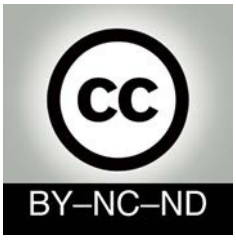
http://portaildoc.univ-lyon1.fr

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale - Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr

(CC BY-NC-ND 2.0) QUILLON

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1

ANNÉE 2023 - N° 124

Évaluation de la prévalence et des facteurs de risque d'hypovitaminose C dans une population de court séjour gériatrique : de la conception à la mise en application d'une étude transversale

A cross-sectional study to evaluate hypovitaminosis C prevalence and risk factors in a population of older hospitalized patients: the HYPO-VIT-C protocol

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
Et soutenue publiquement le 19 juin 2023
En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par

QUILLON Alfred
Né le 06/01/1991 à Rillieux-la-Pape

Sous la direction du Docteur DOH Sébastien

(CC BY-NC-ND 2.0) QUILLON

(CC BY-NC-ND 2.0) QUILLON

SOMMAIRE

ORGANIGRAMME DE L'UNIVERSITE 5

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DE MEDECINE LYON-EST 7

LE SERMENT D'HIPPOCRATE 15

REMERCIEMENTS 16

I- RESUME DE L'ARTICLE 19

II- INTRODUCTION ET REVUE BIBLIOGRAPHIQUE 20

1- Biochimie et fonctions biologiques de la Vitamine C 20

2- Source et biodisponibilité 21

3- Les situations d'hypovitaminose C 22

4- Rôle de la Vitamine C dans la prévention des maladies 23

5- La population âgée : une population particulièrement à risque d'hypovitaminose 24

6- Épidémiologie de l'hypovitaminose C en population gériatrique 24

7- Justification de l'étude 25

III- OBJECTIFS DE L'ETUDE 27

IV- ARTICLE 28

V- DISCUSSION 46

1- Forces de l'étude 46

2- Les limites méthodologiques de l'étude 48

3- Retombées attendues 49

4- Mise en application du protocole 51

IV- CONCLUSIONS DE THESE 52

V- BIBLIOGRAPHIE 54

(CC BY-NC-ND 2.0) QUILLON

(CC BY-NC-ND 2.0) QUILLON

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

Président de l'Université	Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique et de la Commission Recherche	Hamda BEN HADID
Vice-Président du Conseil d'Administration	Didier REVEL
Vice-Présidente de la Commission Formation	Céline BROCHIER
Vice-Président Relations Hospitalo-Universitaires	Jean François MORNEX
Directeur général des services	Pierre ROLLAND

SECTEUR SANTE

Doyen de l'UFR de Médecine Lyon-Est	Gilles RODE
Doyen de l'UFR de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud - Charles Mérieux	Philippe PAPAREL
Doyen de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISPB)	Claude DUSSART
Doyen de l'UFR d'Odontologie	Jean-Christophe MAURIN
Directeur de l'Institut des Sciences & Techniques de Réadaptation (ISTR)	Jacques LUAUTÉ
Présidente du Comité de Coordination des Études Médicales	Carole BURILLON

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Directrice de l'UFR Biosciences	Kathrin GIESELER
Directeur de l'UFR Faculté des Sciences	Bruno ANDRIOLETTI
Directeur de l'UFR Sciences & Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Guillaume BODET
Directeur de Polytech Lyon	Emmanuel PERRIN
Directeur de l'Institut Universitaire de Technologie Lyon 1 (IUT)	Michel MASSENZIO
Directeur de l'Institut des Science Financière & Assurances (ISFA)	Nicolas LEBOISNE

(CC BY-NC-ND 2.0) QUILLON

Université Claude Bernard Lyon 1

Directeur de l'Observatoire de Lyon	Bruno GUIDERDONI
Directeur de l'Institut National Supérieur du Professorat & de l'Éducation (INSPÉ)	Pierre CHAREYRON
Directrice du Département-composante Génie Électrique & des Procédés (GEP)	Rosaria FERRIGNO
Directrice du Département-composante Informatique	Saida BOUAZAK BRONDEL
Directeur du Département-composante Mécanique	Marc BUFFAT

(CC BY-NC-ND 2.0) QUILLON

Faculté de médecine Lyon-Est
Liste des enseignants 2022/2023

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers
Classe Exceptionnelle – Echelon 2

BLAY	JEAN-YVES	Cancérologie - Radiothérapie
BORSON-CHAZOT	FRANCOISE	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques – Gynécologie médicale.
CHASSARD	DOMINIQUE	Anesthésie-réanimation – Médecine d'urgence
CLARIS	OLIVIER	Pédiatrie
COLIN	CYRILLE	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
D'AMATO	THIERRY	Psychiatrie d'adulte – Addictologie
DOUEK	CHARLES PHILIPPE	Radiologie et imagerie médicale
DUCERF	CHRISTIAN	Chirurgie viscérale et digestive
FINET	GERARD	Cardiologie
GAUCHERAND	PASCAL	Gynécologie-obstétrique – Gynécologie médicale
HONNORAT	JEROME	Neurologie
LACHAUX	ALAIN	Pédiatrie
LINA	BRUNO	Bactériologie-virologie – Hygiène hospitalière
MIOSSEC	PIERRE	Immunologie
MORNEX	JEAN-FRANÇOIS	Pneumologie - Addictologie
MOULIN	PHILIPPE	Nutrition
NIGHOGHOSSIAN	NORBERT	Neurologie
OBADIA	JEAN-FRANÇOIS	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
PONCHON	THIERRY	Gastroentérologie – Hépatologie - Addictologie
REVEL	DIDIER	Radiologie et imagerie médicale
RIVOIRE	MICHEL	Cancérologie - Radiothérapie
VANDENESCH	FRANCOIS	Bactériologie-virologie – Hygiène hospitalière
ZOULIM	FABIEN	Gastroentérologie – Hépatologie - Addictologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers
Classe Exceptionnelle – Echelon 1

ARGAUD	LAURENT	Réanimation – Médecine intensive
BADET	LIONEL	Urologie
BERTRAND	YVES	Pédiatrie
CHEVALIER	PHILIPPE	Cardiologie
COTTIN	VINCENT	Pneumologie - Addictologie
DELAHAYE	FRANCOIS	Cardiologie
DENIS	PHILIPPE	Ophtalmologie
DI FILIPPO	SYLVIE	Cardiologie
DUMONTET	CHARLES	Hématologie - Transfusion
DURIEU GUEDON	ISABELLE	Médecine interne – Gériatrie et biologie du vieillissement – Médecine générale - Addictologie

(CC BY-NC-ND 2.0) QUILLON

EDERY	CHARLES PATRICK	Génétique
FAUVEL	JEAN-PIERRE	Thérapeutique – Médecine de la douleur - Addictologie
FROMENT	CAROLINE	Physiologie
GUEYFFIER	FRANCOIS	Pharmacologie fondamentale – Pharmacologie clinique – Addictologie.
JULLIEN	DENIS	Dermatologie - Vénérologie
KODJIKIAN	LAURENT	Ophtalmologie
MABRUT	JEAN-YVES	Chirurgie générale
MERTENS	PATRICK	Anatomie
MORELON	EMMANUEL	Néphrologie
RODE	GILLES	Médecine physique et de réadaptation
SCHAEFFER	LAURENT	Biologie cellulaire
SCHOTT PETHELAZ	ANNE-MARIE	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
TRUY	ERIC	Oto-rhino-laryngologie
TURJMAN	FRANCIS	Radiologie et imagerie médicale
VUKUSIC	SANDRA	Neurologie

Professeur des universités – Praticiens Hospitaliers
Première classe

ADER	FLORENCE	Maladies infectieuses – Maladies tropicales
AUBRUN	FREDERIC	Anesthésiologie -réanimation – Médecine d'urgence
BERTHEZENE	YVES	Radiologie et imagerie médicale
BESSEREAU	JEAN-LOUIS	Biologie cellulaire
BOUSSEL	LOIC	Radiologie et imagerie médicale
BUZLUCA DARGAUD	GAMZE YESIM	Hématologie - Transfusion
CALENDER	ALAIN	Génétique
CHAPURLAT	ROLAND	Rhumatologie
CHARBOTEL COING-BOYAT	BARBARA	Médecine et santé au travail
COLOMBEL	MARC	Urologie
COTTON	FRANCOIS	Radiologie et imagerie médicale
DAVID	JEAN-STEPHANE	Anesthésiologie -réanimation – Médecine d'urgence
DEVOUASSOUX	MOJGAN	Anatomie et cytologie pathologiques
DUBERNARD	GIL	Gynécologie-obstétrique - Gynécologie médicale
DUBOURG	LAURENCE	Physiologie
DUCLOS	ANTOINE	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
DUMORTIER	JEROME	Gastroentérologie - Hépatologie - Addictologie
FANTON	LAURENT	Médecine légale
FELLAHI	JEAN-LUC	Anesthésiologie-réanimation – Médecine d'urgence
FERRY	TRISTAN	Maladies infectieuses – Maladies tropicales
FOURNERET	PIERRE	Pédopsychiatrie ; addictologie
GUENOT	MARC	Neurochirurgie
GUIBAUD	LAURENT	Radiologie et imagerie médicale
HOT	ARNAUD	Médecine interne
HUISSOUD	CYRIL	Gynécologie-obstétrique - Gynécologie médicale
JACQUIN COURTOIS	SOPHIE	Médecine physique et de réadaptation
JARRAUD	SOPHIE	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière
JAVOUHEY	ETIENNE	Pédiatrie
JUILLARD	LAURENT	Néphrologie

(CC BY-NC-ND 2.0) QUILLON

KROLAK-SALMON	PIERRE	Médecine interne – Gériatrie et biologie du vieillissement – Médecine générale - Addictologie
LEJEUNE	HERVE	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
LEVRERO	MASSIMO	Gastroentérologie - Hépatologie - Addictologie
MERLE	PHILIPPE	Gastroentérologie - Hépatologie - Addictologie
MICHEL	PHILIPPE	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MURE	PIERRE-YVES	Chirurgie infantile
NICOLINO	MARC	Pédiatrie
PERETTI	NOËL	Nutrition
PICOT	STEPHANE	Parasitologie et mycologie
PONCET	GILLES	Chirurgie viscérale et digestive
POULET	EMMANUEL	Psychiatrie d'adultes - Addictologie
RAVEROT	GERALD	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques - Gynécologie médicale
RAY-COQUARD	ISABELLE	Cancérologie - Radiothérapie
RICHARD	JEAN-CHRISTOPHE	Réanimation – Médecine d'urgence
ROBERT	MAUD	Chirurgie viscérale et digestive
ROMAN	SABINE	Physiologie
ROSSETTI	YVES	Physiologie
ROUVIERE	OLIVIER	Radiologie et imagerie médicale
ROY	PASCAL	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
SAOUD	MOHAMED	Psychiatrie d'adultes - Addictologie
THAUNAT	OLIVIER	Néphrologie
VANHEMS	PHILIPPE	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
WATTEL	ERIC	Hématologie - Transfusion

Professeur des universités – Praticiens Hospitaliers
Seconde classe

BACCHETTA	JUSTINE	Pédiatrie
BOUVET	LIONEL	Anesthésiologie-réanimation - Médecine péri opératoire
BUTIN	MARINE	Pédiatrie
CHARRIERE	SYBIL	Nutrition
CHENE	GAUTIER	Gynécologie-obstétrique - Gynécologie médicale
COLLARDEAU FRACHON	SOPHIE	Anatomie et cytologie pathologiques
CONFAVREUX	CYRILLE	Rhumatologie
COUR	MARTIN	Médecine intensive de réanimation
CROUZET	SEBASTIEN	Urologie
CUCHERAT	MICHEL	Pharmacologie fondamentale - Pharmacologie Clinique - Addictologie
DI ROCCO	FEDERICO	Neurochirurgie
DUCRAY	FRANCOIS	Neurologie
DURUISSEAUX	MICHAEL	Pneumologie - Addictologie
EKER	OMER	Radiologie et imagerie médicale
GILLET	YVES	Pédiatrie
GLEIZAL	ARNAUD	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GUEBRE-EGZIABHER	FITSUM	Néphrologie
HARBAOUI	BRAHIM	Cardiologie
HENAINE	ROLAND	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
JANIER	MARC	Biophysique et médecine nucléaire

(CC BY-NC-ND 2.0) QUILLON

LEMOINE	SANDRINE	Physiologie
LESCA	GAETAN	Génétique
LOPEZ	JONATHAN	Biochimie et biologie moléculaire
LUKASZEWICZ-NOGRETTE	ANNE-CLAIRE	Anesthésiologie-réanimation - Médecine d'urgence
MEWTON	NATHAN	Cardiologie
MEYRONET	DAVID	Anatomie et cytologie pathologiques
MILLON	ANTOINE	Chirurgie vasculaire - Médecine vasculaire
MOHKAM	KAYVAN	Chirurgie viscérale et digestive
MONNEUSE	OLIVIER	Chirurgie viscérale et digestive
NATAF	SERGE	Histologie - Embryologie - Cytogénétique
PIOCHE	MATHIEU	Gastroentérologie
RHEIMS	SYLVAIN	Neurologie
RIMMELE	THOMAS	Anesthésiologie-réanimation - Médecine d'urgence
SAINTIGNY	PIERRE	Cancérologie - Radiothérapie
THIBAULT	HELENE	Cardiologie
VENET	FABIENNE	Immunologie
VOLPE-HAEGELEN	CLAIRE	Neurochirurgie

Professeur des universités

Classe exceptionnelle 1

PERRU	OLIVIER	Epistémologie Histoire des Sciences et techniques

Professeur des universités – Médecine Générale
Classe exceptionnelle 1

LETRILLIART	LAURENT

Professeurs associés de Médecine Générale

FARGE	THIERRY
LAINE	XAVIER
PIGACHE	CHRISTOPHE

Professeurs associés d'autres disciplines

GAZARIAN	ARAM	Chirurgie orthopédique
CHVETZOFF	GISELE	Médecine palliative
LOMBARD-BOHAS	CATHERINE	Cancérologie

Maîtres de conférences – Praticiens hospitaliers
Hors Classe

BENCHAIB	MEHDI	Biologie et médecine du développement et de la reproduction – Gynécologie médicale
CHALABREYSSE	LARA	Anatomie et cytologie pathologiques
COZON	GREGOIRE	Immunologie
HERVIEU	VALERIE	Anatomie et cytologie pathologiques
KOLOPP SARDA	MARIE-NATHALIE	Immunologie
MENOTTI	JEAN	Parasitologie et mycologie

(CC BY-NC-ND 2.0) QUILLON

PLOTTON	INGRID	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
RABILLOUD-FERRAND	MURIEL	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
STREICHENBERGER	NATHALIE	Anatomie et cytologie pathologiques
TARDY GUIDOLLET	VERONIQUE	Biochimie et biologie moléculaire
TRISTAN	ANNE	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière

Maîtres de conférences – Praticiens hospitaliers
Hors Classe – Echelon Exceptionnel

BRINGUIER	PIERRE	Cytologie et histologie
PERSAT	FLORENCE	Parasitologie et mycologie
PIATON	ERIC	Cytologie et histologie
SAPPEY-MARINIER	DOMINIQUE	Biophysique et médecine nucléaire

Maîtres de conférences – Praticiens hospitaliers
Première classe

BONTEMPS	LAURENCE	Biophysique et médecine nucléaire
CASALEGNO	JEAN-SEBASTIEN	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière
COUTANT	FREDERIC	Immunologie
CURIE	AURORE	Pédiatrie
ESCURET PONCIN	VANESSA	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière
HAESEBAERT	JULIE	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
JACQUESSON	TIMOTHEE	Anatomie
JOSSET	LAURENCE	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière
VASILJEVIC	ALEXANDRE	Anatomie et cytologie pathologiques
VLAEMINCK GUILLEM	VIRGINIE	Biochimie et biologie moléculaire

Maîtres de conférences – Praticiens hospitaliers
Seconde classe

BAUDIN	FLORENT	Pédiatrie
BITKER (stagiaire)	LAURENT	Médecine intensive de réanimation
BOUCHIAT SARABI	CORALIE	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière
BOUTY-LECAT	AURORE	Chirurgie infantile
CORTET	MARION	Gynécologie-obstétrique - Gynécologie médicale
COUTIER-MARIE	LAURIANNE	Pédiatrie
DOREY	JEAN-MICHEL	Psychiatrie d'adultes - Addictologie
DUPONT	DAMIEN	Parasitologie et mycologie
HAESEBAERT	FREDERIC	Psychiatrie d'adultes - Addictologie
KOENIG	ALICE	Immunologie
LACOIN REYNAUD	QUITTERIE	Médecine interne - Gériatrie - Addictologie
LILOT	MARC	Anesthésiologie-réanimation - Médecine d'urgence
NGUYEN CHU	HUU KIM	Pédiatrie
PASQUER	ARNAUD	Chirurgie viscérale et digestive
ROUCHER BOULEZ	FLORENCE	Biochimie et biologie moléculaire
SIMONET	THOMAS	Biologie cellulaire
VILLANI	AXEL	Dermatologie - Vénéréologie

