air chaud : le séchage   |
| <b>Priling (spray-cooling ou spray-congealing)</b> | Pulvérisation d'un matériau fondu contenant les liposomes dans un air froid ou à température ambiante afin d'obtenir la solidification   |
| <b>Technologies d'enrobages (coating)</b>          | Pulvérisation d'une solution aqueuse de polymères ou de matériaux fondus sur les liposomes fluidisés ou sous agitation   |

L'inconvénient majeur de ce procédé complexe est que le passage à la forme sèche peut détruire les liposomes, cependant, le gros avantage de la forme sèche est sa stabilité dans le temps et l'absence d'ajout de conservateurs. De plus, elle est plus attrayante pour les consommateurs.

### III.2.3 Comparaison non exhaustive des différentes vitamines C liposomales présentes sur le marché

Il existe une grande diversité de vitamines C liposomales sur le marché car différents fabricants la proposent à la vente. Une comparaison non exhaustive donnée à titre indicatif de différentes vitamines C liposomales commercialisées est intéressante étant donné que la forme galénique, le dosage, le conditionnement, le mode d'emploi, la conservation et les indications peuvent varier d'un fabricant à l'autre.

#### III.2.3.1 Altrient-C

Tableau 11 : Description de la vitamine C liposomale Altrient-C

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| <b>Formé galénique</b>          | Sachets de 5,7 mL  |
| <b>Composition</b>              | Eau désionisée<br>Ascorbate de sodium 1000 mg<br>Lécithine de soja 1000 mg dont 500 mg de phosphatidylcholine<br>Alcool : éthanol<br>Acide citrique (conservateur)           |
| <b>Posologie</b>                | 1 à 2 sachets par jour   |
| <b>Mode d'emploi</b>            | À prendre idéalement 15 min avant le repas pour une meilleure absorption<br>À verser dans une petite quantité d'eau ou de boisson froide (ne se dissout pas dans le liquide) |
| <b>Conservation et Conseils</b> | Ranger dans un endroit frais et sec<br>Ne pas congeler ni exposer à la lumière<br>Efficace jusqu'à 22 mois après la date de fabrication                                      |

### III.2.3.2 Goldman

Tableau 12 : description de la vitamine C liposomale Goldman

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| <b>Formé galénique</b>          | Capsules  |
| <b>Composition</b>              | Acide ascorbique 500 mg<br>Complexe de phosphatidylcholine issu de lécithine de tournesol<br>Aucun conservateur   |
| <b>Posologie</b>                | 1 capsule par jour  |
| <b>Mode d'emploi</b>            | Non précisé   |
| <b>Conservation et Conseils</b> | Éviter la prise avec des médicaments anticoagulants<br>Ne pas dépasser 500 mg par jour pour les personnes souffrant de problèmes rénaux ou d'hémochromatose |

### III.2.3.3 Dynveo

Tableau 13 : Description de la vitamine C liposomale Dynveo

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| <b>Formé galénique</b>          | Gélules   |
| <b>Composition</b>              | Acide ascorbique de qualité Quali-C 500 mg<br>Complexe de phosphatidylcholine issu de lécithine de tournesol<br>Pas de conservateur |
| <b>Posologie</b>                | 1 à 2 gélules par jour  |
| <b>Mode d'emploi</b>            | À prendre avec un verre d'eau   |
| <b>Conservation et Conseils</b> | Conserver dans un endroit propre et sec<br>Réservé à l'adulte et ne pas dépasser la dose recommandée                                |

### III.2.3.4 Nutrivita

Tableau 14 : Description de la vitamine C Nutrivita

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| <b>Formé galénique</b>          | Flacon de 300 mL (1 bouchon doseur de 5 mL)   |
| <b>Composition</b>              | Ascorbate de sodium de qualité Quali C 1000mg<br>Eau purifiée<br>Glycérine<br>Phosphatidylcholine issue de lécithine de soja<br>Arôme naturel de citron<br>Sorbate de potassium (conservateur)<br>Glycosides de stéviols (E960) |
| <b>Posologie</b>                | Prendre 1 bouchon doseur soit 5 mL  |
| <b>Mode d'emploi</b>            | À prendre idéalement avec l'estomac vide  |
| <b>Conservation et Conseils</b> | À conserver au sec, à l'abri de la chaleur et de la lumière<br>À conserver au réfrigérateur après ouverture   |

### III.2.3.5 Commentaire

La vitamine C liposomale se retrouve sous trois formes galéniques différentes : en flacons, en sachets ou sous forme de gélules. Peu importe la forme galénique sous laquelle se trouve la vitamine C liposomale, cette dernière est toujours à conserver au sec, à l'abri de la chaleur et de la lumière. Il est même parfois préconisé de conserver la vitamine C liposomale au frigidaire après ouverture pour garantir une conservation optimale du produit. Pour obtenir une meilleure absorption, il est conseillé de prendre la vitamine C liposomale une quinzaine de minutes avant les repas. Concernant la posologie, elle est souvent limitée à une ou deux doses par jours ce qui revient à 1000 mg de vitamine C par jour et il est recommandé de ne pas dépasser les doses indiquées.

L'origine de la lécithine (de tournesol ou de soja garantie sans OGM) ainsi que la qualité de la vitamine C (ascorbique ou ascorbate) sont précisées comme gage de qualité. Certains fabricants utilisent de la vitamine C fabriquée en Écosse et ayant le label de qualité Quali-C qui est considérée comme la vitamine C ayant la meilleure qualité au monde car elle respecte les normes ISO9001.

Des conservateurs comme l'acide citrique ou le sorbate de potassium peuvent parfois être utilisés par certains fabricants, de même que peuvent être utilisés certains arômes ou de la stevia. Ils sont utilisés afin d'améliorer la conservation et le goût, surtout lorsque la vitamine C liposomale est sous forme liquide. Enfin, on peut retrouver des traces d'alcool en fonction de la méthode qui a été utilisée pour fabriquer la vitamine C liposomale.

### **III.2.4 Comparaison à la vitamine C injectable en IV et à la forme orale classique**

Les fabricants de vitamine C liposomale avancent que cette dernière aurait une meilleure disponibilité que la vitamine C orale classique. D'autres part, certains scientifiques avancent même qu'elle serait aussi efficace que la vitamine C injectable. Certaines études tendent-elles à vérifier ces théories ?

Une étude randomisée contrôlée américaine publiée en Juin 2016 (119) avait pour but de déterminer l'efficacité de l'administration orale de vitamine C encapsulée dans des liposomes. Au cours de cette étude, il a été établi que la perfusion de vitamine C diminue le stress oxydatif et améliore la fonction physiologique. Face à cela, l'administration orale de vitamine C était moins efficace que la perfusion en raison d'une biodisponibilité plus faible. En effet, une perfusion directe de vitamine C contourne le phénomène de l'absorption intestinale et permet ainsi d'obtenir des concentrations circulantes élevées juste après l'injection. Cependant, la perfusion est peu pratique et comporte de nombreux risques tels que des risques d'infection. À cet égard, la forme liposomale présente un intérêt indéniable.

