

Vitamine C par voie intraveineuse : une voie vers une nouvelle thérapie pour sauver des vies.

8 nov. 2018

Par le Docteur Alpha A. "Berry" Fowler, III, M.D.

Professeur de médecine, Directeur du centre de soins intensifs et de recherche pulmonaire de l'École de médecine de l'Université Virginia Commonwealth, USA.

<https://www.youtube.com/watch?v=HXs5Xzr6qCl&feature=youtu.be>

00:25 Veuillez vous joindre à moi pour souhaiter la bienvenue au Dr Alpha Berry Fowler le troisième, un nom très distingué pour un chercheur distingué, et qui est ici à la BTC cet après-midi.

Le Dr Fowler est actuellement directeur du Centre Johnson pour les soins intensifs et la recherche pulmonaire, à la Virginia Commonwealth University, à Richmond, et détient le titre de professeur titulaire à la faculté de médecine VCU.

Il a obtenu son diplôme de médecine au Medical College of Georgia, puis a poursuivi ses études à la VCU, où il a terminé sa formation en médecine interne, suivie d'une bourse de soins pulmonaires et de soins intensifs à l'Université du Colorado pour le Health Sciences Center de Denver.

Le Dr Fowler a reçu de nombreux honneurs et récompenses, dont le prix Douglas Southall Freeman pour le leadership bénévole, de l'American Lung Association of Virginia, un éminent médecin distingué et un mentor distingué de la VCU pour n'en nommer que quelques-uns.

Il est **l'auteur ou le co-auteur de plus d'une centaine de publications** évaluées par des pairs et sert actuellement d'IP pour plusieurs subventions des NIH et des fondations, **examinant de nouvelles approches pour traiter et améliorer la mortalité chez les patients touchés par la septicémie et le syndrome de détresse respiratoire aiguë.**

Et c'est sur ce sujet qu'il nous parlera aujourd'hui et nous souhaitons donc la bienvenue au Dr. Fowler qui présentera son séminaire «la vitamine C par voie intraveineuse, une voie vers une nouvelle thérapie pour sauver des vies». Donc merci.

02:00 Je tiens à remercier Leslie pour l'invitation. Ce fut une matinée extraordinaire. J'ai parlé à un certain nombre de personnes, vous recevez une excellente formation ici et l'énergie que je ressens juste dans cette salle est incroyable, et je vous souhaite donc bonne chance à l'avenir alors que vous poursuivez votre carrière.

Donc, ce que je vais dire, et nous pouvons commencer à baisser les lumières maintenant, je pense que nous pouvons, abaissons-les encore plus bas parce que j'ai des rayons X ici et je veux juste pouvoir les projeter correctement.

D'accord, j'ai eu l'occasion de déjeuner avec quelques-uns d'entre vous et nous parlions, et l'une des questions était de savoir comment diable êtes-vous arrivé à la vitamine C.

Et donc ce que je veux essayer de faire aujourd'hui, c'est de vous faire suivre un cheminement de ces 13 dernières années, ce qui m'est venu à l'esprit et à un certain nombre de mes collègues de recherche, et je vais vous dire que le travail que je vais présenter ici aujourd'hui c'est de la science d'équipe.

Et c'est de cette façon que cela devait aller pour se développer, donc je suis peut-être ici devant vous, mais il y a **des dizaines de personnes, dans sept centres médicaux différents, en dehors de la VCU, qui ont aidé à l'émergence de cela.**

D'accord, donc le discours. Je vais m'éloigner pour voir les diapositives.

Ça va être fondamentalement **sur la septicémie bactérienne.**

Et un million de personnes seulement aux États-Unis, développent chaque année une septicémie.

Et de 35 à 40% de ces patients développeront une forme de lésion pulmonaire aiguë.



Bacterial Sepsis

- 1 million people in the U.S. develop sepsis each year
- 35% to 40% of septic patients develop Acute lung injury
- 30% to 45% of patients with sepsis-induced acute lung-injury die

3:39 / 1:13:23

Et je pourrais aussi bien aller de l'avant et introduire le terme “**syndrome de détresse respiratoire aiguë**”, qui est la pire manifestation d'une lésion pulmonaire aiguë, où les poumons se remplissent de liquide et où un patient se noie.

J'y reviendrai dans quelques instants, et la chose intéressante ici jusqu'à ce point : **30 à 45% des patients atteints d'une lésion pulmonaire induite par la septicémie mourront.**

Alors concentrez-vous dessus un instant. Un Boeing 747 à pleine charge peut contenir 416 passagers, c'est-à-dire que deux 747 à pleine charge peuvent contenir 832 passagers. C'est le nombre de personnes qui meurent aux États-Unis chaque jour, donc **quelqu'un dans ce pays meurt de septicémie toutes les deux minutes et 30 secondes.**

Et si vous pouvez penser à deux 747 qui se brisent chaque jour, ce genre de chose se met au premier plan, alors laissez-moi vous montrer quelques photos.

05:13 Mohammed Ali avait une très grave maladie de Parkinson et autant de patients atteints de la maladie de Parkinson développeront une pneumonie multilobaire. Et il a développé une septicémie d'une pneumonie multilobaire, et est décédé il y a quelques années.

Mais je veux vous montrer ce visage, et j'imagine que la plupart des gens dans la salle n'ont jamais vu cette personne, mais pourtant Paul Allen était le co-fondateur de Microsoft. Et Paul avait un lymphome non hodgkinien. Notez la date ici, et est décédé d'un choc septique, une insuffisance respiratoire aiguë, au centre médical UCLA le 15 octobre.

Bacterial Sepsis
Magnitude of the Problem

- Annual global Sepsis/Severe Sepsis incidence: 50.9 million
- ≈ 10 % of patients admitted to ICU develop ALI/ARDS (Lung Safe Trial)
- Acute mortality: 35 - 45%
- Patients who survive to discharge: long term morbidity and disability, PTSD
- 33% of all ICU patient-days, 24% of hospital charges among ICU patients, costliest ICU diagnoses

Fleischmann et al. Am J Resp Crit Care Med 2015, Sept 28
Goss et al. Crit Care Med 2003;31:1607 [ARDS Network]
Vince et al. Crit Care Med 2003;31:1607 [ARDS Network]

6:50 / 1:13:23

CC ⚙️ 📺 📱 🔍

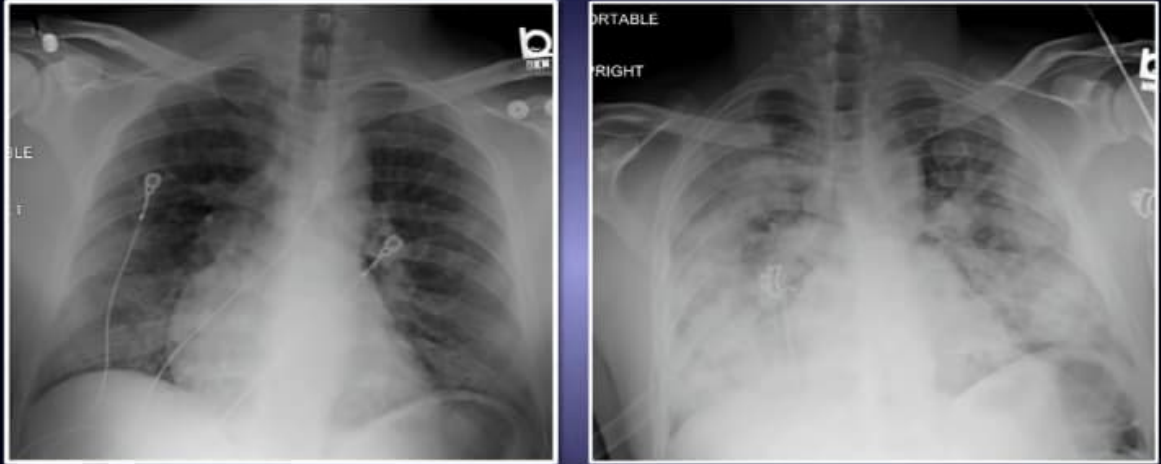
Globalement, regardons cela, la septicémie dans les pays du premier et du deuxième monde. On estime que 50,9 millions de personnes sont décédées, et environ 10% des patients admis dans une unité de soins intensifs, issue de ce que l'on appelle «l'essai sans danger pour les poumons», développeront une lésion pulmonaire aiguë.

La mortalité aiguë que je viens de mentionner, les patients qui survivent à la morbidité et à l'invalidité à long terme, ou à la maladie du stress post-traumatique qui survient après avoir été en soins intensifs, sous ventilation mécanique pendant deux ou trois semaines, voyant des visages que vous ne reconnaissez pas, étant dans et hors de la sédation, dans et hors de la paralysie.

06:45 L'important est ici en bas, **33% de tous les jours-patients en soins intensifs sont dus à des lésions pulmonaires aiguës, 24% des frais d'hospitalisation surviennent chez les patients en soins intensifs.**

Et un ARDS est le diagnostic de soins intensifs le plus coûteux. Alors ce que je vais essayer de faire dans les prochaines minutes ...

Sepsis Induced Acute Lung Injury

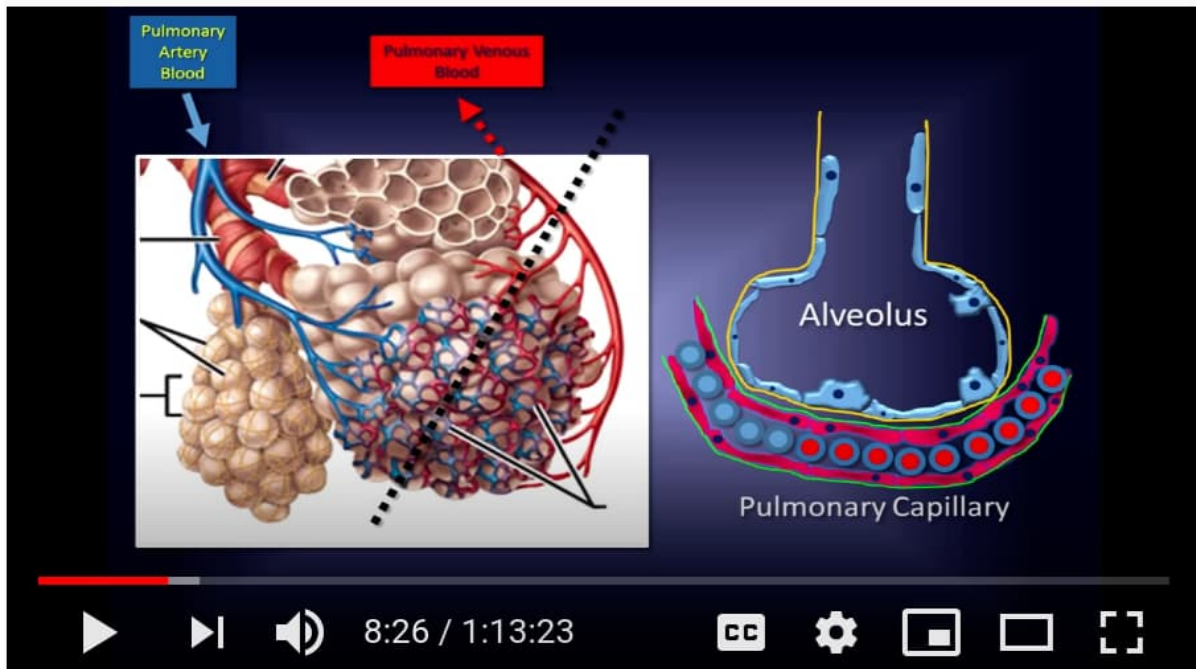


Over 15,000 Patients Studied
Over \$1 billion, NIH and Industry Funding

Il s'agit d'un homme que nous avons eu en soins intensifs il y a quelques années, et qui est venu avec une septicémie à Pseudomonas après une greffe de moelle osseuse.

Et vous pouvez voir le développement ici, et le changement dans la radiographie pulmonaire, et le développement de l'insuffisance respiratoire. C'est de cela que je vais parler aujourd'hui.

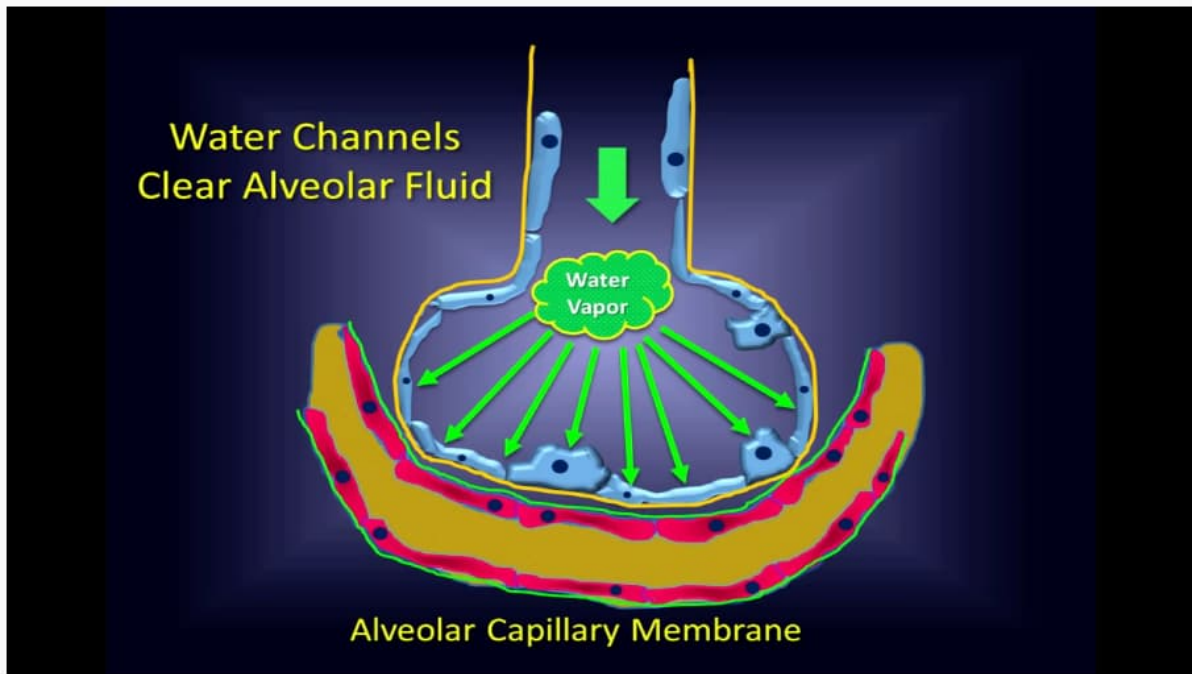
07:33 Ce qui est intéressant, c'est que jusqu'à présent, **après environ 35 ans de recherche continue et les dépenses de plus d'un milliard de dollars** entre les NIH et le financement de l'industrie, **il n'y a pas eu de thérapie efficace pour sauver des vies pour ce problème.**



07:55 Ici, alors regardez, je sais que vous en savez beaucoup sur l'anatomie, mais je voulais juste vous ramener au niveau de l'alvéole. Le sang sort du cœur droit, un sang oxygéné circule à travers les alvéoles, est oxygéné, il retourne au cœur gauche et est pompé vers le corps.

Et donc si vous deviez en faire une coupe transversale, nous descendons à l'unité capillaire alvéolaire, et voici un sang natif provenant du capillaire alvéolaire, il est oxygéné, puis se dirige vers le cœur gauche.

Mais aussi, tout en expliquant cela, le poumon remplit une fonction barrière très importante. Donc, personne dans cette pièce ne pense à respirer, c'est sans effort, et il ne vous vient même pas à l'esprit que vous respirez. Vous ne contrôlez pas votre ventilation, votre tronc cérébral contrôle votre ventilation.



Ainsi, l'une des choses importantes du poumon est une fonction de barrière entre l'espace alvéolaire et le système vasculaire.

Et l'important avec le temps, c'est que nous respirons tous, que vous déplacez constamment l'humidité dans vos poumons, et cela doit avoir un moyen d'être nettoyé.

Et la façon dont cela est nettoyé est par les canaux d'eau, et il existe un certain nombre de canaux d'eau différents.

Ils existent sur l'épithélium alvéolaire de type 2 et de type 1, qui déplacent le fluide hors de l'alvéole et dans l'espace interstitiel, qui est ensuite ramené dans la circulation.

Plasma Vitamin C Levels In Human Sepsis

- Subnormal levels a constant feature in septic patients
- Ascorbate levels correlate inversely with the incidence of multiple organ failure
(low levels higher numbers of organs failed)
- Ascorbate levels correlate directly with survival
(low levels low survival)

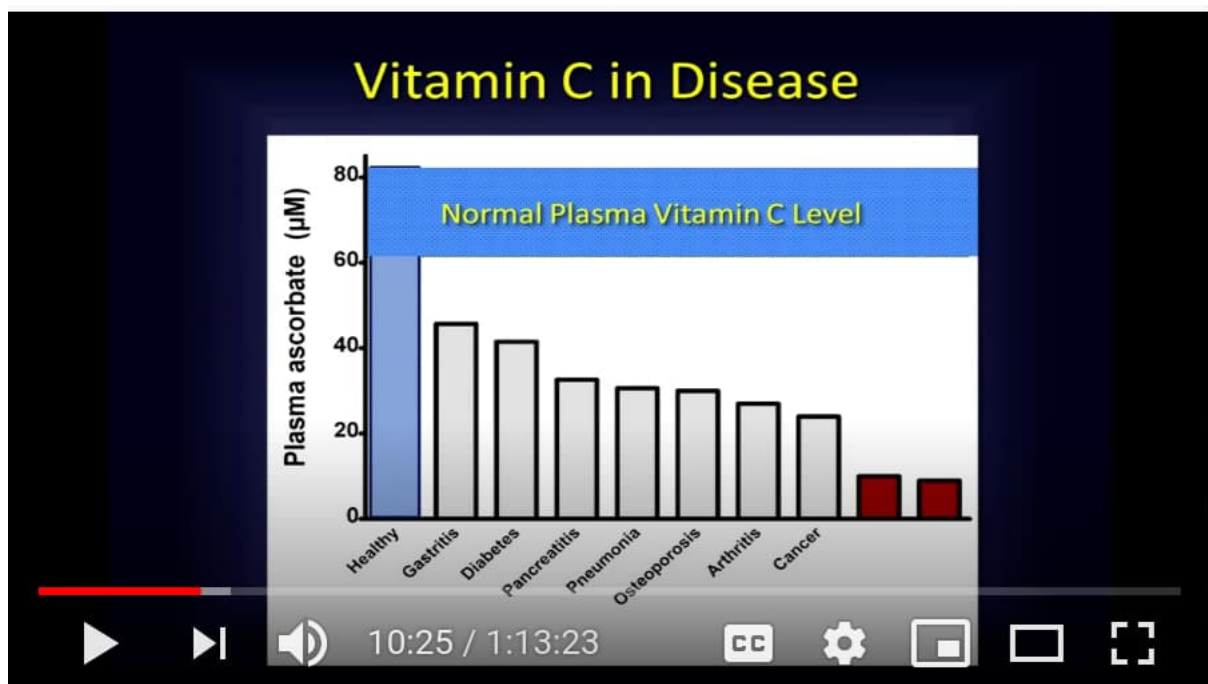


9.44 / 1.13.23



09:40 Et donc, j'ai parlé avec certains d'entre vous ce matin, c'est comme ça que tout a commencé pour nous, mais nous regardions dans la littérature sur la vitamine C, et un travail vraiment intéressant a été fait dans les années 1990, qui a montré que **chez les patients septiques gravement malades, des niveaux d'acide ascorbique ou de vitamine C plasmatique inférieurs à la normale étaient une caractéristique constante**, chez les patients septiques.

Les niveaux d'ascorbate étaient inversement corrélés avec l'incidence de défaillance d'organes multiples, de faibles niveaux avec un plus grand nombre d'organes défaillants, et directement avec des niveaux faibles, un faible taux de survie.



10:30 Alors le temps passe, nous avons commencé à regarder ce qui était connu dans la littérature nutritionnelle, à savoir tous les niveaux de vitamines, et nous avons trouvé, contrairement au niveau normal d'acide ascorbique plasmatique, qui est généralement compris entre 60 et 80 micromolaires, juste à partir du régime, certains de nos régimes ne sont pas bons.

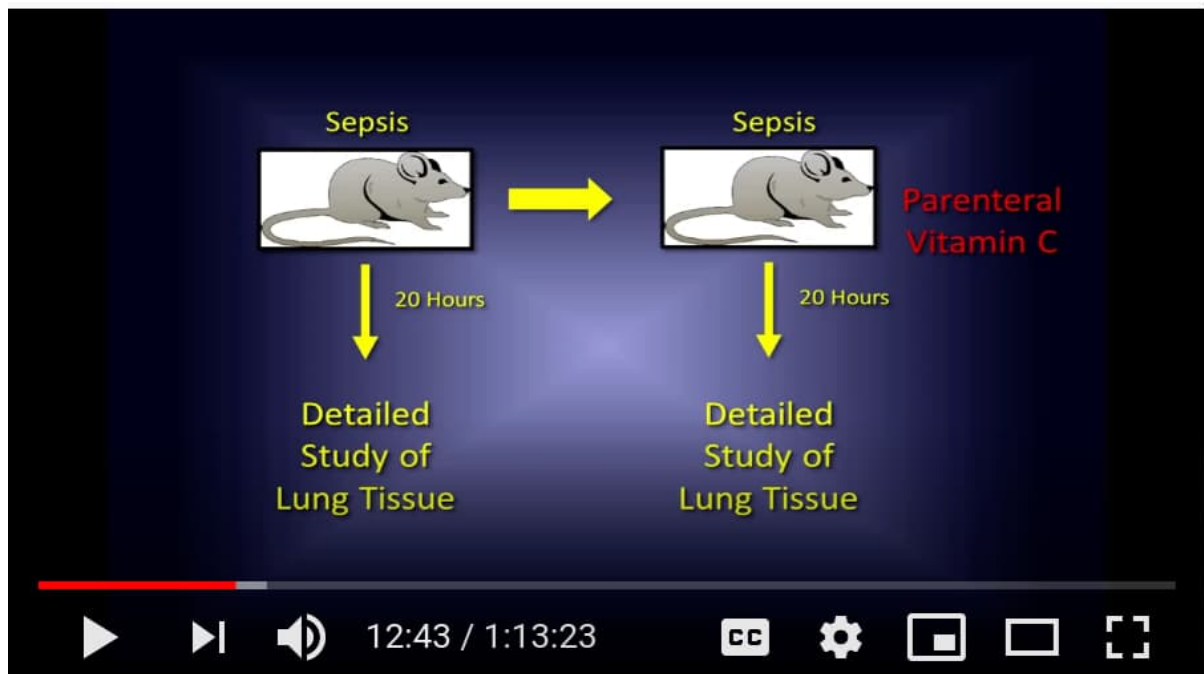
En parcourant la littérature nutritionnelle, nous constatons que les niveaux diminuent à mesure que les gens tombent malades, et en particulier chez les patients qui ont subi un traumatisme massif, des brûlures et une septicémie.