Maîtres de conférences

(CC BY-NC-ND 2.0) QUILLON

Hors classe

GOFFETTE	JEROME	Epistémologie Histoire des Sciences et techniques
VIGNERON	ARNAUD	Biochimie, biologie

Maîtres de conférences
Classe normale

DALIBERT	LUCIE	Epistémologie Histoire des Sciences et techniques
LASSERRE	EVELYNE	Ethnologie, préhistoire et anthropologie biologique
LECHOPIER	NICOLAS	Epistémologie Histoire des Sciences et techniques
NAZARE	JULIE-ANNE	Physiologie
PANTHU	BAPTISTE	Biologie cellulaire
VINDRIEUX	DAVID	Physiologie

Maîtres de conférences de Médecine Générale

CHANELIERE	MARC
LAMORT-BOUCHE	MARION

Maîtres de conférences associés de Médecine Générale

BREST	ALEXANDRE
DE LA POIX DE FREMINVILLE	HUMBERT
PERROTIN	SOFIA
ZORZI	FREDERIC

Maîtres de conférences associés Autres disciplines

TOURNEBISE	HUBERT	Médecine physique et de réadaptation

Professeurs émérites

BEZIAT	JEAN-LUC	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
COCHAT	PIERRE	Pédiatrie
DALIGAND	LILIANE	Médecine légale et Droit de la santé
DROZ	JEAN-PIERRE	Cancérologie - Radiothérapie
ETIENNE	JEROME	Bactériologie-Virologie - Hygiène hospitalière
FLORET	DANIEL	Pédiatrie
GHARIB	CLAUDE	Physiologie
GUERIN	CLAUDE	Médecine intensive de réanimation
GUERIN	JEAN-FRANCOIS	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction – Gynécologie médicale
LEHOT	JEAN-JACQUES	Anesthésiologie-réanimation – Médecine d'urgence
LERMUSIAUX	PATRICK	Chirurgie vasculaire
MAUGUIERE	FRANCOIS	Neurologie
MELLIER	GEORGES	Gynécologie - Obstétrique
MICHALLET	MAURICETTE	Hématologie - Transfusion
MOREAU	ALAIN	Médecine générale
NEGRIER	CLAUDE	Hématologie - Transfusion
NEGRIER	MARIE-SYLVIE	Cancérologie - Radiothérapie
PUGEAT	MICHEL	Endocrinologie et maladies métaboliques

(CC BY-NC-ND 2.0) QUILLON

RUDIGOZ	RENE-CHARLES	Gynécologie - Obstétrique
SINDOU	MARC	Neurochirurgie
TOURAINE	JEAN-LOUIS	Néphrologie
TREPO	CHRISTIAN	Gastroentérologie – Hépatologie - Addictologie
TROUILLAS	JACQUELINE	Cytologie et Histologie

(CC BY-NC-ND 2.0) QUILLON

(CC BY-NC-ND 2.0) QUILLON

Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

(CC BY-NC-ND 2.0) QUILLON

Remerciements

A **Madame la Professeure Claire Falandry**, merci de nous avoir accompagné tout au long de ce DES de gériatrie, et de terminer ce long parcours en acceptant de présider le jury de ma thèse. Merci de vos précieux conseils, de votre rigueur, merci de m'avoir convaincu de faire ma thèse sous ce format-là.

A **Madame la Professeure Anne-Marie Schott**, merci de me faire l'honneur de participer à ce jury. Vos cours de LCA tout au long de ces années à la faculté de médecine m'ont donné le goût de me lancer dans un travail méthodologique pour une thèse. Merci de vos conseils qui nous ont aiguillés sur la bonne piste dès le début de ce projet de recherche. Merci à toute votre équipe.

A **Monsieur le Professeur Emmanuel Disse**, merci d'avoir accepté de participer à ce jury. Merci pour votre sensibilité gériatrique.

Au **docteur Sébastien Doh**, toi que j'ai entrainé dans cette belle galère (qui n'est d'ailleurs pas tout à fait finie) ! Tu t'en souviendras de la Vitamine C. Merci de m'avoir fait une confiance aveugle tout au long de ce projet. La route n'est pas terminée, mais voilà déjà une belle étape de passée.

Au **docteur Géraldine Martin-Gaujard**, merci d'avoir soutenu ce projet et d'avoir fait en sorte qu'il puisse exister. Merci de ta gentillesse inégalable et de ton extrême bienveillance. On ne peut pas espérer une meilleure cheffe de service.

Merci à tous ceux qui ont participé à ce projet de recherche. **Laure**, merci d'y avoir cru dès le début. Sans toi, sans ta précieuse aide, ce projet n'aurait jamais vu la lumière. **Karine**, **Madeleine** et **Eline**, je ne sais pas comment nous aurions fait sans vous ! Sachez-le.

(CC BY-NC-ND 2.0) QUILLON

A ma famille :

Papa, **Maman**, ce parcours et cette thèse, je vous les dois. Merci d'avoir été toujours là pour nous, de nous avoir fait grandir, **Noémie** et moi, dans la bienveillance. Je ne vous serai jamais assez reconnaissant pour votre éternel soutien et tous les sacrifices que vous avez fait pour que je puisse réaliser mes rêves. J'espère réussir à transmettre ces valeurs à vos petites filles aussi bien que vous avez su le faire pour nous ! Merci à tous les trois.

Mamie Paulette, continue à veiller sur nous. Tu serais si fière.
Mamie Juliette, me voilà enfin docteur ! Depuis le temps que tu te demandes quand ça va se terminer. Enfin il reste quand même quelques petites bricoles.
Merci à toute ma famille. **Maud**, **Chantal**, **Arlette**.

A toute ma belle-famille, merci d'être là et de m'avoir intégré chez les Martin !

A mes amis :

Thomas évidemment pour ton amitié sans faille, et ce depuis un peu plus de 25 ans.
Hélène ; **Carine** ; **les Chaminous** ; **Amélie et Benj'** ; **Aude** et **Mathias**.
Sans oublier ceux qui sont loin : **Tamjid** et **Ruba** ; **Anne**.
Mélody, un grand merci pour la relecture.

Merci à la sous conf' des tchoutchs, d'avoir égayé ces difficiles années d'externat : **Daphné**, **Romane** et **Louison**.

Auriane, ma toute première co-interne. Merci d'avoir partagé ce semestre avec moi et adouci la brutalité d'un internat débuté en plein confinement. Je n'ai jamais retrouvé le goût des pauses madeleines sur la terrasse du 1D à guetter l'hélico et les couchers de soleil.
Laurène, **Khéna**, restez comme vous êtes, et force à la team USC !
Elena, la meilleure des assistantes, merci de ta gentillesse et de m'avoir fait découvrir la cardiologie.

Aux gériatres :

Merci à la promo des jeunes gériatres Lyonnais : **Clara**, **Valentin**, **Adèle**, **Olivier**, **Sara**, **Clémence** et **Clément.**
Merci à l'équipe de mon tout premier semestre, pour tout ce que vous m'avez appris : **Nathalie**, **Sophie** et **Marion**.
Annabelle, tu y es peut-être bien pour quelque chose dans ce choix de DES ! Tu resteras mon mentor de la gériatrie et des escarres ! Hâte de revenir travailler avec toi.
Claude, merci de m'avoir accueilli pendant ces 6 mois de SSR, de m'avoir tant appris.

Merci à tous les médecins et paramédicaux que j'ai rencontrés.

Merci à tous les patients que j'ai rencontrés, et que je rencontrerai.
Merci aux plus jeunes mais surtout aux plus âgés. Vous avez tant à nous apprendre.

(CC BY-NC-ND 2.0) QUILLON

Et surtout,

Louise, ma petite boule de bonheur. Merci de rendre la vie si douce depuis que tu es là, elle nous réserve encore tant d'amour et de belles choses.
Numéro 2, attend le 20 juin s'il te plait. On aura tout le temps de profiter après !

Émilie, merci de ton amour et d'être à mes côtés depuis toutes ces années. Après tout, c'est toi qui m'as entraîné dans cette passerelle ; mais nous voilà enfin au bout des galères (ou presque) ! Maintenant on va pouvoir profiter de la vie !

(CC BY-NC-ND 2.0) QUILLON

I- RESUME DE L'ARTICLE

Introduction : La vitamine C, également appelée acide ascorbique, est un micronutriment essentiel à de nombreuses fonctions biologiques. Au-delà du tableau clinico-biologique du scorbut rencontré pour des ascorbémies plasmatiques très basses, l'hypovitaminose C est définie par une ascorbémie plasmatique inférieure à 23 µmol/L. Elle est associée à de nombreuses conséquences sur le long terme telles que les maladies cardio-vasculaires, les cancers ou les troubles neurocognitifs.

De nombreux facteurs de risque d'hypovitaminose C sont communément rencontrés chez la personne âgée, ce qui rend cette population particulièrement vulnérable au manque de vitamine C. Ces facteurs de risque incluent des apports vitaminiques insuffisants, un métabolisme vitaminique plus élevé lié à la polypathologie, ainsi que les conséquences de la iatrogénie et de la polymédication. Ces éléments pouvant bien sûr se cumuler. Cependant, la prévalence précise de l'hypovitaminose C et ses facteurs de risque sont peu documentés dans la population gériatrique.

Méthode : Pour répondre à ces questions, nous avons conçu une étude transversale monocentrique avec un recrutement prospectif des patients au sein d'une population de patients âgés hospitalisés en court séjour gériatrique aux Hospices Civils de Lyon, France. Un échantillon de 385 patients était nécessaire pour estimer la prévalence de l'hypovitaminose C. L'étude a été proposée à tous les patients éligibles âgés de plus de 75 ans et entrant dans les unités de court séjour gériatrique. Le statut plasmatique de la vitamine C a été systématiquement évalué pour les patients participants, et les variables faisant partie de l'évaluation médicale et gériatrique ont été collectées.

Pour les patients présentant une déplétion sévère en vitamine C, une supplémentation orale et un appel téléphonique de suivi sont organisés. Le protocole répond aux exigences éthiques et méthodologiques nationales.

Conclusion : Une meilleure connaissance de la prévalence de l'hypovitaminose C et des facteurs de risque peut permettre d'améliorer le statut en vitamine C chez les personnes âgées et prévenir ses conséquences.

(CC BY-NC-ND 2.0) QUILLON

II- INTRODUCTION ET REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

1- Biochimie et fonctions biologiques de la Vitamine C

Également connue sous le nom d'acide ascorbique (AA), la vitamine C est un micronutriment essentiel à de nombreuses fonctions biologiques aussi bien au sein du règne animal que végétal. La découverte de la vitamine C remonte aux années 1930 grâce aux travaux d'Albert Szent-Györgyi qui lui valurent le prix Nobel de physiologie en 1937 [1,2]. Peu après, la description de la structure chimique et la synthèse de la vitamine C sera faite par Tadeusz Reichstein puis Norman Haworth [2] qui vaudra également à ce dernier le prix Nobel de chimie en 1937.

En conditions physiologiques, l'AA se comporte comme un donneur d'électrons. Ainsi, coexistent *in vivo* plusieurs états d'oxydation dont le principal est le (L)-ascorbate mono-anionique [3]. Seul l'énantiomère lévogyre possède une activité biologique.
Par ses propriétés de donneur d'électrons, l'AA participe à trois grands types de réactions biochimiques qui expliquent ses fonctions pléiotropiques [3]. Il se comporte comme :

- Un **cofacteur donneur d'électrons pour des réactions d'hydroxylation**. Il permet l'hydroxylation des procollagènes stabilisant la triple hélice collagénique [4] ; ainsi que les réactions d'hydroxylation participant à la synthèse de la carnitine, des catécholamines et de la tyrosine [3,5].

  L'AA est également un cofacteur pour l'hydroxylation de sites inactivateurs du facteur de la transcription HIF-1 qui s'inscrit comme un régulateur central dans la réponse cellulaire à l'hypoxie [6]. Au niveau épigénétique, l'AA est également impliqué dans la stabilité et la régulation génomique via la déméthylation des histones [7].
- Un **agent réducteur** qui participe à l'absorption intestinale du fer [8].
- Un **puissant antioxydant** aussi bien plasmatique qu'intra-cellulaire par son action d'accepteur de radicaux libres, que via l'activation d'autres voies de l'anti-oxydation [9].

Enfin, la vitamine C est étroitement liée au bon fonctionnement du système immunitaire [6,10]. L'AA est particulièrement concentré dans les cellules immunes, notamment dans les phagocytes où il participe à la chimiotaxie, la phagocytose, la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et l'apoptose. L'AA est également primordial pour les cellules lymphocytaires permettant leur différenciation et prolifération. L'AA concourt aussi à l'intégrité des barrières épithéliales via la stabilité collagénique, et il participe à la protection des tissus biologiques contre le microenvironnement de la réponse immunitaire grâce à ses propriétés antioxydantes.

(CC BY-NC-ND 2.0) QUILLON

2- Source et biodisponibilité

D'un point de vue évolutif, l'espèce humaine a perdu la capacité de biosynthétiser la vitamine C, par inactivation du gène de la l-gulono-γ-lactone oxidase [11,12]. Cette spécificité nous rend donc dépendant d'apports exogènes en vitamine C que nous retrouvons via notre alimentation, principalement dans les fruits et légumes frais puisqu'il s'agit d'un composé sensible à la température, l'air et la lumière à l'origine d'une dégradation rapide lors de la préparation des aliments [13–15]. Les principaux fruits et légumes courants riches en vitamine C sont répertoriés Table 1. La consommation quotidienne de fruits et légumes permet habituellement d'obtenir des taux de vitamine C normaux [16].

Principaux fruits riches en vitamine C	
Nom	**Teneur**
Cerise acérola, pulpe	2850
Goyave, pulpe	228
Cassis	181
Fruits rouges	87
Kiwi, pulpe et graines	81,9
Papaye, pulpe	65,3
Clémentine ou Mandarine, pulpe	49,2
Orange, pulpe	47,5
Ananas, pulpe	46,1
Citron, pulpe	45
Pamplemousse, pulpe	42,4
Compote, tout type de fruits	42

Principaux légumes riches en vitamine C	
Nom	**Teneur**
Persil, frais	177
Piment	155
Chou frisé	145
Poivron, vert, jaune ou rouge	121
Brocoli	106
Chou de Bruxelles	103
Chou vert	69
Chicorée verte	46

Table 1. Principaux fruits et légumes riches en vitamine C
Teneur moyenne exprimée en mg de Vitamine C, pour 100g de fruit cru. Source : Ciqual (https://ciqual.anses.fr) [17]

En France, les apports recommandés sont de 110 mg/j pour les 2 sexes [18]. La France est l'un des seuls pays à avoir émis des recommandations spécifiques à la population âgée suggérant une majoration des apports à 120 mg/j [19].

La pharmacocinétique et la distribution de la vitamine C dans l'organisme sont complexes [20]. Son absorption est intestinale et saturable, et elle est hautement réabsorbée au niveau rénal. La vitamine C est répartie de façon hétérogène dans les tissus selon la localisation de transporteurs spécifiques. On retrouve une accumulation de vitamine C dans les surrénales, la glande pinéale, les yeux et le cerveau ; ainsi que dans les phagocytes, les lymphocytes et les plaquettes [3,21,22]. Bien que la concentration en vitamine C musculaire soit basse, la masse totale de tissu musculaire étant très importante chez l'humain, c'est dans le muscle que l'on y retrouve la majorité du pool en vitamine C [23].
Malgré cette accumulation dans certains tissus, il n'existe pas de réelle capacité de stockage ni de mobilisation. Puisque la demi-vie de la vitamine C est de 10 à 20 jours et que nous ne sommes pas capables de biosynthétiser ce composé, un manque de vitamine C va pouvoir se constituer en l'espace de quelques semaines si les besoins alimentaires ne sont pas couverts de façon régulière [24,25].

(CC BY-NC-ND 2.0) QUILLON

3- Les situations d'hypovitaminose C

Les conséquences d'une carence prolongée d'apport en vitamine C sont connues dès le XV^{ème} siècle, époque des grandes explorations maritimes durant lesquelles les matelots développaient les symptômes mortels d'une mystérieuse maladie plus tard nommée « scorbut », et qui a disséminé de nombreux équipages [2]. Il fallut attendre le XVIII^{ème} siècle pour comprendre que la consommation d'agrumes permettait de prévenir et guérir la maladie, puis les années 1930 pour que la Vitamine C soit définitivement isolée et décrite sur le plan biochimique [2]. Mais aujourd'hui, la question de la vitamine C ne se résume plus uniquement à celle du scorbut.

Sur le plan biologique, la mesure plasmatique de la concentration en vitamine C (ascorbémie) reste la méthode de référence pour évaluer le statut vitaminique. En deçà d'une ascorbémie à 23 µmol/L, on définit l'hypovitaminose C qui fait référence à un statut vitaminique C insuffisant pour d'assurer ses fonctions biologiques normales [26].