Lors de cette étude, il a été émis comme hypothèse que la vitamine C liposomale atténuerait mieux le stress oxydatif induit par l'ischémie que la vitamine C non encapsulée. L'étude a été réalisée sur 11 adultes âgés de 45 à 70 ans en surpoids ou obèses, c'est à dire avec un Indice de Masse Corporelle (IMC) supérieur à 25 kg/m<sup>2</sup>. Chez des individus avec de tels critères, un stress oxydatif est souvent observé. Les participants n'avaient pas pris de vitamines, de suppléments ou de médicaments visant à réduire le stress oxydatif au cours des trois derniers mois précédent le début de l'étude. Les participants ont été départagés au hasard et ont reçu soit :

- un placebo

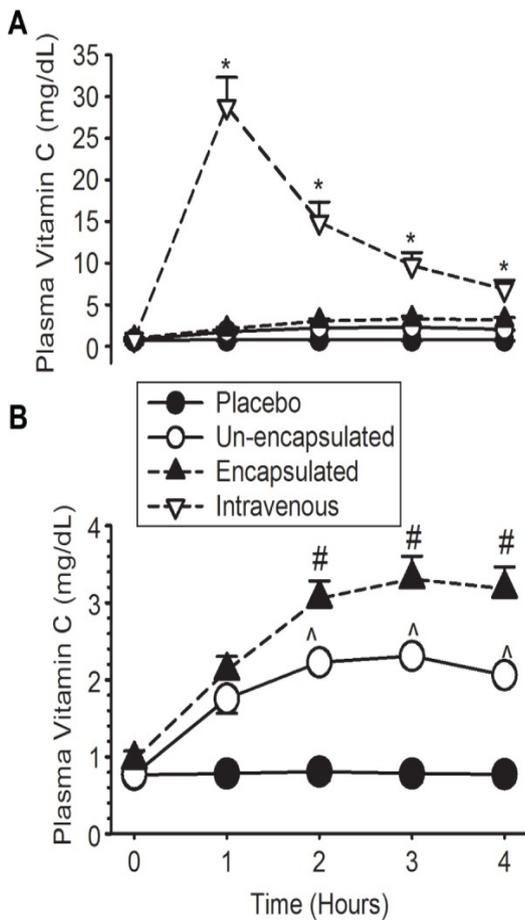
- 4 grammes de vitamine C liposomale
- 4 grammes de vitamine C non encapsulée
- 4 grammes de vitamine C par perfusion intraveineuse.

Cette dose avait été déterminée par avance suite à d'autres études favorables vis-à-vis du stress oxydatif. Trois heures plus tard, une analyse sanguine fut réalisée afin d'observer la concentration plasmatique en vitamine C par chromatographie liquide à haute performance avec détection électrochimique. Cette opération a été répétée à quatre occasions avec 7 jours *a minima* de séparation.

En parallèle, les chercheurs ont induit aux participants une petite ischémie à l'aide d'un brassard à pression de 200 mmHg pendant 20 minutes. C'est cette petite ischémie qui permet de créer un stress oxydatif suite au manque d'oxygénation des tissus. Les chercheurs ont mis en place le test TBARS afin d'observer les marqueurs du stress oxydatif. Les TBARS sont des substances réactives à l'acide thiobarbiturique et leur détermination permet de quantifier l'état d'oxydation des échantillons.

Les taux plasmatiques retrouvés en fonction du mode d'administration furent les suivants :

- Chez les personnes ayant pris le placebo :  $3.1 \pm 0.4$  mg/dL h
- Chez les personnes ayant pris de la vitamine C non encapsulée :  $7.6 \pm 0.4$  mg/dL h
- Chez les personnes ayant pris de la vitamine C liposomale :  $10.3 \pm 0.9$  mg/dL h
- Chez les personnes ayant reçu la vitamine C sous perfusion :  $25 \pm 0.9$  mg/dL h

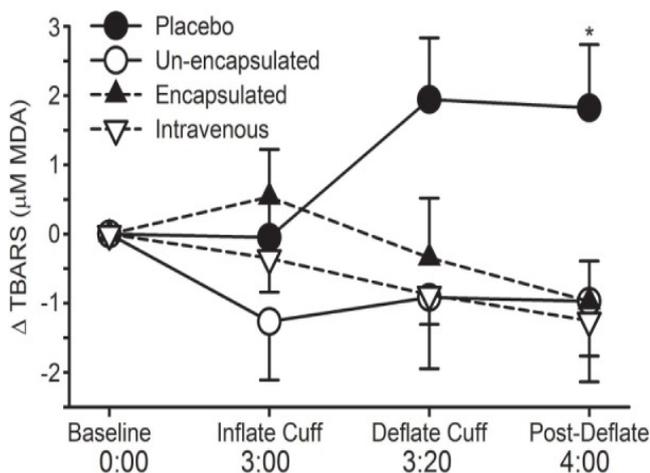


Le graphique A représente la concentration plasmatique de vitamine C avant (T=0 min) et après administration orale de placebo ou de 4 grammes de vitamine C encapsulée dans des liposomes, non encapsulée ou administration intraveineuse. On remarque tout de même que les concentrations plasmatiques obtenues par voie intraveineuses sont largement supérieures à celles obtenues avec la vitamine C liposomale ou non encapsulée.

Le graphique B représente la même chose que le graphique A à l'exclusion du traitement par l'administration de vitamine C en intraveineuse. La concentration plasmatique obtenue avec la vitamine C liposomale est largement supérieure à celle obtenue avec la vitamine C classique.

Figure 18 : Évolution de la concentration plasmatique en vitamine C en fonction du temps (d'après Davis et Al. 2016)

Concernant le stress oxydatif, chez les personnes ayant reçu de la vitamine C, la peroxydation n'avait pas lieu contrairement à ceux ayant reçu le placebo.



Sur ce graphique on observe la variation des concentrations circulantes de TBARS avant et après administration orale de placebo ou de 4 grammes de vitamine C encapsulée dans des liposomes, non encapsulée ou administration intraveineuse. L'ischémie était initiée 3 heures après l'administration.

Figure 19 : Graphique représentant les concentrations circulantes de TBARS en fonction du temps (Davis et Al. 2016)

En conclusion, l'administration orale de vitamine C liposomale produit des concentrations plasmatiques de vitamine C supérieures à celles provoquées par l'administration orale de vitamine C non encapsulée mais inférieures à celles provoquées par l'administration intraveineuse. Mais cela prouve bien qu'à des doses importantes (ici 4 grammes) la vitamine C liposomale est mieux absorbée que la vitamine C classique. En revanche, l'augmentation du stress oxydatif dans le sang a été empêchée par tous les traitements à la vitamine C sans être affecté par le mode d'administration. Donc, la vitamine C liposomale n'apporte pas plus de bénéfice que les autres formes de vitamine C face au stress oxydatif.

Il y a un gros manque d'études à ce sujet étant donné que la seule étude qui compare la forme orale classique et la forme intraveineuse à la forme liposomale est celle citée ci-dessus.

### **III.2.5 Intérêt de la forme liposomale**

La vitamine C classique prise par voie orale, peu importe sa provenance (alimentaire ou compléments alimentaires) est une molécule fragile, avec une absorption limitée par l'intestin, des effets indésirables de type troubles digestifs à forte dose et une action limitée dans le temps avant d'être éliminée. Par quels moyens la vitamine C sous forme liposomale permet-elle de s'affranchir de ces différents éléments ? Quels sont les intérêts de cette forme liposomale par rapport aux autres formes ?

Premièrement, les liposomes étant composés de phospholipides similaires à ceux des membranes lipidiques des cellules humaines, ils sont alors très bien absorbés par les cellules du corps, ce qui permet une action efficace de la vitamine C au cœur de la cellule.

De la même façon, la vitamine C liposomale étant liposoluble, elle est alors facilement absorbée par la paroi intestinale, ce qui facilite son passage dans le sang et sa diffusion progressive aux cellules. Sous cette forme, l'excrétion urinaire est en grande partie évitée et la concentration sanguine en acide ascorbique peut rester élevée au cours du temps. Enfin, les liposomes, notamment ceux de dernière génération ont la capacité d'échapper à la destruction par les cellules du système immunitaire, ce qui permet de garantir l'absence de dégradation de la vitamine C au sein des liposomes.

Pour finir, sous cette forme, les troubles digestifs ne sont pas présents peu importe la dose absorbée. Il est important de préciser aussi qu'au sein des liposomes la vitamine C est protégée des facteurs pouvant la dégrader (oxygène, pH...).