J'en ai donc parlé un peu, mais nous voulions modéliser la septicémie, afin de pouvoir la contrôler et la traiter. Et donc nous avons créé un modèle de péritonite induite par les matières fécales chez la souris. Et la façon dont cela a été fait, nous sommes simplement allés à la cage de la souris, avons plongé des crottes de souris dans un tube de 50 ml, versé dedans une solution saline normale, ramené le tout au

laboratoire, et passé intensément au vibreur. Le tout a été centrifugé très durement, et nous avons pris le surnageant sans cellules.

Le surnageant est entré dans le réfrigérateur pendant la nuit, puis le lendemain matin, nous avons pris un certain nombre d'animaux, des souris de type sauvage de 30 grammes, et chaque souris a été injectée avec un dixième de ml de cette solution, et c'était à 100% une mortalité dans les 24 heures.

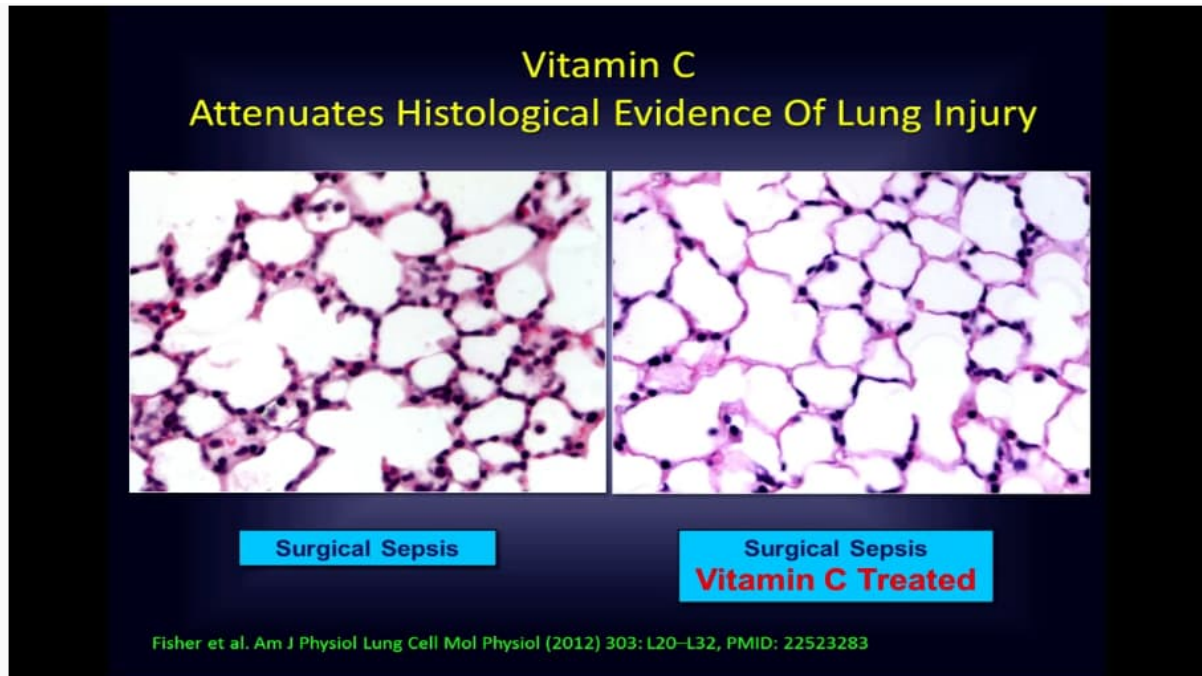
Et puis, je m'en souviens encore, et je l'ai expliqué à certains d'entre vous ici aujourd'hui... Bon, essayons la vitamine C, essayons la vitamine C, et donc nous avons fait la même expérience, des animaux non traités ici des animaux septiques, mais à 40 minutes après le processus septique, nous leur avons donné une injection intrapéritonéale de 200 microgrammes de vitamine C par gramme de poids corporel.



12:40 D'accord, donc les animaux ont reçu de la vitamine C par voie parentérale, et je vais expliquer pourquoi ce n'est pas bon par voie orale en termes de schéma thérapeutique.

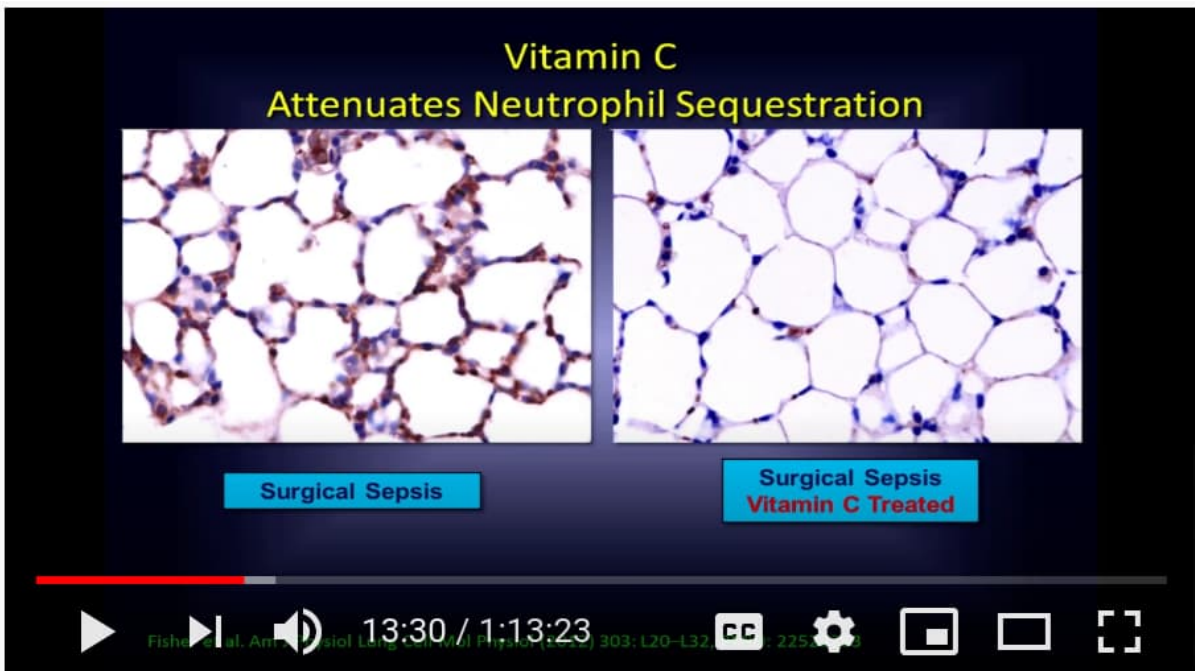
Et l'une des premières choses que nous avons remarquées était, chez les souris non traitées, une grave inflammation pulmonaire, beaucoup de séquestration cellulaire dans les parois pulmonaires, dans les parois capillaires.

Et vous pouvez voir ici que les animaux développaient déjà des lésions pulmonaires. Ce sont des débris protéiques qui se trouvent dans l'espace alvéolaire, mais dans le même laps de temps, ici où les animaux ont été traités la vitamine C.

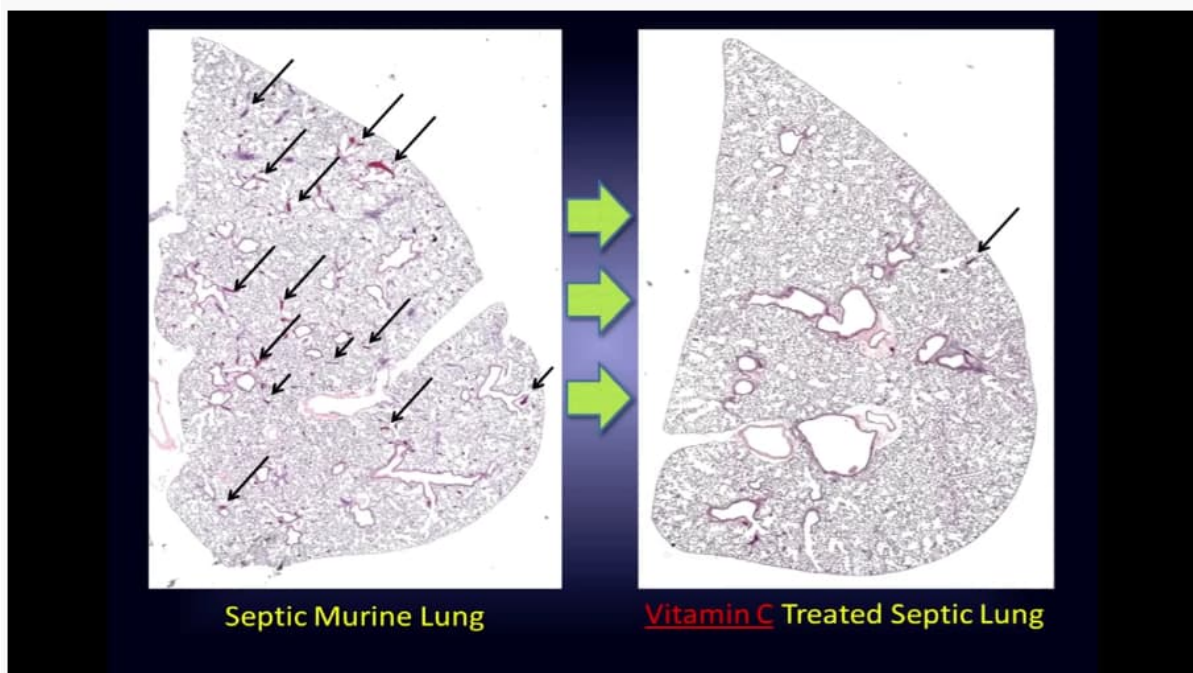


13:20 Nous sommes allés un peu plus loin parce que nous voulions savoir, l'une des constatations qui est ressortie au fil des ans, c'est qu'au fur et à mesure que la septicémie se produit, les neutrophiles polymorphonucléaires s'activent et font beaucoup de dégâts à plusieurs organes dans tout le corps, en particulier le poumon.

Et donc ce que nous avons fait, c'est que nous avons coloré le poumon murin avec un anticorps monoclonal contre les neutrophiles murins, et vous pouvez voir ici, séquestré dans le poumon de ces animaux septiques, une séquestration intense des neutrophiles, contre aucune séquestration des neutrophiles chez les animaux traités à la vitamine C.

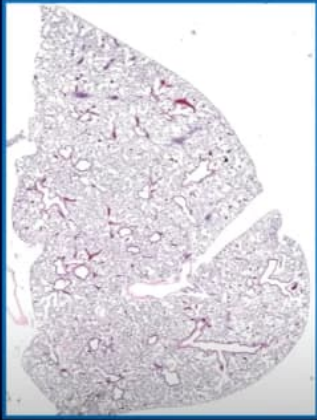


14:10 Il s'agit d'une préparation pulmonaire entière à faible puissance, et où toutes les flèches montrent une thrombose microvasculaire chez un animal non traité aseptique, et pour ceux d'entre vous dans la pièce, et je sais que nous avons des spécialistes pulmonaires ici, pour ceux d'entre vous dans la pièce qui ont même pensé à la septicémie, la septicémie est souvent associée à une thrombose microvasculaire généralisée. Et lorsque nous avons traité les animaux avec de la vitamine C, la thrombose a été totalement éliminée. (Une prémisse sur cette section particulière, côté droit de l'image)



14:47 Donc, la question s'est posée au déjeuner, comment en êtes-vous arrivé là, comment cela s'est-il développé et a évolué ? Et c'est ce que je voulais que vous entendiez tous au fur et à mesure, surtout avec votre question que vous avez posée plus tôt.

Nous avons donc haché le poumon et analysé le poumon par rt-pcr pour commencer, l'activation du facteur nucléaire Kappa B, qui entraîne toutes les cytokines et chimiokines murines.

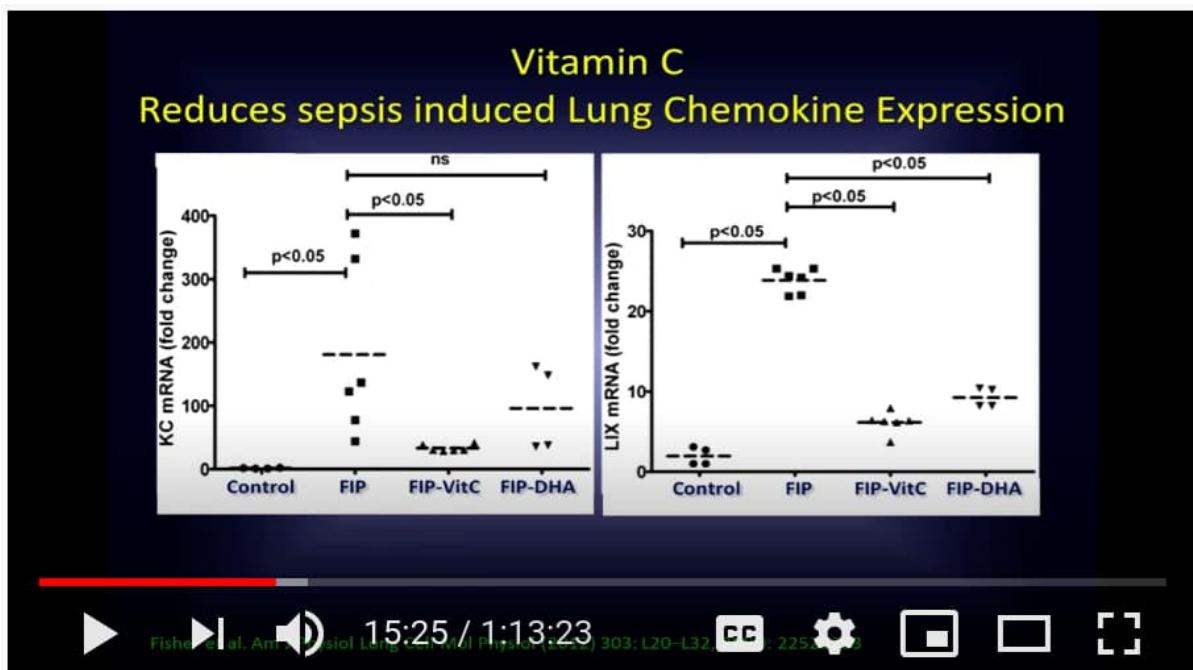


- Murine Cytokines (NFκ-B)
- Water Channel Expression

Septic Murine Lung

15:16 / 1:13:23

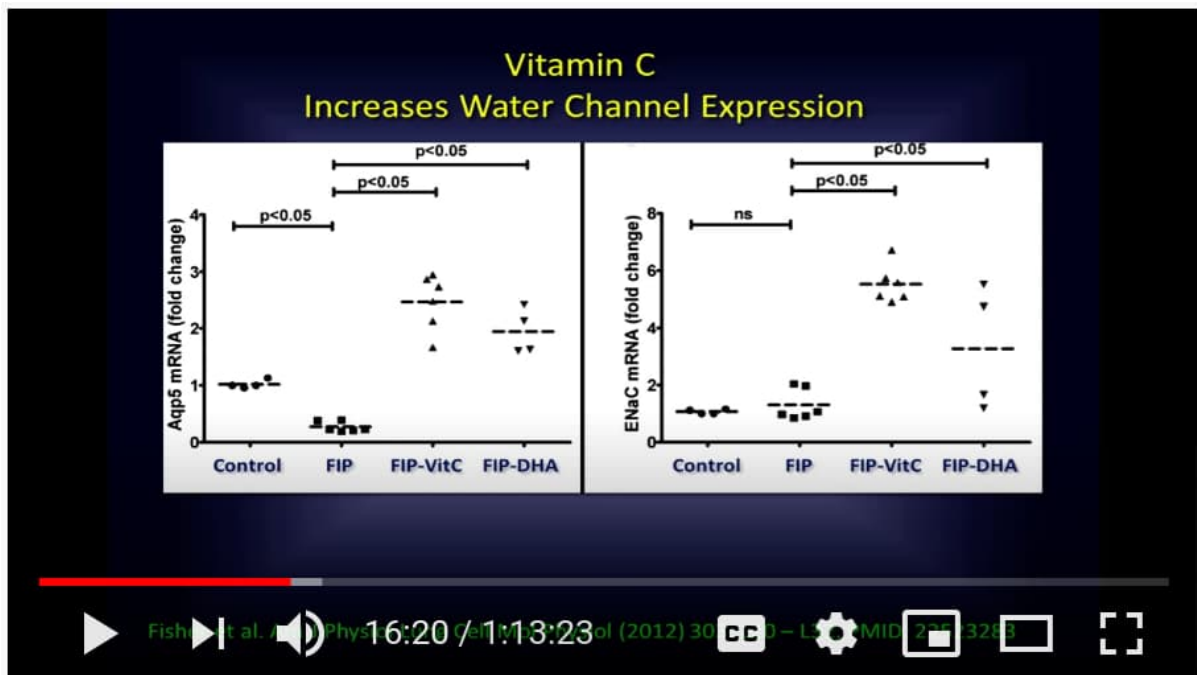
Et puis nous avons également utilisé les hachis pulmonaires pour analyser l'expression des canaux d'eau. Et ça ressemble à ça.



15:25 Il s'agit donc de poumons septiques chez les animaux qui sont des animaux témoins, non traités de la série de péritonites induites par les matières fécales, et des péritonites induites par les matières fécales traitées avec de la vitamine C. C'est la forme réduite, ou la forme oxydée, de l'acide déhydroascorbique.

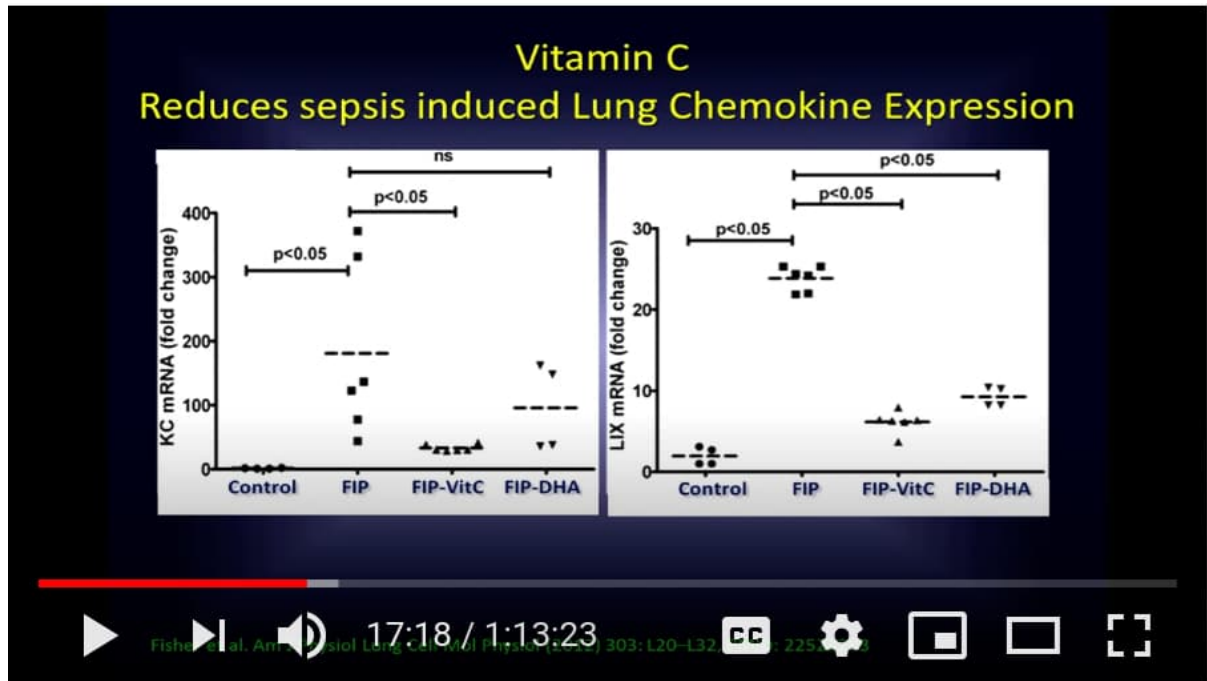
Et vous pouvez voir l'effet dramatique sur la souris KC, c'est-à-dire une cytokine équivalente à l'interleukine 8 humaine. Et ici, la cytokine Li X, qui est un agent inflammatoire puissant chez la souris, le même effet, les animaux septiques de péritonite ont une expression très élevée de Li X, et une réduction chez les animaux qui ont été traités avec la forme réduite ou oxydée de vitamine C

Et ici, c'est très important, nous avons regardé l'un des canaux d'eau, exprimé en épithélium alvéolaire, appelé aquaporine 5. Il y a 10 isotypes d'aquaporine mais nous avons regardé l'aquaporine 5, et ce que vous pouvez voir, l'effet de la septicémie faisait baisser l'expression des aquaporines.



16:45 Cela était responsable de la clairance du liquide alvéolaire, et vous pouvez voir ici l'effet de la vitamine C sur l'expression des canaux hydriques. Et puis ici, canal sodique épithélial très similaire ici, ils déplacent activement la vapeur hors du poumon, pour garder la clairance du liquide alvéolaire active et garder les alvéoles sèches. Et vous pouvez voir que nous avons vu la même chose ici.

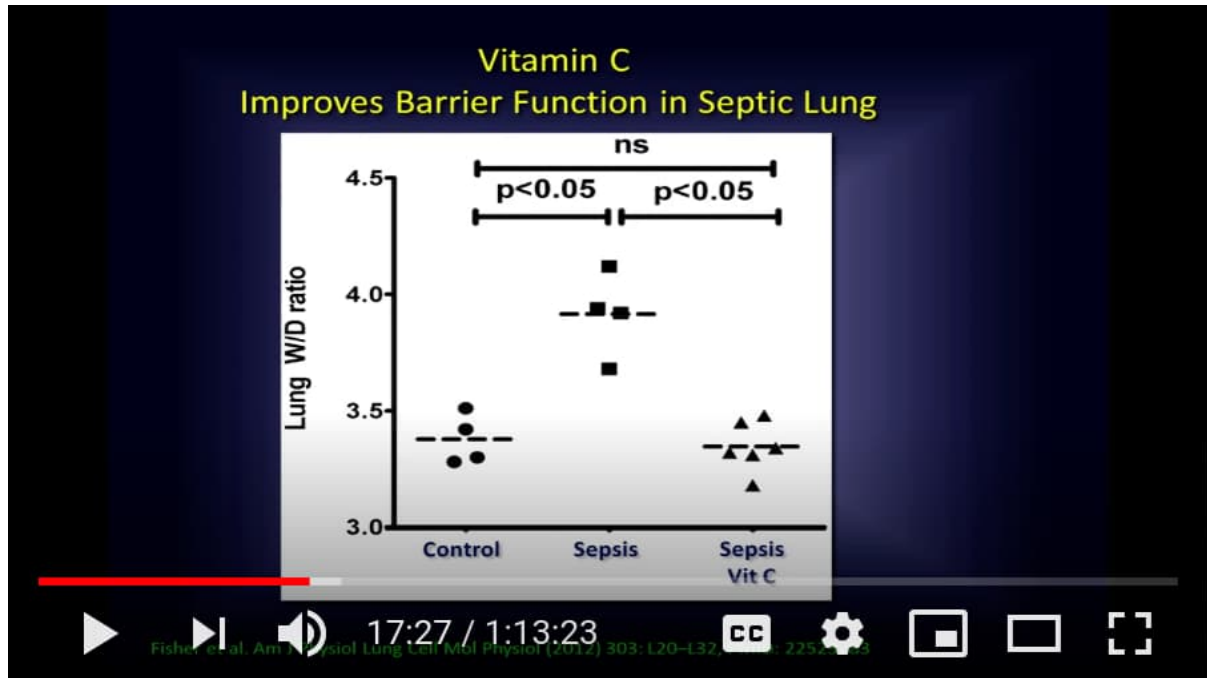
Nous savons donc que la vitamine C diminue l'inflammation, telle que mesurée par ici, et qu'elle favorise l'expression des canaux hydriques ici.