Les variations à la normo-ascorbémie plasmatique permettent de définir 2 tableaux selon la profondeur de l'hypovitaminose C : la carence (<11 µmol/L) et le déficit (23-11 µmol/L).

a) La carence en vitamine C (ascorbémie <11 µmol/L)

Les valeurs d'ascorbémie <11 µmol/L définissent le stade de la carence en vitamine C, dont le tableau typique est celui du scorbut, qu'il soit clinique et/ou biologique. Les fonctions de la vitamine C décrites précédemment expliquent alors les symptômes scorbutiques répertoriés dans la Table 2.

Fonction biochimique de la vitamine C	Conséquence de la carence en vitamine C	Manifestation clinique ou biologique
Stabilisation de la triple hélice collagénique	Altération de la structure des tissus conjonctifs (peau, paroi vasculaire, etc) [4,5,27–31].	- *Peau* : épaississement cutané et altération de la cicatrisation. - *Phanères* : poils/cheveux en col de cygne et tire-bouchon, alopécie. - *Vascularisation cutanée* : purpura pétéchial centré sur le follicule pileux, œdèmes cutanés par extravasation, ecchymoses. - *Vascularisation profonde* : hémorragies musculaires, digestives, cérébrales, hémarthroses. - *Gingival* : gingivite puis parodontolyse. - *Os* : ostéolyse, ostéonécrose, ostéopénie, ostéoporose trabéculaire.
Biosynthèse de la carnitine	Défaut de synthèse à l'origine d'anomalies du métabolisme des acides gras [32]	Fatigue musculaire, asthénie, anorexie [28,29,33].
Synthèse des catécholamines et survie neuronale [34]	Défaut de synthèse, particulièrement de la dopamine et de la norépinéphrine, à l'origine de modification dans l'activation des voies neuronales. Mort neuronale et stress oxydatif.	Signes psychiatriques (dépression, changement de l'humeur, anxiété) et altérations cognitives [35–37].
Implication dans les fonctions immunitaires [6,10]	Altérations de la fonction phagocytaire, de la différenciation/prolifération lymphocytaire. Altération des barrières épithéliales.	Leucopénie, susceptibilité aux infections.
Absorption et métabolisme du fer [8]	Anomalies du métabolisme du fer.	Anémie (multifactorielle).

Table 2. ***Manifestations clinico-biologiques rencontrées dans la carence en vitamine C***

(CC BY-NC-ND 2.0) QUILLON

b) <u>Le déficit en vitamine C</u> (ascorbémie entre 23-11 µmol/L)

Le déficit en vitamine C correspond à des valeurs d'ascorbémie moins profondes que celles rencontrées dans la carence (de 23 à 11 µmol/L). Contrairement au tableau de la carence en vitamine C qui peut être très bruyant et fatal en quelques semaines particulièrement pour les carences profondes (< 5 µmol/L), celui du déficit sera volontiers incomplet, avec des symptômes frustres voire infracliniques rendant le diagnostic quasiment impossible sur ces seuls arguments. D'autant plus chez les patients âgés chez qui les symptômes scorbutiques sont peu spécifiques et très prévalents, et ce indépendamment du statut en vitamine C. Si ce déficit perdure au cours des mois voire des années, il va pouvoir engendrer des conséquences physiopathologiques de mieux en mieux décrites dans la littérature. On citera le rôle de l'hypovitaminose C chronique asymptomatique ou de la normo-ascorbémie basse dans :

- *<u>La majoration du risque cardio-vasculaire</u>*, avec l'hypertension artérielle en tête de file [38–40]. En revanche, le lien avec les évènements cardiovasculaires (infarctus du myocarde, décès cardiovasculaire, AVC, …) est beaucoup plus discuté [39].
- *<u>La majoration du risque de pathologies du système nerveux central</u>*. Au-delà des conséquences psychiatriques décrites Table 2, de nombreuses études démontrent qu'un statut vitaminique C insuffisant pourrait favoriser la survenue de troubles neuro-cognitifs et neuro-dégénératifs tels que la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson [36,41–43]. Elle pourrait également jouer un rôle dans la sclérose en plaque et ses rechutes [36].
- *<u>L'altération de la densité minérale-osseuse</u>* [44],
- *<u>La dégénérescence de la cataracte</u>* [45],
- *<u>La majoration du risque de certains cancers</u>*. Concernant une ascorbémie plasmatique basse comme facteur de risque de néoplasie, de nombreuses publications sur le sujet retrouvent une association entre des consommations basses en vitamine C et un surrisque de cancer, sans étudier spécifiquement la valeur de l'ascorbémie plasmatique [46–48]. A l'inverse, une méta-analyse récente regroupant les principaux travaux sur la question est plutôt en défaveur d'une association avec les cancers du sein, de la prostate et les cancers colo-rectaux [49] ; seul le cancer du poumon aurait une incidence moindre en cas d'alimentation riche en vitamine C. Ce risque pourrait donc dépendre du type de cancer, et des essais de bonne méthodologie manquent afin de trancher formellement la question [48]

Il est intéressant de noter que toutes ces pathologies sont liées au vieillissement, et que l'hypovitaminose C va ainsi se comporter comme un facteur aggravant les comorbidités.

4- <u>Rôle de la Vitamine C dans la prévention des maladies</u>

Alors que le lien entre une ascorbémie plasmatique basse de façon chronique et la survenue de conséquences délétères semble plutôt bien établi, il est important de souligner qu'une supplémentation systématique en vitamine C afin d'obtenir des niveaux supra-physiologiques supposés protecteurs n'est

(CC BY-NC-ND 2.0) QUILLON

pas évident [50] ; aussi bien pour la prévention des pathologies cardio-vasculaires [51], que pour les maladies neurocognitives [52] ou les infections [48,53,54]. Mais la plupart de ces données sont issues d'études réalisées en population générale et n'explorent pas la situation gériatrique.

Concernant l'utilisation de l'AA dans le traitement du cancer, l'engouement pour la vitamine C apparait dès les années 70 grâce aux travaux du double nobelisé Linus Pauling [55–57]. Depuis, des centaines d'articles ont été publiés. Les dernières revues de la littérature sur la question ne retiennent pas de vrais bénéfices ni sur la survie globale ni sur la qualité de vie [58]. Ces travaux soulignent le réel besoin de confirmer encore aujourd'hui le rôle de cette molécule dans des essais de bonne méthodologie [48,55,58], qui pourrait tout de même être un composé prometteur en adjuvant de certains traitements anticancéreux comme les immunothérapies [59].

5- La population âgée : une population particulièrement à risque d'hypovitaminose

Les patients âgés sont particulièrement exposés au risque d'hypovitaminose C de par le nombre de facteurs de risque qu'ils sont susceptibles de présenter et cumuler.

Ces facteurs de risque peuvent être regroupés en 4 grandes catégories :

1. *Facteurs de risque à l'origine d'une diminution des apports*, principalement représentés par des facteurs psycho-sociaux et environnementaux : le sexe masculin [60–62], vivre seul [63], être retraité [64], l'âge avancé [61,65], l'institutionnalisation [66–68], la fragilité [69], un niveau socio-culturel bas [61], la précarité, être sans domicile fixe [70], la sédentarité [61,68,71,72], le surpoids et l'obésité [60,71,72], la consommation d'alcool [73] associée au tabac [64], les troubles psychiatriques [74], les troubles cognitifs [75], l'ethnie (risque majoré pour les afro-caraïbéens, les Asiatiques du Sud et en Afrique noire) [26].
2. *Facteurs associés à une hypovitaminose C par augmentation du métabolisme*, principalement liés aux comorbidités : le tabagisme [60–62,71], le diabète [72], l'hémodialyse [76], les séjours en réanimation [77], le post opératoire [78], les infections [67,77], les escarres [79], les ulcères des membres inférieurs [80], les maladies cachectisantes [81,82], la chimiothérapie [81].
3. *Facteurs associés à une hypovitaminose C par diminution de l'absorption* : la maladie de Crohn [83], la maladie cœliaque [84], la maladie de Whipple.
4. *Causes iatrogènes* : la polymédication [85], les inhibiteurs de la pompe à proton [86], l'aspirine [87].

Nombre de ces facteurs n'ont cependant pas été validés chez le sujet âgé et sont très communs dans la population gériatrique, ne permettent pas d'évoquer très spécifiquement les situations d'hypovitaminose C au sein de cette population.

6- Épidémiologie de l'hypovitaminose C en population gériatrique

La prévalence de l'hypovitaminose C est mal connue. Effectivement, les données sont rares, surtout anciennes, impliquant des échantillons de patients de petite taille et/ou d'une fiabilité critiquable. Une récente revue de la littérature sur le sujet conclut que la carence est fréquente dans les pays pauvres et

(CC BY-NC-ND 2.0) QUILLON

les pays en voie de développement ; et non rare dans les pays riches particulièrement au sein des populations à risque [26]. Ce constat inclut de fait la population âgée.

Les données spécifiques à la population gériatrique sont encore moins bien connues au niveau international. Une étude récente sur une population australienne hospitalière aiguë chez des patients de plus de 75 ans retrouve une prévalence de l'hypovitaminose C de 61,9% [69]. A noter cependant un recrutement selon un échantillonnage de commodité et une valeur de normoascorbémie à 28 µmol/L, ce qui correspond à un seuil un peu plus élevé que celui communément admis pouvant ainsi surestimer la prévalence.
Les rares données françaises disponibles sur le sujet depuis l'an 2000 sont surtout le fruit de thèses réalisées dans des services de médecine interne ou dans des Unités de Soins de Longue Durée (USLD), sur de petits effectifs sélectionnés. Ils retrouvent :

- pour les services de médecine aiguë à orientation gériatrique, des taux d'hypovitaminose C chez les plus de 75 ans qui varie d'environ 40 à 90 % [88–90].
- dans les Unités de Soins de Longue Durée (USLD), le taux de déficit est moindre : entre 24 et 36 % [66,67].

A notre connaissance, il n'existe pas de données publiées sur des populations de court séjour à orientation strictement gériatrique. Nous n'avons pas retrouvé de données sur la situation dans les EHPADs.

7- Justification de l'étude

A la lumière des éléments sus-cités, il apparaît légitime de considérer la vitamine C comme un micronutriment pléiotropique et essentiel au bon fonctionnement de l'organisme, et ce à tous les âges de la vie puisque les conséquences délétères de l'hypovitaminose C, d'autant plus qu'elle est profonde, peuvent apparaître en quelques semaines.

Malgré ces arguments, nous sommes forcés de constater que la question de la vitamine C est oubliée de la pratique médicale courante aussi bien hospitalière que libérale. Or le peu d'études sur la question nous suggèrent que la prévalence de l'hypovitaminose C est loin d'être négligeable, et encore moins au sein des groupes à risque dont la population gériatrique arrive probablement en tête de liste.
Par ailleurs, bien que la littérature soit très riche quant à la question des fonctions biologiques de la vitamine C, de ses rôles dans la prévention des maladies et des conséquences délétères de l'hypovitaminose, certaines données de base en population gériatrique sont manquantes. Il s'agit notamment :

- De la connaissance de la prévalence réelle du déficit et de la carence en vitamine C dans les populations de court séjour gériatrique. Or il est essentiel de connaitre cette prévalence afin d'évoquer l'hypovitaminose C à une fréquence adaptée.

(CC BY-NC-ND 2.0) QUILLON

- De la connaissance et la validation des facteurs de risques d'hypovitaminose C. La plupart des facteurs décris au paragraphe 5 ont été étudiés en population générale ou sont susceptibles d'être largement rencontrés en population gériatrique de façon aspécifique et indépendamment de leur lien avec le statut vitaminique C. Cette problématique spécifique à la population gériatrique nous a conduit à sélectionner des variables permettant d'explorer les grandes problématiques gériatriques à savoir : la dénutrition protéino-énergétique, la déglutition, les chutes et les troubles de la marche, la confusion, les troubles neuro-cognitifs, la dépression, la perte d'indépendance fonctionnelle et la polymédication. La liste de ces variables est décrite dans l'article de recherche.

Par ailleurs, comme le souligne la HAS [91], la généralisation du dosage de la vitamine C est difficilement envisageable, tout particulièrement en ambulatoire, en raison d'un certain nombre de limites techniques et interprétatives qui seront discutées à la fin de ce manuscrit. La connaissance des facteurs de risque d'hypovitaminose C afin d'identifier les sous-groupes de patients les plus à risque apparaît donc d'autant plus importante.

Enfin, il est important de mentionner qu'au-delà de suggérer un diagnostic d'hypovitaminose C, la connaissance précise des facteurs de risque est aussi le levier permettant de corriger les facteurs modifiables afin d'éviter la reconstitution d'une hypovitaminose.

(CC BY-NC-ND 2.0) QUILLON

III- OBJECTIFS DE L'ETUDE

Cette étude de prévalence a pour but d'enrichir les connaissances sur la question de l'hypovitaminose C en population gériatrique hospitalisée.

L'objectif principal de ce travail de recherche est de déterminer la prévalence de l'hypovitaminose C au sein d'une population de court séjour gériatrique.

Les objectifs secondaires sont l'analyse au sein de cette même population de la prévalence spécifique du déficit et de la carence en vitamine C, ainsi que la recherche des facteurs de risques de ces différentes situations.

(CC BY-NC-ND 2.0) QUILLON

IV- ARTICLE

Article title: A cross-sectional study to evaluate hypovitaminosis C prevalence and risk factors in a population of older hospitalised patients: the HYPO-VIT-C protocol

Author list
Alfred Quillon[1,2], Laure Guittard[3,4], Karine Goldet[5], Madeleine Etienne[5], Emilie Blond[6], Mikail Nourredine[7,8], Géraldine Martin-Gaujard[1], Sébastien Doh[1]

[1] Hôpital E. Herriot CHU de Lyon, service de médecine gériatrique, 69003 Lyon, France
[2] Faculty of Medicine Lyon Est, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France
[3] Hospices civils de Lyon, Pôle Santé Publique, Service Recherche et Epidémiologie cliniques, Lyon 69003, France
[4] Université Claude Bernard Lyon 1, Research on Healthcare Performance (RESHAPE), Inserm U1290, 69008 Lyon, France
[5] Clinical Research Centre, Ageing, Brain, Fragility-Hôpital des Charpennes, 69100 Villeurbanne, France.
[6] Biology Center South, Hôpital Lyon Sud, 69310 Pierre-Bénite, France
[7] Department of biostatistics of Lyon, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France
[8] Service hospitalo-universitaire de pharmacotoxicologie, Hospices Civils de Lyon, France
[9] Laboratoire de biométrie et biologie évolutive UMR CNRS 5558, Lyon, France

Word count: 3453

Keywords
Vitamin C; ascorbic acid; aging; prevalence; risk factors; cross-sectional study

Corresponding author
Mr Alfred QUILLON ; Hôpital E. Herriot CHU de Lyon, service de médecine gériatrique, 69003 Lyon, France ; alfred.quillon@chu-lyon.fr

(CC BY-NC-ND 2.0) QUILLON

ABSTRACT

Introduction: Vitamin C is an essential micronutrient playing crucial roles in human biology. Hypovitaminosis C is defined by a plasmatic ascorbemia below 23 µmol/L and is associated with numerous outcomes such as cardio-vascular diseases, cancers, or neurocognitive disorders. Numerous risk factors are common among older adults making them particularly susceptible to hypovitaminosis C. These risk factors include reduced vitamin intakes, higher vitamin metabolism related to polypathology, and iatrogeny because of polypharmacy. However, the precise prevalence of hypovitaminosis C and its risk factors are poorly documented within the geriatric population.
A better knowledge of hypovitaminosis C prevalence and risk factor may lead to improving the vitamin C status among older people and prevent its consequences.

Method and analysis: To answer these questions, we designed a monocentric cross-sectional study in a population of older hospitalised patients in Lyon, France. A sample size of 385 patients was needed to estimate hypovitaminosis C prevalence. The study was proposed to all eligible patient aged more than 75 years-old entering the participating Geriatric Acute Care Unit (GACU). The plasmatic vitamin C status was systematically assessed for participating patients, and variables part of the medical and geriatric evaluation were collected. For patients with severe vitamin C depletion, an oral supplementation and a follow-up phone call were organised to ensure treatment completion and tolerance.

Ethics and dissemination: The protocol has been approved by an independent national ethics committee and meets the methodological requirements.

Registration: The study is registered at ClinicalTrials.gov (NCT05668663).

Strengths and limitations of this study:

- This study is one of the first protocol investigating the question of hypovitaminosis C in older hospitalised adults to evaluate prevalence and risk-factors.
- The recruitment is prospective, with a statistically sufficient number of participants. The methodology has been approved by an ethic committee and is registered at clinicaltrials.gov.
- Although it is the reference method, plasmatic ascorbemia measurement may not perfectly represent the vitamin C status. Other limitations include a monocentric recruitment, and a potential underestimation of hypovitaminosis C prevalence related to ascorbic acid pre-analytical degrading.