### **III.2.6 Les promesses de la vitamine C liposomale et les précautions**

La vitamine C liposomale est une forme galénique qui a fait son apparition au début des années 2000 et dont on entend parler de plus en plus. Il est vrai que les promesses que tiennent les fabricants à son sujet sont plutôt alléchantes. Il est très souvent énoncé que, sous cette forme, la vitamine C serait mieux assimilée par l'organisme et resterait plus longtemps dans le corps que sous d'autres formes. De plus, le fait qu'elle soit mieux tolérée et n'engendre donc pas de troubles digestifs par exemple est un très bon argument. C'est aussi une excellente alternative pour ceux qui veulent consommer de grosses doses de vitamine C sans pour autant passer par la voie intraveineuse. De plus en plus de consommateurs se laissent alors tenter par cette forme innovante et les sites internet proposant à la vente de la vitamine C liposomale fleurissent sur le net.

Cependant, la question qui se pose est : la vitamine C liposomale présente-t-elle une réelle efficacité ? Les études à ce sujet sont encore bien trop faibles bien que celle réalisée par Davis et son équipe en 2016 à ce sujet soit plutôt encourageante.

Au-delà de son efficacité face aux autres formes existantes, il faut rester vigilant lorsque l'on se procure de la vitamine C liposomale car à ce jour, elle est non réglementée. C'est à dire qu'il peut s'agir d'une simple appellation commerciale visant à attirer les consommateurs. En effet, certains fabricants disent produire de la vitamine C liposomale mais ne respectant pas les procédés de fabrication et donc vendent de la « fausse » vitamine C liposomale. Le procédé qui vise à obtenir une forme liposomale est un procédé complexe et coûteux qui n'est pas à la portée de tout le monde. Il convient donc d'être vigilant quant au type de vitamine C utilisée, à la pureté en lécithine de soja ou de tournesol, et au procédé de fabrication. De plus, s'il y a ajout d'émulsifiant alors que c'est normalement le rôle que doit jouer la lécithine si elle est en quantité suffisante, tout laisse à penser qu'il s'agit d'une émulsion et non d'une forme liposomale.

# Conclusion

Le premier objectif de cette thèse était de faire un point sur l'état actuel des propriétés thérapeutiques présumées de la vitamine C faces à diverses pathologies. De nombreuses publications ont prouvé que la vitamine C était capable de contribuer au traitement de certaines maladies ou à mieux supporter les effets indésirables liés aux pathologies. Bien que l'efficacité thérapeutique de la vitamine C reste un sujet de controverse, c'est une molécule couramment employée en automédication et une part importante de la population mondiale l'utilise afin de booster l'immunité. Cependant, pour être efficace, cette dernière doit parfois être administrée par voie intraveineuse, et ce, à forte dose.

Cette thèse avait aussi pour objectif d'expliquer en quoi la vitamine C liposomale présente des atouts intéressants face aux autres formes présentes actuellement sur le marché. La médecine ortho-moléculaire qui consiste à injecter des doses massives de vitamine C pour guérir certaines maladies, a acquis au fil des années une popularité grandissante. C'est la raison pour laquelle les perspectives offertes par la forme liposomale laissent entrevoir un bel avenir. La vitamine C liposomale est mieux absorbée par les intestins et présente donc une concentration sanguine plus importante, elle est mieux assimilée par les cellules et moins sensible à l'élimination rénale que la forme orale classique. Elle permet aussi d'obtenir une concentration sanguine importante sans passer par la voie intraveineuse qui présente des inconvénients liés à l'injection. Cependant, de nombreux points d'interrogations restent à lever et les études sur le sujet ne manqueront certainement pas à l'avenir.

La vitamine C est considérée par certains comme une véritable « panacée ». Bien qu'érigée comme un remède miracle et étudiée dans de nombreuses publications scientifiques, elle est au centre d'une certaine résistance médico-pharmaceutique, souvent ignorée par la médecine conventionnelle et les médias. Compte tenu des résultats prometteurs d'études scientifiques sur son potentiel thérapeutique notamment anti-cancer et de la demande croissante des consommateurs en complément alimentaires, il semble justifier de renforcer la formation des professionnels de santé sur ce thème ainsi que les recherches sur ce micronutriment très sûr, pour lequel on dispose d'un important recul d'utilisation.



## Annexe 1 : Analyse détaillée des études (Cancer)

Tableau 15 : Synthèse bibliographique des études évaluant l'efficacité et l'innocuité de l'administration de vitamine C dans le cancer

| Référence, date, pays                  | Type d'étude, durée de suivi            | Nombre de participants | Type de patients                              | Interventions réalisées  | Thérapies concomitantes                           | Résultats principaux  | Evènements indésirables  |
|--|---|------------------------|---|--|---|---|--|
| <b>Bazzan et al., 2018, Etats-Unis</b> | Cohorte rétrospective<br>7 ans de suivi | 86 participants        | Tous types de cancer                          | Total administré de 3034 doses de vitamine C en IV allant de 50 à 150g | 32 patients sans, 54 patients sous chimiothérapie | Amélioration de la fatigue pour 20 patients sur 40<br>Amélioration de l'appétit chez 15 patients sur 86 | Bénins (nausées, vomissements, inconfort lié à l'injection dans moins de 3% des cas) |
| <b>Hoffer et al., 2015, Canada</b>     | Phase II non contrôlée                  | 14 participants        | Patients atteints d'un cancer au stade avancé | 1,5 g/kg de vitamine C en IV, 2 à 3 fois par semaine                   | Chimiothérapie                                    | Chez 6 patients la maladie est restée stable  | Œdème, soif, nausée, vomissement, mal de tête, frissons                              |

Tableau 16 : synthèse bibliographique des études évaluant l'efficacité et l'innocuité de l'administration de vitamine C dans le cancer

| Référence, date, pays                    | Type d'étude, durée de suivi | Nombre de participants  | Type de patients  | Interventions réalisées  | Thérapies concomitantes   | Résultats principaux   | Evènements indésirables   |
|--|------------------------------|-------------------------|---|--|---|--|---|
| <b>Günes-Bayir et al., 2015, Turquie</b> | Cas-témoin                   | 39 participants (15/24) | Métastases osseuses de divers types de cancers                  | 2,5 g IV de vitamine C par jour  | Tous les participants sont résistants à la radiothérapie<br>15 Traités par chimiothérapie | Durée médiane de survie de 10 mois contre 2 mois chez les témoins<br>Diminution de la douleur pour 9/15 contre 5/24 chez les témoins | 40% de diarrhée légère ; 30% d'oligurie légère  |
| <b>Ma et al., 2014, Etats-Unis</b>       | Essai contrôlé randomisé     | 25 participants (13/12) | Cancer de l'ovaire de stade III et IV nouvellement diagnostiqué | IV de vitamine C deux fois par semaine avec augmentation de la dose (dose finale 75 ou 100g) | Chimiothérapie au paclitaxel et carboplatine  | Amélioration de la durée médiane de survie à 25,5 mois contre 16,75 mois chez les témoins = résultats non significatifs              | Moins d'effets secondaires liés à la chimiothérapie<br>Pas d'effets indésirables liés à la vitamine C |

Tableau 17 : synthèse bibliographique des études évaluant l'efficacité et l'innocuité de l'administration de vitamine C dans le cancer

| Référence, date, pays                 | Type d'étude, durée de suivi | Nombre de participants  | Type de patients   | Interventions réalisées   | Thérapies concomitantes | Résultats principaux   | Evènements indésirables  |
|---------------------------------------|------------------------------|-------------------------|--|---|-------------------------|--|--|
| <b>Nielsen et al., 2017, Danemark</b> | Phase II non contrôlée       | 23 Participants         | Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration sans chimiothérapie | IV hebdomadaire de vitamine C (semaine 1 : 5 g ; semaine 2 : 30g ; Semaine 3 à 12 : 60g) + 500 mg/j en VO | Aucunes                 | Qualité de vie identique à 12 semaines   | 53 EI, la plupart bénins et non liés à la vitamine C<br>11 EI graves liés à la progression du cancer |
| <b>Zhao et al., 2017, Chine</b>       | Essai contrôlé randomisé     | 73 participants (39/34) | Nouveau diagnostic chez les personnes âgées atteintes de leucémie myéloïde aiguë | 50 à 80 mg/kg en IV de vitamine C pendant 10 jours par mois, 10 mois au plus                              | Chimiothérapie          | Survie globale médiane 15,3 mois contre 9,3 mois pour témoins. Rémission plus élevée avec la vitamine C (84,6% vs 70,6%) | Quantité identique dans les deux groupes d'EI  |