17:25 La chose importante que nous faisons depuis le début, nous voulions savoir si ces animaux développaient des lésions pulmonaires ?

Et nous avons donc effectué une série d'expériences, en utilisant ce que l'on appelle des «ratios de poids humide à sec et à long séchage».

Et la façon dont cela se fait, un animal expérimental se fait récolter les poumons, les poumons sont pesés, puis le poumon entre dans un four à basse température pendant trois semaines et le poumon s'assèche complètement. Et puis vous pesez le poumon après, et donc vous regardez le rapport poids humide / poids sec, et un rapport poids humide / poids sec élevé signifie que les poumons étaient mouillés, mesurez les poumons septiques par opposition au contrôle, et vous pouvez voir l'impact de la vitamine C.

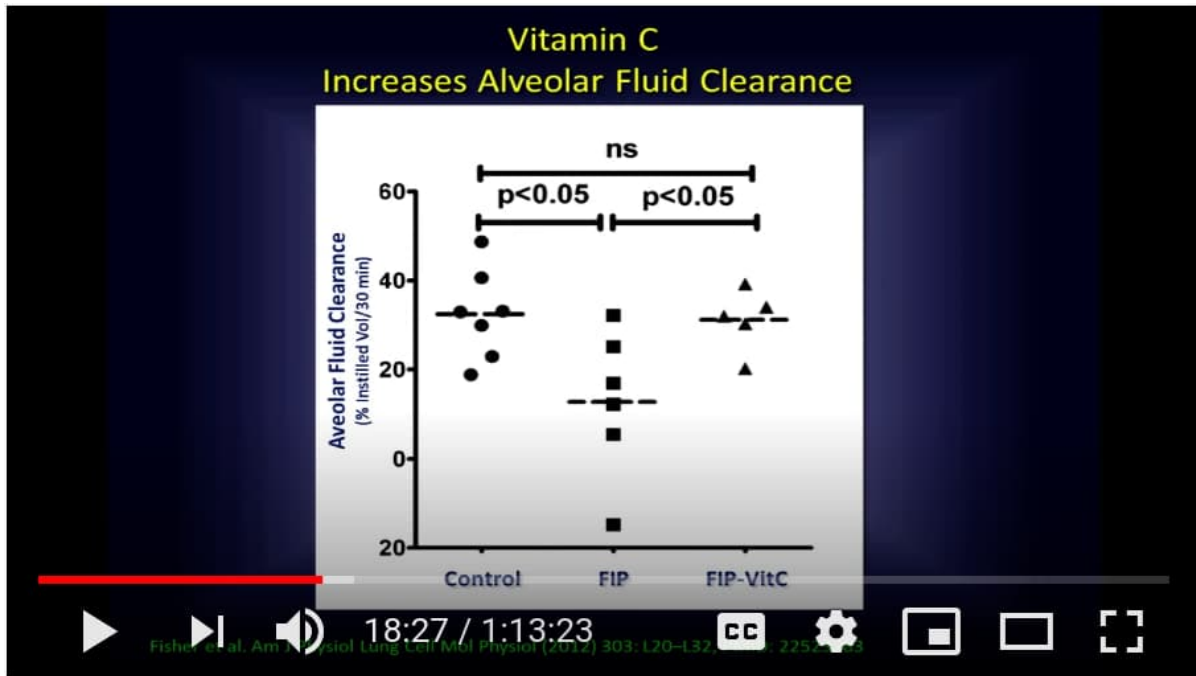


18:15 Les poumons n'ont pas perdu leur fonction barrière chez les souris traitées à la vitamine C. D'accord, il y a encore ce terme, fonction de barrière.

Et l'autre chose que nous avons faite, nous avons en fait effectué une étude chez des souris septiques pour examiner le dégagement du liquide alvéolaire.

Et la façon dont cela se fait, vous avez une souris qui est intubée sur un ventilateur pour souris, et vous poussez le tube endotrachéal dans le lobe inférieur, et vous injectez une concentration inconnue d'eau contenant de l'albumine. Puis vous tirez le tube endotrachéal dans la trachée, la souris continue de ventiler, puis après 30 minutes, vous poussez le tube endotrachéal vers le lobe inférieur et vous aspirez ce qui revient.

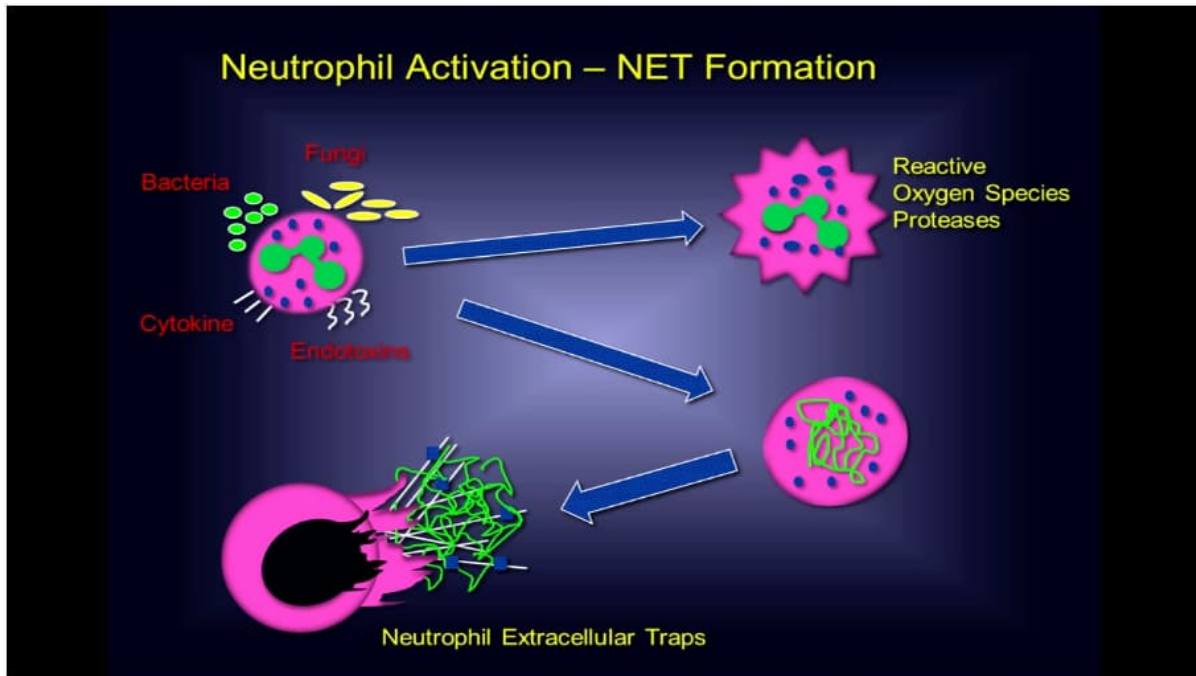
Et vous connaissez ainsi la quantité de liquide qui est entrée dans la concentration de la protéine. Et vous connaissez la quantité de liquide qui sort. Et s'il y a beaucoup d'eau prélevée, cela signifie que le dégagement du liquide alvéolaire est bon car la concentration en protéines augmente. Tout le monde a compris ça ?



Et ce que nous avons montré, c'est que la vitamine C favoriserait le dégagement du liquide alvéolaire. Donc, non seulement nous contrôlons la fonction de barrière, nous augmentons l'expression des canaux hydriques, et nous gardons les poumons secs, et favorisons le dégagement des autres fluides.

19:45 En cours de route, pendant que nous faisons tout cela, il y a environ 10 ans. Le concept de formation de pièges extracellulaires de neutrophiles est apparu, et je veux l'expliquer brièvement.

Après que les neutrophiles sanguins en circulation ont été exposés à certains niveaux de cytokines bactériennes vivantes, d'endotoxines de bactéries ou même de champignons, le neutrophile, nous le savons depuis des années, est activé pour générer des espèces réactives de l'oxygène et des protéases.



20:20 Et jusqu'à il y a près de 10 ou 12 ans, je fais cela depuis longtemps, nous pensions que ce qui endommageait les poumons était la formation d'espèces réactives de l'oxygène par sécrétion de protéase. Mais ce qui a été reconnu comme le temps a passé, c'est qu'après avoir été stimulé de manière appropriée par différents niveaux de ces agents, l'ADN dans le noyau commence à se dérouler et le neutrophile dégorge réellement son ADN génomique.

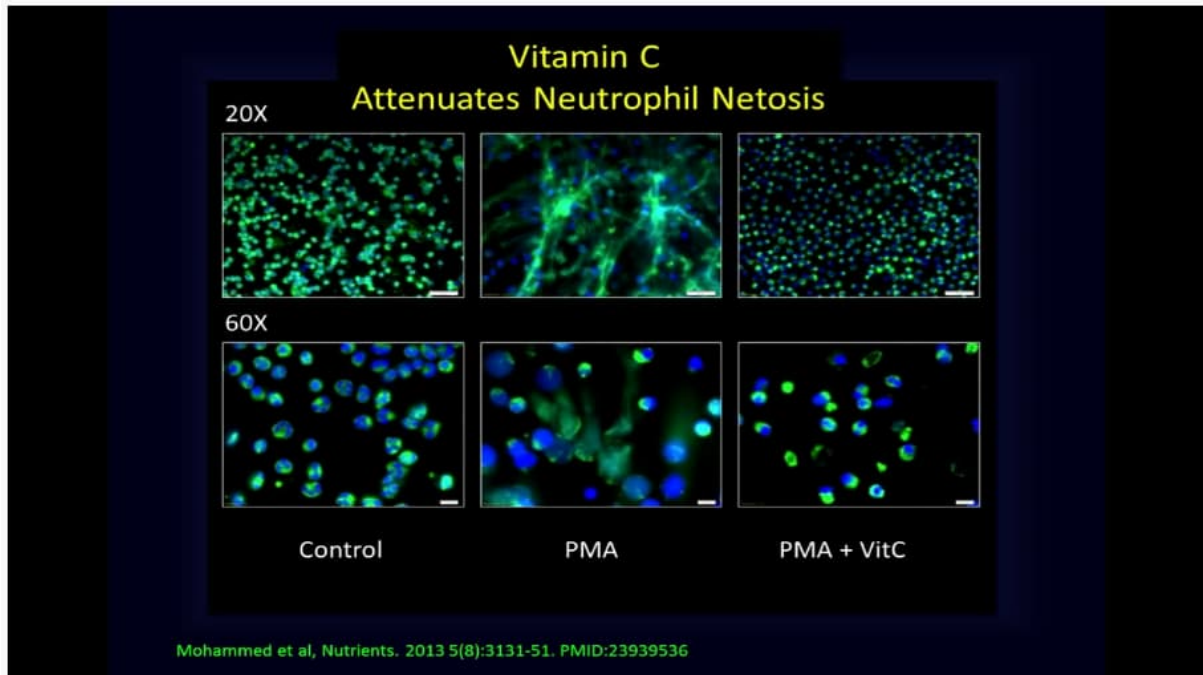
Et le truc à ce sujet, c'est la formation de pièges extracellulaires appelés neutrophiles, le processus est appelé neutrophil extracellular trap formation. Celles-ci, et je sais que de nombreuses personnes dans la salle ont traité de l'ADN ici, et vous savez que l'ADN a la consistance du blanc d'oeuf, mais vous ne le savez pas non plus, c'est que tous ces systèmes enzymatiques sont actifs. Et les extracellulaires sont toujours actifs et créent des lésions vasculaires.

Donc l'idée entre une formation de pièges extracellulaires de neutrophiles était que, évolutivement, il était probablement bon que cela se produise, parce que lorsque nos ancêtres primitifs sont devenus septiques, c'était l'une des choses qui ont aidé à tuer les organismes, parce que les organismes étaient piégés .

Et au fur et à mesure que le travail avançait, reconnaissant l'existence de NETS (pièges extracellulaires à neutrophiles), il a été montré maintenant dans un certain nombre de publications, que si vous allez chez un patient atteint de septicémie, que vous analysez simplement un échantillon de plasma, et que vous analysez les cellules sans ADN, après avoir atteint un certain niveau, c'est consistant avec un taux de mortalité d'au moins 80%.

22:05 D'accord, nous avons donc examiné cela dans le laboratoire, et ce sont des neutrophiles humains à 20 X et une puissance de 60 X, et voici à quoi ressemblent

les NETS de neutrophiles par fluorescence, lorsqu'ils sont stimulés avec quatre acétate de Baldomir, pour lancer les NETS.



22:30 Et puis ici à une puissance élevée, vous pouvez voir que cela ressemble à un frottis, mais c'est l'ADN qui est dégorgé des neutrophiles.

Et ce que vous voyez ici est l'effet de la vitamine C. Elle arrête totalement la formation de NETS. Cela deviendra pertinent en quelques minutes

22:50 J'ai donc parlé à certains d'entre vous tous, d'un de mes collègues qui n'est plus à la VCU, le Dr Ramesh Rajan qui a fait tout le travail moléculaire de base, et après avoir fait cela pendant quelques années, j'étais occupé par un travail clinique, et Ramesh entre dans mon bureau et il dit "cela doit aller à l'hôpital". Nous devons voir si cela va fonctionner.

Phase I Safety Trial

- Severe Sepsis
- IRB (April 2010) Enrollment (August 2010)
- Septic Patients: Geographic MRCU patients
- Randomized, double blind, placebo-controlled
- **AE:** Systemic hypotension, tachycardia, nausea
- 1) Placebo, 2) 50 mg/kg/24 hr, 3) 200 mg/kg/24 hr
- IV VitC → ¼ dose infused 6 hours → D5%W
- Blood Draw (0, 12, 24, 36, 48, 72, 96 hrs)



23:15 Et donc ce que nous avons fait, nous avons proposé un essai de sécurité au VCU IRB. Cela vous montre à quand cela remonte. Nous avons proposé d'étudier uniquement les patients en réanimation médicale respiratoire.

Nous avons proposé la randomisation en double aveugle, contrôlée contre placebo, et nous voulions voir s'il y avait des événements indésirables provoqués par la vitamine C. Est-ce que cela faisait chuter la tension artérielle ?

Parce que nous proposons une dose similaire à celle que nous avons utilisée chez la souris, à utiliser chez l'homme. Et nous voulions voir si cela provoquait une fréquence cardiaque élevée ou des nausées. Nous avons donc étudié, excusez-moi juste une minute.

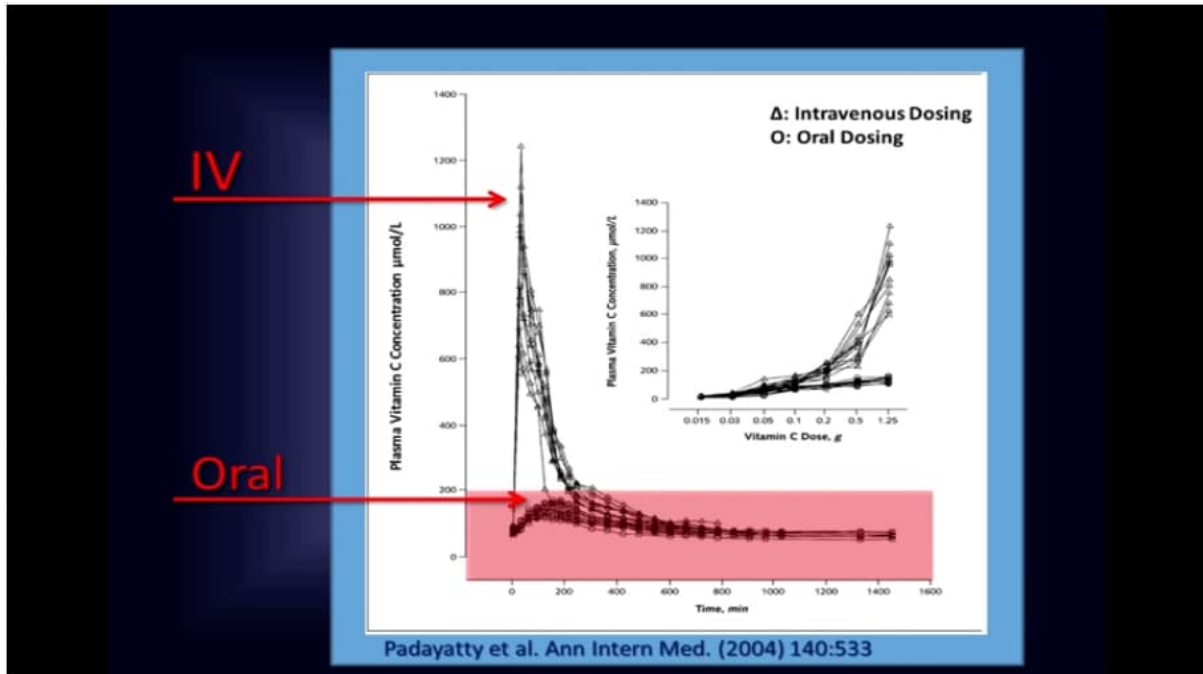
24:10 Donc ce que nous avons fait, c'était un petit essai de seulement 24 patients. Nous avons divisé 8 placebo, 8 vitamines C à faible dose, 50 milligrammes par kilogramme, c'est par jour, ou à dose élevée comme nous avons traité les souris avec 200 milligrammes par kilogramme par jour. Pourquoi nous avons choisi cette dose, je vais vous montrer pourquoi dans une seconde. Cela équivaut à 50 milligrammes par kilogramme perfusé toutes les six heures.

Bon, et donc le patient reçoit cette dose totale, 1/4 de la dose totale toutes les six heures, et la vitamine C a été mélangée dans du dextrose à 5% dans l'eau.

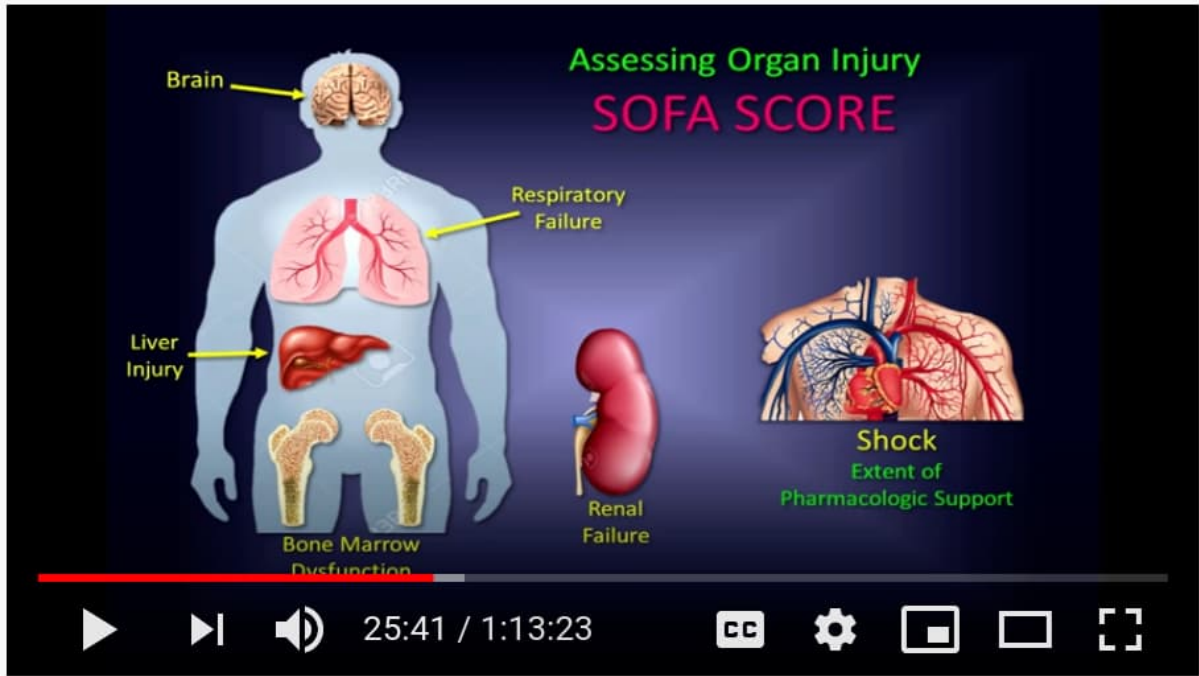
Et nous avons examiné plusieurs prélèvements sanguins sur une période de 96 heures. Et le protocole était une perfusion de quatre jours. Donc, 24 heures sur 24 pendant quatre jours.

Le raisonnement qui sous-tend le recours à la perfusion intraveineuse, par opposition à la suppression d'un NG, à l'écrasement de la vitamine C et à l'administration d'énormes doses par voie orale, est que Padayatty et ses collègues,

en collaboration avec Mark Levine du NIH (PMC81231, 2001), ont clairement montré la différence des taux plasmatiques par voie intraveineuse, par opposition à même de fortes doses administrées par voie orale. Vous obtenez seulement un niveau de plasma qui est fondamentalement deux à trois fois le niveau alimentaire normal.



25:35 Donc, ce que nous avons proposé à la CISR, c'est d'utiliser le score séquentiel d'évaluation de la défaillance d'un organe. Ceci est utilisé modérément fréquemment dans les unités de soins intensifs, et c'est une façon de regarder à travers ces six systèmes d'organes.



Et la façon dont cela fonctionne ressemble à ceci :
Plus le nombre sur le score SOFA est élevé, plus le patient doit recevoir de soutien.