(CC BY-NC-ND 2.0) QUILLON

INTRODUCTION

Vitamin C, or ascorbic acid (AA) is an essential micronutrient for human health. Historically associated with scurvy [1], its biological functions are nowadays well documented. Notably, AA is a cofactor required in various enzymatic reactions such as collagen hydroxylation and biosynthesis of carnitine, catecholamines and neurotransmitters [2]. AA also acts as a tremendous water-soluble antioxidant [3] and plays a strong role in immune regulation [4,5]. More recently, its role in epigenetic and transcription factors regulation has been well documented [6,7].

Hypovitaminosis C is defined as a plasmatic vitamin C concentration below the threshold of 23 µmol/L (Figure 1), which corresponds to an insufficient vitamin C status to ensure its normal biological functions. Two subgroups exist: vitamin C deficiency for values between 11-23 µmol/L, and vitamin C depletion for values below 11 µmol/L. Our species is particularly susceptible to hypovitaminosis C for two reasons. Firstly, over the course of evolution, humans have lost the ability to biosynthesise vitamin C making us fully dependent on regular dietary intakes. Vitamin C is mostly found in fresh fruits (e.g. black current, kiwi and citrus) and vegetables (e.g. broccoli, kale and pepper) [8,9]. Secondly, despite an accumulation of AA in some cells such as monocytes, neutrophils and lymphocytes; but also in some tissues such as adrenals, pituitary gland, brain and eyes, there is no real storage nor mobilisation capacity of the AA pool within the human body [2].

Vitamin C depletion can lead to the potentially fatal scurvy within weeks. Depletion situations are associated with a wide number of symptoms explained by the biological function of vitamin C. This includes blood vessels fragility at the origin of oedema, petechia and haemorrhages; impaired wound healing; oral manifestations with gingivitis and periodontolysis; and general symptoms such as asthenia, muscular fatigue and depression [2,10,11]. Biological abnormalities are multifactorial normo-macrocytic anaemia and leucopoenia.

But the consequences of hypovitaminosis C cannot be reduced to scurvy. Many studies have emphasised the role of chronic asymptomatic hypovitaminosis C on the development of cardiovascular outcomes [12,13]; but also cancer [14,15], neurocognitive disorders [16], cataract [17] and susceptibility to severe infections.

The epidemiology of hypovitaminosis C is highly variable between countries because of different economic and socio-cultural habits. Hypovitaminosis C prevalence is common in low- and middle-income countries and is likely to be higher than expected in high income setting particularly for at risk groups [18]. Older hospitalised adults share many risk factors for hypovitaminosis C such as frailty [19], sedentary lifestyle [20], cognitive impairment, institutionalisation, social isolation, poor oral health, swallowing difficulties, chronic diseases and polypharmacy (see Table 2 for references). These risk factors make adults aged ≥ 75 years old particularly susceptible to hypovitaminosis C. However, hypovitaminosis C prevalence among this population is poorly documented and most risk factors are

(CC BY-NC-ND 2.0) QUILLON

nonspecific and validated only in general-population studies. A recent Australian work found a 61,9 % prevalence of hypovitaminosis C in a geriatric setting [19] but with an upper threshold set at 28 µmol/L, which is slightly higher than our cut-off. In the French population, unpublished works on small populations from medical theses found a wide and imprecise range of hypovitaminosis prevalence, between 40 to 90 %, with variable thresholds to define hypovitaminosis C making extrapolation of these data uncertain. This suggests hypovitaminosis prevalence in the geriatric hospitalised population is probably high, without knowing its real extent.

Thus, there is a real need for a better knowledge of hypovitaminosis C epidemiology and risk factors in the geriatric population, to set more frequent diagnoses and apply corrective measures on modifiable risk factors to prevent the recurrence of hypovitaminosis C.
Research objectives are summarised Table 1.

Table 1. Primary and secondary objectives, with corresponding primary and secondary outcomes.

	Objective	Outcome
Primary	Determination of hypovitaminosis C prevalence in a geriatric acute care unit	Plasmatic ascorbemia (biological assay), with a threshold set at 23 µmol/L to define hypovitaminosis C
Secondary	Determination of Vitamin C deficiency prevalence	Plasmatic ascorbemia (biological assay), with a range set from 11-23 µmol/L to define Vitamin C deficiency
	Determination of Vitamin C depletion prevalence	Plasmatic ascorbemia (biological assay), with a threshold set at 11 µmol/L to define Vitamin C depletion
	Evaluate statistical associations between hypovitaminosis C, vitamin C deficiency and vitamin C depletion with already known or potent risk factors.	Assessment of variables of interest Variables are listed Table 2

(CC BY-NC-ND 2.0) QUILLON

MATERIALS AND METHODS

Definitions

Geriatric population. For the World Health Organisation, an older person is defined by a civil age over 65 years old**.** In high income countries, most people above the age of 65 remain very active and healthy, making impossible to consider a definition of geriatrics solely based on chronological age. The concept of frailty is nowadays a cornerstone to define geriatrics [21]. The cut-off in European hospitals for admission in geriatric units is usually 75 years old, and in most cases, patients admitted in geriatric units share criteria of frailty or even dependence.

Vitamin C and ***ascorbic acid*** are used interchangeably in this study. However, on a biochemical basis the term vitamin C refers to the L-ascorbic acid enantiomer, which is the most encountered form. The D-ascorbic acid enantiomer has no significant antiscorbutic activity. Under physiological pH, AA is predominantly found under its anionic form called ascorbate [2]. The vitamin C plasmatic level is known as ascorbemia, or plasmatic Vitamin C. It is expressed in µmol/L.

Hypovitaminosis C is defined by an ascorbemia under the threshold of 23 µmol/L (Figure 1). In some studies, the limit is set at 28 µmol/L; here we use the consensual threshold of 23 µmol/L [18]. Depending on hypovitaminosis C depth, two subgroups are described: vitamin C deficiency and vitamin C depletion.

Vitamin C deficiency corresponds to a moderate hypovitaminosis C and is defined by a plasmatic asborbemia ranging between 11-23 µmol/L (Figure 1). Symptoms are likely to be subclinical or absent.

Vitamin C depletion corresponds to a profound hypovitaminosis C with plasmatic asborbemia below 11 µmol/L (Figure 1). This value defines the biological scurvy and is generally associated with clinical features of scurvy. Under 5 µmol/L, the depletion is severe.

Study design (Figure 2)

To assess hypovitaminosis C prevalence in a population of hospitalised older patients, we designed a monocentric cross-sectional study with a prospective recruitment. Research objectives are summarised Table 1. Patients' recruitment takes place within the department of gerontology of the Edouard Herriot Hospital (Hospices Civils de Lyon, France). Two geriatric acute care units (GACU) from this department participate to the enrolment.

Three hundred and eighty-five patients are expected to be enrolled for a total of 7 to 9 months depending on the recruiting rate. The enrolment started on the 9th of January 2023.

All eligible patients will be offered participation in the study by the investigating physicians. If the written consent is obtained, an extra 4-mL blood sample dedicated to the determination of plasmatic ascorbemia will be collected. The requirements for this biological sampling are the following:

- The blood sampling will never be considered before the obtention of a written consent;
- The written consent will be obtained within a maximum of 2 days after admission in the GACU and the blood sampling will be done within a maximum of 3 days after admission;

(CC BY-NC-ND 2.0) QUILLON

- As often as possible, the blood sample will be taken concomitantly to another routine care blood test to avoid extra venipuncture. Exceptionally, if no routine care venipuncture is expected to meet the study timing, a sample dedicated to the determination of plasma ascorbemia may be taken with the patient's agreement.
- After a fasting period of at least 6 hours to homogenise sampling conditions.

For patients with vitamin C deficiency, a dietary advice sheet aimed at normalising the intake of vitamin C intake through the diet will be given. For patients with a vitamin C depletion, an oral supplementation will be prescribed, and a follow-up is organised to collect potential side effects of the oral supplementation.

Study population

The study will be presented to all men and women aged more than 75 years old and being admitted to the recruiting GACU from the Hospital Edouard Herriot (Hospices Civils de Lyon, Lyon – France). To take part of the study, an affiliation to the national social security system and a written consent are needed.

Participants will be excluded if they have been hospitalised for at least 7 days straight before their transfer to the GACU, or if a previous hospitalisation has ended within the 7 days before their admission to the GACU. The 7 days threshold has been arbitrarily set by the authors to avoid enrolment of patients with plasmatic ascorbemia not representative of the home level. Also, no blood sample will be taken if the admission in the geriatric unit is for a terminal palliative care; in this case the participation in the study will not be considered. For regulatory purpose, patients under legal protection (e.g., guardianship and curatorship) will not be enrolled, likewise if a written consent is not obtained.

The different pathways of patients before their admission to the GACU are the following:

- after admission in the emergency department for an acute pathology such as a fall, an infection or an organ failure;
- after a transfer from another unit. Most likely within a few days after an orthopaedic surgery consecutive to a traumatic fall, but also after a stay in a critical care unit, or any other medical or surgery department;
- straight from home at the request of the general practitioner for an acute pathology or a diagnostic assessment that cannot be done on an outpatient basis.

These characteristics define the targeted study population.

Consent

According to the French law, this study is considered as an excluding health products research involving human subjects with low risk and constraint. It implies the obtention of a written consent for patient’s participation (Jardé law, 2016).

(CC BY-NC-ND 2.0) QUILLON

Due to prevalence of acute confusion, neurocognitive disorders, or functional impairments among hospitalised older patients, different consent option must be considered:

- For patients able to consent, the study will be explained in appropriate terms and the written consent will be collected by investigating physicians after reflection time if wished by the participant.
- For patients who are not capable of giving their own written consent, the study will be explained to a trustworthy person, or failing that family, or failing that a close relative. The patient's refusal will not be overridden, and a written consent will be collected from this referee.

As often as possible, the written consent will be sought the day of admission, so the ascorbemia blood test is done the next morning. To address specific situations, the consent can be obtained within a maximum of 2 days notably when the patient has been admitted to the GACU during the weekend, or when the written consent must be obtained from a third party. Any consent can be withdrawn at any time of the study by the signatory and for any reason; in this case, the patient will leave the study prematurely and his data collected up to the date of withdrawal will be analysed.

Data collection

Information collected from the initial geriatric evaluation and used by this research project are listed Table 2. Data from the geriatric and medical evaluation are variables of interest (secondary outcomes). Variables have been chosen to match with already known risk factors previously described, or to explore geriatric syndromes such as mobility and functional independence, falls, cognitive function, malnutrition & feeding issues, polypathology and polypharmacy. Social context information is also collected.

If the written consent is obtained, a unique inclusion number will be assigned to each patient. Data will be collected from the institutional electronic patient record, and anonymously reported on an electronical case report form (eCRF). The eCRF developed for this study uses the REDCAP software (version 10.8.5). REDCAP complies with the FDA recommendations on authentication and electronic signatures (21CFR part 11).

The result from the plasmatic ascorbemia will be implemented when obtained.

Patients are not allowed to participate more than once in the study.

(CC BY-NC-ND 2.0) QUILLON

Table 2. Collected variables		
Variable of interest	**Description**	**Reference[1]**
GENERAL DATA		
Age at admission (years) Sex (Male / Female)	Population characteristics	*[20,22]*
Hospitalisation diagnosis Fall and/or fracture Infection Renal, cardiac, or respiratory failure Confusion Cancer and cancer-related events Anemia Asthenia, anorexia, and weight loss triad Other diagnosis	This corresponds to the main diagnosis at the end of the hospitalisation. It can differ from the initial reason of admission if the diagnosis is revised or discovered during hospitalisation.	
GERIATRIC EVALUATION		
Daily-life autonomy ADL score IADL	Refers to the daily-life autonomy prior hospitalisation	
Living place		
At home	Permanent and stable place to live in. Can have home care aids	
Residence for seniors and care home	Senior living facilities providing individual accommodation, eventually personal care and meals, for resident who do not need 24/24 nursing-care	
Nursing home and long-term care units	Full-board senior living facilities providing 24/24 nursing care	*[23,24] + Unpublished data[2]*
Other	e.g., homeless, itinerant lifestyle	*[25]*
Social context at the living place		
Living alone	Can have home care aids but home is not shared	
Shared home	Home is shared with at least another person: e.g., spouse or children.	
Cognitive functions	The definition is based on the DSM-5 criteria	*[26]*
Normal neurocognitive status	Absence of cognitive impairment before admission	
Mild neurocognitive disorder	Insufficient cognitive impairment to interfere with independence before admission	
Major neurocognitive disorder	Significant cognitive impairment to interfere with independence before admission	
Independence for mobility		
Fully independent	Walk with no technical or human assistance	
Need for assistance	Need for a technical or human assistance e.g., walking stick, rollator, wheelchair (used autonomously)	
Fully dependent / bedridden	Need a total assistance for transfers. Unable to walk even with a technical or human assistance.	
Proteino-energetic status		
Normal status	Does not meet the following proteino-energetic undernutrition criteria	
Proteino-energetic undernutrition	Based on french guidelines, proteino-energetic undernutrition is defined by the association of a phenotypic criteria (weight loss ≥5% within a month or ≥10% within 6 months or ≥10% before illness; or a body mass index <22 kg/m^2; or a confirmed sarcopenia) together with an etiologic criteria (food intake reduction ≥50% within a week; or food intakes reduction for more than 2 weeks compared to usual / required intakes ; or reduced intestinal absorption; or acute/chronic pathology or evolving malignancy).	
Severe proteino-energetic undernutrition	Undernutrition severity is assessed by at least one of the following criteria: weight loss ≥10% within a month or ≥15% within 6 months or ≥15% before illness; or a BMI <22 kg/m^2; or a plasmatic albumin ≤30 g/L.	
BMI		*[27,28]*
Full dentition or dentures for eating	This yes/no variable makes a rough estimate of the dental integrity	*[29,30]*
Swallowing difficulties	In case of proven swallowing difficulties after evaluation by a speech language pathologist; or in case of dysphagia outcomes during or after eating/drinking (cough, wet or gurgly voice, swallowing blockage, need extra work or time to chew or swallow); or in case of aspiration pneumonia history	*[31]*
Usual food texture (IDDSI Framework) Regular Soft and bite-sized Minced and moist Pureed	The IDDSE 2.0 (International Dysphagia Diet Standardisation Initiative) framework (2019) standardises terminology and definitions to describe texture modified foods and thickened liquids used for individuals with dysphagia	

(CC BY-NC-ND 2.0) QUILLON

Table 2. Collected variables *(Continuing…)*		
MEDICAL EVALUATION		
Significant comorbidities		
Chronic diseases associated with cachexia: AIDS Diabetes Cancer (active or under treatment) COPD Rheumatoid arthritis Chronic hepatitis or cirrhosis Chronic kidney disease Congestive heart failure	Several diseases inducing cachexia have been associated with hypovitaminosis C	[28,32–34]
Chronic inflammatory bowel disease		*[35]*
Other auto-immune disorder		
Unbalanced or acute psychiatric illness	Psychiatric disorders stabilised under treatment do not count	*[36]*
Active consumption of tobacco	Regardless of the consumption Smoking cessation does not count	*[20,27]*
Alcohol use disorder	Defined by the consumption of more than 2 units of alcohol per day (1 unit = 10g of pure alcohol); or a daily consumption of any amount of unit	*[37]*
No significant comorbidity		
Hospitalisation within the previous 3 months		
For an infectious disease		*Suggested by unpublished data*[2]
For any other reason		
Treatments		
Polypharmacy	Refers to the use of 5 or more medications	*[38]*
Oral Vitamin C supplementation	Source of Vitamin C	
Oral nutritional supplement	Potential source of Vitamin C	
Proton pump inhibitors		[39]
Angiotensin II receptor blockers		
Aspirin		[40]
Corticoids		
Biological parameters		
Ascorbic acid		
Vitamin D		
Albuminemia		

Table 2 shows variables of interest either to describe our geriatric population, or potential explicating factors for hypovitaminosis C (secondary outcomes). All these parameters refer to the usual state prior hospitalisation.
1: bibliographic reference, if variable known as a risk factor. 2: unpublished data from French medical thesis.
ADL: Activities of Daily Living. IADL: Instrumental Activities of Daily Living. AIDS: Acquired immunodeficiency syndrome. BMI: Body mass index. COPD: Chronic obstructive pulmonary disease.

Vitamin C assay

As ascorbic acid is a strong antioxidant quickly degraded inside the sampling tube, the technical process has to be well protocolised [41]. This implies a pretreatment phase consisting of a plasmatic deproteinisation and chelation. In the participating GACUs, biological samples are sent to the laboratory via a pneumatic tube transport system ensuring a rapid transfer. Samples in heparinised blood tubes must be sent at ambient temperature in a maximum of two hours after venipuncture [42,43].

Immediately after samples arrive at the laboratory, the plasma is separated from blood formed elements with a 10 minutes centrifugation at 2500g. Three hundred microliters of plasma are pipetted and mixed with 600µL of a stabilisation solution containing 6% sulfosalicilyc acid, EDTA 2mM and N-ethylmaleimide 20mM. The sample is vortexed for 10 seconds and kept frozen at -20°C [44,45].