## Annexe 2 : Analyse détaillée des études observationnelles (MCV)

Tableau 18 : Synthèse bibliographique des études de cohorte sur la vitamine C et les maladies cardiovasculaires

| Cohorte, référence, date, pays  | Durée de suivi | Type de population              | Taille de la cohorte | Age des participants | Résultats principaux  |
|---|----------------|---------------------------------|----------------------|----------------------|---|
| <p><b>EPIC</b></p> <p><b>Pfister et al., 2011, Allemagne</b></p> <p><b>Khaw et al., 2001, Royaume-Uni</b></p> | 4 ans          | Hommes et Femmes en bonne santé | 19 496               | 45 à 79 ans          | La vitamine C plasmatique est inversement liée au risque d'insuffisance cardiaque, de cardiopathie ischémique et de mortalité par MCV |
| <p><b>CARDIA</b></p> <p><b>Buijsse et al., 2015, USA</b></p>  | 15 ans         | Hommes et Femmes en bonne santé | 2884                 | 18 à 30 ans          | La vitamine C alimentaire est inversement liée à l'hypertension   |

EPIC : European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition ; CARDIA : Coronary Artery Development in Young Adults Study

Tableau 19 : Synthèse bibliographique des études de cohorte sur la vitamine C et les maladies cardiovasculaires

| Cohorte, référence, date, pays  | Durée de suivi | Type de population    | Taille de la cohorte | Age des participants | Résultats principaux  |
|---|----------------|-----------------------|----------------------|----------------------|---|
| <p><b>Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study</b></p> <p><b>Nyyssönen et al., 1997, Finlande</b></p> | 5 ans          | Hommes en bonne santé | 1605                 | 42, 48, 54 ou 60 ans | La carence en vitamine C est associée à un risque accru de maladie coronarienne                           |
| <p><b>NHS</b></p> <p><b>Osganian et al., 2003, USA</b></p>  | 16 ans         | Femmes en bonne santé | 85 118               | 30 à 55 ans          | La vitamine C prise en supplément est associée à un risque moindre de contracter une maladie coronarienne |

NHS : Nurses' Health Study

Tableau 20 : Synthèse bibliographique des études de cohorte sur la vitamine C et les maladies cardiovasculaires

| Cohorte, référence, date, pays  | Durée de suivi | Type de population                  | Taille de la cohorte                  | Age des participants                              | Résultats principaux  |
|---|----------------|-------------------------------------|---------------------------------------|---|---|
| <p><b>HPFS</b><br/><b>Rimm et al., 1993, USA</b></p>                  | <p>4 ans</p>   | <p>Hommes en bonne santé</p>        | <p>39 910</p>                         | <p>40 à 75 ans</p>                                | <p>L'apport en vitamine C est non associé au risque de contracter une maladie coronarienne</p>            |
| <p><b>IRAS and SLVDS</b><br/><b>Mayer-Davis et al., 1997, USA</b></p> | <p>4 ans</p>   | <p>Hommes et Femmes diabétiques</p> | <p>IRAS n = 520<br/>SLVDS n = 422</p> | <p>IRAS : 40 à 69 ans<br/>SLVDS : 20 à 74 ans</p> | <p>La vitamine C n'est pas associée aux statuts de facteurs de risques des maladies cardiovasculaires</p> |

HPFS : Health Professionals Follow-up Study ; IRAS : Insulin Resistance Atherosclerosis Study ; SLVDS : San Luis Valley Diabetes Study

Tableau 21 : Synthèse bibliographique des études de cohorte sur la vitamine C et les maladies cardiovasculaires

| Cohorte, référence, date, pays   | Durée de suivi | Type de population                    | Taille de la cohorte | Age des participants | Résultats principaux  |
|--|----------------|---------------------------------------|----------------------|----------------------|---|
| <p><b>Iowa Women's Health Study</b><br/><b>Lee et al., 2004, USA</b></p> | <p>15 ans</p>  | <p>Femmes diabétiques ménopausées</p> | <p>1923</p>          | <p>55 à 69 ans</p>   | <p>Un apport supplémentaire en vitamine C est associé à un risque accru de mortalité par maladie cardiovasculaire</p> |

## Annexe 3 : Analyse détaillée des essais contrôlés randomisés (MCV)

Tableau 22 : Synthèse bibliographique des études cliniques sur la vitamine C et les maladies cardiovasculaires

| Etude, référence, date, pays  | Durée de suivi | Type de population   | Nombre de participants | Age des participants | Interventions réalisées                      | Résultats principaux   |
|---|----------------|--|------------------------|----------------------|--|--|
| <p><b>Etude cardiovasculaire des antioxydants sur les femmes</b></p> <p><b>Cook et al., 2007, USA</b></p>                     | 9,4 ans        | Femmes ayant des antécédents de maladies cardiovasculaires ou au moins 3 facteurs de risques de maladies cardiovasculaires | 8171                   | 40 ans et plus       | 500 mg/jour d'acide ascorbique               | Aucun effet sur l'infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux, la revascularisation coronaire ou la mort par maladie cardiovasculaire |
| <p><b>Etude concernant la vitamine C chez des adultes obèses</b></p> <p><b>Ellulu et al., 2015, Malaisie et Palestine</b></p> | 8 semaines     | Femmes et Hommes obèses avec de l'hypertension et/ou du diabète  | 64                     | 20 à 60 ans          | 500 mg d'acide ascorbique deux fois par jour | Aucun effet sur le cholestérol total des triglycérides   |

Tableau 23 : Synthèse bibliographique des études cliniques sur la vitamine C et les maladies cardiovasculaires

| Etude, référence, date, pays   | Durée de suivi | Type de population              | Nombre de participants              | Age des participants                                      | Interventions réalisées  | Résultats principaux   |
|--|----------------|---------------------------------|-------------------------------------|---|--|--|
| <p><b>Etude sur la santé des médecins II</b></p> <p><b>Sesso et al., 2008, USA</b></p> | 8 ans          | Hommes en bonne santé           | 14 641                              | 50 ans et plus  | 500 mg/jour d'acide ascorbique   | Aucun effet sur les événements cardiovasculaires majeurs, l'infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux, la mortalité cardiovasculaire ou la mortalité totale |
| <p><b>SUI.VI. MAX</b></p> <p><b>Herberg et al., 2004, France</b></p>                   | 7,5 ans        | Hommes et Femmes en bonne santé | 13 017 (7876 Femmes et 5141 Hommes) | Femmes : entre 35 à 60 ans<br>Hommes : entre 45 et 60 ans | Mélange quotidien de 120 mg de vitamine C, 30 mg de vitamine E, 6 mg de bêta carotène, 100 µg de sélénium et 20 mg de zinc | Aucun effet sur l'incidence des maladies cardiovasculaires ischémiques   |

SUI.VI.MAX : Supplémentation en Vitamine et Minéraux Antioxydants

Tableau 24 : Synthèse bibliographique des études cliniques sur la vitamine C et les maladies cardiovasculaires

| <b>Etude, référence, date, pays</b>           | <b>Durée de suivi</b> | <b>Type de population</b>                                  | <b>Nombre de participants</b> | <b>Age des participants</b>                          | <b>Interventions réalisées</b>   | <b>Résultats principaux</b>   |
|---|-----------------------|--|-------------------------------|--|--|---|
| <b>HATS</b><br><b>Brown et al., 2001, USA</b> | 3 ans                 | Hommes et Femmes atteints de maladies coronariennes        | 160                           | Hommes de moins de 63 ans, Femmes de moins de 70 ans | 800 UI de vitamine E, 1000 mg de vitamine C, 25 mg de bêta carotène naturel, 100 µg de sélénium, simvastatine et niacine | Aucun effet sur les LDL ou les HDL avec un supplément antioxydant                                 |
| <b>WAVE</b><br><b>Waters et al., 2002 USA</b> | 2,8 ans               | Femmes ménopausées atteintes de maladies cardiovasculaires | 423                           | Post-ménopause (âge moyen de 65 ans)                 | 800 UI de vitamine E et 1000 mg de vitamine C  | Mortalité tout cause confondue plus élevée dans le groupe avec antioxydant par rapport au placebo |