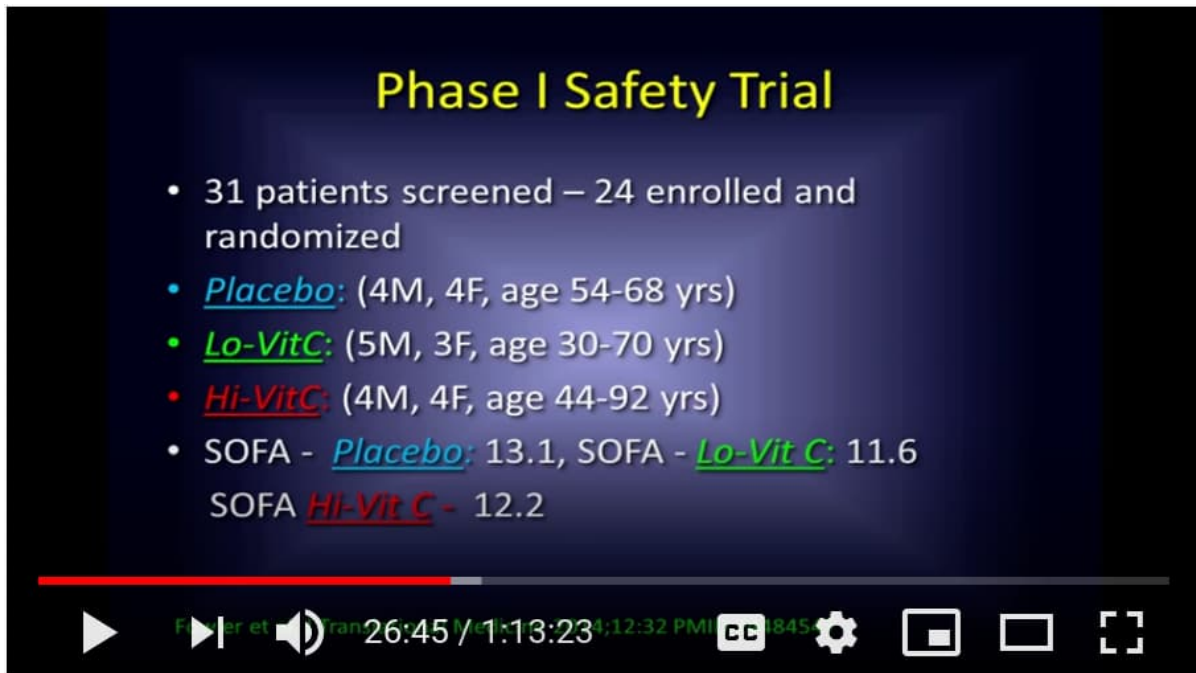
Sequential Organ Failure Assessment Score SOFA

Lung (P_{aO_2}/F_{iO_2} mmHg)	Brain (Coma)	Cardiovascular (Shock)	Liver (Bilirubin)	Bone Marrow (Platelet)	Renal Failure (Creatinine)
< 400	1 13-14	1 MAP < 70 Mm/Hg	1 1.2-1.9	1 < 150	1 1.2-1.9
< 300	2 10-12	2 Dopamine ≤ 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$	2 2.0-5.9	2 < 150	2 2.0-3.4
< 200 mechanically ventilated	3 6-9	3 Norepi ≤ 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$	3 6.0-11.9	3 < 50	3 3.5-4.9
< 100 mechanically ventilated	4 < 6	4 Norepi ≥ 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$	4 > 12	4 < 20	4 > 5
Organ Failure Scores					

SOFA Score = Sum of Organ Failure Scores

Voici l'indice d'oxygénation, ici. Nous avons examiné le score de coma, et plus le score de coma est bas, plus le patient est venu. Même chose, cardiovasculaire, plus le patient reçoit de soutien, jusqu'à Norepi, perfusion de noradrénaline, les chiffres augmentent, etc., pour la fonction hépatique, la fonction de la moelle osseuse et les plaquettes et l'insuffisance rénale.

Donc, le petit essai, nous avons sélectionné 31 patients, inscrits 24. Voici une ventilation par âge.



Phase I Safety Trial

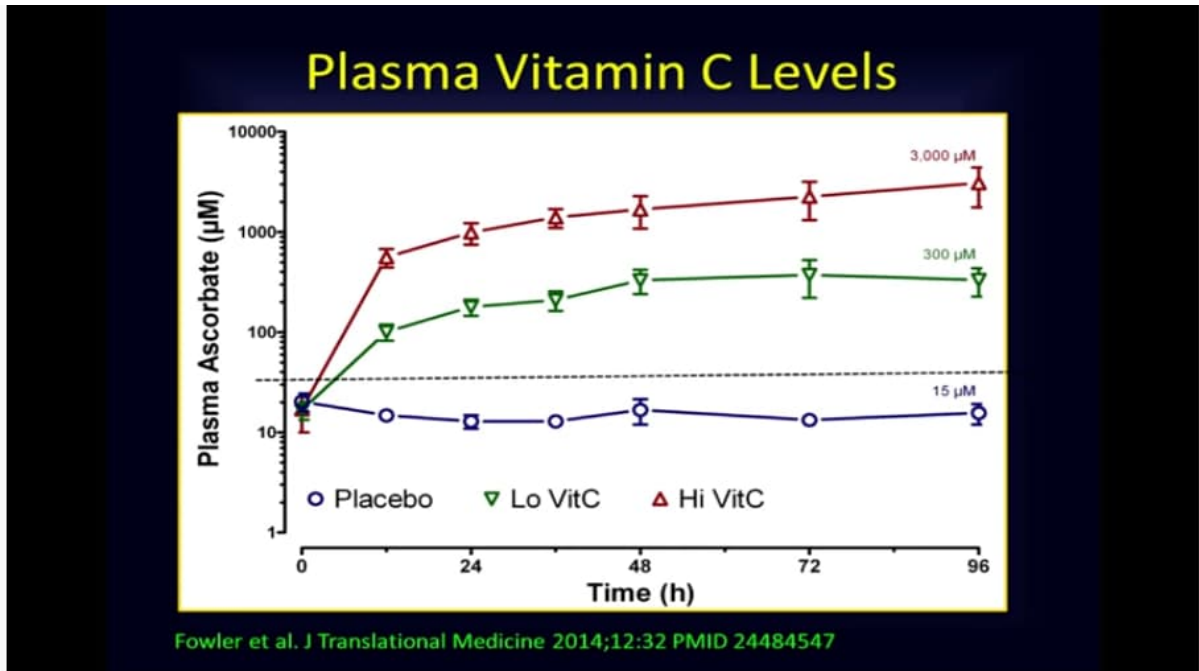
- 31 patients screened – 24 enrolled and randomized
- **Placebo**: (4M, 4F, age 54-68 yrs)
- **Lo-VitC**: (5M, 3F, age 30-70 yrs)
- **Hi-VitC**: (4M, 4F, age 44-92 yrs)
- SOFA - **Placebo**: 13.1, SOFA - **Lo-Vit C**: 11.6
SOFA **HI-VIT C** - 12.2

26:45 / 1:13:23

Et les patients sous placebo, je veux dire qu'ils étaient malades, le score SOFA était de 13. Si vous êtes dans une unité de soins intensifs et que vous faites votre ronde des patients septiques, avec un score SOFA de 8 vous avez un patient malade.

Et donc il y avait une population malade ici. Ce n'était pas vraiment si différent, et le SOFA dans le groupe à haute dose de vitamine C était de 12, le SOFA dans le groupe à faible dose de vitamine C était de 11, donc c'étaient essentiellement les mêmes.

27:20 Ce que nous avons fait, c'est que nous avons travaillé avec un chimiste médicinal qui pouvait effectuer une analyse HPLC des niveaux plasmatiques, et ce que nous avons trouvé le plus intéressant, et cela avait été enregistré dans la littérature.



27:35 Les patients septiques ont une vitamine C plasmatique extrêmement faible. Un niveau de 10 micromolaire c'est le scorbut.

Et puis vous pouvez voir les niveaux plasmatiques résultants chez les patients perfusés avec la faible dose, 300 micromolaires et la dose élevée 3 000 micromolaires.

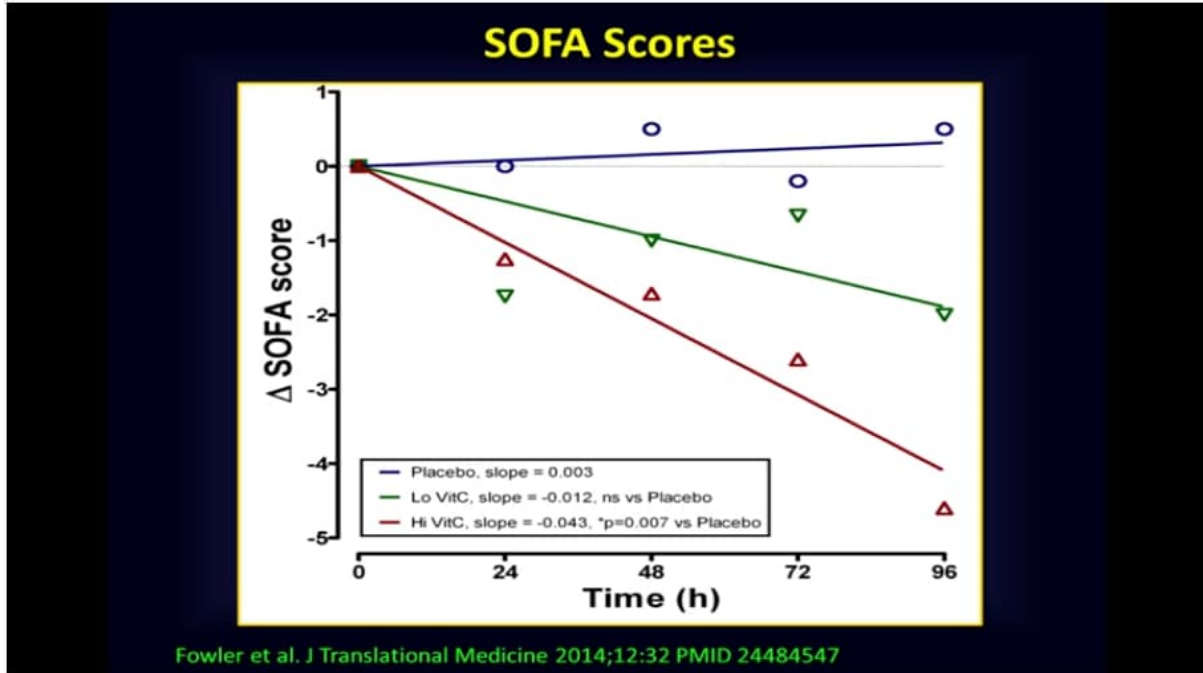
Ascorbate Consumed In Sepsis

- By reduction of plasma free iron
- By the scavenging of aqueous free radicals
- By destruction of dehydroascorbic acid
- Destruction permits uncontrolled oxidant activity

27:58 / 1:13:23

28:00 Alors, qu'arrive-t-il à la vitamine C, l'important est que pendant une activité oxydante très élevée, il y a beaucoup de lyse érythrocytaire, du fer plasmatique libre

s'écoule dans la circulation, et la vitamine C consommée en réduisant le fer libre, de ferrique à ferreux, en piégeant les radicaux aqueux, ainsi qu'en détruisant la forme oxydée de l'acide déhydroascorbique. Et les niveaux inférieurs permettent une activité oxydante incontrôlée.



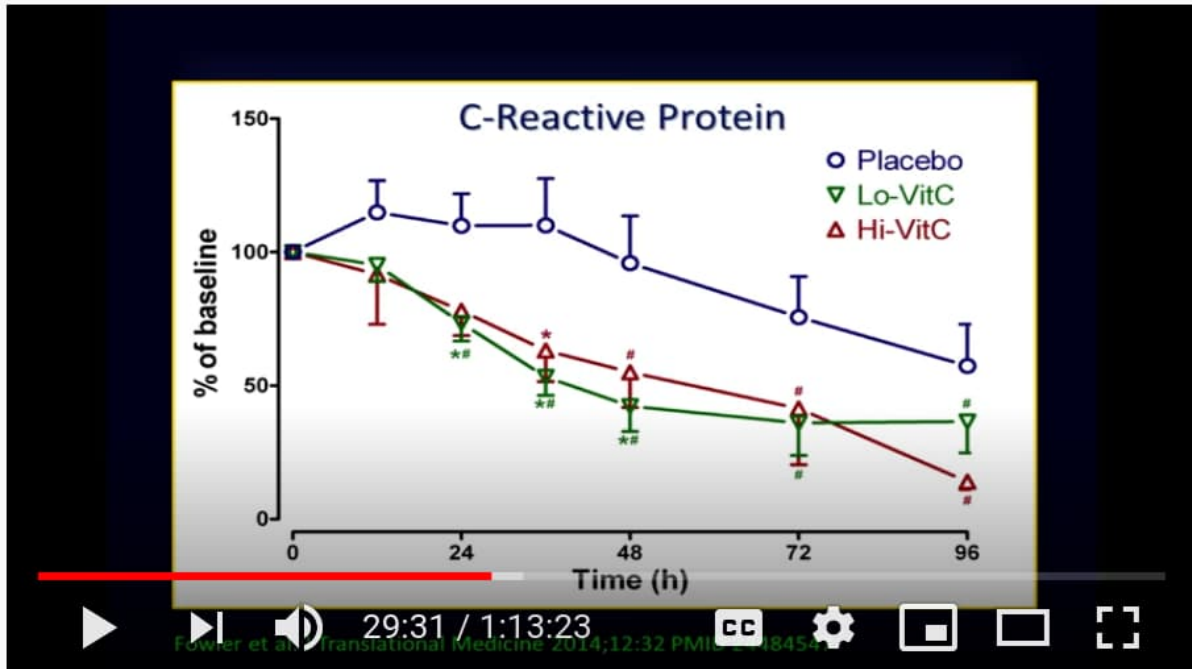
Certains d'entre vous ont donc lu ce document. Ce que nous avons montré dans ce petit essai, c'est qu'en plaçant tous les scores SOFA à un niveau d'identification, la dose élevée de vitamine C a eu un impact sur le score SOFA au cours des quatre jours de perfusion. (PMID: 24484547)

Pas tellement dans le vert pour ce qui était de la faible dose, mais l'important ici, vous pouvez voir ce que font les scores SOFA.

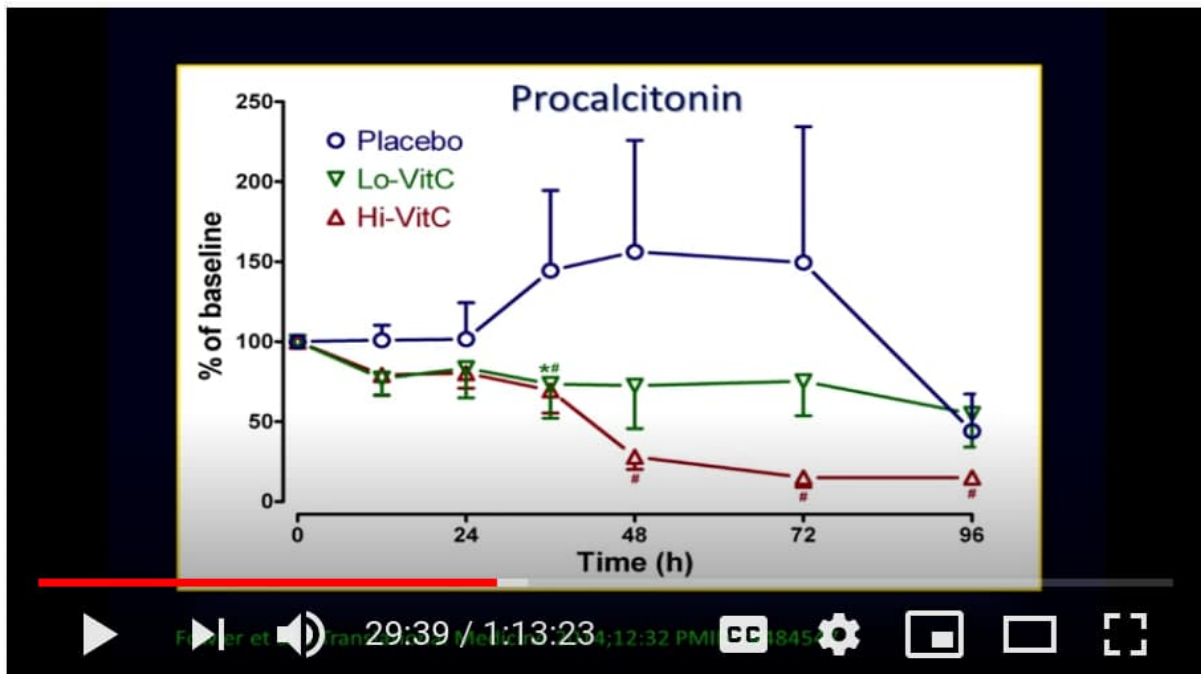
Et cela a été clairement démontré dans la littérature, au cours des 72 premières heures d'hospitalisation, un patient septique qui a un score SOFA en hausse, a une mortalité de 80%.

Et peu importe ce que vous faites, liquides, antibiotiques, vasopresseurs, assistance ventilatoire.

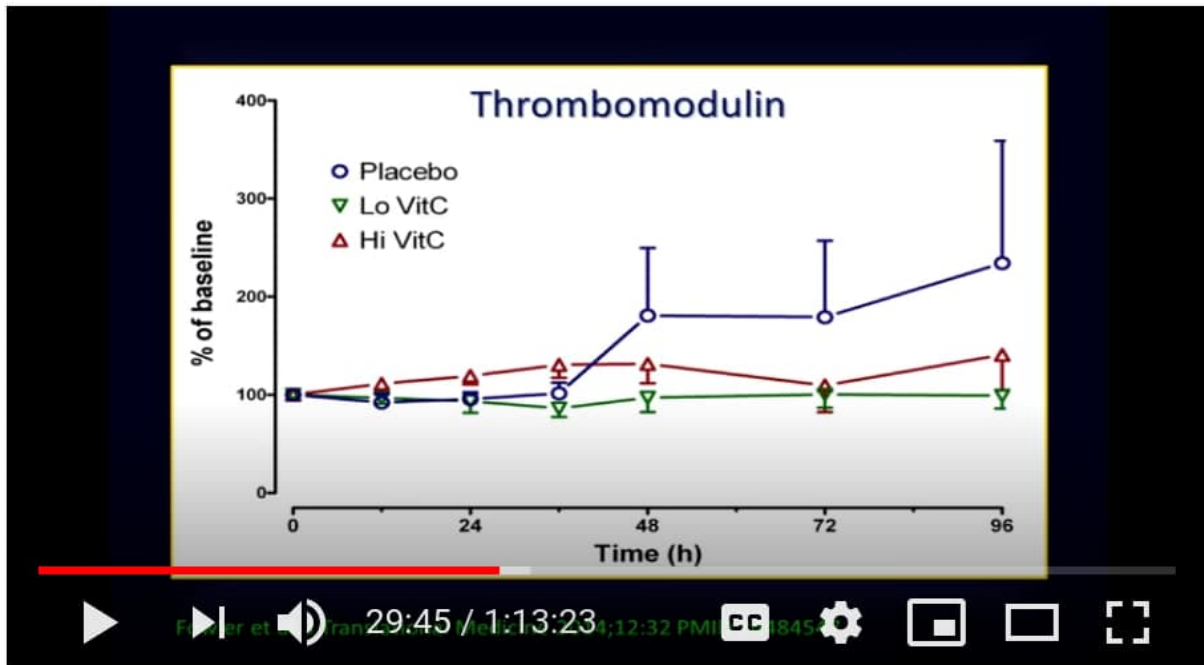
Nous avons mesuré un peptide inflammatoire, la protéine C réactive, vous pouvez voir les effets de la vitamine C ici.



Nous avons examiné une autre molécule, la procalcitonine, qui est un indicateur de septicémie. Vous pouvez voir l'effet des deux doses de vitamine C ici.



29:45 Puis le dernier, un peu d'explication ici. Certains d'entre vous dans la salle connaissent peut-être cette molécule, la thrombomoduline, elle décore le système vasculaire. Et donc elle se bloque dans le système vasculaire toujours en quelque sorte ondulant dans la brise circulaire. Mais ce que fait la thrombomoduline, c'est qu'elle saisit la thrombine protéase qui se produit pendant la septicémie.



Elle la maintiendra ensuite à côté de la protéine C, qui active la protéine C, et l'important à propos de la protéine C activée, c'est qu'elle provoque la dégradation de la thrombose microvasculaire.

Et ce qui se passe, c'est que normalement la thrombomoduline est présente sur le système vasculaire, elle n'est pas présente dans le sérum ou le plasma. Et bien, la façon dont nous avons interprété l'augmentation d'un niveau modulaire était qu'il y avait une lésion vasculaire chez les patients sous placebo.

Donc, à partir de ce petit essai, nous avons découvert que la vitamine C était sans danger. Nous n'avons eu aucun événement indésirable, la mortalité a été réduite, mais c'était un tout petit essai.

Intravenous Vitamin C

- Safe
- Mortality reduced
- Multiple organ failure significantly reduced
- Blood markers inflammation and vascular injury significantly attenuated

La défaillance de plusieurs organes a diminué et ces marqueurs sanguins ont été atténués. Nous avons donc commencé à regarder en arrière à travers la littérature, pas seulement la littérature sur la nutrition.

Et nous avons constaté qu'à l'Université de Washington, c'était un essai qui est sorti de l'Université de Washington, qui a été effectué ici en 2002, où des patients chirurgicaux gravement malades ont été traités avec un gramme de vitamine C par voie intraveineuse toutes les huit heures, pendant 28 jours. (PMID: 12454520)

Plasma Vitamin C Augmentation
Prior Human Studies

- Lowered Incidence of ARDS and MOF in surgically critically ill
- Lowered capillary leak in patients with 50% full thickness burns
- Vit C + selenium + n-acetyl cysteine + Vit E lowered ARDS mortality by 50%

(Published in abstract only)

Nathens et al. Ann Surg. 2002, 236 (6): 814-822, PMID: 12454520.
Tanaka et al. Arch Surg. 2000, 135 (3): 326-331, PMID: 9041919.
Sawyer et al. Crit Care Med. 1989, 17: S153

31:30 Et ce qu'ils ont montré, dans cette population de patients, l'incidence d'un ARDS était plus faible et la défaillance d'organes multiples était également plus faible.

