

# Traitement par Perfusion IV de Vitamine C à Forte Dose du virus COVID-19

Par Adnan Erol, M.D.

OMNS 21 mars 2020) Les preuves de la pneumonie COVID-19 et les connaissances bien établies sur les affections connexes suggèrent qu'elle est causée par l'hyperactivation des cellules effectrices du système immunitaire. Des doses élevées de vitamine C pourraient supprimer ces effecteurs du système immunitaire. Le traitement intraveineux à forte dose de vitamine C étant connu pour être sûr, cela suggère que la vitamine C intraveineuse à forte dose pourrait être le traitement de choix dans les premiers stades de la COVID-19.

Les coronavirus (CoV) sont de grands virus à ARN enveloppé et à sens positif qui infectent un large éventail de vertébrés et provoquent des maladies d'importance médicale et vétérinaire. On sait depuis les années 1960 que les coronavirus respiratoires humains circulent dans le monde entier et provoquent des infections respiratoires avec des symptômes plutôt bénins, ce qui suggère qu'ils sont bien adaptés à l'hôte humain. Cependant, les coronavirus zoonotiques, tels que le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) et le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV), peuvent provoquer une infection grave des voies respiratoires avec un taux de mortalité élevé [1].

## Pathologie pulmonaire lors d'une infection grave par un coronavirus

Les principaux types de cellules que l'on trouve dans les voies respiratoires inférieures sont les cellules épithéliales alvéolaires et les macrophages alvéolaires (MA). Les MA sont sensibles aux infections, mais peuvent également libérer une quantité importante de particules virales infectieuses. L'examen pathologique d'échantillons obtenus de patients décédés du SRAS, a révélé des lésions alvéolaires diffuses, accompagnées d'une hyperplasie importante des cellules épithéliales pulmonaires et de la présentation de macrophages alvéolaires et interstitiels activés. Il est frappant de constater que ces manifestations pulmonaires étaient généralement remarquées après l'élimination de la virémie (virus dans le sang) et en l'absence d'autres infections opportunistes. Par conséquent, les lésions alvéolaires dues à des réponses inflammatoires locales peuvent être dues à une réponse immunitaire excessive de l'hôte [2].

Dans un modèle murin d'infection par le SRAS, la réplication rapide et robuste du virus s'est accompagnée d'une réponse retardée de l'IFN (interféron) de type I. En conséquence, l'expression de l'IFN de type I était à peine détectable dans la plupart des types de cellules. Les cellules dendritiques plasmacytoïdes constituent une exception notable. Elles utilisent le TLR7 (Toll-like receptor-7) pour détecter les acides nucléiques viraux et peuvent induire une expression robuste de l'IFN de type I après une infection par coronavirus. La réplication extrêmement rapide du SRAS-CoV, associée à l'apparition tardive d'une réponse de l'IFN de type I, a provoqué une inflammation pulmonaire étendue. Cela s'est accompagné d'un afflux de monocytes-macrophages inflammatoires, qui sont attirés par les signaux inflammatoires. En outre, les macrophages ont également produit des niveaux élevés de signaux inflammatoires par la stimulation d'une réponse IFN de type I, ce qui a entraîné un afflux supplémentaire de macrophages dans une boucle de rétroaction pathologique. Dans l'ensemble, l'accumulation massive de macrophages inflammatoires pathogènes a augmenté la gravité du SRAS. En outre, la dysrégulation immunitaire induite par l'IFN de type I a entraîné l'apoptose des cellules T, qui devraient normalement favoriser la clairance du virus, ce qui a entraîné une réduction du nombre de cellules T CD8 et CD4 spécifiques au virus [1, 3].

## Activation des cellules effectrices immunitaires

La cinétique rapide de la réplication du CoV SRAS associé au retard relatif de la signalisation de l'IFN de type I, peuvent favoriser l'accumulation de macrophages M1 inflammatoires, ce qui suggère que l'antagonisme ciblé de cette voie, améliorerait les résultats chez les patients atteints de graves infections à coronavirus [2]. En particulier, la nouvelle infection à coronavirus de 2019 (COVID-19) se comporte comme le CoV-SAR ; le virus responsable de la COVID-19 a été nommé CoV-SAR-2. En général, la pneumonie due à COVID-19 progresse rapidement avec un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et un choc septique, qui sont finalement suivis par une

défaillance de plusieurs organes due à la tempête de cytokines induite par le virus dans le corps [4].