HATS : HDL-Atherosclerosis Treatment Study ; WAVE : Women's Angiographic Vitamin and Estrogen trial

## Annexe 4 : Analyse détaillée des méta-analyses (MCV)

Tableau 25 : Synthèse bibliographique des méta-analyses sur la vitamine C et les marqueurs cardiovasculaires

| Sujet, référence, date, pays   | Nombre d'étude                                  | Durée des études | Tailles des études | Nombre de participants   | Dose de supplémentation en vitamine C | Résultats principaux  |
|--|---|------------------|--------------------|--|---------------------------------------|---|
| <b>Rigidité artérielle</b><br><br><b>Ashor et al., 2014, Royaume-Uni</b>   | 20  | 8h à 2635 jours  | 8 à 1162           | 1909   | 120 à 4000 mg /jour                   | La rigidité artérielle a été réduite avec la vitamine E et le supplément antioxydant combiné, mais pas avec la vitamine C seule |
| <b>Fonction endothéliale</b><br><br><b>Ashor et al., 2014, Royaume-Uni</b> | 46 (17 supplémentés par de la vitamine C seule) | 4 à 240 semaines | 7 à 197            | 1817 (478 dans des essais supplémentés par de la vitamine C seule) | 500 à 2000 mg/jour                    | Amélioration significative de la fonction endothéliale  |

Tableau 26 : Synthèse bibliographique des méta-analyses sur la vitamine C et les marqueurs cardiovasculaires

| Sujet, référence, date, pays                               | Nombre d'étude | Durée des études | Tailles des études | Nombre de participants | Dose de supplémentation en vitamine C | Résultats principaux   |
|--|----------------|------------------|--------------------|------------------------|---------------------------------------|--|
| <b>Profil lipidique</b><br>Ashor et al., 2016, Royaume-Uni | 40             | 2 à 240 semaines | 8 à 305            | 1981                   | 125 à 4500 mg/jour                    | Aucun changement significatif dans les lipides sanguins                                  |
| <b>Pression sanguine</b><br>Juraschek et al., 2012, USA    | 29             | 2 à 26 semaines  | 10 à 120           | 1407                   | 60 à 4000 mg/jour                     | La supplémentation en vitamine C réduit la pression artérielle systolique et diastolique |

## Annexe 5 : Analyse détaillée des études (Maladie d'Alzheimer)

Tableau 27 : Synthèse bibliographique des études épidémiologiques évaluant la relation entre l'apport en vitamine C et l'incidence de la maladie d'Alzheimer

| Référence, date, pays                     | Type d'étude, durée de suivi | Nombre de participants | Type de participants                         | Critère de jugement   | Résultats principaux  |
|---|------------------------------|------------------------|--|---|---|
| <b>Grodstein et al., 2003, Etats-Unis</b> | Etude prospective<br>5 ans   | 14 968 participants    | Femmes âgées de 70 à 79 ans                  | Entretiens téléphoniques de l'état cognitif<br>Données sur l'apport en vitamine C collectées tous les deux ans via un questionnaire | L'apport en vitamine C n'a aucun avantage cognitif chez les femmes âgées.<br>L'association vitamine E et vitamine C montre un avantage cognitif modeste.                    |
| <b>Zandi et al., 2004, Etats-Unis</b>     | Etude prospective<br>4 ans   | 4 740 participants     | Hommes et femmes avec un âge moyen de 75 ans | Diagnostic de la maladie d'Alzheimer au moyen de procédures d'évaluation en plusieurs étapes  | Le supplément de vitamine E et C en association est associé à une prévalence et une incidence réduite de la MA. Aucune preuve d'un effet protecteur de la vitamine C seule. |

Tableau 28 : Synthèse bibliographique des études épidémiologiques évaluant la relation entre l'apport en vitamine C et l'incidence de la maladie d'Alzheimer

| Référence, date, pays                  | Type d'étude, durée de suivi       | Nombre de participants | Type de participants                                  | Critère de jugement  | Résultats principaux  |
|--|------------------------------------|------------------------|---|--|---|
| <b>Gray et al., 2008, Etats-Unis</b>   | Etude prospective<br>5 ans et demi | 2 969 participants     | Hommes et femmes sans démences âgés de plus de 65 ans | Suivi des patients tous les deux ans pour identifier la démence incidente et la maladie d'Alzheimer diagnostiquée selon des critères standard. | L'utilisation de la vitamine C seule ou en association avec la vitamine E ne réduit pas le risque de maladie d'Alzheimer ou de démence. |
| <b>Morris et al., 2002, Etats-Unis</b> | Etude prospective<br>4 ans         | 815 participants       | Hommes et femmes sans démences âgés de plus de 65 ans | Incidence de la maladie d'Alzheimer diagnostiquée lors d'évaluation clinique selon des critères normalisés                                     | La vitamine C n'est pas associée à un risque réduit de maladie d'Alzheimer.   |

Tableau 29 : Synthèse bibliographique des études épidémiologiques évaluant la relation entre l'apport en vitamine C et l'incidence de la maladie d'Alzheimer

| Référence, date, pays                      | Type d'étude, durée de suivi | Nombre de participants | Type de participants                                      | Critère de jugement   | Résultats principaux  |
|--|------------------------------|------------------------|---|---|---|
| <b>Engelhart et al., 2002, Pays-Bas</b>    | Etude prospective<br>6 ans   | 5 395 participants     | Hommes et femmes sans démences âgés de plus de 55 ans     | Incidence de la maladie d'Alzheimer d'après les critères du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux | 197 participants ont développé une démence dont 146 atteint de MA<br>Un apport élevé en vitamine C et en vitamine E peut réduire le risque de MA. |
| <b>Luchsinger et al., 2003, Etats-Unis</b> | Etude prospective<br>4 ans   | 980 participants       | Hommes et femmes sans démences âgés d'âge moyen de 75 ans | Questionnaires de fréquence alimentaire semi-quantitatifs administrés entre le début et la première visite de suivi | 242 participants ont développé une MA<br>La vitamine C n'est pas associée à une diminution du risque de MA  |

Tableau 30 : Synthèse bibliographique des études épidémiologiques évaluant la relation entre l'apport en vitamine C et l'incidence de la maladie d'Alzheimer

| Référence, date, pays                  | Type d'étude, durée de suivi | Nombre de participants | Type de participants                                  | Critère de jugement  | Résultats principaux   |
|--|------------------------------|------------------------|---|--|--|
| <b>Basambombo et al., 2017, Canada</b> | Etude prospective            | 5 269 participants     | Hommes et femmes sans démences âgés de plus de 65 ans | 3 vagues d'évaluation de la démence à intervalle de 5 ans<br>Exposition aux vitamines C et E auto-déclarées dans un questionnaire ou lors d'un examen clinique | L'utilisation de suppléments de vitamines C et E est associé à un risque réduit de déclin cognitif |



