

# Prévenir le syndrome douloureux régional complexe avec la vitamine C

## Traumas de la cheville et du poignet

Laurence Coulombe

Résidente 1 en médecine de famille

GMF Notre-Dame

Travail supervisé par

Dr Danny Castonguay

Mai 2020

# Objectifs

- Présenter une revue de littérature récente afin d'évaluer l'efficacité de la vitamine C chez les patients victimes de traumatismes des extrémités pour réduire leur morbidité.
- Déterminer la pertinence de prescrire de la vitamine C en bureau de médecine familiale à nos patients chez qui la supplémentation n'a pas été proposée en post-op du poignet ou de la cheville.

# Introduction

## *Le syndrome douloureux régional complexe*

- SDRC : Ensemble de conditions caractérisées par une douleur régionale continue disproportionnée dans l'intensité et la durée par rapport au cours attendu d'une lésion connue.
  - Ne suit pas un dermatome
  - Prédominance distale
  - Anomalies sensitives, motrices, vasomotrices et/ou sudomotrices
- Physiopathologie inconnue: Inflammation?  
Perception centrale de la douleur?
- Précipitants
  - Fractures : 10% des Fx du poignet<sup>1</sup>
  - Chirurgies : 23% des chirurgies de la cheville<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Koval K, Haidukewych GJ, Service B, et al. Controversies in the management of distal radius fractures. J Am Acad Orthop Surg. 2014; 22:566–575

<sup>2</sup>Rbia N, Vlies CH, Cleffken BI, et al. High Prevalence of Chronic Pain[...]after open reduction of Ankle Fractures. Foot Akle Int 2017; 38(9): 987-96.

# Introduction

## *La vitamine C*

- Vitamine hydro-soluble
  - Apport alimentaire autour de 250 mg / 24h<sup>1</sup>
- Effet neuroprotecteur<sup>2</sup>
- Co-facteur dans la production du collagène<sup>1</sup>
- Anti-oxydant<sup>1</sup>
  - Inhibe la dysfonction endothéliale en contexte inflammatoire
- Diminution observée de la concentration plasmatique de vitamine C lors des chirurgies, brûlures, traumas, sepsis

<sup>1</sup>Fukushima R, Yamazaki E. Vitamin C requirement in surgical patients. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2010; 13: 669-76.

<sup>2</sup>Rice ME. Ascorbate regulation and its neuroprotective role in the brain. Trends Neurosci 2000; 23: 209-16.

# Question

P	Adultes ayant subi des fractures ou chirurgies du poignet, de la cheville ou du pied
I	Supplémentation en vitamine C après le trauma
C	Placebo (analgésie seule)
O	Incidence de syndrome douloureux régional complexe et de douleur chronique

La vitamine C peut-elle prévenir l'incidence de syndrome douloureux régional complexe chez les patients victimes de traumatismes des extrémités?