En réponse à l'infection, les macrophages doivent réagir rapidement par une importante poussée pro-inflammatoire pour tuer les micro-organismes et recruter des cellules immunitaires supplémentaires sur le site de l'infection. Le phénotype inflammatoire des macrophages est normalement étroitement associé à une forte augmentation du taux de glycolyse. Cela provoque un déplacement des macrophages activés et des lymphocytes T effecteurs vers une absorption élevée de glucose, même en conditions riches en oxygène. Cela est connu sous le nom d'« *effet Warburg* », similaire à celui des cellules cancéreuses. L'effet Warburg est associé à divers processus cellulaires, tels que l'angiogenèse, l'hypoxie, la polarisation des macrophages et l'activation des lymphocytes T. Ce phénomène est intimement lié à plusieurs troubles, dont la septicémie, les maladies auto-immunes et le cancer [5].

Un autre aspect intéressant de l'induction de la glycolyse dans les cellules immunitaires activées est le rôle de l'enzyme glycolytique, la glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase (GAPDH). Il a été démontré que la GAPDH se lie à l'ARNm codant pour IFN $\gamma$ , réprimant sa traduction en protéine. Cependant, lors de l'activation de la glycolyse, la GAPDH se dissocie de l'ARNm de IFN $\gamma$ , permettant sa traduction en protéine [6]. De plus, en raison de la stimulation de la voie glycolytique dans les cellules immunitaires activées, leur TCA (cycle de l'acide citrique) est perturbé. Par conséquent, une accumulation se produit pour plusieurs métabolites, y compris le succinate, qui, à son tour, peut augmenter l'activation des gènes cibles dépendant du facteur d'hypoxie, comme l'IL-1 $\beta$  et le transporteur de glucose GLUT1 [7]. GLUT1 est nécessaire à la reprogrammation métabolique, à l'activation et à l'expansion des lymphocytes effecteurs et des macrophages M1 [7, 8].

## **Interaction entre les macrophages et les cellules épithéliales alvéolaires de type II (ATII)**

Les IFN de type I (interférons de type I) produits par presque tous les types de cellules jouent un rôle essentiel dans la défense de l'hôte contre l'infection virale et l'immunosurveillance du cancer. En réponse aux produits viraux, les récepteurs de reconnaissance de formes, tels que les récepteurs de type RIG-I (retinoic-acid-inducible gene I), envoient un signal pour déclencher la production d'IFN de type I dans les cellules épithéliales alvéolaires. Lors de la détection des ARN viraux cytosoliques, ces RLR (RIG-I-like receptors) subissent des changements de conformation et une oligomérisation, pour recruter un adaptateur de signalisation appelé protéine de signalisation antivirale mitochondriale (MAVS). Une fois activée, la MAVS provoque la phosphorylation de l'IRF3, puis la transcription et l'expression des IFN de type I [9].

Les macrophages activés produisent de grandes quantités de lactate, qu'ils exportent facilement à l'aide de transporteurs de carboxylates [5]. Les cellules épithéliales alvéolaires importent le lactate et l'utilisent comme substrat pour la production d'énergie oxydative mitochondriale (ATP) [10]. Dans les cellules ATII, le lactate inhibe la localisation des MAVS dans les mitochondries, l'association RLR-MAVS, l'agrégation des MAVS et l'activation de la signalisation en aval. Le lactate le fait en se liant au domaine TM de MAVS. Ainsi, le lactate libéré par les macrophages peut atténuer la réponse immunitaire innée de l'hôte en diminuant la production d'IFN de type I pour la clairance du virus [9].

## **Proposition du mécanisme d'action d'une forte dose de vitamine C sur les cellules effectrices du système immunitaire**

La vitamine C est un antioxydant et un cofacteur enzymatique essentiel pour les réactions physiologiques, telles que la production d'hormones, la synthèse du collagène et la potentialisation du système immunitaire. Les humains sont incapables de synthétiser la vitamine C ; ils doivent donc l'obtenir à partir de sources alimentaires [11]. La vitamine C est transportée à travers les membranes cellulaires par le co-transporteur de la vitamine C du sodium (SVCT). De plus, la vitamine C s'oxyde spontanément, à la fois à l'intérieur et à l'extérieur des cellules, en sa forme biologiquement inactive, le déshydroascorbate (DHA) [11, 12]. Le DHA est instable au pH physiologique et, à moins qu'il ne soit réduit en vitamine C par le glutathion (GSH), il peut être hydrolysé de façon irréversible. Par conséquent, le DHA est réduit en vitamine C après importation aux dépens du GSH, de la

thiorédoxine et du NADPH (nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduit). Par conséquent, la production de dérivés réactifs de l'oxygène (DRO ou ROS) augmente à l'intérieur de certaines cellules immunitaires activées (similaires aux cellules cancéreuses) en raison de l'épuisement des systèmes de piégeage des ROS impliquant des couples redox, tels que le NADPH/NADP<sup>+</sup> et le GSH/GSSG (disulfure de glutathion). Par conséquent, la vitamine C à forte dose peut fonctionner comme un pro-oxydant en fonction du type de cellule [12].