# Bibliographie

1. Cousin Mathilde. Coronavirus : La vitamine C guérit ou prévient cette maladie ? Attention à cette affirmation. 20 minutes [Internet]. 11 mars 2020
2. Liu F, Zhu Y, Zhang J, Li Y, Peng Z. Intravenous high-dose vitamin C for the treatment of severe COVID-19: study protocol for a multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open*. juill 2020;10(7):e039519.
3. Rosie Mccall. New York Hospitals are using vitamin C treat some coronavirus patients. *newsweek* [Internet]. 26 mars 2020
4. Baron JH. Sailors' scurvy before and after James Lind--a reassessment. *Nutr Rev*. juin 2009;67(6):315-32.
5. Nau J-Y. La véritable expérience du Dr James Lind [Internet]. *Revue Médicale Suisse*; 2012.
6. Carpenter KJ. The discovery of vitamin C. *Ann Nutr Metab*. 2012;61(3):259-64.
7. Treatise of the Scurvy. *Nutr Rev*. 1 mai 1983;41(5):155-7.
8. Norum KR, Grav HJ. [Axel Holst and Theodor Frolich--pioneers in the combat of scurvy]. *Tidsskr Den Nor Laegeforening Tidsskr Prakt Med Ny Raekke*. 30 juin 2002;122(17):1686-7.
9. De Tullio MC. Beyond the antioxidant: the double life of vitamin C. *Subcell Biochem*. 2012;56:49-65.
10. Grzybowski A, Pietrzak K. Albert Szent-Györgyi (1893-1986): the scientist who discovered vitamin C. *Clin Dermatol*. juin 2013;31(3):327-31.
11. Wincewicz A, Sulkowska M, Sulkowski S. Tadeus Reichstein, co-winner of the Nobel Prize for Physiology or Medicine: on the occasion of the 110th anniversary of his birth in Poland. *Horm Athens Greece*. déc 2007;6(4):341-3.
12. OECD. Les biotechnologies au service de la durabilité industrielle. OECD Publishing; 2001. 147 p.
13. Hemilä H. Vitamin C supplementation and the common cold--was Linus Pauling right or wrong? *Int J Vitam Nutr Res Int Z Vitam- Ernahrungsforschung J Int Vitaminol Nutr*. 1997;67(5):329-35.
14. Laïbi I, Laïbi S. Vitamine C liposomale et cancer: comment la produire. Marseille: Fiat lux éditions; 2014.
15. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for vitamin C. *EFSA J*. 4 nov 2013;11(11):3418.
16. Estelle Schwartz. La vitamine C [Internet]. Université du Québec à Chicoutimi; 2016.
17. Malo C, Wilson JX. Glucose Modulates Vitamin C Transport in Adult Human Small Intestinal Brush Border Membrane Vesicles. *J Nutr*. 1 janv 2000;130(1):63-9.
18. Noel Cano, Didier Barnoud, Stéphane M. Schneider, Marie-Paule Vasson, Michel Hasselmann, Xavier Lerverve. *Traité de nutrition artificielle de l'adulte*. Springer Science & Business Media. 2006. 1191 p.
19. Lindblad M, Tveden-Nyborg P, Lykkesfeldt J. Regulation of vitamin C homeostasis during deficiency. *Nutrients*. 25 juill 2013;5(8):2860-79.
20. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for vitamin C. *EFSA J* [Internet]. nov 2013 [cité 20 sept 2018];11(11).
21. Biomnis. Précis de Biopathologie Analyses médicales spécialisées : Vitamine C [Internet].
22. HAS. Dosage de la vitamine C dans le sang [Internet]. 2018.
23. F. Flourié, J.-P. Steghens. Acide ascorbique plasmatique : facteurs préanalytiques et nouvelle méthode de mesure. *Ann Biol Clin*. juin 2004;62(3).

24. ANSES. Vitamine C ou acide ascorbique [Internet]. 2016.
25. Desaulniers M. DM. Table de composition des aliments. Vol. 1 et 2. Département de nutrition, Université de Montréal; 2003.
26. Martin A. The « apports nutritionnels conseillés (ANC) » for the French population. *Reprod Nutr Dev.* mars 2001;41(2):119-28.
27. Plateforme ouverte des données publiques françaises. Données de consommations et habitudes alimentaires de l'étude INCA2 [Internet]. 2014 sept.
28. Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. The Pharmacokinetics of Vitamin C. *Nutrients.* 9 oct 2019;11(10):2412.
29. P.Galan, A.Favier, P.Preziosi, S.Bertrais, N. Arnault, S.Hercberg. The bank of biological material in the SU.VI.MAX study. *Rev Epidemiol Santé Publique.* févr 2003;51(1-C2):147-50.
30. Assmann KE, Andreeva VA, Jeandel C, Hercberg S, Galan P, Kesse-Guyot E. Healthy Aging 5 Years After a Period of Daily Supplementation With Antioxidant Nutrients: A Post Hoc Analysis of the French Randomized Trial SU.VI.MAX. *Am J Epidemiol.* 15 oct 2015;182(8):694-704.
31. Fain O. Carences en vitamine C. *Rev Médecine Interne.* 1 déc 2004;25(12):872-80.
32. Juhl B, Lauszus FF, Lykkesfeldt J. Poor Vitamin C Status Late in Pregnancy Is Associated with Increased Risk of Complications in Type 1 Diabetic Women: A Cross-Sectional Study. *Nutrients.* 23 févr 2017;9(3).
33. ANSES. Les allégations [Internet].
34. Vitamine C - acide ascorbique [Internet]. VIDAL; 2019.
35. Rueff D. Vitamine C. *Jouvence Pratiques;* 2013. 69 p.
36. Rueff D. Vitamine C. *Jouvence Pratiques;* 2013. 69 p.
37. ANSES. Le point sur les additifs alimentaires [Internet]. 2016.
38. Parlement européen, Conseil de l'union européenne. Directive 95/2/CE du parlement européen et du conseil du 20 février 1995 concernant les additifs alimentaires autres que les colorants et les édulcorants [Internet]. 1995.
39. Mata AM, Carvalho RM, Alencar MV, Cavalcante AA, Silva BB. Ascorbic acid in the prevention and treatment of cancer. *REv Assoc Med Bras* 1992. oct 2016;62(7):680-6.
40. Institut National du cancer. Données globales d'épidémiologie des cancers [Internet]. 2019.
41. Cameron E, Pauling L. Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: Prolongation of survival times in terminal human cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* oct 1976;73(10):3685-9.
42. Creagan ET, Moertel CG, O'Fallon JR, Schutt AJ, O'Connell MJ, Rubin J, et al. Failure of high-dose vitamin C (ascorbic acid) therapy to benefit patients with advanced cancer. A controlled trial. *N Engl J Med.* 27 sept 1979;301(13):687-90.
43. Padayatty SJ, Sun H, Wang Y, Riordan HD, Hewitt SM, Katz A, et al. Vitamin C pharmacokinetics: implications for oral and intravenous use. *Ann Intern Med.* 6 avr 2004;140(7):533-7.
44. Chen Q, Espey MG, Sun AY, Pooput C, Kirk KL, Krishna MC, et al. Pharmacologic doses of ascorbate act as a prooxidant and decrease growth of aggressive tumor xenografts in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 12 août 2008;105(32):11105-9.
45. Young JI, Züchner S, Wang G. Regulation of the Epigenome by Vitamin C. *Annu Rev Nutr.* 2015;35:545-64.
46. Bazzan AJ, Zabrecky G, Wintering N, Newberg AB, Monti DA. Retrospective Evaluation of Clinical Experience With Intravenous Ascorbic Acid in Patients With Cancer. *Integr Cancer Ther.* 2018;17(3):912-20.
47. Hoffer LJ, Robitaille L, Zakarian R, Melnychuk D, Kavan P, Agulnik J, et al. High-dose intravenous vitamin C combined with cytotoxic chemotherapy in patients with