# Études antérieures

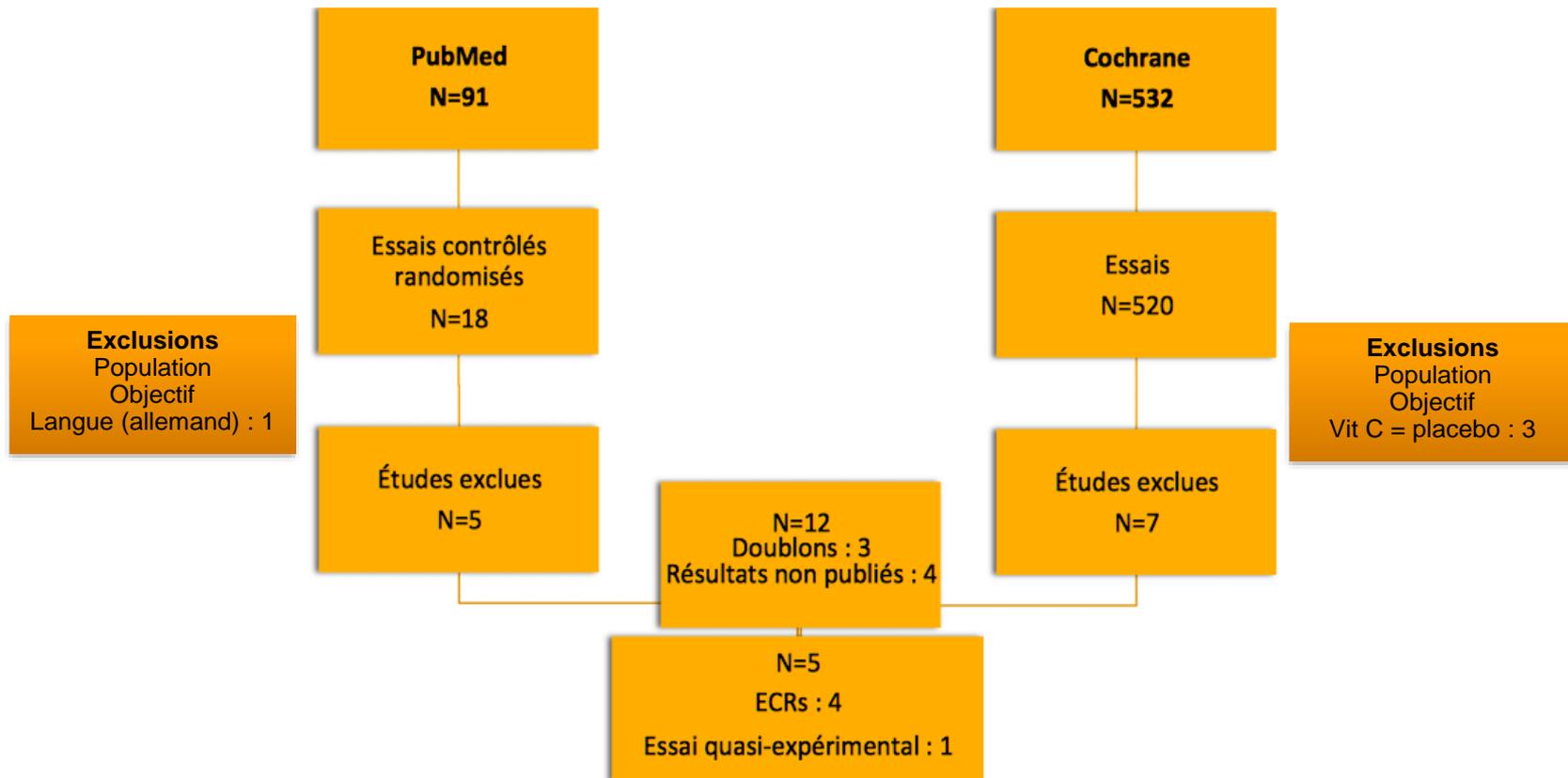
- Zollinger PE et al., Lancet **1999** (ECR) :
  - Vitamine C 500 mg po DIE x 50 jrs :
  - ↓ de l'incidence de SDRC chez des patients avec fracture du poignet et traitement conservateur.
  - N = 119, 7% vs 22% des patients
- Cazeneuve JF et al., Acta Orthop Belg **2002** (ECR) :
  - Vitamine C 1000 mg po DIE x 45 jrs :
  - ↓ de l'incidence de SDRC chez des patients avec fracture du poignet et réduction chirurgicale.
  - N = 195, 2% vs 10% des patients
- Evaniew N et al., J Orthop Trauma **2015** (méta-analyse) :
  - Impossible de démontrer un bénéfice significatif à utiliser la vitamine C dans ce contexte, dû aux preuves de qualité faible.
  - Zollinger 1999, Zollinger 2007, Ekrol 2014

# Méthodologie

- Inclusion
  - Traumas des membres supérieurs ou des membres inférieurs distaux
  - Vitamine C comme intervention primaire suite au trauma ou à la chirurgie
  - Littérature la plus récente
- Exclusion
  - Revues systématiques et méta-analyses
  - Articles visant des chirurgies autres qu'aux poignets, chevilles, pieds

# Méthodologie

Mots libres : « ascorbic acid » AND  
(« complex regional pain syndromes » OR « post operative pain »)



# Articles retenus

1. Can Vitamin C Prevent Complex Regional Pain Syndrome in Patients with Wrist Fractures? A Randomized, Controlled, Multicenter Dose-Response Study, *J Bone & Joint Surgery*, **2007**.
2. Effect of Vitamin C on Prevention of Complex Regional Pain Syndrome Type I in Foot and Ankle Surgery, *Foot and Ankle Surgery*, **2009**.
3. The Influence of Vitamin C on the Outcome of Distal Radial Fractures, *J Bone & Joint Surgery*, **2014**.
4. What Is the Effect of Vitamin C on Finger Stiffness After Distal Radius Fracture? A Double-blind, Placebo-controlled Randomized Trial, *Clinical Orthopaedics and Related Research*, **2019**.
5. Role of Anti-Oxidant (Vitamin C) in Post-Operative Pain Relief in Foot and Ankle Trauma Surgery, *Foot and Ankle Surgery*, **2019**.

# Article 1 : Can vitamin C prevent complex regional pain syndrome in patients with wrist fractures? : a randomized, controlled, multicenter dose-response study, Zollinger P.E. et al.