(CC BY-NC-ND 2.0) QUILLON

Samples are analysed by the reference method using high-performance liquid chromatography (HPLC) coupled to electrochemical detection with H-Class Waters chromatographic system (Waters, St Quentin en Yvelines, France) and Empower3_HF1_Enterprise software (version 7.30.00.00, Waters). After defrosting, stabilised plasma are centrifuged 10 minutes at 15000g. The supernatant is vortexed in equal proportions with the vitamin C mobile phase buffer (Chromsystems, Gräfelfing, Germany) and injected into the chromatographic system. The separation is run at 37° over a reverse column using isocratic elution with vitamin C mobile phase (Chromsystems, Gräfelfing, Germany) containing KCl 3M (Merck KGaA, Darmstadt, Germany). Ascorbic acid is oxidized at a potential of +0.60V and quantity of electrons generated during this oxidation reaction is quantified. With this method, we only measure vitamin C in its reduced form.

Follow-up

As the participation to the study may lead to the discovery of an unsuspected hypovitaminosis C and thus to an oral supplementation, a follow-up for concerned patients is organised. Three cases are possible depending on the ascorbic acid status (Figure 2):

- ***Case number 1: normo-ascorbemia.*** No follow-up is required; the patient's participation ends with the obtention of the plasmatic ascorbemia result.
- ***Case number 2: Vitamin C deficiency (11-23 µmol/L).*** No follow-up is required. The patient's participation ends with the obtention of the plasmatic ascorbemia result. However, a letter by post will be sent to the patient, including the vitamin C status notification together with a dietary advice summary. This document lists most common vitamin C-riched fruits and vegetables, and the average daily amount required to insure a sufficient vitamin C intake. There is no national neither international recommendation to prescribe an oral supplementation for this group of patients, as the normalisation of food intakes is expected to restore the vitaminic status.
- ***Case number 3: Vitamin C depletion (<11 µmol/L)***. For this specific group of patients, a letter by post will be sent including the vitamin C status notification and the dietary advice summary. Because of the depth of the hypovitaminosis C, an oral supplementation is required to prevent the evolution toward the potentially fatal scurvy. A prescription for an oral vitamin C supplementation will be attached together with a form to be reimbursed by the study sponsor (Hospices Civils de Lyon). The oral supplementation consists of 500mg of oral vitamin C, twice a day, for 15 days. The normalisation of food intakes is then required to maintain a normal vitaminic status.

For participants eligible to an oral supplementation, a phone call will be given 1 month after sending the prescription, at the patient's home, or failing that to the place where the patient is staying (e.g. rehabilitation centre, retirement home). The purpose of this phone call is to ensure the oral supplementation has been well taken, and to ask for the occurrence of adverse events related to the treatment. Potential adverse events are headaches, gastro-intestinal disorders, cutaneous rash and kidney

(CC BY-NC-ND 2.0) QUILLON

stones formation. Oral vitamin C side effects are unlikely to occur if the 1 gram per day posology is not exceeded [46], with a wide safety range even in case of overuse. Thus, vitamin C oral supplementation is considered as an easy and safe treatment. In case of adverse event, occurrences will be reported to relevant authorities according to the French laws.

Sample size

As hypovitaminosis C prevalence is poorly documented, we hypothesised it could concern half of the hospitalised geriatric patients in acute care units. Because of the greater uncertainty, this 50% estimated prevalence leads to the calculation of the greatest sample size [47]. With an expected proportion of 50%, a precision of 5% and a bilateral alpha risk of 5%, the inclusion of 385 patients is needed.

Statistical analyses

Descriptive analysis. The quantitative variables will be described by the following parameters: number of patients, number of missing values, mean, standard deviation (SD), median, first and third quartiles (Q1 and Q3), minimum and maximum. Categories could be defined if applicable using a cut-off threshold from literature or quantiles.

Prevalence. A point estimate with its 95% confidence interval will be computed for the prevalence of hypovitaminosis C.

Risk factors. Odds Ratios (OR) with 95% confidence interval will be computed for each potential risk factor identified *a priori* without adjusting for other factors.

Patient and public involvement

Patients or the public were not involved in the trial design or planning of the study. There are no plans to involve patients in dissemination of the results.

ETHICS AND DISSEMINATION

The promotion of this research including participants insurance is supported by the Hospices Civils de Lyon, Lyon – France. According to the French legislation on involving human subjects research with low risk and constraint, the study protocol has been approved the 12th of December 2022 by an independent ethics committee (CPP Sud-Ouest et Outre-Mer II). The study is registered at ClinicalTrials.gov website under the number NCT05668663.

The processing of personal data carried out for this study falls within the scope of “Reference Methodology Number 001” (MR-001) of the Commission Nationale de l’Informatique et des Libertés (CNIL).

(CC BY-NC-ND 2.0) QUILLON

DISCUSSION

Because of the multiple implications of vitamin C in human biology, taken together with the difficulty to obtain a reliable plasmatic ascorbemia measurement because of its biochemical properties, the study of vitamin C is complex but promising from bench to bedside [48,49]. As mentioned before, many studies have emphasised the key role of vitamin C in various physiopathological outcomes. However, the benefit of a systematic supplementation to reach supraphysiological vitamin C levels is unclear [14,50–53]. Therefore, it appears essential to ensure sufficient intakes to prevent the deleterious consequences of hypovitaminosis, but with no clearly established benefit for a systematic supplementation [54].

Despite these many promising research, some basic knowledges are still missing in the literature notably within the geriatric population, starting with a black hole concerning hypovitaminosis C prevalence and risk factors validation.

Our research project has several limits. It is a monocentric study, and the recruited population concerns a significant proportion of patients with a heavy burden of comorbidities. Thus, the extrapolation of the results to the general geriatric population and particularly to patients living a successful ageing must be careful.
Also, plasmatic vitamin C measurement is complicated by the instability of this compound acting as a powerful redox agent. Pre-analytical bias is well controlled and standardised in our setup as blood samples are quickly taken to the laboratory and stabilised. However, we cannot exclude an inter-individual variation of the timing between venipuncture and stabilisation. Concerning post-analytical limits, despite the commonly admitted values to define hypovitaminosis C [18], there is no strictly consensual thresholds. Also, the plasmatic vitamin C does not perfectly reflect the vitaminic pool of the human body; it is assumed it could be mostly representative of vitamin C intakes [2]. Intra-leukocyte ascorbic acid could be a better measure to assess vitamin C capital, but the technique is complex and not generalised within the scientific literature. Because of these limitations, ascorbemia assessment is not recommended in routine practice in France.

To our knowledge, this work is the first project studying with a prospective recruitment the question of hypovitaminosis C prevalence in hospitalised older adults with a substantial sample of patients. The first and foremost purpose of this research is to raise awareness about the potential underestimated prevalence of hypovitaminosis C acting as a factor aggravating polypathology, which is accessible to easy preventive measures by insuring sufficient and various food intakes. In case of deficiency, a safe supplementation, affordable and with little constraints exists.

(CC BY-NC-ND 2.0) QUILLON

To conclude, the benefit of a systematic vitamin C supplementation is not well established. However, ensuring a normal vitamin C capital for the prevention of diseases is well demonstrated.
More broadly, the normalisation of vitamin C status among old people is part of the undernutrition problem, and we are expecting an overlap between hypovitaminosis C and undernutrition. With ageing, the susceptibility for nutritional deficiencies increases because of the accumulation of physiological, psychic, and social modifications [55,56], and this risk is associated with health decline, physical dependence and mortality [57]. In the next coming decades, the number of older adults is expected to drastically increase among the global population, reinforcing the challenge of undernutrition and diseases prevention among older people.

FUNDING STATEMENT

This work was supported by the Hospices Civils de Lyon with the obtainment of a public grant for this research (project 69HCL22_0883). This funding covers insurance and monitoring fees by the supporting structure, methodological and statistical support, vitamin C assays, and vitamin C supplementations for concerned patients.

CONTRIBUTORS

AQ, LG, KG, ME and SD contributed to study conception and design. MN participated in study conception and statistical content. GMG and EB participated in funding obtainment and administrative support of the study. AQ drafted the original manuscript. KG and ME did critical revision of the manuscript for important intellectual content. All authors gave final approval of the version to be published.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank Professor Claire Falandry for her critical review of the manuscript and advises.

COMPETING INTERESTS STATEMENT

The authors declare no conflict of interest.

(CC BY-NC-ND 2.0) QUILLON

FIGURES AND LEGENDS

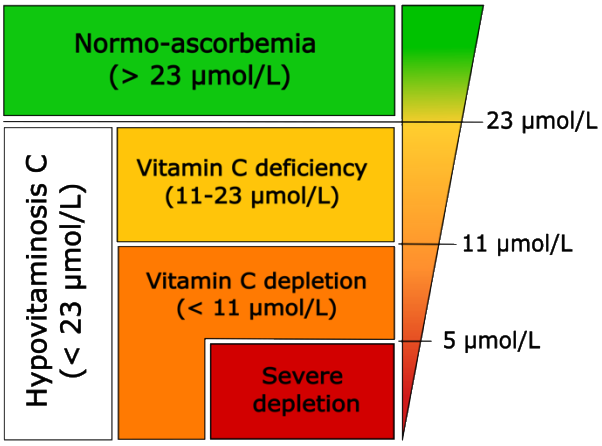


Figure 1. Hypovitaminosis C definition

Hypovitaminosis C is defined as a plasmatic Vitamin C concentration below the threshold of 23 µmol/L, which corresponds to an insufficient vitamin C status to ensure its normal biological functions. 2 subgroups exist: vitamin C deficiency for values between 11-23 µmol/L, and vitamin C depletion for values below 11 µmol/L.

(CC BY-NC-ND 2.0) QUILLON

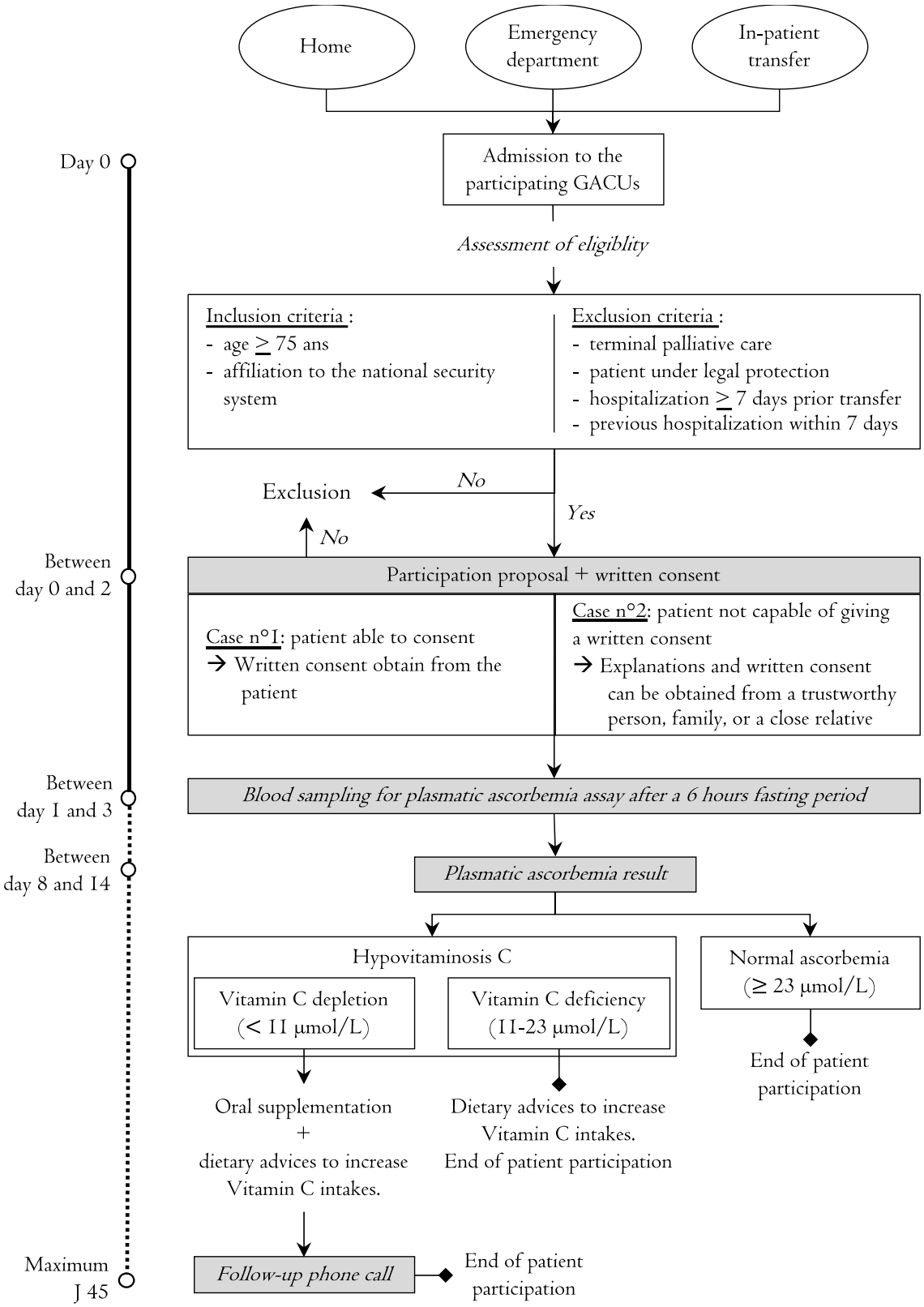


Figure 2. Patient pathway in the study, from admission, to end of participation.

GACU: Geriatric Acute Care Unit

(CC BY-NC-ND 2.0) QUILLON

ARTICLE RFERENCES

1 Carpenter KJ. The discovery of vitamin C. *Ann Nutr Metab* 2012;**61**:259–64. doi:10.1159/000343121

2 Padayatty SJ, Levine M. Vitamin C: the known and the unknown and Goldilocks. *Oral Dis* 2016;**22**:463–93. doi:10.1111/odi.12446

3 Gęgotek A, Skrzydlewska E. Ascorbic acid as antioxidant. *Vitam Horm* 2023;**121**:247–70. doi:10.1016/bs.vh.2022.10.008

4 Carr AC, Maggini S. Vitamin C and Immune Function. *Nutrients* 2017;**9**:E1211. doi:10.3390/nu9111211

5 Hemilä H. Vitamin C and Infections. *Nutrients* 2017;**9**:E339. doi:10.3390/nu9040339

6 Brabson JP, Leesang T, Mohammad S, *et al.* Epigenetic Regulation of Genomic Stability by Vitamin C. *Front Genet* 2021;**12**:675780. doi:10.3389/fgene.2021.675780

7 Camarena V, Wang G. The epigenetic role of vitamin C in health and disease. *Cell Mol Life Sci* 2016;**73**:1645–58. doi:10.1007/s00018-016-2145-x

8 Nishikimi M, Fukuyama R, Minoshima S, *et al.* Cloning and chromosomal mapping of the human nonfunctional gene for L-gulono-gamma-lactone oxidase, the enzyme for L-ascorbic acid biosynthesis missing in man. *J Biol Chem* 1994;**269**:13685–8.

9 Igwemmar NC, Kolawole SA, Imran A. Effect of heating on vitamin C content of some selected vegetables. *International Journal of Science and Technology Research* 2013;**2**:210–2.