La septicémie est caractérisée par une inflammation systémique, un stress oxydatif accru, une résistance à l'insuline et une hypoxie périphérique. Il est remarquable que les septicémies graves aient entraîné une augmentation d'environ 43 fois de l'expression de la GAPDH [13]. La GAPDH est une enzyme sensible à l'oxydoréduction qui peut devenir limitante lorsque la glycolyse est régulée à la hausse en raison de l'effet Warburg, ce qui est aussi le cas dans les cellules cancéreuses [12] et dans les cellules immunitaires activées. En plus d'oxyder et d'inhiber la GAPDH, le taux élevé de DRO (ROS) peut également entraîner des dommages à l'ADN et l'activation de la poly(ADP-ribose) polymérase (PARP). L'activation de la PARP entraîne la consommation de NAD<sup>+</sup> (nicotinamide adénine dinucléotide) après un traitement à la vitamine C. De manière significative, le NAD<sup>+</sup> est nécessaire à l'activité enzymatique de la GAPDH en tant que cofacteur ; par conséquent, la diminution du NAD<sup>+</sup> diminue encore l'activité enzymatique de la GAPDH.

Au total, l'inhibition de la GAPDH induite par de fortes doses de vitamine C diminue la production d'ATP et de pyruvate qui, autrement, provoquerait une crise énergétique, conduisant finalement à la mort cellulaire [11, 12]. En d'autres termes, l'inhibition de la GAPDH par la vitamine C peut à son tour inhiber les cellules effectrices du système immunitaire et l'immunosuppression qui y est associée. Ces résultats fournissent une justification mécaniste pour explorer l'utilisation thérapeutique de la vitamine C afin de prévenir l'hyperactivation inflammatoire dans les cellules myéloïdes et lymphoïdes.

## **Traitement intraveineux à forte dose de vitamine C pour la maladie de 2019-nCoV**

Les résultats de méta-analyses ont démontré que le traitement intraveineux (IV) à forte dose de vitamine C présente des avantages significatifs dans le traitement de la septicémie et du choc septique [14,15]. La septicémie est un syndrome de dysfonctionnement d'un organe qui met la vie en danger, déclenché par une réaction inflammatoire systémique à des micro-organismes pathogènes et à leurs produits[14,15]. Le SDRA, maladie dévastatrice et souvent mortelle, est également fréquent chez les patients présentant une réaction inflammatoire systémique, comme la septicémie [16].

Le Rolipram, un inhibiteur typique de la phosphodiesterase-4, peut inhiber la production de TNF $\alpha$  des macrophages activés et freiner la réponse inflammatoire aiguë. Le Rolipram a été proposé comme nouveau traitement médicamenteux pour la septicémie et le choc septique en raison de ses puissants effets immunosuppresseurs [17]. Par analogie, les effets bénéfiques de la vitamine C administrée par voie intraveineuse à forte dose en cas de septicémie et de choc septique peuvent également être dus à ses effets immunosuppresseurs.

Alors que les cellules effectrices immunitaires dépendent de la glycolyse pour leurs fonctions bioénergétiques, les cellules épithéliales pulmonaires utilisent la phosphorylation oxydative mitochondriale pour produire de l'ATP. Par conséquent, un traitement à forte dose de vitamine C agit comme un prooxydant pour les cellules immunitaires, mais comme un antioxydant pour les cellules épithéliales des poumons. En outre, le traitement à la vitamine C peut protéger l'immunité innée de l'ATII par l'inhibition de la sécrétion de lactate, produite par les cellules immunitaires activées.