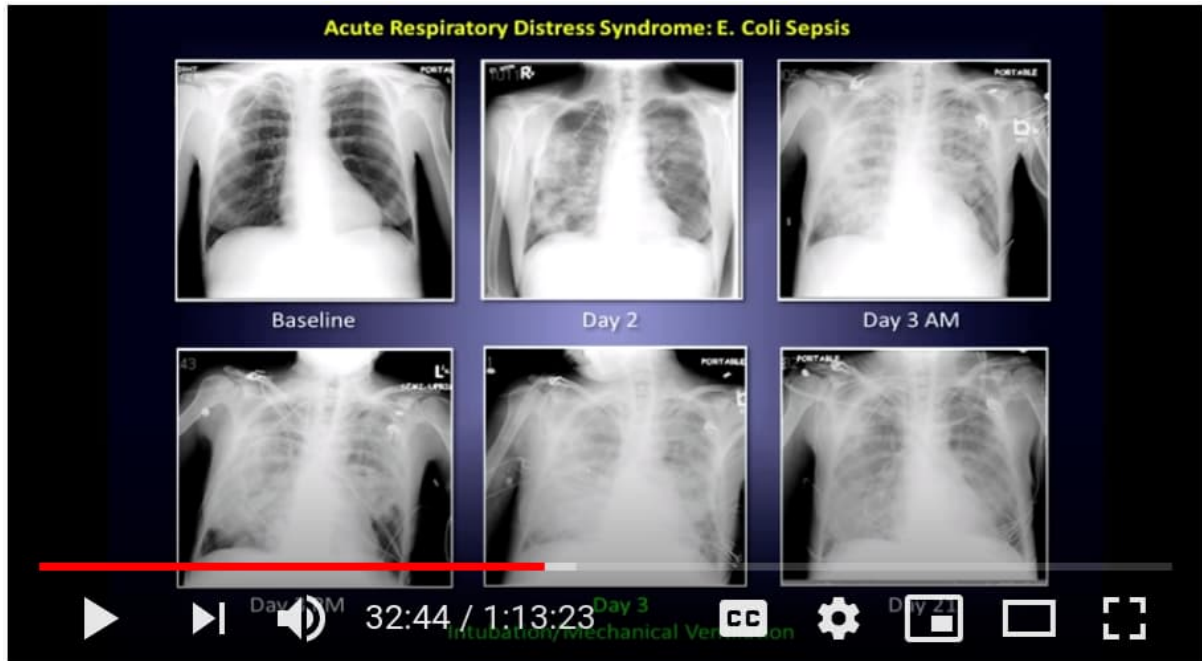
Vient ensuite une étude qui a été formée au Japon, où des chirurgiens japonais des brûlures ont utilisé de la vitamine C, infusant jusqu'à 100 grammes de vitamine C par voie intraveineuse dans les 24 premières heures après une brûlure à 50% de pleine épaisseur.

32:00 Et ils ont montré qu'ils pouvaient réduire la quantité de liquide de réanimation, après une brûlure de cette ampleur, c'est généralement quelque part dans le voisinage d'une perfusion de 20 litres pour maintenir la pression artérielle, car avec la brûlure, vous perdez tellement de volume, juste à travers la surface de la brûlure.

Cela a abaissé la fuite capillaire et a réduit la quantité de liquide de réanimation de 50%. (PMID: 9041919)

32:25 Et puis il y a eu cet essai qui n'a jamais été publié, où ils ont utilisé des antioxydants, de la vitamine C, du sélénium, de l'acétylcystéine et de la vitamine E, et ils ont montré qu'ils pouvaient réduire la mortalité de 50%. Mais il n'a jamais été publié. C'était en 1989.

32:45 Alors laissez-moi revenir un instant. Je veux que vous regardiez ces films.



Il s'agit d'une mère de trois enfants de 27 ans, qui avait un cancer de l'ovaire largement métastatique, et elle était traitée de manière agressive au Massey Cancer Center. Et le jour où elle a été admise aux soins intensifs, son mari est venu la rouler à la clinique de Doulton, et la première pression artérielle, je veux dire qu'elle était en quelque sorte délirante, était 50 systolique, et je m'en souviens comme hier.

Les infirmières ont pris le fauteuil roulant, elles l'ont fait monter à l'Unité de Soins Intensifs Respiratoires, et les portes s'ouvraient, nous étions en train de terminer les rondes, les portes s'ouvraient et il y avait ces infirmières qui roulaient cette dame, et nous nous trouvions juste à avoir un lit.

Et elle avait un nombre de globules blancs de 0,8, suite à sa chimiothérapie agressive, et avait une septicémie au côlon due à une septicémie urinaire.

Mais ce que je veux vous montrer, vous pouvez voir comment nous faisons la transition, vous pouvez voir les lésions pulmonaires se développer, devenir plus répandues, le troisième jour.

Cette femme, je vais vous le dire, elle avait 27 ans, elle avait fort caractère, elle disait "il n'y a personne qui va me mettre sous appareil respiratoire".

34:05 Vous avez peut-être déjà rencontré quelque chose comme ça avant, mais au troisième jour de l'après-midi, son travail de respiration était si élevé, ses poumons étaient inondés de tellement de liquide, nous ne pouvions pas maintenir ses tensions d'oxygène, alors elle nous a permis de l'intuber.

Mais la chose que je veux que vous remarquiez est juste ici, et je veux que vous remarquiez le niveau d'eau dans les poumons, fondamentalement, n'a pas changé.

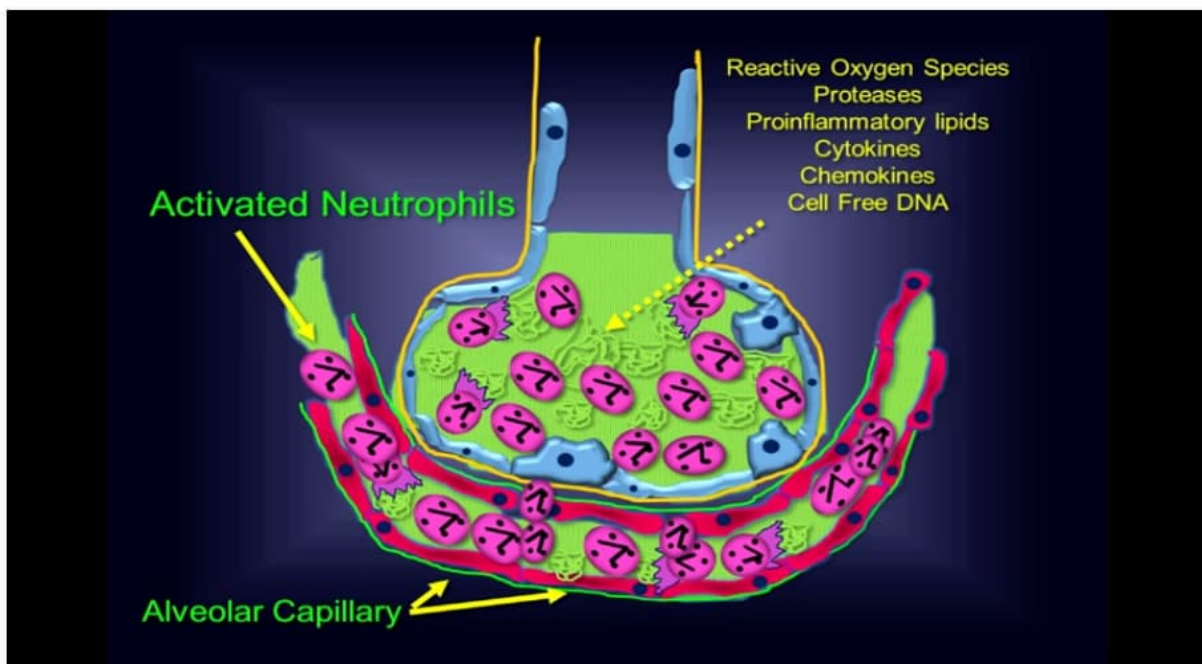
Et donc ce qui s'est passé est aussi, le processus septique quittait le système vasculaire et pénétrait dans les espaces aériens du poumon, le dégagement du liquide alvéolaire était saccagé. Et elle était dans l'unité, c'est le jour 21, elle était en fait dans l'unité pendant six semaines.

Enfin, à six semaines, elle rentra chez elle avec une sonde PEG, une gastrostomie percutanée. Et le malheur, elle est morte six mois plus tard de son malheureux cancer anesthésique.

Mais je veux juste vous montrer cette évolution ici dans les films dans la façon dont le poumon devient humide, la façon dont il altère l'oxygénation et la ventilation, et il est persistant.

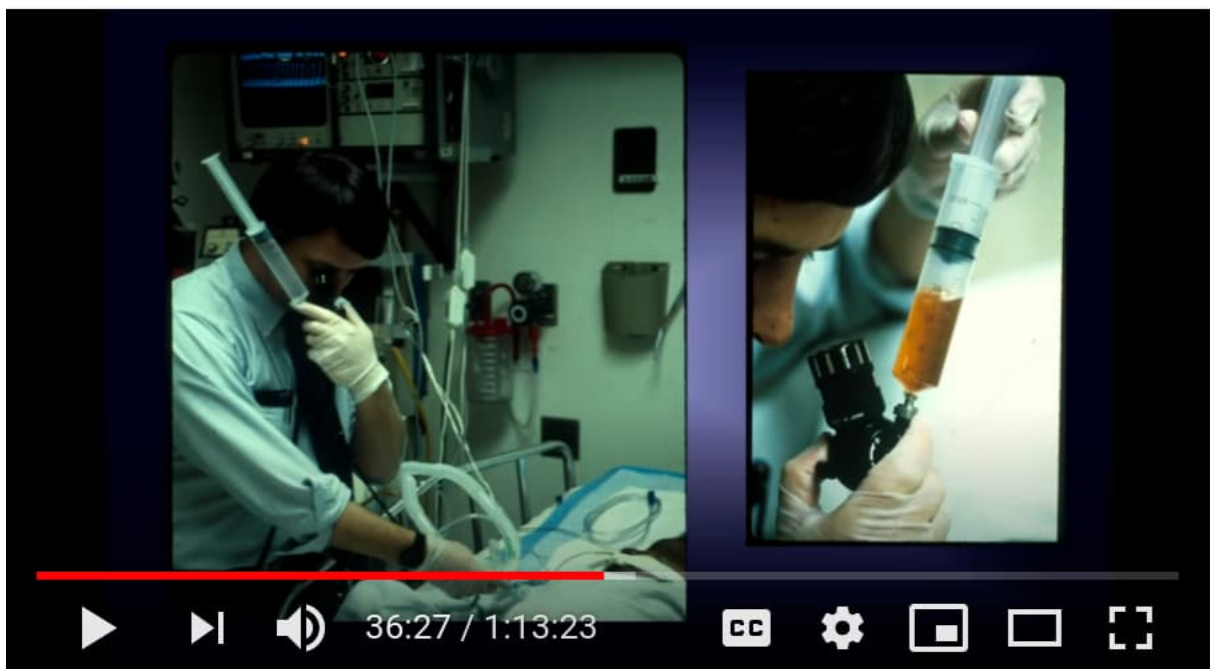
35:20 Alors l'histoire en revient à l'unité capillaire alvéolaire. Ce qui se passe ici, c'est que les neutrophiles s'activent, ils se séquestrent dans la partie microvasculaire, et ils causent des dommages à l'épithélium capillaire pulmonaire.

Et finalement, ce qui se passe, c'est que les neutrophiles, avec, préparez-vous, les NETS neutrophiles que je vous disais, migrent dans l'espace alvéolaire.

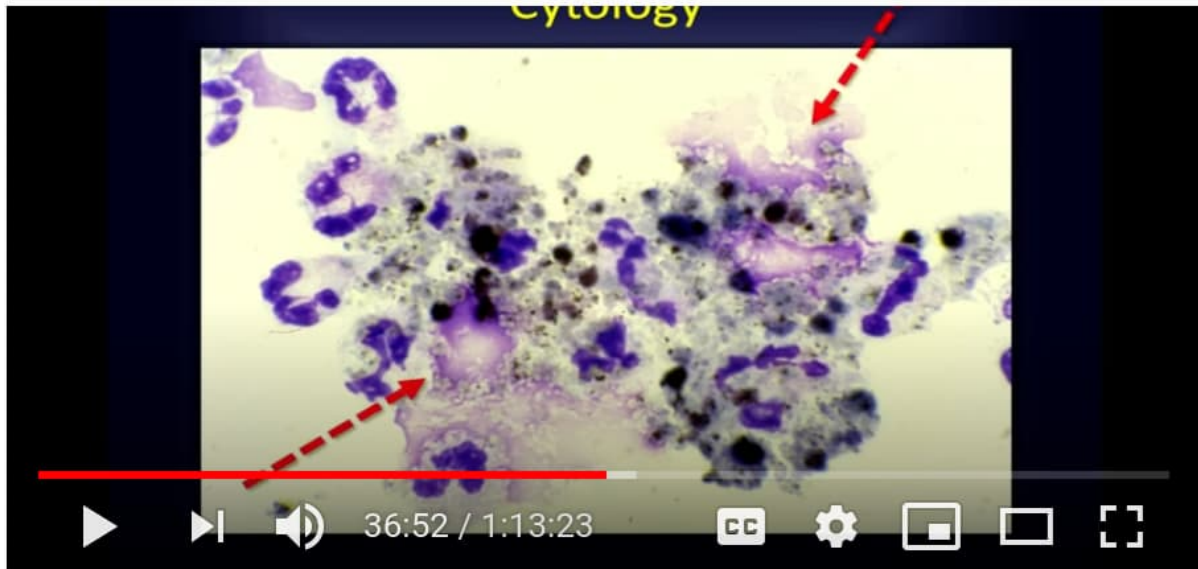


L'œdème de perméabilité se développe lorsque l'espace pulmonaire est rempli de liquide, puis l'espace alvéolaire devient juste une infusion d'espèces réactives d'oxygène, de protéases, de lipides pro-inflammatoires, de cytokines, de chimiokines et d'ADN acellulaire.

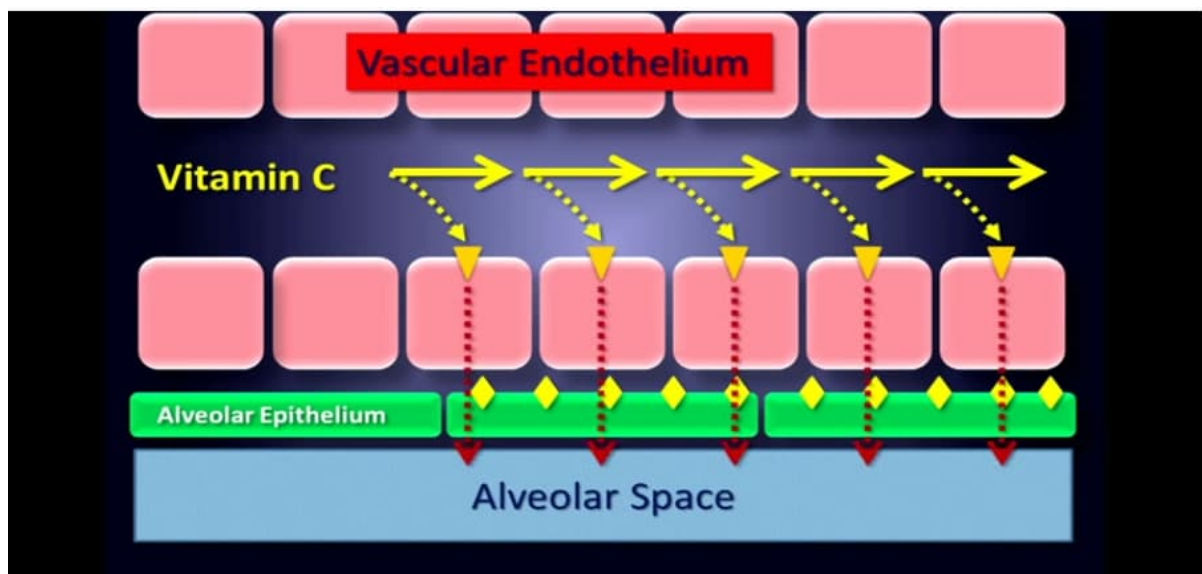
36:10 Donc, durant mes débuts à la faculté, nous en parlions plus tôt, nous faisons un lavage broncho-alvéolaire, voici un patient avec un ARDS, où nous utilisons un bronchoscope, descendant dans les poumons, et vous pouvez voir le liquide de lavage qui en revient, c'est essentiellement du plasma, car la fonction de barrière pulmonaire a été endommagée et le plasma se précipite dans les espaces aériens du poumon.



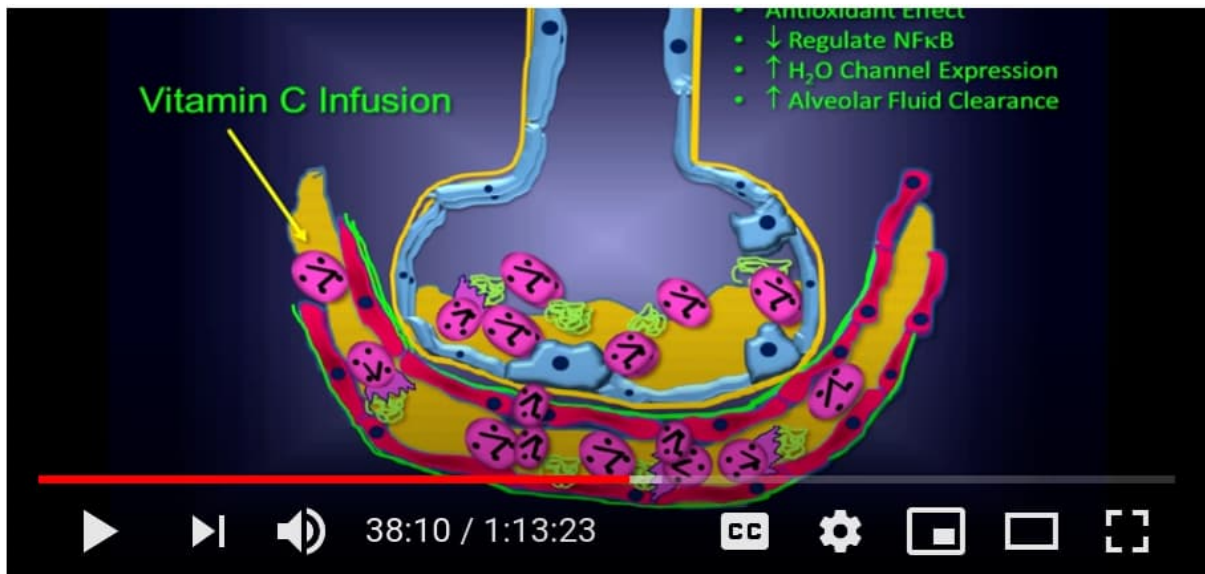
36:35 Mais ce qui était important, non seulement était la morphologie cytologique dans l'espace aérien d'un patient avec un neutrophile ARDS, mais, regardez ici, les NETS neutrophiles étaient là.



36:57 Très bien, juste un petit aperçu de la physiologie de la vitamine C. Lorsque la vitamine C est infusée dans l'espace vasculaire, elle entre en contact avec le sodium 2 transporteur de vitamine C, à la surface de l'endothélium vasculaire, et la vitamine C est littéralement aspirée hors de la circulation et devient intracellulaire, puis elle entre en contact avec le transporteur sodium 1, qui se trouve sur l'épithélium alvéolaire, et la vitamine C se déplace dans l'espace alvéolaire.
37:30 Nous l'avons démontré dans notre travail avec les animaux septiques.

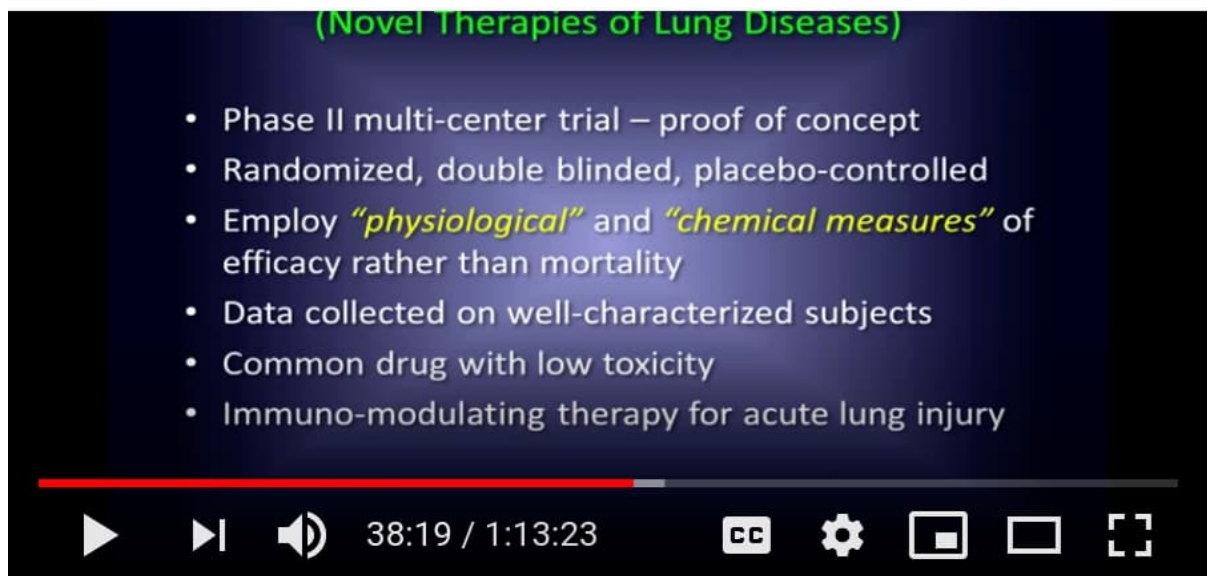


Donc, l'idée que nous avons eue, c'est que si nous avons cela, en infusant de la vitamine C, ce ne serait pas seulement intravasculaire, mais ce serait également localisé intra-alvéolaire, et ceci en tant que processus de cela, qu'il permettrait en quelque sorte sauvegarder les canaux hydriques à l'intérieur des poumons et de favoriser le dégagement du liquide alvéolaire.



38:05 Et par les travaux préliminaires que nous avons effectués, diminuant l'activation du facteur nucléaire de transcription NFκB, augmentant l'expression des canaux aqueux et, finalement, améliorant le dégagement du liquide alvéolaire.

Donc, à cette époque, le NIH mettait en place des programmes de remplissage, pour leur soi-disant programme UM1, et le titre de ce programme, je ne plaisante pas, était «nouvelles thérapies contre les maladies pulmonaires».

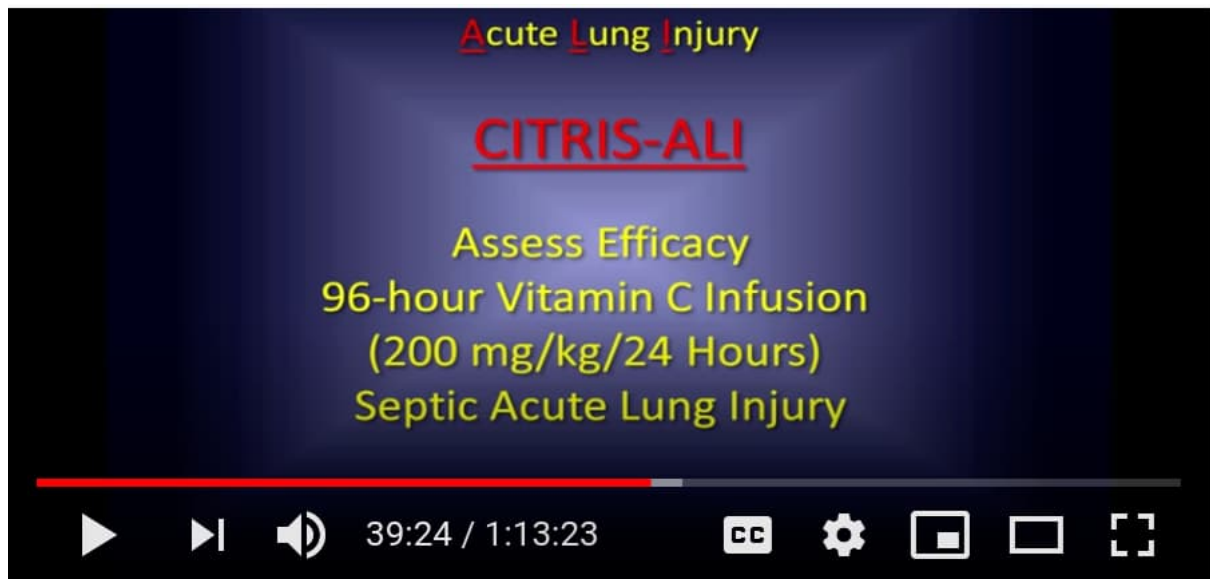


38:35 Et cela s'est produit juste au moment où nous terminions cet essai de phase 1. Ce qu'ils voulaient, c'était une petite phase 2 multicentrique, une preuve de concept. Ils le voulaient, ils voulaient un vrai essai clinique. Ils le voulaient, parce que personne n'avait jamais été en mesure de démontrer une différence de

mortalité dans le SDRA, ont-ils dit, eh bien, regardons en arrière, demandons-leur simplement de nous donner des résultats physiologiques et des résultats chimiques.