10 Doseděl M, Jirkovský E, Macáková K, *et al.* Vitamin C—Sources, Physiological Role, Kinetics, Deficiency, Use, Toxicity, and Determination. *Nutrients* 2021;**13**:615. doi:10.3390/nu13020615

11 Plevin D, Galletly C. The neuropsychiatric effects of vitamin C deficiency: a systematic review. *BMC Psychiatry* 2020;**20**:315. doi:10.1186/s12888-020-02730-w

12 Morelli MB, Gambardella J, Castellanos V, *et al.* Vitamin C and Cardiovascular Disease: An Update. *Antioxidants (Basel)* 2020;**9**:E1227. doi:10.3390/antiox9121227

13 Ran L, Zhao W, Tan X, *et al.* Association between Serum Vitamin C and the Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Cardiovasc Ther* 2020;**2020**:4940673. doi:10.1155/2020/4940673

14 Villagran M, Ferreira J, Martorell M, *et al.* The Role of Vitamin C in Cancer Prevention and Therapy: A Literature Review. *Antioxidants (Basel)* 2021;**10**:1894. doi:10.3390/antiox10121894

15 van Gorkom GNY, Lookermans EL, Van Elssen CHMJ, *et al.* The Effect of Vitamin C (Ascorbic Acid) in the Treatment of Patients with Cancer: A Systematic Review. *Nutrients* 2019;**11**:E977. doi:10.3390/nu11050977

16 Travica N, Ried K, Sali A, *et al.* Vitamin C Status and Cognitive Function: A Systematic Review. *Nutrients* 2017;**9**:E960. doi:10.3390/nu9090960

17 Wei L, Liang G, Cai C, *et al.* Association of vitamin C with the risk of age-related cataract: a meta-analysis. *Acta Ophthalmologica* 2016;**94**:e170–6. doi:10.1111/aos.12688

18 Rowe S, Carr AC. Global Vitamin C Status and Prevalence of Deficiency: A Cause for Concern? *Nutrients* 2020;**12**:E2008. doi:10.3390/nu12072008

19 Sharma Y, Popescu A, Horwood C, *et al.* Prevalence of Hypovitaminosis C and its Relationship with Frailty in Older Hospitalised Patients: A Cross-Sectional Study. *Nutrients* 2021;**13**:2117. doi:10.3390/nu13062117

20 Jungert A, Neuhäuser-Berthold M. The lower vitamin C plasma concentrations in elderly men compared with elderly women can partly be attributed to a volumetric dilution effect due to differences in fat-free mass. *Br J Nutr* 2015;**113**:859–64. doi:10.1017/S0007114515000240

(CC BY-NC-ND 2.0) QUILLON

21 Sieber CC. Frailty – From concept to clinical practice. *Experimental Gerontology* 2017;**87**:160–7. doi:10.1016/j.exger.2016.05.004

22 Jacob RA, Otradovec CL, Russell RM, *et al.* Vitamin C status and nutrient interactions in a healthy elderly population. *Am J Clin Nutr* 1988;**48**:1436–42. doi:10.1093/ajcn/48.6.1436

23 Bates CJ, Prentice A, Cole TJ, *et al.* Micronutrients: highlights and research challenges from the 1994-5 National Diet and Nutrition Survey of people aged 65 years and over. *Br J Nutr* 1999;**82**:7–15. doi:10.1017/s0007114599001063

24 Carr AC, Zawari M. Does Aging Have an Impact on Vitamin C Status and Requirements? A Scoping Review of Comparative Studies of Aging and Institutionalisation. *Nutrients* 2023;**15**:915. doi:10.3390/nu15040915

25 Malmauret L, Leblanc Jc, Cuvelier I, *et al.* Dietary intakes and vitamin status of a sample of homeless people in Paris. *Eur J Clin Nutr* 2002;**56**:313–20. doi:10.1038/sj.ejcn.1601312

26 Sharma Y, Popescu A, Horwood C, *et al.* Relationship between Vitamin C Deficiency and Cognitive Impairment in Older Hospitalised Patients: A Cross-Sectional Study. *Antioxidants (Basel)* 2022;**11**:463. doi:10.3390/antiox11030463

27 Schleicher RL, Carroll MD, Ford ES, *et al.* Serum vitamin C and the prevalence of vitamin C deficiency in the United States: 2003-2004 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Am J Clin Nutr* 2009;**90**:1252–63. doi:10.3945/ajcn.2008.27016

28 Pearson JF, Pullar JM, Wilson R, *et al.* Vitamin C Status Correlates with Markers of Metabolic and Cognitive Health in 50-Year-Olds: Findings of the CHALICE Cohort Study. *Nutrients* 2017;**9**:E831. doi:10.3390/nu9080831

29 Watson S, McGowan L, McCrum L-A, *et al.* The impact of dental status on perceived ability to eat certain foods and nutrient intakes in older adults: cross-sectional analysis of the UK National Diet and Nutrition Survey 2008–2014. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2019;**16**:43. doi:10.1186/s12966-019-0803-8

30 Sheiham A, Steele J. Does the condition of the mouth and teeth affect the ability to eat certain foods, nutrient and dietary intake and nutritional status amongst older people? *Public Health Nutr* 2001;**4**:797–803. doi:10.1079/phn2000116

31 Homem SG, Moreira EAM, Silva AF da, *et al.* Relationship between oropharyngeal dysphagia, nutritional status, antioxidant vitamins and the inflammatory response in adults and elderly: A cross-sectional study. *Clinical Nutrition ESPEN* 2020;**38**:211–7. doi:10.1016/j.clnesp.2020.04.011

32 Chaghouri P, Maalouf N, Peters SL, *et al.* Two Faces of Vitamin C in Hemodialysis Patients: Relation to Oxidative Stress and Inflammation. *Nutrients* 2021;**13**:791. doi:10.3390/nu13030791

33 White R, Nonis M, Pearson JF, *et al.* Low Vitamin C Status in Patients with Cancer Is Associated with Patient and Tumor Characteristics. *Nutrients* 2020;**12**:E2338. doi:10.3390/nu12082338

34 Stephensen CB, Marquis GS, Jacob RA, *et al.* Vitamins C and E in adolescents and young adults with HIV infection. *Am J Clin Nutr* 2006;**83**:870–9. doi:10.1093/ajcn/83.4.870

35 Dunleavy KA, Ungaro RC, Manning L, *et al.* Vitamin C Deficiency in Inflammatory Bowel Disease: The Forgotten Micronutrient. *Crohns Colitis 360* 2021;**3**:otab009. doi:10.1093/crocol/otab009

36 Payne ME, Steck SE, George RR, *et al.* Fruit, vegetable, and antioxidant intakes are lower in older adults with depression. *J Acad Nutr Diet* 2012;**112**:2022–7. doi:10.1016/j.jand.2012.08.026

37 Fain O, Pariés J, Jacquart B, *et al.* Hypovitaminosis C in hospitalized patients. *Eur J Intern Med* 2003;**14**:419–25. doi:10.1016/j.ejim.2003.08.006

38 Heuberger RA, Caudell K. Polypharmacy and Nutritional Status in Older Adults. *Drugs Aging* 2011;**28**:315–23. doi:10.2165/11587670-000000000-00000

39 Henry EB, Carswell A, Wirz A, *et al.* Proton pump inhibitors reduce the bioavailability of dietary vitamin C. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;**22**:539–45. doi:10.1111/j.1365-2036.2005.02568.x

40 Basu TK. Vitamin C-aspirin interactions. *Int J Vitam Nutr Res Suppl* 1982;**23**:83–90.

(CC BY-NC-ND 2.0) QUILLON

41 Pullar JM, Bayer S, Carr AC. Appropriate Handling, Processing and Analysis of Blood Samples Is Essential to Avoid Oxidation of Vitamin C to Dehydroascorbic Acid. *Antioxidants (Basel)* 2018;**7**:29. doi:10.3390/antiox7020029

42 Ching SYL, Prins AW, Beilby JP. Stability of ascorbic acid in serum and plasma prior to analysis. *Ann Clin Biochem* 2002;**39**:518–20. doi:10.1258/000456302320314566

43 Karlsen A, Blomhoff R, Gundersen TE. Stability of whole blood and plasma ascorbic acid. *Eur J Clin Nutr* 2007;**61**:1233–6. doi:10.1038/sj.ejcn.1602655

44 Flourié F, Steghens J-P. Acide ascorbique plasmatique : facteurs préanalytiques et nouvelle méthode de mesure. *Annales de Biologie Clinique* 2004;**62**:305–9.

45 Cuerq C, Peretti N, Chikh K, *et al.* Overview of the in vitro stability of commonly measured vitamins and carotenoids in whole blood. *Ann Clin Biochem* 2015;**52**:259–69. doi:10.1177/0004563214542471

46 Hathcock JN, Azzi A, Blumberg J, *et al.* Vitamins E and C are safe across a broad range of intakes. *Am J Clin Nutr* 2005;**81**:736–45. doi:10.1093/ajcn/81.4.736

47 Naing L, Winn T, Rusli BN. Practical Issues in Calculating the Sample Size for Prevalence Studies pubmed - Recherche Google. *Archives of Orofacial Sciences* 2006.

48 Carr AC, Lykkesfeldt J. Vitamin C: From Bench to Bedside. *Nutrients* 2021;**13**:1102. doi:10.3390/nu13041102

49 Michels AJ, Hagen TM, Frei B. Human genetic variation influences vitamin C homeostasis by altering vitamin C transport and antioxidant enzyme function. *Annu Rev Nutr* 2013;**33**:45–70. doi:10.1146/annurev-nutr-071812-161246

50 Lykkesfeldt J. On the effect of vitamin C intake on human health: How to (mis)interprete the clinical evidence. *Redox Biol* 2020;**34**:101532. doi:10.1016/j.redox.2020.101532

51 Al-Khudairy L, Flowers N, Wheelhouse R, *et al.* Vitamin C supplementation for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;**3**:CD011114. doi:10.1002/14651858.CD011114.pub2

52 Cerullo G, Negro M, Parimbelli M, *et al.* The Long History of Vitamin C: From Prevention of the Common Cold to Potential Aid in the Treatment of COVID-19. *Front Immunol* 2020;**11**:574029. doi:10.3389/fimmu.2020.574029

53 Lee B, Oh S-W, Myung S-K. Efficacy of Vitamin C Supplements in Prevention of Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Korean J Fam Med* 2015;**36**:278–85. doi:10.4082/kjfm.2015.36.6.278

54 Jacob RA, Sotoudeh G. Vitamin C function and status in chronic disease. *Nutr Clin Care* 2002;**5**:66–74. doi:10.1046/j.1523-5408.2002.00005.x

55 Brownie S. Why are elderly individuals at risk of nutritional deficiency? *International Journal of Nursing Practice* 2006;**12**:110–8. doi:10.1111/j.1440-172X.2006.00557.x

56 Malazonia M, Anuashvili A, Vashakmadze N, *et al.* Chapter 20 - Assessment of Nutritional Status in the Elderly, Causes and Management of Malnutrition in the Elderly. In: Corpas E, ed. *Endocrinology of Aging*. Elsevier 2021. 651–87. doi:10.1016/B978-0-12-819667-0.00020-2

57 Norman K, Haß U, Pirlich M. Malnutrition in Older Adults—Recent Advances and Remaining Challenges. *Nutrients* 2021;**13**:2764. doi:10.3390/nu13082764

(CC BY-NC-ND 2.0) QUILLON

V- DISCUSSION

A l'échelle individuelle, le maintien d'un pool vitaminique C suffisant est incontestablement bénéfique à court terme comme à long terme. Et ce bénéfice se justifie indépendamment de l'âge du patient puisque les premières conséquences de l'hypovitaminose C, d'autant plus qu'elle est profonde, peuvent s'installer en l'espace de quelques semaines [64]. De plus, l'hypovitaminose C apparaît comme un accélérateur des pathologies liées au vieillissement, et donc un facteur de morbi-mortalité surajouté chez des patients âgés et fragiles pour qui le fardeau de la polypathologie est déjà lourd.
De nombreux travaux se sont intéressés aux bénéfices que pourrait avoir une supplémentation systématique en vitamine C afin d'atteindre une ascorbémie plasmatique supra-physiologique. Mais ces études n'ont pas montré de réduction significative du risque cardio-vasculaire, du risque infectieux, ni de la survenue de cancers [48,50,51,53,54,92]. Nous soulignons cependant que ces données ne sont pas spécifiques à la population âgée.
En termes de santé publique, il est donc intéressant de limiter l'hypovitaminose C, en premier lieu par la promotion d'une alimentation équilibrée et d'une bonne hygiène de vie, sans qu'une supplémentation systématique n'ait montré de bénéfice.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la proportion des plus de 80 ans devait tripler à l'échelle mondiale d'ici 2050 [93]. En France en 2023, les plus de 75 ans représentent environ 10% de la population (soit 6,85 millions), et les prédictions à l'horizon 2050 estiment une hausse à 16,3% (soit 12 millions) [94]. La prévention des pathologies associées au vieillissement va ainsi continuer d'être un enjeu de santé publique.

1- Forces de l'étude

a) Généralités méthodologiques

Ce travail fait l'objet d'une méthodologie rigoureuse avec un protocole rédigé en amont du recrutement qui a permis une réflexion approfondie sur les questions de recherche et les modalités de réalisation de l'étude. Le protocole a été validé par un comité d'éthique et un Comité de Protection des Personnes (CPP). Un financement a été obtenu afin de couvrir l'encadrement méthodologique et statistique, l'assurance par le promoteur de la recherche, le coût des dosages plasmatiques de la vitamine C ainsi que le remboursement de la supplémentation pour les patients éligibles.
Le design est celui d'une étude transversale avec un recrutement prospectif des patients qui est la méthode de référence pour l'étude de la prévalence et des facteurs de risque. Le nombre de sujets nécessaire a été calculé apriori et représente un effectif conséquent comparé aux autres études françaises réalisées sur la question.

(CC BY-NC-ND 2.0) QUILLON

Enfin, à l'échelle d'une thèse, la genèse de cette étude a débuté avec une simple question de recherche, pour passer par toutes les étapes méthodologiques, financières et réglementaires permettant la construction et la mise en application d'une étude de type RIPH2 (Recherche impliquant la personne humaine à risques et contraintes minimes). Cette étude est également un travail collaboratif avec tous les acteurs de la recherche du CHU : méthodologistes, attachés de recherche clinique, direction de la recherche du CHU, praticiens hospitaliers, etc.

b) Une étude construite autour des problématiques gériatriques

A l'échelle gériatrique, il s'agit de l'une des premières études sur la question de la vitamine C, dans une population strictement de court séjour [66,67,88–90]. Bien que l'étude soit monocentrique, le service dans lequel l'étude est réalisée est divisé en deux unités qui accueillent des patients de deux provenances. D'une part une unité de post-urgence pour des patients admis via les urgences médico-chirurgicales ou via le service de chirurgie d'urgence. Et d'autre part des patients venant directement du domicile. Ce double recrutement permet de couvrir un large spectre de patients représentatifs de la population gériatrique hospitalière.

Le recueil des variables d'intérêt décrites dans l'article de recherche s'est articulé autour des grandes spécificités gériatriques auxquelles nous sommes confrontés dans la pratique courante. Ces spécificités gériatriques sont regroupées sous le terme de « syndromes gériatriques » et sont évaluées au décours d'une Évaluation Gériatrique Standardisée (EGS) à l'admission des patients. L'EGS comprend en plus l'évaluation de l'environnement du patient et l'étude de la polymédication. Les syndromes gériatriques les plus courants sont représentés par la dénutrition protéino-énergétique, les chutes, la confusion, les troubles neurocognitifs, la dépression et la perte d'indépendance fonctionnelle. A l'échelle nationale, cette EGS permet une standardisation des pratiques pour aborder les patients âgés et leurs spécificités [95].

Ce travail de thèse a été l'occasion d'approfondir l'EGS du service, non seulement afin de gagner en reproductibilité dans l'évaluation des patients et de limiter les données manquantes de l'étude, mais aussi plus généralement afin d'améliorer nos pratiques en uniformisant et optimisant cette évaluation. Ainsi, tous les patients inclus dans l'étude bénéficient d'une évaluation gériatrique exhaustive, reproductible et permettant une minimisation du nombre de données manquantes.

Les variables d'intérêt choisies pour cette étude ont été sélectionnées afin d'explorer au mieux les syndromes gériatriques et apporter une vision globale du sujet âgé, tout en respectant les contraintes liées à la recherche : variables objectives, nombre de variables raisonnable, variables innovantes, etc. Le recueil de ces données permettra donc de lier le statut en vitamine C à une vision globale et standardisée du patient gériatrique.

(CC BY-NC-ND 2.0) QUILLON

2- Les limites méthodologiques de l'étude

Ce travail de recherche possède des limites dont certaines sont déjà mentionnées dans l'article.
Il s'agit d'une étude monocentrique en service de court séjour gériatrique d'un hôpital universitaire, à l'origine d'un biais de sélection lié au recrutement des patients les plus comorbides. Il conviendra ainsi d'être particulièrement prudent quant à l'extrapolation des données en population générale gériatrique et sur des unités d'hospitalisation accueillant des patients possiblement moins comorbides. Les caractéristiques des patients de l'étude permettront de définir précisément la population à qui ces données pourront être extrapolées.

Concernant le dosage de la vitamine C plasmatique, il est important de souligner plusieurs éléments. En dehors de la confirmation biologique d'une suspicion de scorbut, les recommandations de la Haute Autorité de Santé émises en 2018 [91] ne retiennent pas d'indication à doser la vitamine C. Le plus souvent, une supplémentation multivitaminique est préconisée notamment chez les patients dénutris. Cet argumentaire se base sur les limites analytiques certaines de l'ascorbémie auxquelles notre étude est également exposée. Elles sont :

- Pré-analytiques : par le risque de dégradation rapide de l'AA en raison de son pouvoir anti-oxydant si les conditions de prélèvement et d'acheminement ne sont pas bien standardisées [96]. Dans ce travail de recherche, les conditions de prélèvement, d'acheminement et de stabilisation des échantillons sont optimisées. Même s'il n'existe pas de recommandations claires sur la question, nous avons fait le choix de réaliser les prélèvements le matin à jeun en vue d'une meilleure comparabilité des dosages. On notera également une longue expérience du laboratoire de biochimie des Hospices Civils de Lyon dans le dosage de la vitamine C qui a été précurseur dans le développement de la technique de dosage employée [97]. On ne peut cependant pas éliminer une variabilité inter-individuelle sur le délai entre le prélèvement sanguin et la stabilisation chimique, pouvant créer une sous-estimation de l'ascorbémie plasmatique chez certains patients.

- Analytiques : effectivement, la technique de dosage est complexe. Elle nécessite une première étape de stabilisation de l'échantillon, puis une analyse par HPLC couplée à une détection électrochimique. Le coût de ce dosage est d'une quarantaine d'euros. Un financement a été obtenu pour cette étude, mais la réalisation de ce dosage en pratique courante représenterait un coût important pouvant limiter sa réalisation.