- advanced cancer: a phase I-II clinical trial. *PloS One*. 2015;10(4):e0120228.
48. Günes-Bayir A, Kiziltan HS. Palliative Vitamin C Application in Patients with Radiotherapy-Resistant Bone Metastases: A Retrospective Study. *Nutr Cancer*. 2015;67(6):921-5.
  49. Ma Y, Chapman J, Levine M, Polireddy K, Drisko J, Chen Q. High-dose parenteral ascorbate enhanced chemosensitivity of ovarian cancer and reduced toxicity of chemotherapy. *Sci Transl Med*. 5 févr 2014;6(222):222ra18.
  50. Nielsen TK, Højgaard M, Andersen JT, Jørgensen NR, Zerahn B, Kristensen B, et al. Weekly ascorbic acid infusion in castration-resistant prostate cancer patients: a single-arm phase II trial. *Transl Androl Urol*. juin 2017;6(3):517-28.
  51. Zhao H, Zhu H, Huang J, Zhu Y, Hong M, Zhu H, et al. The synergy of Vitamin C with decitabine activates TET2 in leukemic cells and significantly improves overall survival in elderly patients with acute myeloid leukemia. *Leuk Res*. mars 2018;66:1-7.
  52. Vollbracht C, Schneider B, Leendert V, Weiss G, Auerbach L, Beuth J. Intravenous vitamin C administration improves quality of life in breast cancer patients during chemo-/radiotherapy and aftercare: results of a retrospective, multicentre, epidemiological cohort study in Germany. *Vivo Athens Greece*. déc 2011;25(6):983-90.
  53. Seo M-S, Kim J-K, Shim J-Y. High-Dose Vitamin C Promotes Regression of Multiple Pulmonary Metastases Originating from Hepatocellular Carcinoma. *Yonsei Med J*. sept 2015;56(5):1449-52.
  54. ONUSIDA. Fiche d'information - mise à jour mondiale sur le SIDA 2019 [Internet]. 2019.
  55. V. Bianchi, S. El Anbassi, N. Duployez. *Bactériologie Virologie*. De boeck. 2013.
  56. Estelle Anaëlle Nguewo, Gertrud Winkler. Dietary recommendations with practical examples of menus for people living with HIV/AIDS in sub-Saharan Africa. 3 juill 2008;1 : 1.
  57. Baum MK, Campa A, Lai S, Sales Martinez S, Tsalaile L, Burns P, et al. Effect of Micronutrient Supplementation on Disease Progression in Asymptomatic, Antiretroviral-Naive, HIV-Infected Adults in Botswana: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 27 nov 2013;310(20):2154-63.
  58. Allard, Johane P.1,2; Aghdassi, Elaheh1; Chau, Jenny1; Tam, Carolyn1; Kovacs, Colin M.1; Salit, Irving E.1; Walmsley, Sharon L.1. Effects of vitamin E and C supplementation on oxidative stress and viral load in HIV-infected subjects. sept 1998;volume 12-issue 13:1653-9.
  59. Organisation Mondiale de la Santé. A propos des maladies cardiovasculaires [Internet].
  60. Ministère des solidarités et de la santé. Maladies cardiovasculaires [Internet].
  61. Al-Khudairy L, Flowers N, Wheelhouse R, Ghannam O, Hartley L, Stranges S, et al. Vitamin C supplementation for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Heart Group, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 16 mars 2017 [cité 25 mars 2020];
  62. Moser MA, Chun OK. Vitamin C and Heart Health: A Review Based on Findings from Epidemiologic Studies. *Int J Mol Sci*. 12 août 2016;17(8).
  63. Pfister R, Sharp SJ, Luben R, Wareham NJ, Khaw K-T. Plasma vitamin C predicts incident heart failure in men and women in European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Norfolk prospective study. *Am Heart J*. août 2011;162(2):246-53.
  64. Khaw KT, Bingham S, Welch A, Luben R, Wareham N, Oakes S, et al. 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 Lond Engl*. 3 mars 2001;357(9257):657-63.
  65. Buijsse B, Jacobs DR, Steffen LM, Kromhout D, Gross MD. Plasma Ascorbic Acid, A

- Priori Diet Quality Score, and Incident Hypertension: A Prospective Cohort Study. *PloS One*. 2015;10(12):e0144920.
66. Nyssönen K, Parviainen MT, Salonen R, Tuomilehto J, Salonen JT. Vitamin C deficiency and risk of myocardial infarction: prospective population study of men from eastern Finland. *BMJ*. 1 mars 1997;314(7081):634-8.
67. Osganian SK, Stampfer MJ, Rimm E, Spiegelman D, Hu FB, Manson JE, et al. Vitamin C and risk of coronary heart disease in women. *J Am Coll Cardiol*. 16 juill 2003;42(2):246-52.
68. Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Giovannucci E, Colditz GA, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med*. 20 mai 1993;328(20):1450-6.
69. Mayer-Davis EJ, Monaco JH, Marshall JA, Rushing J, Juhaeri null. Vitamin C intake and cardiovascular disease risk factors in persons with non-insulin-dependent diabetes mellitus. From the Insulin Resistance Atherosclerosis Study and the San Luis Valley Diabetes Study. *Prev Med*. juin 1997;26(3):277-83.
70. Lee D-H, Folsom AR, Harnack L, Halliwell B, Jacobs DR. Does supplemental vitamin C increase cardiovascular disease risk in women with diabetes? *Am J Clin Nutr*. nov 2004;80(5):1194-200.
71. Cook NR, Albert CM, Gaziano JM, Zaharris E, MacFadyen J, Danielson E, et al. A randomized factorial trial of vitamins C and E and beta carotene in the secondary prevention of cardiovascular events in women: results from the Women's Antioxidant Cardiovascular Study. *Arch Intern Med*. 13 août 2007;167(15):1610-8.
72. Ellulu MS, Rahmat A, Patimah I, Khaza'ai H, Abed Y. Effect of vitamin C on inflammation and metabolic markers in hypertensive and/or diabetic obese adults: a randomized controlled trial. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:3405-12.
73. Sesso HD, Buring JE, Christen WG, Kurth T, Belanger C, MacFadyen J, et al. Vitamins E and C in the prevention of cardiovascular disease in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA*. 12 nov 2008;300(18):2123-33.
74. 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*. 22 nov 2004;164(21):2335-42.
75. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med*. 29 nov 2001;345(22):1583-92.
76. Waters DD, Alderman EL, Hsia J, Howard BV, Cobb FR, Rogers WJ, et al. Effects of hormone replacement therapy and antioxidant vitamin supplements on coronary atherosclerosis in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA*. 20 nov 2002;288(19):2432-40.
77. Ashor AW, Siervo M, Lara J, Oggioni C, Mathers JC. Antioxidant vitamin supplementation reduces arterial stiffness in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Nutr*. oct 2014;144(10):1594-602.
78. Ashor AW, Lara J, Mathers JC, Siervo M. Effect of vitamin C on endothelial function in health and disease: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Atherosclerosis*. juill 2014;235(1):9-20.
79. Ashor AW, Siervo M, van der Velde F, Willis ND, Mathers JC. Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials testing the effects of vitamin C supplementation on blood lipids. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2016;35(3):626-37.
80. Juraschek SP, Guallar E, Appel LJ, Miller ER. Effects of vitamin C supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. mai 2012;95(5):1079-88.
81. Ministère des solidarités et de la Santé. Les maladies de l'hiver [Internet].