Ils voulaient des données sur des sujets bien caractérisés, ce n'était pas un problème, ils voulaient un médicament commun à faible toxicité, et un médicament qui avait une thérapie immunomodulatrice, que nous avons proposé pour la maladie pulmonaire, tout le travail préclinique que nous avons déjà fait.

39:20 Nous avons donc proposé la perfusion de vitamine C pour le traitement et la lésion pulmonaire aiguë induite par la septicémie, ce qu'on appelle «l'essai CITRIS-ALI» (JAMA).



39:30 Et ce que nous voulions faire, c'était évaluer l'efficacité d'une perfusion de quatre jours de forte dose de vitamine C, chez les patients atteints d'une lésion pulmonaire septique.

Alors j'ai téléphoné et j'ai commencé à appeler certains de mes collègues en soins intensifs dans d'autres institutions, et nous avons commencé à inscrire des patients, nous avons proposé de ruser cent soixante-dix patients atteints de ARDS induit par la septicémie, et c'est bien 170 patients que nous avons inscrits, l'essai s'est terminé en novembre dernier.

• Multi-Center Trial

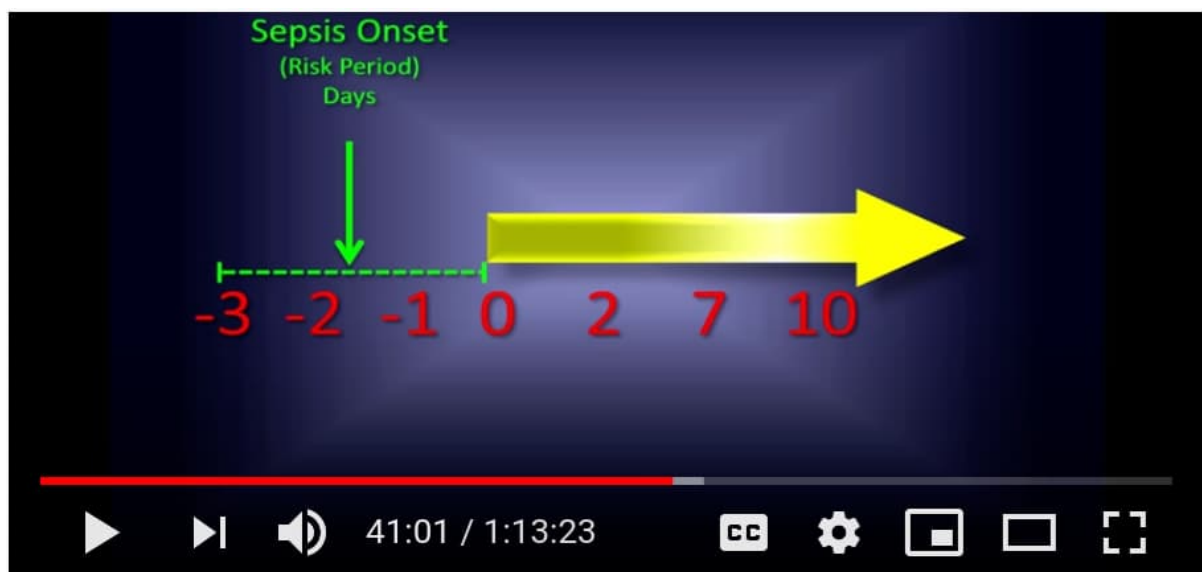
- ❖ VCU
- ❖ The Cleveland Clinic (Fairview Hospital)
- ❖ The Medical College of Wisconsin (Aurora St. Luke's)
- ❖ The University of Kentucky
- ❖ Emory University

• Proposed 170 patients with sepsis-induced ARDS to be enrolled. *170 patients enrolled*, Trial Closed

39:44 / 1:13:23

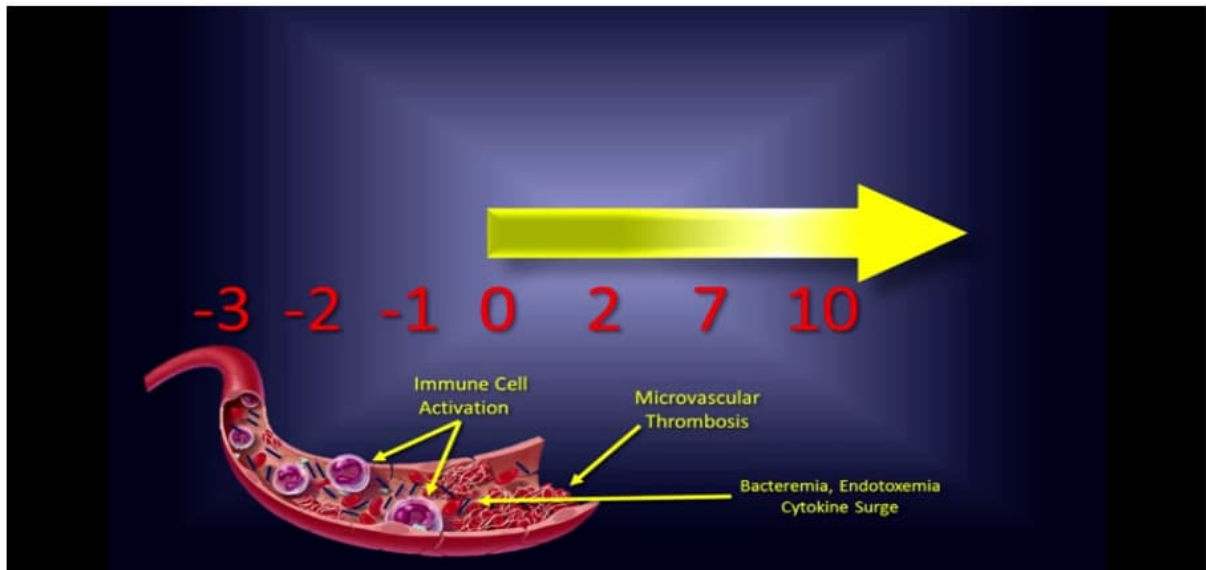
40:05 Et c'était bien, nous avons deux hôpitaux, la Cleveland Clinic et le Fairview Hospital de Cleveland, puis le Medical College du Wisconsin, également un autre hôpital, Aurora St. Luke, immense, l'hôpital du centre-ville.

Quoi qu'il en soit, il y avait sept sites d'inscription. Voici donc l'affaire, pour ceux d'entre vous qui progressent en médecine clinique, vous comprendrez qu'en amont de l'hospitalisation, peut-être un deux ou trois jours, le processus septique commence, et comme la jeune femme que j'ai présentée plus tôt, elle était traitée de manière agressive pour le cancer de l'ovaire, toute les dégâts chez elle, se développaient à la maison, alors qu'elle devenait de plus en plus malade.



41:00 Et pendant cette période, ce qui se passe pendant cette période à risque, c'est qu'il y a une activation des cellules immunitaires, une thrombose

microvasculaire, une endotoxémie bactériémique et des augmentations de cytokines.



41:20 Ce qui se passe, c'est que tout cela va de pair pour finalement causer des lésions aux organes, que ce soit les reins, les poumons, les intestins, le foie. Les patients le manifestent de différentes manières.



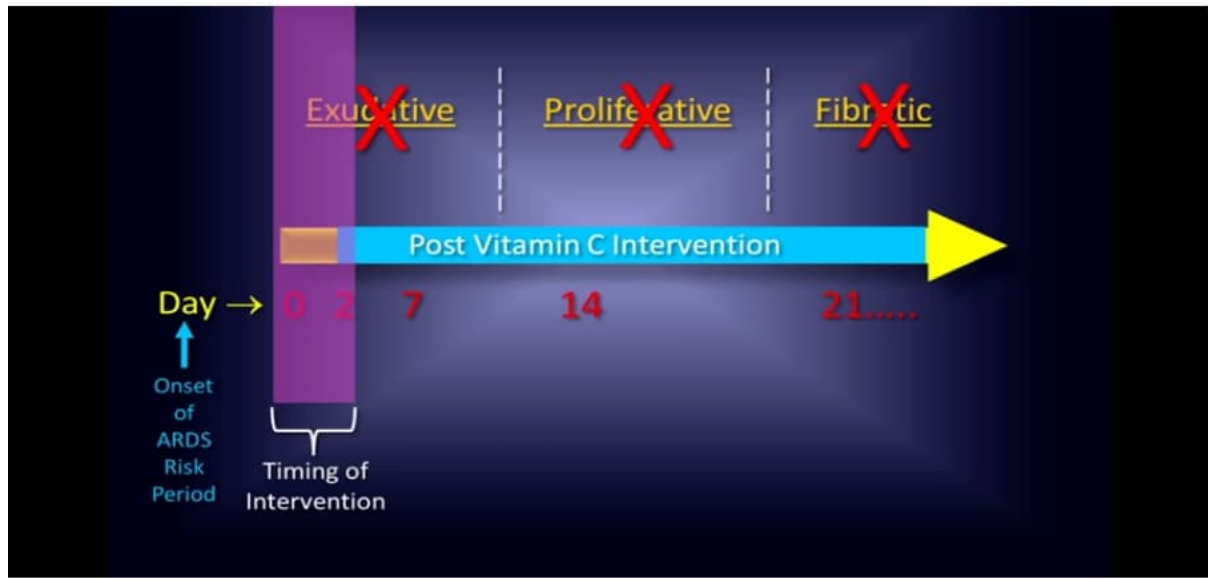
41:35 Donc ce que nous, dans notre premier essai, chaque fois qu'un patient frappait à la porte avec une septicémie, avant qu'ils ne développent une lésion pulmonaire aiguë, ils étaient inclus dans l'essai.

Ce que nous avons proposé aux NIH, c'est que nous devons reconnaître une lésion pulmonaire aiguë. Et donc, comme la jeune femme que j'ai présentée,

elle a traversé toutes ces phases, il y a l'exsudative inflammatoire aiguë, ensuite, il y a le poumon qui essaie de se réparer, et de nombreux types de cellules prolifèrent.

Enfin, la population de fibroblastes est impliquée et il y a la volonté de produire du collagène au début d'une maladie pulmonaire fibreuse.

Et ce que nous avons proposé au NIH était de savoir si nous pouvions intervenir, et c'étaient des patients qui étaient septiques et qui avaient été intubés sous ventilation mécanique. Que nous pourrions empêcher que cela se produise.

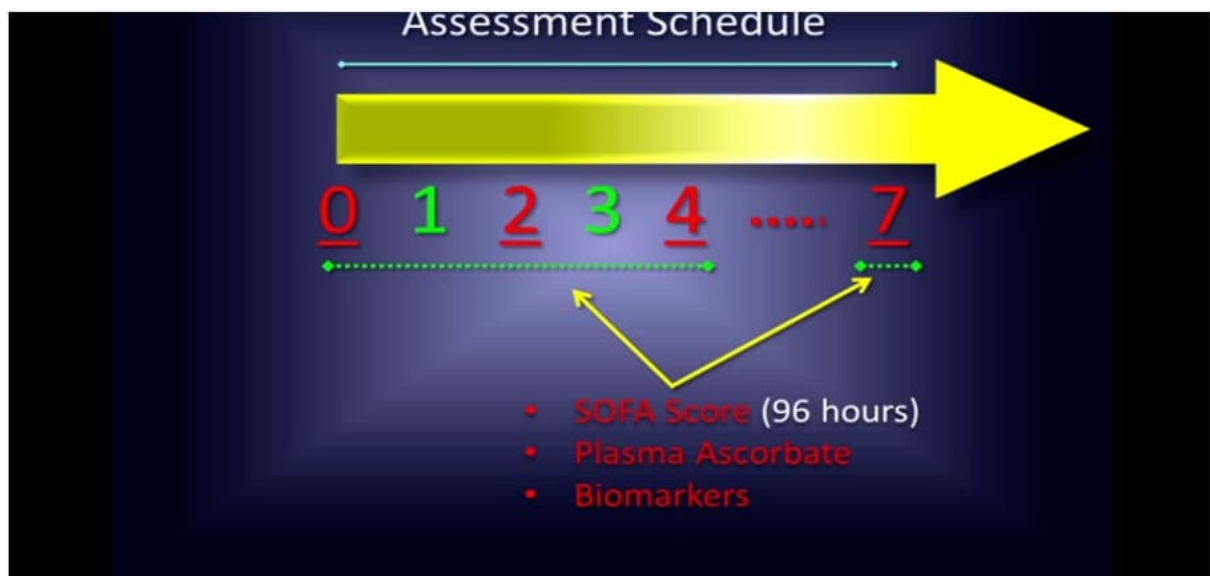


42:35 Donc, notre protocole, que nous avons présenté, était une perfusion de quatre jours, 200 milligrammes par kilogramme par jour, ce qui, comme je l'ai dit au début, était de 50 milligrammes par kilogramme toutes les six heures.



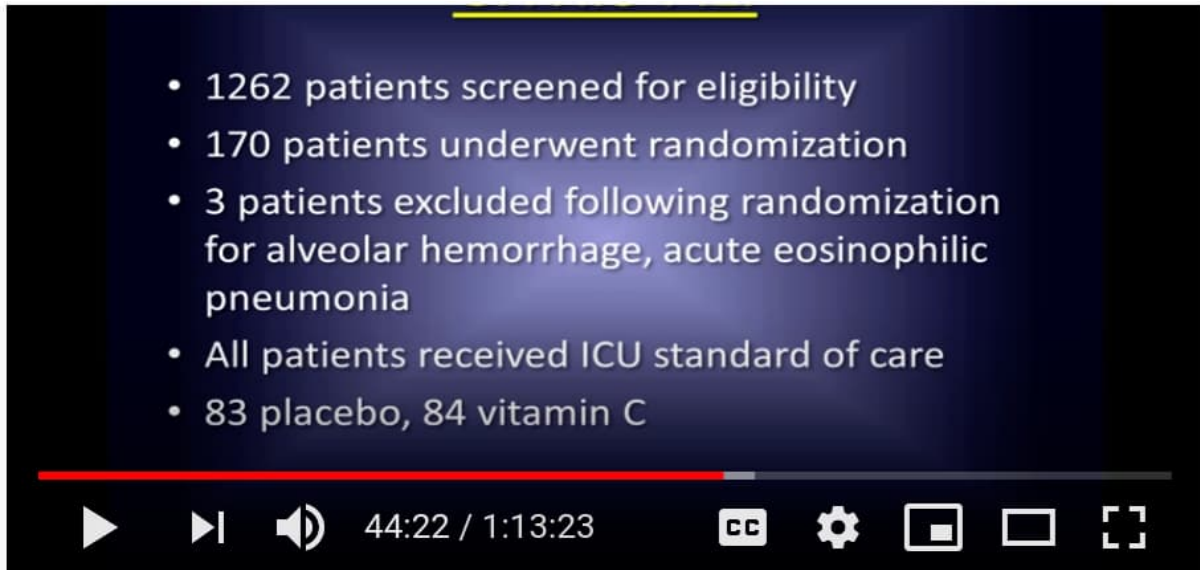
42:45 La vitamine C était mélangée en pharmacie expérimentale, à la concentration appropriée par poids corporel. Ensuite elle était cagoulée et des sacs de 450 ml étaient apportés à l'USI, placés dans un réfrigérateur sombre de l'USI à 4 degrés C, puis l'infirmière au moment où l'agent d'étude, qu'il s'agisse de d5w ou de vitamine C, prenait le sac à capuchon hors du réfrigérateur de l'USI, appelait le Pyxis, et ils le suspendaient au chevet, toujours avec le capuchon, puis le perfusaient à travers un tube de protection, qui est un tube bleu qui est utilisé pour empêcher toute lumière d'entrer en contact, car la vitamine C peut être oxydée lorsqu'elle est exposée à la lumière.

43:35 Et ce que nous avons proposé était de mesurer le score de défaillance d'organe au cours des quatre premiers jours, zéro, 48, 96 heures. Et puis nous suivions les niveaux d'ascorbate plasmatique, ainsi qu'une gamme de biomarqueurs.



43:50 Et je vais y arriver dans un instant. Nous avons donc examiné plus d'un millier de patients pour en inscrire cent soixante-dix. Sur les cent soixante-dix, nous avons dû éliminer trois patients en raison de la découverte d'une hémorragie alvéolaire, c'était dans quelques patients venant de greffe de moelle osseuse, et de pneumonie éosinophile aiguë, c'étaient des critères d'exclusion.

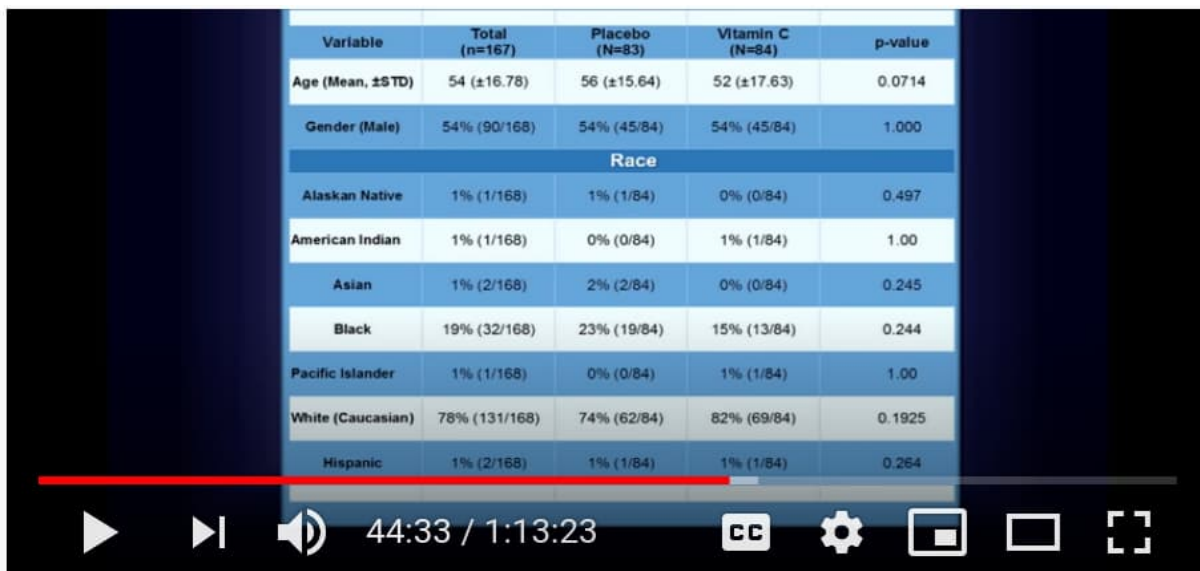
- 1262 patients screened for eligibility
- 170 patients underwent randomization
- 3 patients excluded following randomization for alveolar hemorrhage, acute eosinophilic pneumonia
- All patients received ICU standard of care
- 83 placebo, 84 vitamin C



44:18 Tous les patients, que vous ayez reçu un traitement ou que vous ayez reçu un placebo, étaient conformes aux normes des soins intensifs. Nous avons recruté 83 patients sous placebo et 84 patients sous perfusion de vitamine C.

Ceci est juste brièvement une diapositive pour vous montrer les données démographiques, le sexe entre les deux groupes n'était pas significatif. L'âge n'était pas significatif et puis, en regardant à travers toutes les races, entre les groupes, les caucasiens et les afro-américains, ce n'était pas significatif.

Variable	Total (n=167)	Placebo (N=83)	Vitamin C (N=84)	p-value
Age (Mean, \pm STD)	54 (\pm 16.78)	56 (\pm 15.64)	52 (\pm 17.63)	0.0714
Gender (Male)	54% (90/168)	54% (45/84)	54% (45/84)	1.000
Race				
Alaskan Native	1% (1/168)	1% (1/84)	0% (0/84)	0.497
American Indian	1% (1/168)	0% (0/84)	1% (1/84)	1.00
Asian	1% (2/168)	2% (2/84)	0% (0/84)	0.245
Black	19% (32/168)	23% (19/84)	15% (13/84)	0.244
Pacific Islander	1% (1/168)	0% (0/84)	1% (1/84)	1.00
White (Caucasian)	78% (131/168)	74% (62/84)	82% (69/84)	0.1925
Hispanic	1% (2/168)	1% (1/84)	1% (1/84)	0.264



44:53 Nous avons donc un groupe homogène que nous traitons. Donc, les choses ne traînaient pas dans la brise.

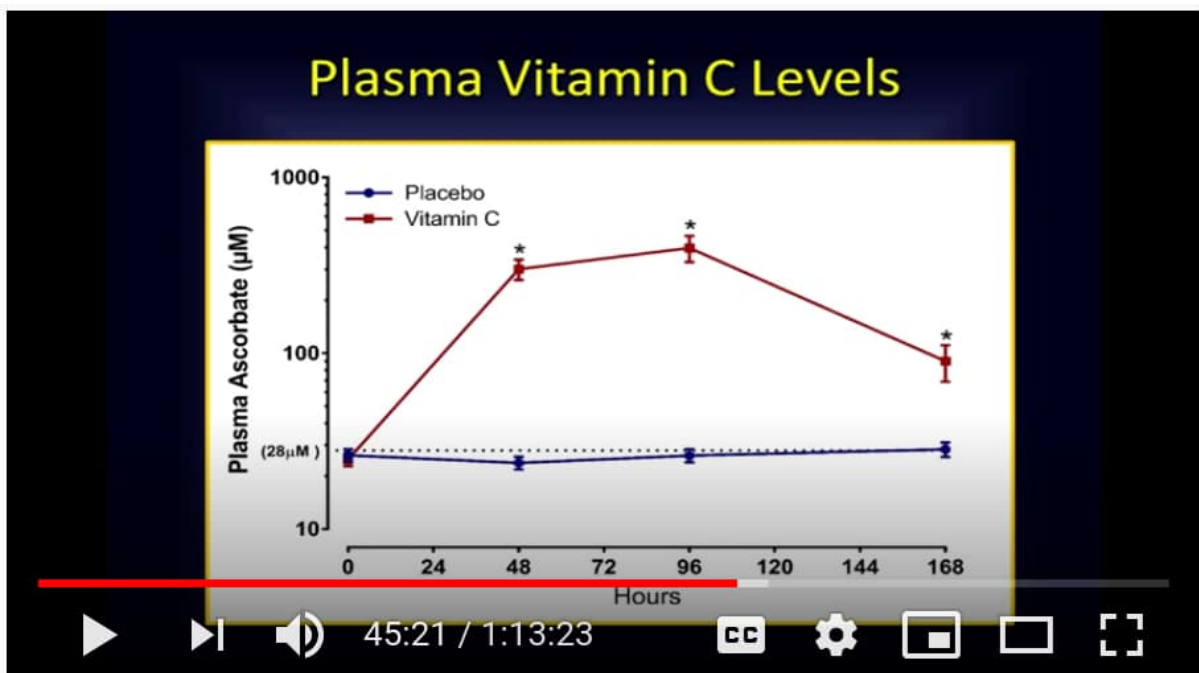
L'autre chose que nous voulions était de connaître l'étendue de l'insuffisance respiratoire, l'étendue du traitement du choc, et les scores SOFA au moment où les

patients sont entrés dans l'essai, aucun de ceux-ci n'était différent entre le placebo et la vitamine C groupe.