En ce qui concerne le rôle prooxydant de la vitamine C, qui nécessite des concentrations pharmacologiques (millimolaires) plutôt que physiologiques (micromolaires), la réévaluation de la perfusion à forte dose de vitamine C serait un choix opportun pour le SDRA lié à la COVID-19. Dans l'ensemble, les patients diagnostiqués avec COVID-19 et hospitalisés avec des difficultés respiratoires et des biomarqueurs anormaux semblent être d'excellents candidats du traitement à haute dose de vitamine C par voie intraveineuse, pour une courte période, au début de la maladie. Cependant, une préoccupation qui peut surgir avec un traitement à haute dose de vitamine C est la mort osmotique des cellules immunitaires, (mais pas l'apoptose) qui pourrait générer une inflammation locale en milieu alvéolaire. Par conséquent, un traitement IV aux glucocorticoïdes devrait être ajouté pour atténuer les éventuelles complications inflammatoires du traitement à haute dose de vitamine C. Un régime de traitement à haute dose de vitamine C par voie intraveineuse déjà expérimenté et comparativement bien toléré pourrait être

l'administration de 50 mg/ par kilogramme de poids corporel toutes les 6 heures pendant 4 jours [16] avec une restriction du glucose. De plus, il faudrait ajouter 50 mg d'hydrocortisone par voie intraveineuse toutes les 6 heures pendant 7 jours pour lutter contre l'inflammation induite par le traitement. La vitamine C, lorsqu'elle est utilisée comme agent parentéral à fortes doses, peut agir pléiotropiquement comme un prooxydant pour atténuer l'expression du médiateur pro-inflammatoire, améliorant la clairance du liquide alvéolaire, et pour agir comme un antioxydant qui améliore les fonctions des cellules épithéliales.

*(Adnan Erol, MD, est un spécialiste en médecine interne au Erol Project Development House, à Istanbul, en Turquie. Il s'intéresse particulièrement au fonctionnement du métabolisme énergétique de la cellule et aux troubles du métabolisme énergétique. Son adresse électronique est la suivante : eroladnan@protonmail.com ).*

## Bibliographie

1. Kindler E, Thiel V. (2016) SARS-CoV and IFN: Too Little, Too Late. *Cell Host Microbe*. 19:139-141. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26867172> .
2. Yoshikawa T, Hill T, Li K, Peters CJ, Tseng CT. (2009) Severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus-induced lung epithelial cytokines exacerbate SARS pathogenesis by modulating intrinsic functions of monocyte-derived macrophages and dendritic cells. *J Virol*. 83:3039-3048. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19004938> .
3. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyerholz DK, Perlman S. (2016) Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. *Cell Host Microbe*. 19:181-193. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26867177> .
4. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, et al. (2020) Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 395:507-513. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32007143> .
5. Zhang D, Tang Z, Huang H, Zhou G, Cui C, Weng Y, et al. (2019) Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation. *Nature*. 574:575-580. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31645732> .
6. O'Neill LA, Kishton RJ, Rathmell J. (2016) A guide to immunometabolism for immunologists. *Nat Rev Immunol*. 16:553-565. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27396447> .
7. Tannahill GM, Curtis AM, Adamik J, Palsson-McDermott EM, et al. (2013) Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 $\beta$  through HIF-1 $\alpha$ . *Nature*. 496:238-242. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23535595> .
8. Macintyre AN, Gerriets VA, Nichols AG, Michalek RD, et al. (2014) The glucose transporter Glut1 is selectively essential for CD4 T cell activation and effector function. *Cell Metab*. 20:61-72. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24930970> .
9. Zhang W, Wang G, Xu ZG, Tu H, et al., (2019) Lactate Is a Natural Suppressor of RLR Signaling by Targeting MAVS. *Cell*. 178:176-189.e15. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31155231> .
10. Lottes RG, Newton DA, Spyropoulos DD, Baatz JE. (2015) Lactate as substrate for mitochondrial respiration in alveolar epithelial type II cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 308:L953-L961. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25747963> .
11. Ngo B, Van Riper JM, Cantley LC, Yun J. (2019) Targeting cancer vulnerabilities with high-dose vitamin C. *Nat Rev Cancer*. 19:271-282. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30967651> .
12. Yun J, Mullarky E, Lu C, Bosch KN, et al. (2015) Vitamin C selectively kills KRAS and BRAF mutant

colorectal cancer cells by targeting GAPDH. *Science*. 350:1391-1396 .  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26541605> .

13. Cummings M, Sarveswaran J, Homer-Vanniasinkam S, Burke D, Orsi NM. (2014) Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase is an inappropriate housekeeping gene for normalising gene expression in sepsis. *Inflammation*. 37:1889-1894. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24858725> .

14. Li J. (2018) Evidence is stronger than you think: a meta-analysis of vitamin C use in patients with sepsis. *Crit Care*, 22:258. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30305111> .