82. Santé publique France. Virus hivernaux [Internet]. 2019.
83. Heimer KA, Hart AM, Martin LG, Rubio-Wallace S. Examining the evidence for the use of vitamin C in the prophylaxis and treatment of the common cold. *J Am Acad Nurse Pract.* mai 2009;21(5):295-300.
84. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. Cochrane Acute Respiratory Infections Group, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 31 janv 2013 [cité 16 avr 2020];
85. Quidel S, Gómez E, Bravo-Soto G, Ortigoza Á. What are the effects of vitamin C on the duration and severity of the common cold? *Medwave.* 3 oct 2018;18(6):e7261.
86. INSERM. Cataracte [Internet]. 2013.
87. Optimum viso - centres d'ophtalmologie. La cataracte [Internet]. 2017.
88. Ameli. Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) [Internet]. 2019.
89. INSERM. Dégénérescence maculaire liée à l'âge [Internet]. 2014.
90. Wei L, Liang G, Cai C, Lv J. Association of vitamin C with the risk of age-related cataract: a meta-analysis. *Acta Ophthalmol (Copenh).* mai 2016;94(3):e170-176.
91. Evans JR, Lawrenson JG. Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev.* 31 2017;7:CD000254.
92. INSERL. Alzheimer (maladie d') [Internet]. 2019. D
93. Ministère des solidarités et de la santé. La maladie d'alzheimer [Internet]. 2015.
94. Bennett S, Grant M, Aldred S. Oxidative Stress in Vascular Dementia and Alzheimer's Disease: A Common Pathology. *J Alzheimers Dis.* 2009;17(2):245-57.
95. Grodstein F, Chen J, Willett WC. High-dose antioxidant supplements and cognitive function in community-dwelling elderly women. *Am J Clin Nutr.* avr 2003;77(4):975-84.
96. Zandi PP, Anthony JC, Khachaturian AS, Stone SV, Gustafson D, Tschanz JT, et al. Reduced risk of Alzheimer disease in users of antioxidant vitamin supplements: the Cache County Study. *Arch Neurol.* janv 2004;61(1):82-8.
97. Gray SL, Anderson ML, Crane PK, Breitner JCS, McCormick W, Bowen JD, et al. Antioxidant vitamin supplement use and risk of dementia or Alzheimer's disease in older adults. *J Am Geriatr Soc.* févr 2008;56(2):291-5.
98. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Aggarwal N, et al. Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer disease in a biracial community study. *JAMA.* 26 juin 2002;287(24):3230-7.
99. Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, van Swieten JC, Hofman A, Witteman JCM, et al. Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. *JAMA.* 26 juin 2002;287(24):3223-9.
100. Luchsinger JA, Tang M-X, Shea S, Mayeux R. Antioxidant vitamin intake and risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol.* févr 2003;60(2):203-8.
101. Basambombo LL, Carmichael P-H, Côté S, Laurin D. Use of Vitamin E and C Supplements for the Prevention of Cognitive Decline. *Ann Pharmacother.* févr 2017;51(2):118-24.
102. Bozzuto G, Molinari A. Liposomes as nanomedical devices. *Int J Nanomedicine.* févr 2015;975.
103. Akbarzadeh A, Rezaei-Sadabady R, Davaran S, Joo SW, Zarghami N, Hanifepour Y, et al. Liposome: classification, preparation, and applications. *Nanoscale Res Lett.* déc 2013;8(1):102.
104. Laouini A, Jaafar-Maalej C, Limayem-Blouza I, Sfar S, Charcosset C, Fessi H. Preparation, Characterization and Applications of Liposomes: State of the Art. *J Colloid Sci Biotechnol.* 1 déc 2012;1(2):147-68.
105. Himanshu, A, Sitasharan, P, Singhai, A. Liposomes as drug carriers. *IJPLS.* 2(7):945-51.

106. DALAISE Marcel. Guérir en nanos (Extrait du DVD Nanosciences Nanotechnologies). CNRS Image; 2007.
107. He H, Lu Y, Qi J, Zhu Q, Chen Z, Wu W. Adapting liposomes for oral drug delivery. *Acta Pharm Sin B*. janv 2019;9(1):36-48.
108. Phytonut. Vitamine C liposomale : notre dossier complet [Internet]. 2017.
109. doctonat, collectif thérapeute. Comment fabriquer de la vitamine C liposomale. In: *L'encyclopédie de référence des médecines naturelles* [Internet]. 2019.
110. dictionnaire larousse. Définition lécithine [Internet].
111. centre national de ressources textuelles et lexicales. Définition lécithine [Internet].
112. Bangham AD, Standish MM, Watkins JC. Diffusion of univalent ions across the lamellae of swollen phospholipids. *J Mol Biol*. août 1965;13(1):238-IN27.
113. Lasic DD. The mechanism of vesicle formation. *Biochem J*. 15 nov 1988;256(1):1-11.
114. A. KRISHNA SAILAJA, P. SASHIKALA. An Overall Review on Liposomal Drug Delivery System. *Indian Journal of Novel Drug Delivery*. juin 2014;
115. Jaafar-Maalej C, Charcosset C, Fessi H. A new method for liposome preparation using a membrane contactor. *J Liposome Res*. sept 2011;21(3):213-20.
116. Jaafar-Maalej C, Diab R, Andrieu V, Elaissari A, Fessi H. Ethanol injection method for hydrophilic and lipophilic drug-loaded liposome preparation. *J Liposome Res*. sept 2010;20(3):228-43.
117. Pham TT, Jaafar-Maalej C, Charcosset C, Fessi H. Liposome and niosome preparation using a membrane contactor for scale-up. *Colloids Surf B Biointerfaces*. juin 2012;94:15-21.
118. Capsulae. La microencapsulation comme solution technologique à une multitude de problématiques industrielles [Internet].
119. Davis JL, Paris HL, Beals JW, Binns SE, Giordano GR, Scalzo RL, et al. Liposomal-encapsulated Ascorbic Acid: Influence on Vitamin C Bioavailability and Capacity to Protect against Ischemia-Reperfusion Injury. *Nutr Metab Insights*. janv 2016;9:NMI.S39764.

**DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE**

Nom et Prénom de l'étudiant : T. TEMPERMAN Hanon INE : 0904024280H

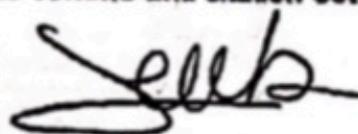
Date, heure et lieu de soutenance :

Le 16 10 2020 à 18 h. <sup>30</sup> Amphithéâtre ou salle : Amphithéâtre Pauling

**Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat**

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :



**Avis du directeur de thèse**

Nom : NIKASINOVIC

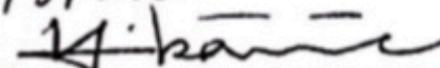
Prénom : LYDIA

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 9/9/2020

Signature: 

**Avis du président du jury**

Nom : ODOU

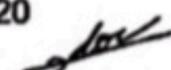
Prénom : Pascal

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 09/09/2020

Signature: 

**Décision du Doyen**

Favorable

Défavorable

24/09/2020  
Le Doyen  
  
B. DÉCAUDIN  






Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2020/2021

**Nom : TEMPERMAN**  
**Prénom : Manon**

**Titre de la thèse : Les bénéfices santé de la vitamine C revisités :  
Zoom sur la nouvelle forme liposomale**

**Mots-clés : Vitamine C – Liposome – Propriétés thérapeutiques – Forme injectable – Forme orale – Vitamine C liposomale – Biodisponibilité**

---

**Résumé :**

Cette revue des effets préventifs et thérapeutiques de la vitamine C montre qu'il existe une place pour la vitamine C au sein de l'arsenal thérapeutique de plusieurs maladies chroniques. Cette place reste toutefois à consolider et à approfondir. En effet, l'un des écueils de ces études est la difficulté d'évaluer la réserve en vitamine C de l'organisme, dans la mesure où le dosage plasmatique actuel ne reflète pas cette réserve. Alors que la forme injectable a montré tout son potentiel comme adjuvant des traitements anti-cancéreux, la biodisponibilité des formes orales reste discutable du fait de la forte dégradation de la vitamine C et son élimination urinaire rapide. Celle-ci est essentielle afin de pouvoir réellement évaluer l'effet de la vitamine C dans différentes situations pathologiques. C'est pourquoi sont décrites, dans cette thèse, les connaissances actuelles concernant une nouvelle forme de vitamine C prometteuse: la vitamine C liposomale. Cette dernière est mieux absorbée par les intestins et présente donc une concentration sanguine plus importante, elle est mieux assimilée par les cellules et moins sensible à l'élimination rénale que la forme orale classique. Elle permet aussi d'obtenir une concentration sanguine importante sans passer par la voie intraveineuse qui présente des inconvénients liés à l'injection. Cependant, de nombreux points d'interrogations restent à lever et les études sur le sujet ne manqueront certainement pas à l'avenir.

---

**Membres du jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur P. ODOU  
Professeur de Pharmacie Galénique, Université de Lille  
Pharmacien, Chef de Service Pharmacie centrale, CHU

**Assesseur(s) :** Madame L. NIKASINOVIC  
Maitre de conférences Universitaire, épidémiologiste,  
Université de Lille

**Membre(s) extérieur(s) :** Monsieur V. DELANNOY  
Pharmacien, Dirigeant d'entreprise

Monsieur L. LEVEUGLE  
Pharmacien titulaire, Pharmacie de Vieux-Berquin