- Post-analytiques : principalement en lien avec l'absence de standardisation des valeurs normales. Les seuils retenus dans cette étude sont ceux communément retrouvés dans la littérature [26,98]. Néanmoins, il n'existe à l'heure actuelle pas de valeurs totalement consensuelles, et certains auteurs suggèrent un seuil plus élevé pour définir l'hypovitaminose C pouvant aller jusqu'à 50 µmol/L [99].

(CC BY-NC-ND 2.0) QUILLON

Par ailleurs, il n'y a pas de lien formellement démontré entre l'ascorbémie plasmatique et le statut vitaminique C réel. L'ascorbémie pourrait être le reflet des apports récents en vitamine C. Malgré cela, la mesure de l'ascorbémie plasmatique reste la technique de référence [3].

Enfin, pour des questions de faisabilité et d'objectivité, il n'a pas été introduit de paramètres cliniques dans les variables. Ce travail ne permettra donc pas de rechercher des liens entre les signes cliniques de l'hypovitaminose et la profondeur du déficit en vitamine C.

3- Retombées attendues

Le but premier de cette thèse est probablement celui de sensibiliser le milieu hospitalier en premier lieu en gériatrie, à la question de la vitamine C avec une prévalence attendue plus élevée qu'on ne le conçoit. Car la question de l'hypovitaminose C est largement oubliée de la pratique courante, à l'hôpital comme en médecine de ville. Bien que la HAS ait rédigé un rapport en 2018 sur la problématique de la vitamine C en population générale, alors qu'il n'existait aucune recommandation auparavant [91], il est intéressant de préciser qu'il n'existe pas de remboursement de la vitamine C par l'assurance maladie même en cas de scorbut confirmé biologiquement. Ceci souligne la probable sous-estimation de l'ampleur de la prévalence et de ses conséquences.
A l'échelle internationale, plusieurs travaux récemment publiés commencent à s'intéresser à la vitamine C au sein de la population gériatrique, particulièrement en océanie. On citera notamment les travaux de Sharma et al. mentionnés précédemment explorant le lien entre vitamine C, fragilité [69] et troubles cognitifs [75]. Très récemment, Anitra Carr, l'une des référentes mondiales sur la question de l'AA et dont les travaux ont été la base des recommandations sur les apports journaliers recommandés en vitamine C, a publié 2 études visant à explorer le besoin de majorer ou non les apports en vitamine C chez les patients âgés [100,101]. Ces études ne mettent pas en évidence d'arguments pour une majoration systématique des apports chez les sujets âgés ayant un vieillissement réussi, mais soulignent le risque d'hypovitaminose chez les sujets institutionnalisés ou polypathologiques, qui sont au cœur des patients rencontrés dans les services de court séjour gériatrique ciblés par notre étude.

Il est évident que les contraintes liées au dosage mentionnées ci-avant ne permettent pas d'envisager une généralisation de la mesure de l'ascorbémie plasmatique, notamment en médecine de ville ou au sein d'hôpitaux pour lesquels le laboratoire de biologie est décentralisé. D'ailleurs, comme mentionné avant, la présente étude cible les patients hospitalisés et la prévalence attendue en population gériatrique ambulatoire est certainement moindre comme le suggère une étude française du début des années 2000, sans donnée sur le déficit mais retrouvant une carence en vitamine C parmi 9% des patients [102].

Ainsi, afin d'évoquer le plus pertinemment possible ces situations d'hypovitaminose C, la connaissance de deux éléments qui ne sont pas explorés de façon satisfaisante par les recommandations de la HAS sont nécessaires :

(CC BY-NC-ND 2.0) QUILLON

- Il s'agit premièrement de la **prévalence en vitamine C** au sein de la population gériatrique afin de savoir évoquer l'hypovitaminose à la bonne fréquence. Or cette prévalence est très mal documentée en population gériatrique et cette étude va apporter des éléments de réponse à cette question chez les patients hospitalisés.
- Deuxièmement, l'identification spécifique des **facteurs de risque discriminants** d'hypovitaminose C chez le sujet âgé afin d'évoquer ces situations de façon orientée est primordiale.

  Au vu des limites du dosage rapportées dans la 2ème partie de cette discussion, si l'étude permet d'isoler des facteurs de risques discriminants associés à l'hypovitaminose C, il serait à terme intéressant de pouvoir envisager une supplémentation empirique en vitamine C chez ces patients. Ce d'autant plus que la supplémentation en vitamine C est peu onéreuse et consiste en la prescription d'un gramme quotidien de vitamine C pendant 15 jours [5], sans effet indésirable notable si cette posologie est respectée. Comme précisé en introduction, l'absorption intestinale de l'AA étant saturable, il faut fractionner cette dose d'un gramme en 2 à 3 prises par jour. Un travail futur pourrait être celui de la pondération statistique de facteurs de risques afin de réaliser un score prédictif de l'hypovitaminose C.

  La connaissance fine des facteurs de risque est également un élément clef dans la prévention du risque de récidive d'hypovitaminose après supplémentation afin de pouvoir appliquer des mesures correctives sur les facteurs modifiables et sur les habitudes alimentaires de ces patients afin de maintenir sur le long court un pool vitaminique C suffisant.

Enfin, nous nous attendons à retrouver un lien fort entre l'hypovitaminose, la dénutrition, et la carence en vitamine D. Le rapport de la HAS de 2021 sur la dénutrition de la personne âgée rapporte qu'elle « varie de 4 à 10 % à domicile, de 15 à 38 % en institution et de 30 à 70 % à l'hôpital » [103]. Ces chiffres sont donc relativement superposables à ceux suggérés par les études sur la vitamine C. Concernant la vitamine D, les données épidémiologiques suggèrent une prévalence encore plus importante et pourrait atteindre 80% des patients âgés en France [104].

Au même titre que le dosage de la vitamine D qui est maintenant réalisé en routine lors de l'admission des patients à l'hôpital, les résultats de cette étude pourront faire questionner la possibilité d'un dosage orienté mais plus systématique de l'ascorbémie plasmatique lors de l'entrée des patient en court séjour gériatrique.

(CC BY-NC-ND 2.0) QUILLON

4- Mise en application du protocole

L'accord du Comité de Protection des personnes a été obtenu le 14 décembre 2022. L'inclusion des patients a pu débuter le 09 janvier 2023 avec une durée de recrutement attendue de 8 à 10 mois selon le rythme d'inclusion.

Le protocole de recherche a été soumis à la revue BMJ open le 23 mai 2023 et est actuellement en cours de reviewing. Au jour de la soumission du protocole de recherche, 206 patients ont été inclus, ce qui représente 53% des inclusions totales.

(CC BY-NC-ND 2.0) QUILLON

IV- CONCLUSIONS DE THESE

Nom, prénom du candidat : QUILLON Alfred

CONCLUSIONS

Historiquement associée au scorbut, la vitamine C - également appelée acide ascorbique, est aujourd'hui connue pour participer à un très large panel de fonctions biologiques. On soulignera tout particulièrement son rôle de puissant antioxydant, sa participation dans la régulation génique et épigénétique, ainsi que son implication dans la synthèse de nombreuses molécules essentielles telles que les collagènes, la carnitine et les catécholamines. Au cours de l'évolution, l'espèce humaine présente la particularité d'avoir perdu sa capacité de biosynthèse de l'acide ascorbique, nous rendant ainsi dépendants d'apports alimentaires réguliers en vitamine C. Des apports insuffisants permettent de définir l'hypovitaminose C comme une concentration plasmatique en acide ascorbique inférieure au seuil de 23 µmol/L. Cette hypovitaminose C peut être au stade du déficit (11-23 µmol/L), ou au stade de la carence (<11 µmol/L). En dehors du scorbut potentiellement fatal qui est rencontré en cas de carence, les conséquences physiopathologiques à moyen ou long terme de l'hypovitaminose C sont de plus en plus documentées, avec notamment une majoration du risque cardio-vasculaire, de la survenue de certains cancers ou encore de pathologies neurodégénératives. Ces éléments suggèrent que l'hypovitaminose C se comporte comme un accélérateur de comorbidités et soulignent l'importance de maintenir des apports vitaminiques suffisants en termes de santé publique.

Certains groupes de personnes sont particulièrement susceptibles de ne pas couvrir ces apports nécessaires. Les patients âgés, d'autant plus lorsqu'ils multiplient les facteurs de risque de dénutrition (polypathologie, polymédication, dépendance, précarité, etc) sont particulièrement à risque d'hypovitaminose C.

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON
FACULTÉ DE MÉDECINE LYON EST

Ce travail de thèse est celui de la construction méthodologique d'un projet de recherche, de sa conceptualisation à sa mise en pratique, et en veillant au respect de toutes les contraintes réglementaires, éthiques et financières qui s'imposent à la recherche.

Partant du constat qu'il existe un manque manifeste de connaissances et de sensibilité des professionnels de santé autour de la question de la vitamine C en population gériatrique, ce travail de thèse a débuté avec

(CC BY-NC-ND 2.0) QUILLON

En somme, cette thèse a consisté en la mise en place méthodologique d'une étude de prévalence prospective, de l'état de la littérature à la mise en application d'un protocole de recherche sur le terrain, tout en coordonnant tout au fil du projet les multiples acteurs de la recherche que sont les méthodologistes, les statisticiens, le promoteur, les biologistes, les attachés de recherche clinique, le personnel médical et paramédical, et sans oublier les patients.

La perspective à l'issue de ce travail est la finalisation de l'étude de prévalence dont le recrutement a débuté, ainsi que la publication de ce travail en vue de mieux documenter le sujet de l'hypovitaminose C en population gériatrique et sensibiliser la communauté médicale sur cette question.

Le Président de la thèse,
Nom et Prénom du Président
Cachet et Signature
FALANDRY Claire

GROUPEMENT HOSPITALIER SUD
CENTRE HOSPITALIER LYON SUD
69495 PIERRE BÉNITE Cedex
Service de Médecine Gériatrique
Pavillon 4 E
Professeur Claire FALANDRY

Vu :
Pour le Président de l'Université,
Le Doyen de la Faculté de Médecine Lyon Est

Pr Gilles RODE
Doyen
UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD FACULTÉ DE MÉDECINE LYON EST LYON

Professeur Gilles RODE
Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 09 MAI 2023

(CC BY-NC-ND 2.0) QUILLON

V- BIBLIOGRAPHIE

1. Svirbely, J. L. & Szent-Györgyi, A. The chemical nature of vitamin C. *Biochem J* **26**, 865–870 (1932).
2. Carpenter, K. J. The discovery of vitamin C. *Ann Nutr Metab* **61**, 259–264 (2012).
3. Padayatty, S. J. & Levine, M. Vitamin C: the known and the unknown and Goldilocks. *Oral Dis* **22**, 463–493 (2016).
4. Pullar, J. M., Carr, A. C. & Vissers, M. C. M. The Roles of Vitamin C in Skin Health. *Nutrients* **9**, 866 (2017).
5. Fain, O. Carence en vitamine C et scorbut. *Mise au point* **19**, 10 (2013).
6. Ang, A., Pullar, J. M., Currie, M. J. & Vissers, M. C. M. Vitamin C and immune cell function in inflammation and cancer. *Biochem Soc Trans* **46**, 1147–1159 (2018).
7. Brabson, J. P., Leesang, T., Mohammad, S. & Cimmino, L. Epigenetic Regulation of Genomic Stability by Vitamin C. *Front. Genet.* **12**, 675780 (2021).
8. Lane, D. J. R. & Richardson, D. R. The active role of vitamin C in mammalian iron metabolism: much more than just enhanced iron absorption! *Free Radic Biol Med* **75**, 69–83 (2014).
9. Gęgotek, A. & Skrzydlewska, E. Ascorbic acid as antioxidant. *Vitam Horm* **121**, 247–270 (2023).
10. Carr, A. C. & Maggini, S. Vitamin C and Immune Function. *Nutrients* **9**, E1211 (2017).
11. Nishikimi, M., Fukuyama, R., Minoshima, S., Shimizu, N. & Yagi, K. Cloning and chromosomal mapping of the human nonfunctional gene for L-gulono-gamma-lactone oxidase, the enzyme for L-ascorbic acid biosynthesis missing in man. *J Biol Chem* **269**, 13685–13688 (1994).
12. Drouin, G., Godin, J.-R. & Pagé, B. The genetics of vitamin C loss in vertebrates. *Curr Genomics* **12**, 371–378 (2011).
13. Igwemmar, N. C., Kolawole, S. A. & Imran, A. Effect of heating on vitamin C content of some selected vegetables. *International Journal of Science and Technology Research* **2**, 210–212 (2013).
14. Favell, D. J. A comparison of the vitamin C content of fresh and frozen vegetables. *Food Chemistry* **62**, 59–64 (1998).
15. Lee, S., Choi, Y., Jeong, H. S., Lee, J. & Sung, J. Effect of different cooking methods on the content of vitamins and true retention in selected vegetables. *Food Sci Biotechnol* **27**, 333–342 (2018).
16. Wrieden, W. L. *et al.* Plasma vitamin C and food choice in the third Glasgow MONICA population survey. *J Epidemiol Community Health* **54**, 355–360 (2000).
17. Ciqual Table de composition nutritionnelle des aliments. *ANSES* https://ciqual.anses.fr/.
18. *Avis de l'Anses (Rapports d'expertise collective) : Actualisation des repères du PNNS - élaboration des références nutritionnelles*. (2016).
19. Les références nutritionnelles en vitamines et minéraux. *Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail* https://www.anses.fr/fr/content/les-r%C3%A9f%C3%A9rences-nutritionnelles-en-vitamines-et-min%C3%A9raux (2021).
20. Lykkesfeldt, J. & Tveden-Nyborg, P. The Pharmacokinetics of Vitamin C. *Nutrients* **11**, E2412 (2019).

(CC BY-NC-ND 2.0) QUILLON

21. Hornig, D. Distribution of ascorbic acid, metabolites and analogues in man and animals. *Ann N Y Acad Sci* **258**, 103–118 (1975).

22. Hasselholt, S., Tveden-Nyborg, P. & Lykkesfeldt, J. Distribution of vitamin C is tissue specific with early saturation of the brain and adrenal glands following differential oral dose regimens in guinea pigs. *Br J Nutr* **113**, 1539–1549 (2015).

23. Carr, A. C., Bozonet, S. M., Pullar, J. M., Simcock, J. W. & Vissers, M. C. Human skeletal muscle ascorbate is highly responsive to changes in vitamin C intake and plasma concentrations123. *Am J Clin Nutr* **97**, 800–807 (2013).

24. Kim, H. *et al.* The Analysis of Vitamin C Concentration in Organs of Gulo-/- Mice Upon Vitamin C Withdrawal. *Immune Netw* **12**, 18–26 (2012).

25. Hellman, L. & Burns, J. J. Metabolism of L-ascorbic acid-1-C14 in man. *J Biol Chem* **230**, 923–930 (1958).

26. Rowe, S. & Carr, A. C. Global Vitamin C Status and Prevalence of Deficiency: A Cause for Concern? *Nutrients* **12**, E2008 (2020).

27. Hirschmann, J. V. & Raugi, G. J. Adult scurvy. *J Am Acad Dermatol* **41**, 895–906; quiz 907–910 (1999).

28. Chazan, J. A. & Mistilis, S. P. The pathophysiology of scurvy. A report of seven cases. *Am J Med* **34**, 350–358 (1963).

29. Hodges, R. E., Hood, J., Canham, J. E., Sauberlich, H. E. & Baker, E. M. Clinical manifestations of ascorbic acid deficiency in man. *The American Journal of Clinical Nutrition* **24**, 432–443 (1971).

30. Khalife, R. *et al.* Scurvy, an old story in a new time: The hematologist's experience. *Blood Cells Mol Dis* **76**, 40–44 (2019).

31. Fain, O. Manifestations rhumatologiques du scorbut. *Revue du Rhumatisme* **72**, 201–206 (2005).

32. Flanagan, J. L., Simmons, P. A., Vehige, J., Willcox, M. D. & Garrett, Q. Role of carnitine in disease. *Nutrition & Metabolism* **7**, 30 (2010).

33. Rebouche, C. J. Ascorbic acid and carnitine biosynthesis. *The American Journal of Clinical Nutrition* **54**, 1147S-1152S (1991).

34. Figueroa-Méndez, R. & Rivas-Arancibia, S. Vitamin C in Health and Disease: Its Role in the Metabolism of Cells and Redox State in the Brain. *Front Physiol* **6**, 397 (2015).

35. Brown, T. M. Neuropsychiatric scurvy. *Psychosomatics* **56**, 12–20 (2015).

36. Kocot, J., Luchowska-Kocot, D., Kiełczykowska, M., Musik, I. & Kurzepa, J. Does Vitamin C Influence Neurodegenerative Diseases and Psychiatric Disorders? *Nutrients* **9**, E659 (2017).

37. Plevin, D. & Galletly, C. The neuropsychiatric effects of vitamin C deficiency: a systematic review. *BMC Psychiatry* **20**, 315 (2020).