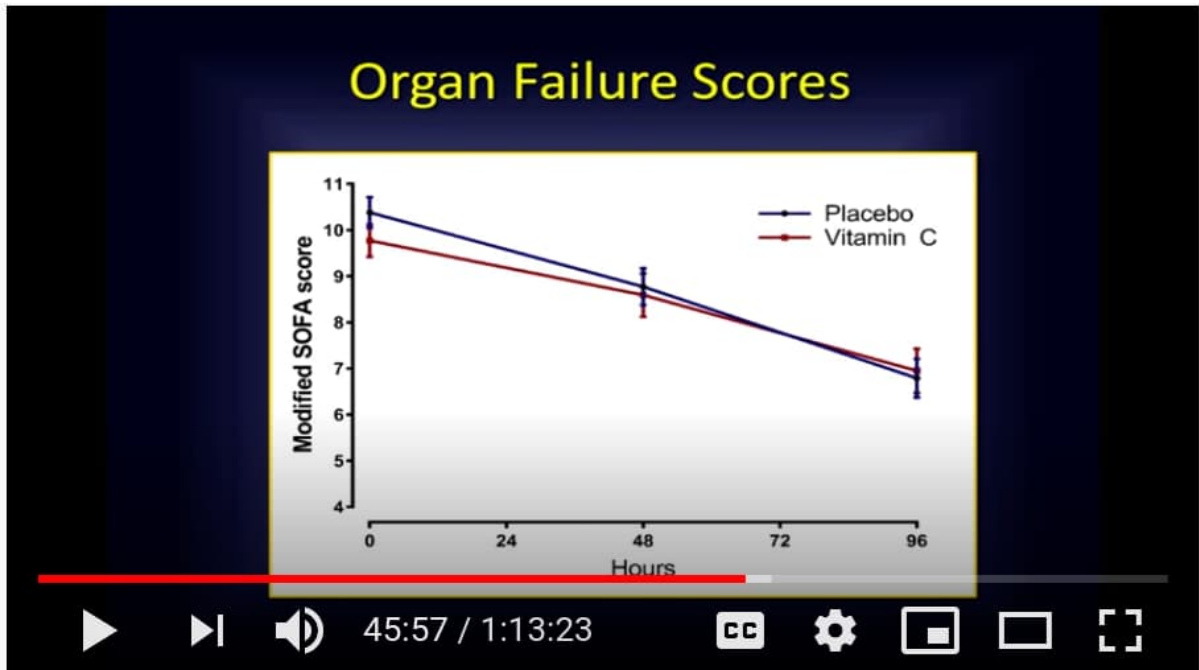
Variable	Placebo	Vitamin C	p-value
Tidal Volume (ML)	418.30 ± 9.38	423.70 ± 9.70	0.11
PaO ₂ /FI ₂ Ratio	188.4 ± 10.99	189.3 ± 10.7	0.99
PEEP	9.61 ± 0.44	9.88 ± 0.43	0.66
Oxygen Index	10.10 ± 0.71	11.37 ± 1.151	0.17
Vasopressor Use At Randomization	72.3% (60/83)	67.9% (57/84)	0.613
SOFA Scores At Randomization	10.38 ± 0.33	9.77 ± 0.35	0.43

45:20 Voici les niveaux d'ascorbate plasmatique des patients traités avec de la vitamine C, et là encore c'est 28 micromolaires, c'est le niveau en dessous duquel les patients septiques atteints de ASDR étaient visibles, par rapport à l'augmentation significative des niveaux d'ascorbate plasmatique.

Et nous avons arrêté la perfusion à 96 heures, mais même après les trois jours suivants, jusqu'au septième jour, les différences étaient toujours apparentes.



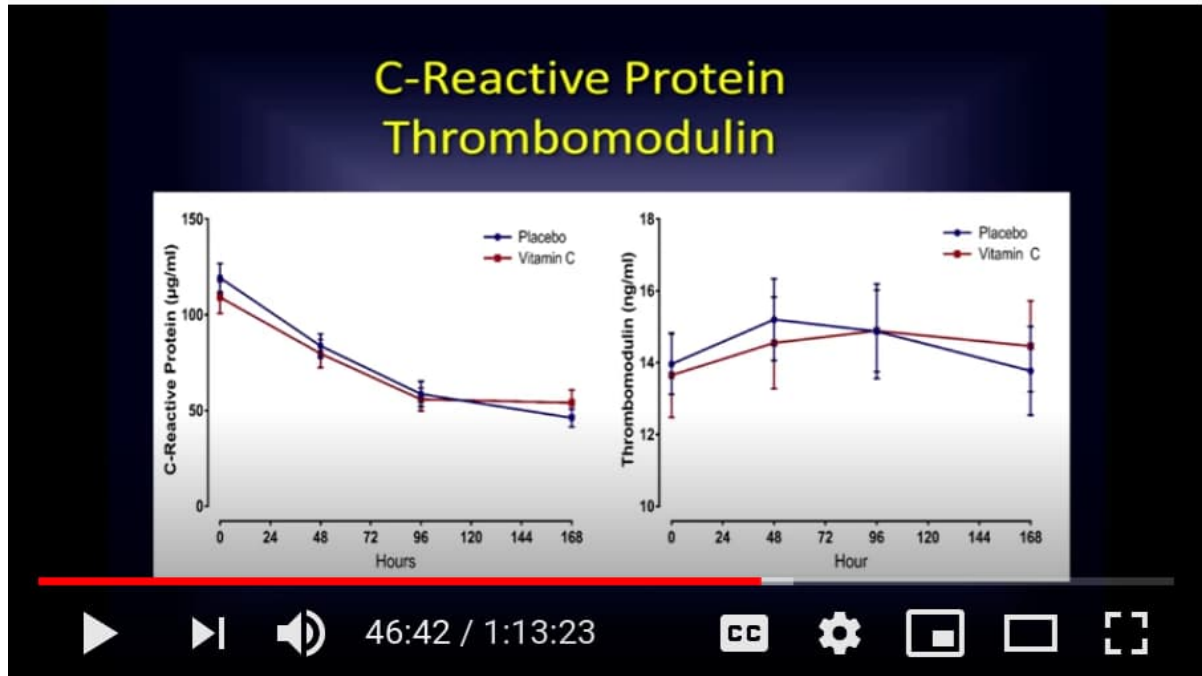
46:00 Donc je parlais avec Leslie hier avant de venir ici, et je lui ai dit que la chose décevante à ce sujet, contrairement à notre essai de phase 1, nous avons montré qu'il n'y avait aucune différence dans les scores de défaillance d'organe.



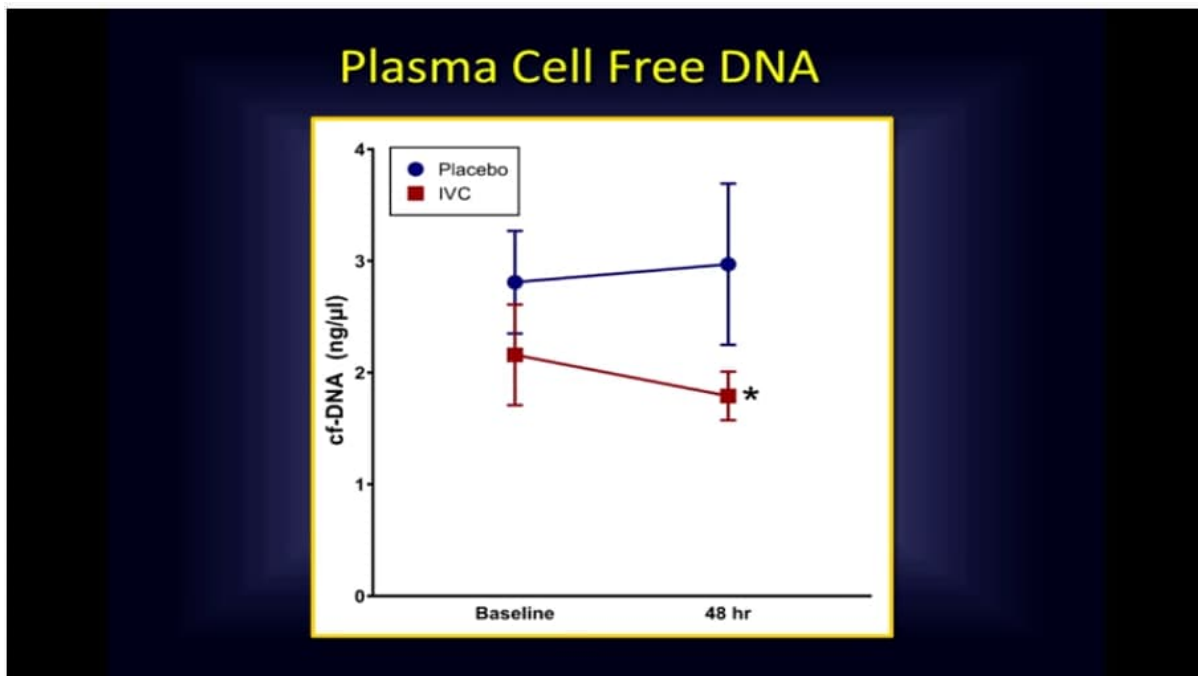
46:14 Et je pense que, ma vision des choses est que, les patients de l'essai de phase 1, nous les avons traités très tôt, nous les avons atteints très tôt.

Ces patients que nous avons mis dans cet essai, ils pouvaient avoir été septiques pendant trois ou quatre jours avant d'avoir développé une lésion pulmonaire aiguë, et je pense qu'il y avait suffisamment de défaillance organique établie, que notre traitement à la vitamine C n'était pas efficace.

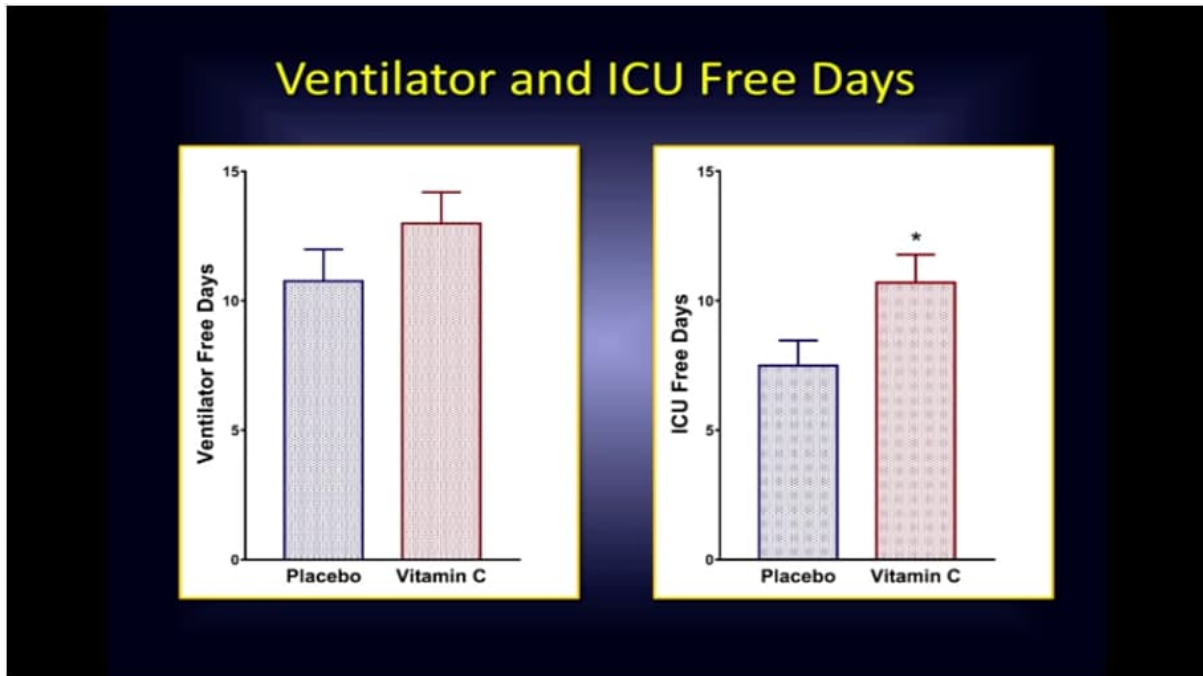
Et nous avons mesuré la protéine C réactive et la thrombomoduline, et celles-ci n'étaient pas différentes.



46:50 D'accord, ce que nous avons vu, ce qui est intéressant, c'est que l'ADN libre des plasmocytes a été considérablement réduit chez les patients qui ont été traités avec de la vitamine C. Rappelez-vous la conversation sur les cellules sans ADN.



47:10 Nous avons eu d'autres résultats secondaires importants. Si nous donnons une thérapie qui peut favoriser le dégagement du liquide alvéolaire, réduire les lésions pulmonaires, vous penseriez que cela entraînerait plus de jours sans ventilateur, et la vitamine C l'a fait, mais cette différence n'est pas significative.

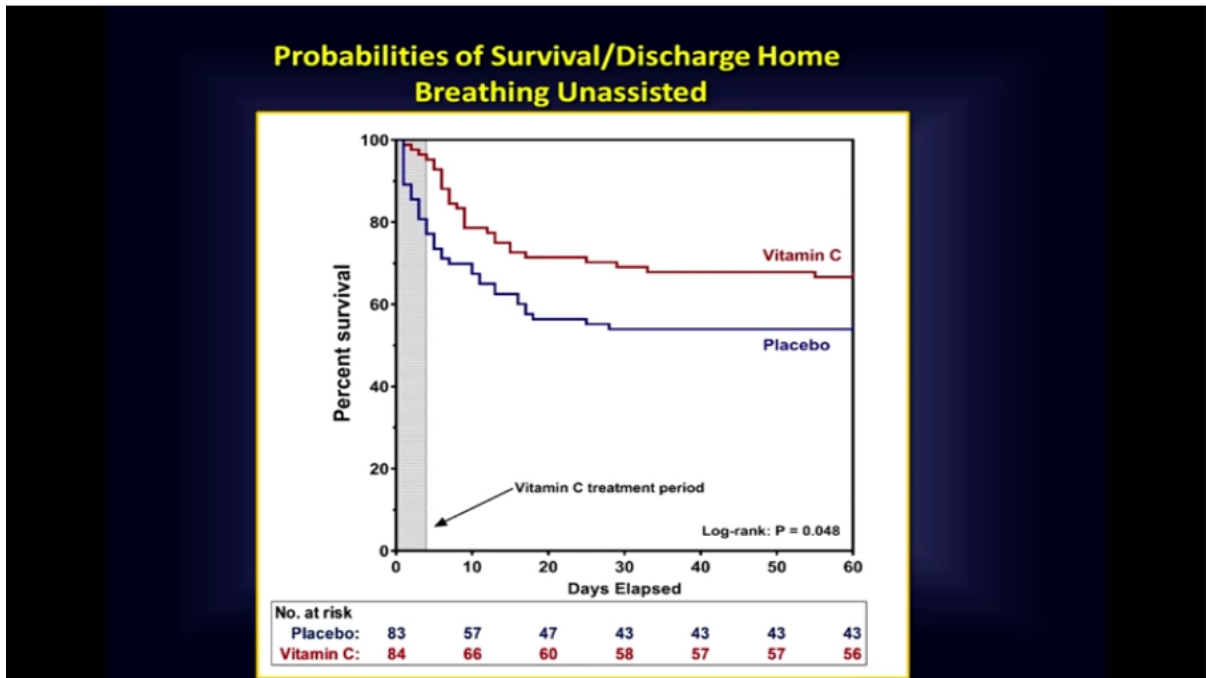


47:35 Cependant, ce qui est important, c'est que les patients traités à la vitamine C sont sortis des soins intensifs beaucoup plus tôt que les patients sous placebo.

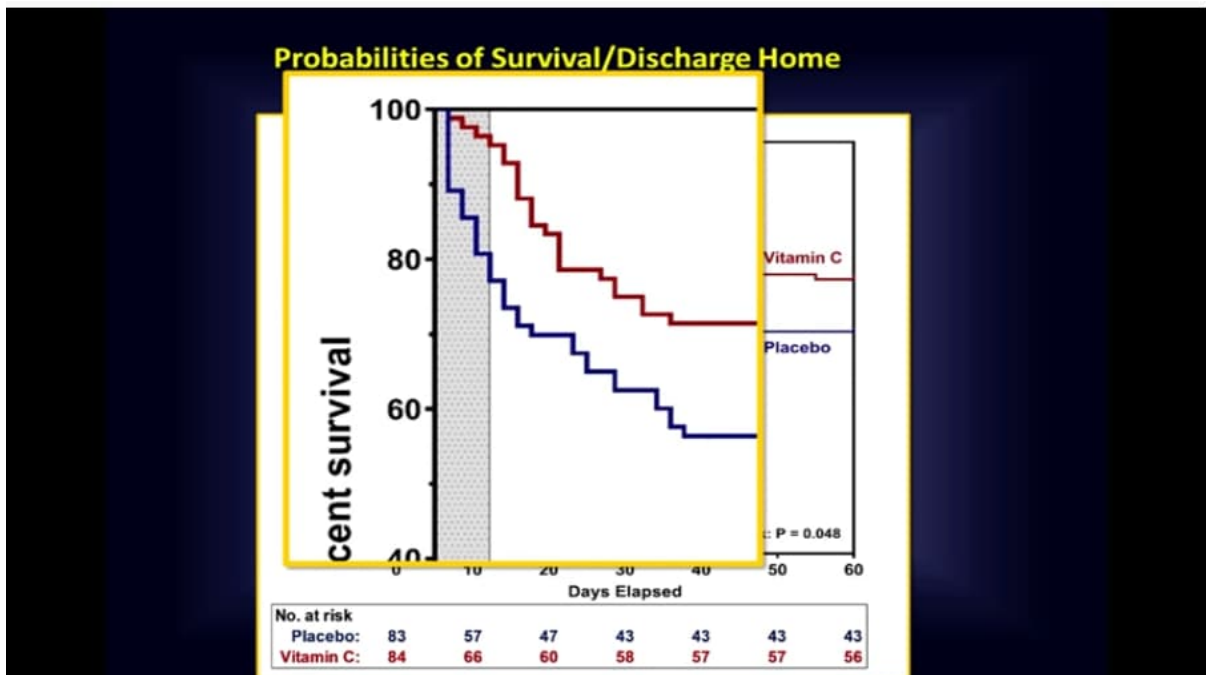
Et je voudrais simplement mentionner cela à certains d'entre vous dans l'auditoire plus tôt, si vous êtes à la Virginia Commonwealth University, et que vous êtes malade et que vous êtes à l'USI respiratoire médicale, votre facture d'hôpital typique est proche de soixante mille dollars par jour, toutes les 24 heures, parce que vous payez pour les soins infirmiers, vous payez pour les médicaments, vous payez pour les soins respiratoires, les médicaments de pharmacie, l'imagerie.

48:15 Et nous étions donc très heureux de voir cela, parce que la vitamine C faisait sortir les patients des soins intensifs plus tôt.

Et puis il y a ceci. Je veux que tout le monde regarde ça.



Nous avons pu montrer que, contrairement aux patients sous placebo, au jour 28 et au jour 60, la mortalité chez les patients placebo était de 47%, la mortalité au jour 28 chez les patients traités à la vitamine C était de 31% et au jour 60 la mortalité avait légèrement augmenté pour atteindre 33%. Voici la chose importante que je veux que vous remarquiez.



Dans la première partie de l'essai, lorsque les patients reçoivent activement de la vitamine C, regardez le nombre de patients qui meurent, par rapport aux patients sous placebo.

Ce fut une analyse très difficile, mais ce que je veux vous montrer, c'est ce qui est arrivé aux patients traités à la vitamine C, une fois la vitamine C arrêtée.

49:30 Et donc la question que nous posons à l'avenir, devrions-nous avoir des patients, pendant qu'ils sont dans l'unité de soins intensifs, sous perfusion de vitamine C pendant jusqu'à 10 jours ?

C'est un peu ce que nous voyons, la mortalité était si forte chez les patients septiques non traités par rapport à ce qui se passait ici. Et puis, après l'arrêt de la perfusion, vous pouvez voir. Alors regardez, je suis proche de la fin, ce que je veux faire, c'est partager avec vous quelques cas.

50:00 James Madison University jr., et trois de ses petites amies, et elles faisaient leurs vacances de printemps dans le centre de l'Italie, et elles logeaient dans une famille, une famille italienne. Et le fils aîné de la famille était en vacances au Maroc.