15. Wang Y, Lin H, Lin BW, Lin JD. (2019) Effects of different ascorbic acid doses on the mortality of critically ill patients: a meta-analysis. *Ann Intensive Care*. 9:58. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31111241> .

16. Kashiouris MG, L'Heureux M, Cable CA, Fisher BJ, Leichtle SW, Fowler AA. (2020) The Emerging Role of Vitamin C as a Treatment for Sepsis. *Nutrients*. 12(2). pii: E292.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31978969> .

17. Yang JX, Hsieh KC, Chen YL, Lee CK, Conti M, et al., (2017) Phosphodiesterase 4B negatively regulates endotoxin-activated interleukin-1 receptor antagonist responses in macrophages. *Sci Rep*. 7:46165.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28383060> .

## **Nutritional Medicine is Orthomolecular Medicine**

Orthomolecular medicine uses safe, effective nutritional therapy to fight illness. For more information:  
<http://www.orthomolecular.org>

The peer-reviewed Orthomolecular Medicine News Service is a non-profit and non-commercial informational resource.

## **Editorial Review Board:**

Ilyès Baghli, M.D. (Algeria)  
Ian Brighthope, MBBS, FACNEM (Australia)  
Prof. Gilbert Henri Crussol (Spain)  
Carolyn Dean, M.D., N.D. (USA)  
Damien Downing, M.D. (United Kingdom)  
Michael Ellis, M.D. (Australia)  
Martin P. Gallagher, M.D., D.C. (USA)  
Michael J. Gonzalez, N.M.D., D.Sc., Ph.D. (Puerto Rico)  
William B. Grant, Ph.D. (USA)  
Tonya S. Heyman, M.D. (USA)  
Suzanne Humphries, M.D. (USA)  
Ron Hunninghake, M.D. (USA)  
Robert E. Jenkins, D.C. (USA)  
Bo H. Jonsson, M.D., Ph.D. (Sweden)  
Jeffrey J. Kotulski, D.O. (USA)  
Peter H. Lauda, M.D. (Austria)  
Thomas Levy, M.D., J.D. (USA)  
Homer Lim, M.D. (Philippines)  
Stuart Lindsey, Pharm.D. (USA)  
Victor A. Marcial-Vega, M.D. (Puerto Rico)

Charles C. Mary, Jr., M.D. (USA)  
Mignonne Mary, M.D. (USA)  
Jun Matsuyama, M.D., Ph.D. (Japan)  
Joseph Mercola, D.O. (USA)  
Jorge R. Miranda-Massari, Pharm.D. (Puerto Rico)  
Karin Munsterhjelm-Ahumada, M.D. (Finland)  
Tahar Naili, M.D. (Algeria)  
W. Todd Penberthy, Ph.D. (USA)  
Dag Viljen Poleszynski, Ph.D. (Norway)  
Selvam Rengasamy, MBBS, FRCOG (Malaysia)  
Jeffrey A. Ruterbusch, D.O. (USA)  
Gert E. Schuitemaker, Ph.D. (Netherlands)  
Hyoungjoo Shin, M.D. (South Korea)  
Thomas L. Taxman, M.D. (USA)  
Jagan Nathan Vamanan, M.D. (India)  
Garry Vickar, MD (USA)  
Ken Walker, M.D. (Canada)  
Anne Zauderer, D.C. (USA)

Andrew W. Saul, Ph.D. (USA), Editor-In-Chief  
Editor, Japanese Edition: Atsuo Yanagisawa, M.D., Ph.D. (Japan)  
Editor, Chinese Edition: Richard Cheng, M.D., Ph.D. (USA)  
Robert G. Smith, Ph.D. (USA), Associate Editor  
Helen Saul Case, M.S. (USA), Assistant Editor  
Michael S. Stewart, B.Sc.C.S. (USA), Technology Editor  
Jason M. Saul, JD (USA), Legal Consultant

**Comments and media contact: [drsaul@doctoryourself.com](mailto:drsaul@doctoryourself.com)** OMNS welcomes but is unable to respond to individual reader emails. Reader comments become the property of OMNS and may or may not be used for publication.

Click here to see a web copy of this news release:

[http://orthomolecular.activehosted.com/p\\_v.php?l=1&c=145&m=149&s=1ffeff6271a06a5ac56ddd7fd1999c59](http://orthomolecular.activehosted.com/p_v.php?l=1&c=145&m=149&s=1ffeff6271a06a5ac56ddd7fd1999c59)