38. Khaw, K.-T. *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* **357**, 657–63 (2001).

39. Morelli, M. B., Gambardella, J., Castellanos, V., Trimarco, V. & Santulli, G. Vitamin C and Cardiovascular Disease: An Update. *Antioxidants (Basel)* **9**, E1227 (2020).

(CC BY-NC-ND 2.0) QUILLON

40. Ran, L. *et al.* Association between Serum Vitamin C and the Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Cardiovasc Ther* **2020**, 4940673 (2020).

41. Travica, N. *et al.* Vitamin C Status and Cognitive Function: A Systematic Review. *Nutrients* **9**, E960 (2017).

42. Travica, N. *et al.* Plasma Vitamin C Concentrations and Cognitive Function: A Cross-Sectional Study. *Front Aging Neurosci* **11**, 72 (2019).

43. Travica, N. *et al.* The Contribution of Plasma and Brain Vitamin C on Age and Gender-Related Cognitive Differences: A Mini-Review of the Literature. *Front Integr Neurosci* **14**, 47 (2020).

44. Rondanelli, M. *et al.* Evidence of a Positive Link between Consumption and Supplementation of Ascorbic Acid and Bone Mineral Density. *Nutrients* **13**, 1012 (2021).

45. Wei, L., Liang, G., Cai, C. & Lv, J. Association of vitamin C with the risk of age-related cataract: a meta-analysis. *Acta Ophthalmologica* **94**, e170–e176 (2016).

46. Chen, Z. *et al.* Vitamin C Intake and Cancers: An Umbrella Review. *Front Nutr* **8**, 812394 (2022).

47. Dębska-Szmich, S. & Potemski, P. Vitamin C and cancer risk and treatment. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* **75**, 987–1004 (2021).

48. Villagran, M., Ferreira, J., Martorell, M. & Mardones, L. The Role of Vitamin C in Cancer Prevention and Therapy: A Literature Review. *Antioxidants (Basel)* **10**, 1894 (2021).

49. Fu, Y. *et al.* Circulating vitamin C concentration and risk of cancers: a Mendelian randomization study. *BMC Med* **19**, 171 (2021).

50. Lykkesfeldt, J. On the effect of vitamin C intake on human health: How to (mis)interprete the clinical evidence. *Redox Biol* **34**, 101532 (2020).

51. Al-Khudairy, L. *et al.* Vitamin C supplementation for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* **3**, CD011114 (2017).

52. Harrison, F. E. A critical review of Vitamin C for the prevention of age-related cognitive decline and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* **29**, 711–726 (2012).

53. Cerullo, G. *et al.* The Long History of Vitamin C: From Prevention of the Common Cold to Potential Aid in the Treatment of COVID-19. *Front Immunol* **11**, 574029 (2020).

54. Lee, B., Oh, S.-W. & Myung, S.-K. Efficacy of Vitamin C Supplements in Prevention of Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Korean J Fam Med* **36**, 278–285 (2015).

55. Shenoy, N., Creagan, E., Witzig, T. & Levine, M. Ascorbic Acid in Cancer Treatment: Let the Phoenix Fly. *Cancer Cell* **34**, 700–706 (2018).

56. Cameron, E. & Campbell, A. The orthomolecular treatment of cancer II. Clinical trial of high-dose ascorbic acid supplements in advanced human cancer. *Chemico-Biological Interactions* **9**, 285–315 (1974).

57. 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* **73**, 3685–3689 (1976).

58. van Gorkom, G. N. Y., Lookermans, E. L., Van Elssen, C. H. M. J. & Bos, G. M. J. The Effect of Vitamin C (Ascorbic Acid) in the Treatment of Patients with Cancer: A Systematic Review. *Nutrients* **11**, E977 (2019).

(CC BY-NC-ND 2.0) QUILLON

59. Kouakanou, L., Peters, C., Brown, C. E., Kabelitz, D. & Wang, L. D. Vitamin C, From Supplement to Treatment: A Re-Emerging Adjunct for Cancer Immunotherapy? *Front Immunol* **12**, 765906 (2021).

60. Schleicher, R. L., Carroll, M. D., Ford, E. S. & Lacher, D. A. Serum vitamin C and the prevalence of vitamin C deficiency in the United States: 2003-2004 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Am J Clin Nutr* **90**, 1252–1263 (2009).

61. McCall, S. J. *et al.* Plasma Vitamin C Levels: Risk Factors for Deficiency and Association with Self-Reported Functional Health in the European Prospective Investigation into Cancer-Norfolk. *Nutrients* **11**, E1552 (2019).

62. Jungert, A. & Neuhäuser-Berthold, M. The lower vitamin C plasma concentrations in elderly men compared with elderly women can partly be attributed to a volumetric dilution effect due to differences in fat-free mass. *Br J Nutr* **113**, 859–864 (2015).

63. Jacob, R. A. *et al.* Vitamin C status and nutrient interactions in a healthy elderly population. *Am J Clin Nutr* **48**, 1436–1442 (1988).

64. Fain, O. *et al.* Hypovitaminosis C in hospitalized patients. *Eur J Intern Med* **14**, 419–425 (2003).

65. Raynaud-Simon, A. *et al.* Scurvy in hospitalized elderly patients. *J Nutr Health Aging* **14**, 407–410 (2010).

66. Duron-Bourzeix, L. Le déficit en vitamine C des sujets âgés en institution: signes et facteurs de risque: étude en Unité de Soins Longue Durée (USLD). (2014).

67. Lagorsse, C. Etude de la prévalence des carences en Vitamine C en USLD au sin de l'hôpital Pierre Garraud. (Université Claude Bernard Lyon 1, 2019).

68. Mosdøl, A., Erens, B. & Brunner, E. J. Estimated prevalence and predictors of vitamin C deficiency within UK's low-income population. *J Public Health (Oxf)* **30**, 456–460 (2008).

69. Sharma, Y., Popescu, A., Horwood, C., Hakendorf, P. & Thompson, C. Prevalence of Hypovitaminosis C and its Relationship with Frailty in Older Hospitalised Patients: A Cross-Sectional Study. *Nutrients* **13**, 2117 (2021).

70. Malmauret, L., Leblanc, Jc., Cuvelier, I. & Verger, P. Dietary intakes and vitamin status of a sample of homeless people in Paris. *Eur J Clin Nutr* **56**, 313–320 (2002).

71. Crook, J., Horgas, A., Yoon, S.-J., Grundmann, O. & Johnson-Mallard, V. Insufficient Vitamin C Levels among Adults in the United States: Results from the NHANES Surveys, 2003–2006. *Nutrients* **13**, 3910 (2021).

72. Pearson, J. F. *et al.* Vitamin C Status Correlates with Markers of Metabolic and Cognitive Health in 50-Year-Olds: Findings of the CHALICE Cohort Study. *Nutrients* **9**, E831 (2017).

73. Marik, P. E. & Liggett, A. Adding an orange to the banana bag: vitamin C deficiency is common in alcohol use disorders. *Crit Care* **23**, 165 (2019).

74. Payne, M. E., Steck, S. E., George, R. R. & Steffens, D. C. Fruit, vegetable, and antioxidant intakes are lower in older adults with depression. *J Acad Nutr Diet* **112**, 2022–2027 (2012).

75. Sharma, Y., Popescu, A., Horwood, C., Hakendorf, P. & Thompson, C. Relationship between Vitamin C Deficiency and Cognitive Impairment in Older Hospitalised Patients: A Cross-Sectional Study. *Antioxidants (Basel)* **11**, 463 (2022).

76. Chaghouri, P. *et al.* Two Faces of Vitamin C in Hemodialysis Patients: Relation to Oxidative Stress and Inflammation. *Nutrients* **13**, 791 (2021).

(CC BY-NC-ND 2.0) QUILLON

77. Carr, A. C. *et al.* Hypovitaminosis C and vitamin C deficiency in critically ill patients despite recommended enteral and parenteral intakes. *Crit Care* **21**, 300 (2017).

78. Blee, T. H., Cogbill, T. H. & Lambert, P. J. Hemorrhage associated with vitamin C deficiency in surgical patients. *Surgery* **131**, 408–412 (2002).

79. Selvaag, E., Bøhmer, T. & Benkestock, K. Reduced serum concentrations of riboflavine and ascorbic acid, and blood thiamine pyrophosphate and pyridoxal-5-phosphate in geriatric patients with and without pressure sores. *J Nutr Health Aging* **6**, 75–77 (2002).

80. Lazareth, I., Hubert, S., Michon-Pasturel, U. & Priollet, P. Déficit en vitamine C et ulcères de jambe. Résultats d'une enquête cas témoins. *Journal des Maladies Vasculaires* **32**, 96–99 (2007).

81. White, R. *et al.* Low Vitamin C Status in Patients with Cancer Is Associated with Patient and Tumor Characteristics. *Nutrients* **12**, E2338 (2020).

82. Stephensen, C. B. *et al.* Vitamins C and E in adolescents and young adults with HIV infection. *Am J Clin Nutr* **83**, 870–879 (2006).

83. Dunleavy, K. A. *et al.* Vitamin C Deficiency in Inflammatory Bowel Disease: The Forgotten Micronutrient. *Crohns Colitis 360* **3**, otab009 (2021).

84. Hallert, C. *et al.* Evidence of poor vitamin status in coeliac patients on a gluten-free diet for 10 years. *Aliment Pharmacol Ther* **16**, 1333–1339 (2002).

85. Heuberger, R. A. & Caudell, K. Polypharmacy and Nutritional Status in Older Adults. *Drugs Aging* **28**, 315–323 (2011).

86. Henry, E. B., Carswell, A., Wirz, A., Fyffe, V. & McColl, K. E. L. Proton pump inhibitors reduce the bioavailability of dietary vitamin C. *Aliment Pharmacol Ther* **22**, 539–545 (2005).

87. Basu, T. K. Vitamin C-aspirin interactions. *Int J Vitam Nutr Res Suppl* **23**, 83–90 (1982).

88. Colombo, Richard. Etude de la carence en vitamine C dans une population gériatrique hospitalisée. (université de lorraine, 2001).

89. de Matos, S. Statut vitaminique C chez des sujets hospitalisés dans un service de médecine interne: analyse de fréquence, facteurs de risque et corrélation clinico-biologique. (2016).

90. Dessagne, P. Prévalence du déficit biologique en vitamine C dans un service de médecine interne à orientation gériatrique : Prévalence et analyse des facteurs de risque et des signes cliniques.

91. *Avis de la HAS : Dosage de la vitamine C dans le sang*. 91 (2018).

92. Jacob, R. A. & Sotoudeh, G. Vitamin C function and status in chronic disease. *Nutr Clin Care* **5**, 66–74 (2002).

93. Ageing and health. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health.

94. Population par âge − Tableaux de l'économie française | Insee. https://www.insee.fr/fr/statistiques/.

95. Somme, D. & Rousseau, C. L'évaluation gériatrique standardisée ou l'approche gérontologique globale : où en est-on ? *La Revue de Médecine Interne* **34**, 114–122 (2013).

96. Pullar, J. M., Bayer, S. & Carr, A. C. Appropriate Handling, Processing and Analysis of Blood Samples Is Essential to Avoid Oxidation of Vitamin C to Dehydroascorbic Acid. *Antioxidants (Basel)* **7**, 29 (2018).

(CC BY-NC-ND 2.0) QUILLON

97. Flourié, F. & Steghens, J.-P. Acide ascorbique plasmatique : facteurs préanalytiques et nouvelle méthode de mesure. *Annales de Biologie Clinique* **62**, 305–309 (2004).

98. Carr, A. C. & Rowe, S. Factors Affecting Vitamin C Status and Prevalence of Deficiency: A Global Health Perspective. *Nutrients* **12**, 1963 (2020).

99. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for vitamin C. *EFSA Journal* **11**, 3418 (2013).

100. Carr, A. C. & Zawari, M. Does Aging Have an Impact on Vitamin C Status and Requirements? A Scoping Review of Comparative Studies of Aging and Institutionalisation. *Nutrients* **15**, 915 (2023).

101. Carr, A. C. & Lykkesfeldt, J. Does Aging Affect Vitamin C Status Relative to Intake? Findings from NHANES 2017-2018. *Nutrients* **15**, 892 (2023).

102. Birlouez-Aragon, I., Delcourt, C., Tessier, F., Papoz, L., & POLA Study Group. Pathologies Oculaires Liées à l'Age. Associations of age, smoking habits and diabetes with plasma vitamin C of elderly of the POLA study. *Int J Vitam Nutr Res* **71**, 53–59 (2001).

103. Haute Autorité de la Santé. *Diagnostic de la dénutrition chez la personne de 70 ans et plus - Argumentaire*. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/argumentaire_denutrition_pa_10_nov_2021_v2.pdf.

104. Souberbielle, J.-C. Epidemiology of vitamin-D deficiency. *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillissement* **14**, 7–15 (2016).

(CC BY-NC-ND 2.0) QUILLON

(CC BY-NC-ND 2.0) QUILLON

(CC BY-NC-ND 2.0) QUILLON

QUILLON Alfred - Évaluation de la prévalence et des facteurs de risque d'hypovitaminose C dans une population de court séjour gériatrique : de la conception à la mise en application d'une étude transversale

La vitamine C, également appelée acide ascorbique, est un micronutriment essentiel à de nombreuses fonctions biologiques. Au-delà du tableau clinico-biologique du scorbut rencontré pour des ascorbémies plasmatiques très basses, l'hypovitaminose C est définie par une ascorbémie plasmatique inférieure à 23 µmol/L. Elle est associée à de nombreuses conséquences sur le long terme telles que les maladies cardio-vasculaires, les cancers ou les troubles neurocognitifs. De nombreux facteurs de risque d'hypovitaminose C sont communément rencontrés chez la personne âgée, ce qui rend cette population particulièrement vulnérable à manquer de vitamine C. Ces facteurs de risque incluent des apports vitaminiques insuffisants, un métabolisme vitaminique plus élevé lié à la polypathologie, ainsi que les conséquences de la iatrogénie et de la polymédication. Ces éléments pouvant se cumuler. Cependant, la prévalence précise de l'hypovitaminose C et ses facteurs de risque sont peu documentés dans la population gériatrique.
Pour répondre à ces questions, nous avons conçu une étude transversale monocentrique avec un recrutement prospectif des patients au sein d'une population de patients âgés hospitalisés en court séjour gériatrique aux Hospices Civils de Lyon, France. Un échantillon de 385 patients était nécessaire pour estimer la prévalence de l'hypovitaminose C. L'étude a été proposée à tous les patients éligibles âgés de plus de 75 ans et entrant dans les l'unité de court séjour gériatrique. Le statut plasmatique de la vitamine C a été systématiquement évalué pour les patients participants, et les variables faisant partie de l'évaluation médicale et gériatrique ont été collectées.
Pour les patients présentant une déplétion sévère en vitamine C, une supplémentation orale et un appel téléphonique de suivi sont organisés. Le protocole répond aux exigences éthiques et méthodologiques nationales. Une meilleure connaissance de la prévalence de l'hypovitaminose C et des facteurs de risque peut permettre d'améliorer le statut en vitamine C chez les personnes âgées et prévenir ses conséquences.

A cross-sectional study to evaluate hypovitaminosis C prevalence and risk factors in a population of older hospitalized patients: the HYPO-VIT-C protocol

Vitamin C is an essential micronutrient playing crucial roles in human biology. Hypovitaminosis C is defined by a plasmatic ascorbemia below 23 µmol/L and is associated with numerous outcomes such as cardio-vascular diseases, cancers, or neurocognitive disorders. Numerous risk factors are common among older adults making them particularly susceptible to hypovitaminosis C. These risk factors include reduced vitamin intakes, higher vitamin metabolism related to polypathology, and iatrogeny because of polypharmacy. However, the precise prevalence of hypovitaminosis C and its risk factors are poorly documented within the geriatric population.
A better knowledge of hypovitaminosis C prevalence and risk factor may lead to improving the vitamin C status among older people and prevent its consequences.
To answer these questions, we designed a monocentric cross-sectional study in a population of older hospitalised patients in Lyon, France. A sample size of 385 patients was needed to estimate hypovitaminosis C prevalence. The study was proposed to all eligible patient aged more than 75 years-old entering the participating Geriatric Acute Care Unit (GACU). The plasmatic vitamin C status was systematically assessed for participating patients, and variables part of the medical and geriatric evaluation were collected. For patients with severe vitamin C depletion, an oral supplementation and a follow-up phone call were organised to ensure treatment completion and tolerance. The protocol has been approved by an independent national ethics committee and meets the methodological requirements. The study is registered at ClinicalTrials.gov (NCT05668663).

MOTS CLES: vitamine C, acide ascorbique, gériatrie, prévalence, facteurs de risque, étude transversale

JURY

Président :	Madame la Professeure Claire FALANDRY
Membres :	Madame la Professeure Anne-Marie SCHOTT PETHELAZ
	Monsieur le Professeur Emmanuel DISSE
	Monsieur le Docteur Sébastien DOH

DATE DE LA SOUTENANCE : le lundi 19 juin 2023

ADRESSE DE L'AUTEUR : 4 bis rue Saint Nestor, 69008 Lyon ; alfred.quillon@gmail.com

(CC BY-NC-ND 2.0) QUILLON