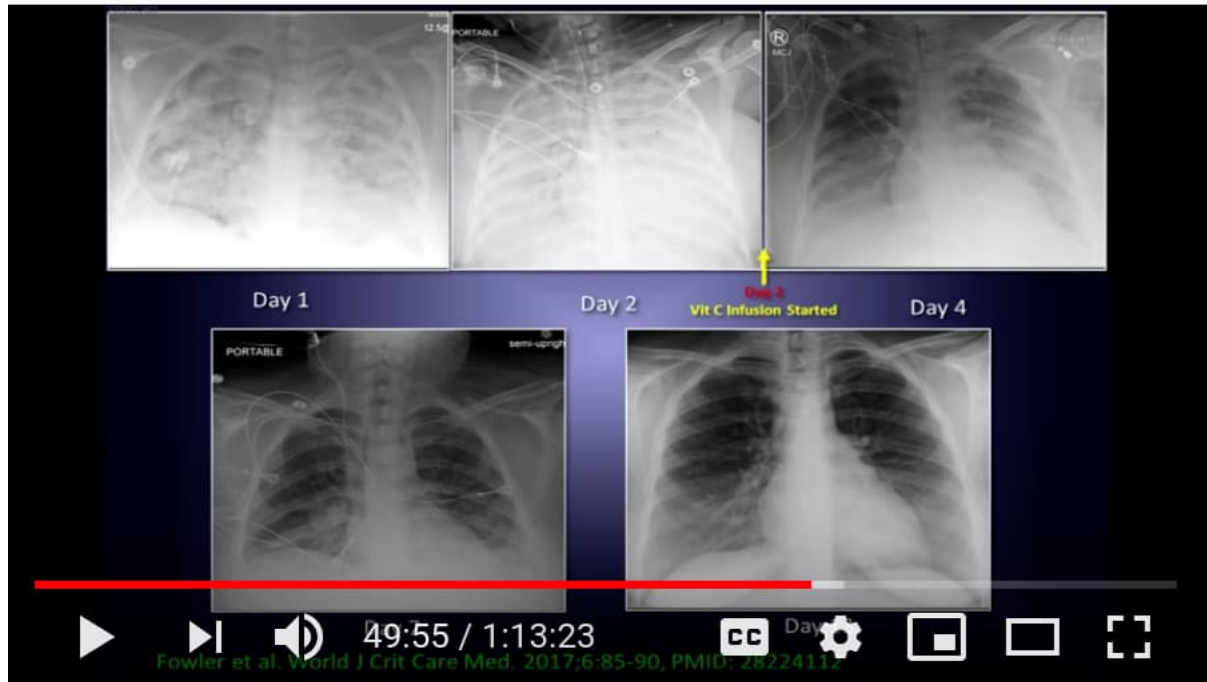
50:25 Le fils aîné est tombé malade et a dû être transporté par avion vers la ville, c'était Milan, de retour à Milan, et ce gamin est rentré, et il était à la maison, il était visiblement malade, il était là pendant quelques jours tandis que ces jeunes filles de Jam. U. étaient là.

Et puis il a dû être admis dans un hôpital de la région. Et donc les vacances de printemps étaient terminées, elles ont sauté dans un avion, ont volé vers Charles De Gaulle à Paris, puis au-dessus de l'Atlantique, et alors que l'avion se rapprochait de plus en plus du continent américain, une hôtesse de l'air passait par là, et a remarqué que cette fille était profondément cyanotique.

Ils l'ont emmenée à l'arrière de l'avion jusqu'à l'endroit où se trouvent les toilettes, vous savez que vous avez déjà pris l'avion, et ils l'ont mise sous oxygène avec un masque facial. C'est drôle mais ce n'est pas drôle, "y a-t-il un médecin dans l'avion ?", et un médecin a levé la main, qui se trouvait être un psychiatre, et il est venu à l'arrière de l'avion et s'est assis avec la patiente jusqu'à Dallas. Et ils ont atterri, ont atterri d'urgence, l'EMS l'a enlevée de l'avion, ils l'ont immédiatement emmenée dans un petit hôpital de la région, appelé Fair Oaks, près de Reston.

51:50 Et aux urgences, elle a été immédiatement intubée et ventilée mécaniquement. Le médecin de l'USI qui est descendu pour l'emmener à l'USI, n'a pas pu la ventiler ou l'oxygéner, et en quelque sorte, il avait le président de la chirurgie cardiothoracique en numérotation abrégée, et il appelle donc le Dr Cassie Rajan à la VCU. Ils ont discuté de ce cas. Vig et l'équipe ECMO se sont envolés pour Fair Oaks, et ils ont mis cette fille sur ECMO là-haut. Et puis l'ambulance l'a ramenée à la VCU par terre. (ECMO = technique d'oxygénation extracorporelle)

Et voici le film qui a été pris aux urgences du Fair Oaks :



Et elle a été amenée à la VCU sous ECMO, et c'était un jeudi soir. Ma femme et moi le lendemain, nous nous dirigeons vers les Outer Banks de Caroline du Nord, et j'en étais à mon deuxième verre de chardonnay et je ne plaisante pas, et le téléphone sonne et c'est Cassie Rajan. Il est en quelque sorte un gars bref. Barry me parle de ce cas, je veux que la fille reçoive de la vitamine C, et je regarde ce verre de chardonnay presque fini, pensant, eh bien j'ai 24 heures pour la mettre dans l'essai.

Son prénom est Vig, je lui dit que je rentrerai demain et j'emmènerai cette jeune femme à l'essai. Il me dit non, vous ne comprenez pas, je ne veux pas d'elle dans votre essai, car elle pourrait obtenir une place de placebo. Il a donc remis le téléphone au médecin de soins intensifs en anesthésie qui était là. Je lui ai donné la dose de vitamine C et ce que vous voyez ici, c'est l'évolution de sa lésion pulmonaire.

53:40 Maintenant, l'important est qu'un lavage broncho-alvéolaire a été fait sur elle, après l'avoir mise sous ECMO et elle est revenue avec une identification à l'entérovirus d68.

Et ce virus particulier a été impliqué à maintes reprises dans des lésions pulmonaires à travers le monde. Elle a donc eu une pneumonie à entérovirus qui a conduit à un ASDR.

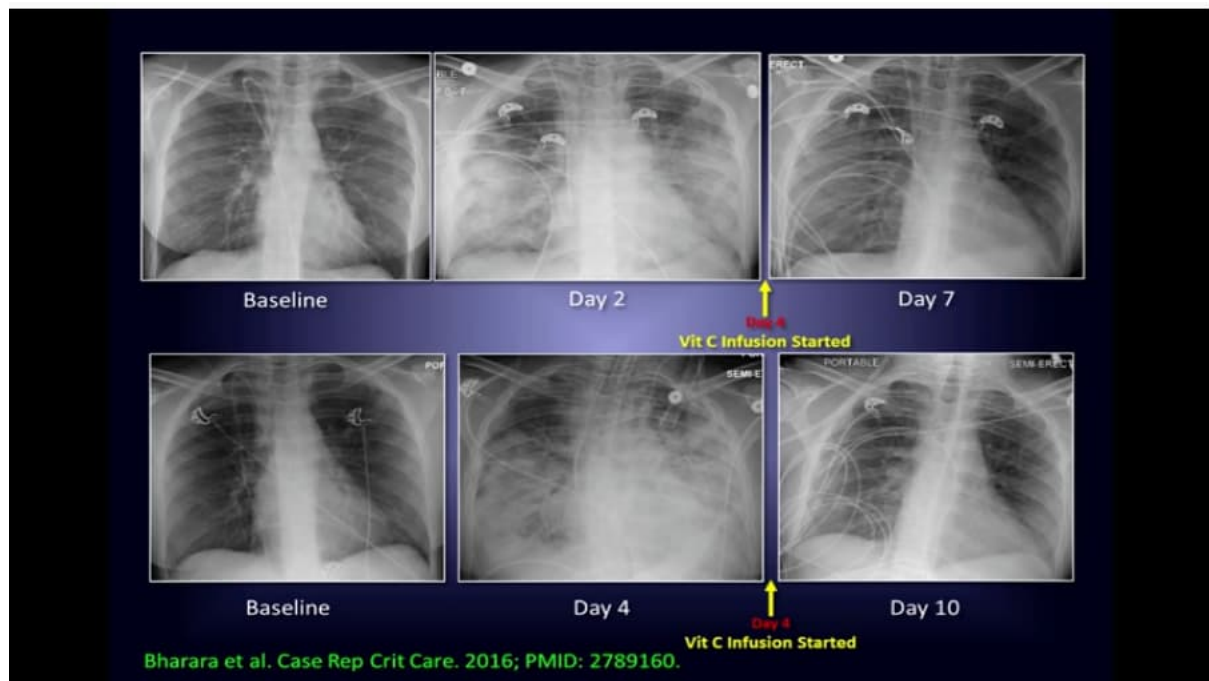
Maintenant, l'important est qu'au septième jour, l'ECMO a été retiré et que la patiente a été extubée à deux litres d'oxygène par minute.

Elle a ensuite été transférée en Virginie du Nord, elle a passé une journée à l'hôpital, même médecin de soins intensifs, puis il l'a renvoyée, et il l'a ramenée à ma demande, et a pris un film thoracique deux semaines plus tard.

54:35 Alors regardez l'important, c'est au moment où cette affaire est sortie, et j'écrivais cela au World Journal of Critical Care à propos de cette fille qui avait 21 ans, un article a été publié par l'Université de l'Illinois. Et dans ce document, ils ont parlé d'une femme de 28 ans qui avait une infection à entérovirus d68, et ARDS et elle était sous ventilation mécanique pendant 42 jours, avec PEG, est finalement rentrée chez elle le jour 55.

La fille de 21 ans, elle, était à la maison et est revenue pour un rendez-vous chez le médecin le jour 13.

55:10 Et puis ensuite un cas tragique, vous n'allez pas y croire quand je vous le dis.



Il s'agit d'une stagiaire en chirurgie de 25 ans, et je ne sais toujours pas comment elle est entrée comme interne en chirurgie, mais elle vivait depuis un certain nombre d'années avec une ligne intraveineuse permanente, parce qu'elle était incapable d'absorber de la nourriture et qu'elle était en hyperalimentation continue.

Et ils l'ont emmenée en stage chirurgical, elle se révèle être une merveilleuse femme douce. Mais dans les 30 jours suivant le début de son stage chirurgical, elle est devenue étourdie, fébrile. Elle a été immédiatement emmenée aux urgences, et ils n'ont pas aimé son apparence, elle était septique et choquée. Elle a donc été admise aux soins intensifs et, dans les 48 heures, elle était en ARVs.

56:25 Donc cette fois-ci, je suis en famille à Knoxville au Tennessee, et nous regardons la rivière Tennessee, et je fais la même chose, un des spécialistes pulmonaires, Amrit Barrera m'appelle, et moi je dis bon, comment ça va.

Il me dit ce qui se passait, je dis "oh je suis à une réunion de famille", et il me parle d'elle, alors nous avons commencé à la traiter le quatrième jour de l'insuffisance respiratoire, et vous pouvez voir ce qui s'est passé au septième jour.

Alors elle se remet de cela au cours du mois d'août, ses parents sont descendus, elle se rétablit pendant 30 jours puis retourne en stage chirurgical, et c'est encore arrivé.

Et nous l'avons également traitée le quatrième jour, et le résultat était bon, mais par la suite, elle a dû quitter son stage chirurgical. Je ne sais pas quel est son suivi à l'heure actuelle.

57:20 Je vais donc m'arrêter ici. Je suppose que la chose est la suivante, et je parlais à plusieurs personnes ici dans la pièce. Changer la pratique de la médecine, c'est comme gouverner un supertanker, et vous savez tous de quoi je parle, vous avez l'image en tête

J'ai maintenant des collègues à travers le monde, en Nouvelle-Zélande, je parlais d'une collègue en Nouvelle-Zélande, qui a étudié la vitamine C toute sa vie, et elle essaie de convaincre les médecins en soins intensifs, à Auckland en Nouvelle-Zélande, d'utiliser de la vitamine C, et en gros on lui répond « hors de ma vue ».

Et donc je parlais à Leslie, le manuscrit de l'essai de phase 2 a été soumis au JAMA (Journal de l'American Medical Association), et nous avons été provisoirement signalés par JAMA qu'ils voulaient publier le document.

58:17 Ils veulent publier ce document comme un essai négatif. Mais ils m'ont dit que nous pouvons afficher toutes nos données de résultats secondaires.

Et donc j'espère que quelqu'un va feuilleter le journal et dire «oh regardez cette courbe de survie de Kaplan-Meier», la vitamine C a effectivement eu un effet.

Alors laissez-moi m'arrêter là pour des questions, quel genre de questions avez-vous ?

59:00 Oui, la publication que je vous ai montrée du milieu des années 90, de Bareilly et ses collègues. Honnêtement, je n'ai pas suivi cette littérature.

Il existe plusieurs marqueurs de septicémie qui peuvent être analysés par des protéines par la technologie Iliza by Luminix, mais ce que Bareilly a montré, c'est que plus vos niveaux sont bas lorsque vous êtes septique, plus les niveaux de défaillance d'organes sont élevés. Plus vos niveaux sont bas, plus vous mourrez. Et c'est ce que nous avons montré dans l'essai de phase 1.

Question 1, inaudible.

59:50 C'est une bonne question, je ne suis pas sûr de ne pas savoir, vous savez que le furosémide est si efficace pour réduire le volume intravasculaire en extrayant

le volume des jambes que vous décrivez, et quelqu'un qui a une insuffisance cardiaque congestive qui... et c'est bon marché maintenant. Je veux dire que la lyse n'est rien et vous êtes toujours quand vous prenez soin d'une personne souffrant d'insuffisance cardiaque congestive, il y a toujours du liquide pour abaisser le volume intravasculaire, mais vous donnez également un agent pour abaisser la résistance vasculaire systémique, pour que le cœur pompe plus facilement. Et tout ce genre d'effet combiné peut réduire l'œdème.

Question 2, inaudible.

60:50 Jusqu'à réguler l'expression, oui, maintenant voici le problème, nous avons un modèle de souris avec lésion pulmonaire qui est, je veux dire, c'est un modèle. Vous savez, il y a eu des années de critique des modèles animaux et de ce qu'ils montrent réellement.

Mais dans un cas d'ARDS, au moment où j'arrive au chevet, vous avez déjà tout cet afflux de neutrophiles dans les alvéoles, le breuvage de la sorcière que j'ai mentionné plus tôt, endommage tous les épithéliums de type 1 et de type 2.

L'autre chose que je n'ai pas mentionnée, qui conduit à une insuffisance respiratoire, est que toute cette activité oxydante neutrophile endommage votre surfacté, et vous avez donc plusieurs zones d'atélectasie associées au fait que votre poumon est plein de liquide. C'est une bonne question, je, mais elle a définitivement considérablement augmenté les dommages causés par les lésions pulmonaires septiques.

Question 3, inaudible.

61:56 Eh bien, j'ai mentionné Ramesh, je ne sais pas s'il a jamais fait ça.

Question 4, inaudible.

62:13 Nous ne l'avons pas donné par perfusion continue, nous l'avons donné toutes les six heures et nous avons eu une petite discussion sur le Dr Merck plus tôt, et à un moment donné de l'essai, j'ai dû retirer l'une des universités de l'essai. Emory University mais ne le dites à personne.

Et donc le NIH était sur mon dos "faites participer ces patients à l'essai, vous n'avez qu'une somme d'argent limitée". Et donc j'ai appelé Paul, et c'était comme en février 2016, et nous avons publié cet essai de phase 1 en 2014, et je le prends au téléphone, "hé Paul c'est Barry Fowler, seriez-vous intéressé par l'essai sur la vitamine C que nous faisons, en tant que site d'inscription ?"

Et ce sont ses mots précis, il a dit : «Je suis désolé que nous ayons perdu tout doute en ce qui concerne la vitamine C, depuis que vous avez publié votre article, c'est devenu notre norme de soins».

Ils le donnent également par intermittence. Maintenant, il y a un chercheur, Bruxelles, qui est une personne âgée sur le point de prendre sa retraite, une

personne en soins intensifs d'anesthésie, où la vitamine C est administrée par perfusion continue. Ce qui est logique.

Question 5, inaudible.

63:45 Eh bien, comme je l'ai dit, ça devient un supertanker, c'est tout ce que vous savez, la médecine à juste titre, est très sceptique quant à une nouvelle thérapie. Et même une fois les essais appropriés effectués, changer la pratique des soins intensifs, la pratique de la médecine en quelque sorte, c'est extrêmement difficile.

Mais je peux vous dire ceci, je reçois des courriels et des appels téléphoniques de membres de familles qui ont un membre en soins intensifs en état de choc septique « Dr Fowler pouvez-vous s'il vous plaît contacter le médecin qui s'occupe de ma mère et lui demander d'utiliser de la vitamine C ».

64:35 J'espère donc que lorsque l'article dans JAMA sera publié, même s'il s'agissait d'une citation «étude négative», ils verront la courbe de Kaplan-Meier.

64:45 Après 40 ans de recherche et d'essais multiples, un milliard de dollars dépensés en essais, rien n'a jamais amélioré la survie, et ici, avec 167 patients, nous avons montré une différence de résultats.

65:10 Donc, JAMA, j'ai reçu un courriel d'eux hier, j'ai partagé cela avec Leslie, aujourd'hui, ils nous ont demandé de déclarer que cet essai est négatif et que nous ne le recommandons pas comme thérapie.

Et je vais faire une mise en garde à ce sujet jusqu'à ce qu'un grand essai de phase 3 soit terminé.

Et donc le protocole Merrick qui donnait de la vitamine C, de la thiamine vitamine b6 et de l'hydrocortisone, pendant quatre jours, selon Merrick, il a réduit la mortalité chez les patients septiques.

65:44 Vous avez probablement lu le papier de soutien, ce qui est bien. Et maintenant, cela a été emmené à l'Université Emory Hopkins et Vanderbilt. Et nous faisons partie de cet essai, le soi-disant "essai VICTAS", la vitamine C, la thiamine et les stéroïdes.

66:05 Et donc c'est sur le point de commencer, l'essai est financé par une fondation que je ne connaissais pas, la fondation Marcus, Bernard Marcus était le fondateur de Home Depot. Il a maintenant 88 ans, nous avons pu le rencontrer par téléconférence quand nous étions à Emory. Je leur donnais ces trucs, et c'est ce vieillard de 88 ans relativement en bonne santé, dont un membre de la famille est décédé d'une septicémie, et il est prêt à jeter plusieurs millions de dollars derrière cet essai.

Alors nous faisons partie de cet essai, et je viens de rentrer de vacances, mais juste avant cela, je suis allé à Cleveland, Ohio, et présenté au réseau PETAL,

et le PETAL est un acronyme pour la prévention et le traitement précoce des lésions pulmonaires aiguës, proposant un essai de mille patients avec de la vitamine C. Et nous avons obtenu le plus grand nombre de votes des six propositions qui ont été soumises, alors nous verrons.

67:15 D'autres questions?

Question 6, inaudible.

Vous ne le croiriez pas si je vous le disais, en septicémie vous êtes sous Meropenem, Zosyn et Levofloxacin, dans l'USI. Ce serait probablement 20 000 \$ par jour, un flacon de vitamine C, et je dois dire aussi que, lorsque nous avons commencé cette subvention pour participer à l'essai CITRUS, nous utilisions la préparation de vitamine C que VCU utilisait depuis deux décennies.

Elle était fabriquée en Irlande, une entreprise locale en Irlande, et entre le moment où nous avons terminé l'essai de phase 1, et le moment où nous devions commencer, nous avons obtenu notre financement NIH, j'ai appelé la société qui avait acheté cette petite entreprise pharmaceutique et je n'ai jamais réussi à ce qu'ils me rappellent.

Parce qu'ils avaient peur, je pense que la vitamine C, que vous la donnez comme vous voulez la donner, ils avaient peur que la FDA ne les réprime.

Encore une fois, Ramesh entre dans mon bureau et dit : "Hé, regardez ce produit pharmaceutique MacGuff en Californie qui produit de la vitamine C". Nous avons donc eu une conversation téléphonique avec MacGuff, le président de la société a déclaré : "Oh, bien sûr, nous nous en occuperons", ils ont donné la vitamine C gratuitement pour cet essai. Et ils le vendent également à l'essai VICTUS, mais la vitamine C est disponible en 50 ml, les flacons coûtent 80 dollars.

Question 7, inaudible.

69:04 D'accord, il y a la cause et l'une d'elles est là, parce que, nous parlions plus tôt, elle est oncologue. Les gens vivent plus longtemps avec le diabète, avec toutes sortes d'hépatites alcooliques, tout type d'entéropathie, des patients comme ma femme de 27 ans sont traités de manière agressive pour le cancer et deviennent immunosupprimés, considérablement immunodéprimés, les gens vivent plus longtemps.

Alors que les gens vivent plus longtemps dans les années 70 et 80, voici la leucémie aiguë, voici le lymphome non hodgkinien, voici le myélome multiple, tout cela se transforme en chimiothérapie agressive pour ce type de maladies, et de nombreux patients dans l'essai où les patients ayant subi une greffe de moelle qui sont sortis de l'unité de greffe de moelle osseuse, vers l'USI respiratoire médicale, car ils étaient septiques.

C'est donc une population plus âgée, plusieurs organes blessés par des années de diabète, une cardiopathie ischémique, tout cela explique pourquoi

quelqu'un peut devenir septique. Maladie inflammatoire de l'intestin telle que la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse.

Il y a une translocation active des organismes de la lumière de l'intestin dans la circulation mésentérique, donc je veux dire que je pourrais continuer et continuer, mais c'est une bonne question et c'est ce que vous devrez tous supporter à l'avenir. Parce que la population vieillit, développant des cheveux gris qui tombent avec les dents, d'accord, mais c'est la raison.

Question 8, inaudible.

70:59 Réduit, réduit, nous utilisons la formule réduite. Il y avait eu quelques premiers travaux avec l'acide déshydroascorbique oxydé, en Inde, de tous les endroits, ce n'était pas une recherche très fructueuse, mais Ramesh, le génie qui travaillait avec moi, voulait essayer le DHA, l'acide déhydroascorbique, et c'était également anti-inflammatoire. Mais parce que la forme réduite est si facilement disponible, nous n'avons pas poursuivi cela. Bonne question.

Question 9, inaudible.

71:45 Jeune femme, elle avait une maladie génétique très bizarre, où tout au long de son tractus gastro-intestinal, de petites tumeurs bénignes se développaient, et elle avait traversé la faculté de médecine, avec une intraveineuse, en ligne jugulaire interne, pour toute sa faculté de médecine, et était sous hyperalimentation parentérale totale.

Et elle n'était pas dans une arène chirurgicale là-bas, mais quand elle est arrivée en stage et qu'elle a été exposée aux méchants patients avec des blessures chirurgicales, et qu'elle se connectait là-bas, tous les jours quand elle rentrait à la maison, c'est comme cela que ça s'est produit, et c'était un staphylocoque auriculaire sensible à la méthicilline, aux deux occasions.

Hé, écoutez, je veux vous dire que j'ai vraiment aimé ça, ça a été tellement amusant, merci beaucoup à tous.

Références:

- (PETAL) Clinical Trials Network
<https://www.scholars.northwestern.edu/en/projects/ohio-consortium-clinical-c-enter-for-the-nhlbi-prevention-and-earl-3>
- Search for "sepsis intravenous vitamin c"
https://scholar.google.fr/scholar?hl=fr&as_sdt=0,5&q=sepsis+intravenous+vitamin+c

- New VCU study links vitamin C therapy to better survival rates after sepsis.
October 01, 2019
<https://www.vcuhealth.org/news-center/news-story?&news=1474>
- PMC81231, 2001, Exploring the actions of vitamin C, [Sebastian J. Padayatty](#)
and [Mark Levine](#). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC81231/>
- PMID: 12454520 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12454520>
- PMID: 9041919 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9041919>
- PMID: 24484547 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24484547>
- The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial, 2019,
<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2752063>
- Dr Fowler publications on JAMA (Journals of the American Medical
Association)
[https://jamanetwork.com/searchresults?author=Alpha+A.+Fowler&q=Alpha+A.
+Fowler](https://jamanetwork.com/searchresults?author=Alpha+A.+Fowler&q=Alpha+A.+Fowler)
- VICTAS trial, Vitamin C, Thiamine, and Steroids in Sepsis (VICTAS),
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03509350>