Année	2007 (2001-2004)
Lieu	3 hôpitaux avec départements d'orthopédie, Pays-Bas
Type d'étude	Essai clinique contrôlé randomisé à double insu
Population	18+ ans, avec fracture du poignet (11% avec chx) (♀82%, $\bar{x}$ 62 ans)
Exclusion	Non invités, ceux voulant absolument la vitamine C
N	416 <sup>427</sup> Fx (328/99)
Durée du suivi	12 mois
Intervention	Vitamine C 200, 500 ou 1500 mg po DIE x 50 jrs (7 sem)
Comparatif	Placebo
Résultats $p < 0.05$	<p><b>SDRC : ↓ avec la vitamine C</b>, total de 18 pts (2.4% vs 10%, <math>p</math> 0.002)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SDRC avec Vit C : 4 pts avec 200 mg, 2 avec 500 mg, 2 avec 1500 mg</li> <li>• SDRC toutes femmes 67 ± 7 ans</li> <li>• Davantage de SDRC chez pts non opérés (17 vs 1 pts)</li> </ul>

## SDRC : critères Veldman (1993), 4/5

- Dlr aN pour le stade de la Fx
- Couleur
- Œdème
- Température
- ROM limité pour le stade de la Fx



## Article 2 : Effect of vitamin C on prevention of complex regional pain syndrome type I in foot and ankle surgery,

Besse J.L., et al.

Année	2009 (2002-2004)
Lieu	Centre hospitalier Lyon-Sud, France
Type d'étude	Étude de cohorte quasi-expérimentale prospective
Population	15-87 ans, avec chx <u>élective</u> du pied ou de la cheville (♀76%, $\bar{x}$ 49 ans)
Exclusion	Diabète
N	392 <sup>420</sup> MI (215/177) → ??? (non compliants)
Durée du suivi	3 mois
Intervention	2 <sup>e</sup> année : Vitamine C 1000 mg po DIE x 45 jrs (6 sem)
Comparatif	1 <sup>e</sup> année : rien
Résultats $p < 0.05$	<p><b>SDRC (douleur à la pression du site) : ↓ à 3 mois</b>, total de 22 pts (1.7% vs 9.6%, <math>p</math> 0.0001)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 36.3% avait un état anxio-dépressif (vs 14.3% sans SDRC)</li> <li>• 31.8% avait un atcd de SDRC (vs 3.2% sans SDRC actuel)</li> </ul>

### SDRC : critères IASP (1995)

- Dlr osseuse persistante à la pression
- OU 2 critères :
- Insomnie
  - Signes inflammatoires
  - Déminéralisation osseuse



# Article 3 : The influence of vitamin C on the outcome of distal radial fractures : a double-blind, randomized controlled trial

Ekrol I, et al.

Année	2014 (2006-2007)
Lieu	Royal Infirmary of Edinburgh, Royaume-Uni
Type d'étude	Essai clinique contrôlé randomisé à double insu
Population	18+ ans, avec Fx distale du radius (25% avec chx) (♀73%, $\bar{x}$ 56 ans)
Exclusion	IRC, urolithiases, multivitamines, vitamine C, déficit en G6PD, même poignet, Fx bilatérale, Fx intra-articulaire déplacée
N	336 → 249 (124/125)
Durée du suivi	12 mois
Intervention	Vitamine C 500 mg po DIE x 50 jrs (7 sem)
Comparatif	Placebo
Résultats $p < 0.05$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>EVA douleur (10 pts) : Ø d'impact significatif</b> à 6 sem, 3-6 mois  <math>\uparrow</math> douleur à 12 mois avec la vitamine C (1.6 vs 0.7/10, <math>p</math> 0.011)</li> <li>• <b>SDRC : <math>\uparrow</math> à 6 sem avec la vitamine C</b>, Fx déplacée (27 vs 13, <math>p</math> 0.022)  <b>SDRC = à 1 an</b></li> <li>• DASH score : Ø d'impact significatif sur la morbidité</li> </ul>

## SDRC : critères Atkins (1990), 3/6

- Dlr neuropathique
- Œdème
- Instabilité vasomotrice
- Sudation aN
- ROM limité
- Contracture



## Article 4 : What is the effect of vitamin C on finger stiffness after distal radius fracture? : a double-blind, placebo-controlled randomized trial

Özkan S, et al.

Année	2019 (2014-2017)
Lieu	Massachusetts General Hospital Boston, États-Unis
Type d'étude	Essai clinique contrôlé randomisé à double insu
Population	18+ ans, avec Fx distale du radius (38% avec chx) (♀74%, $\bar{x}$ 49 ans)
Exclusion	IRC, urolithiases, allergie à la vitamine C, enceinte, atcd de blessure au même poignet dans la dernière année
N	134 → 98 (49/49)
Durée du suivi	6 mois
Intervention	Vitamine C 500 mg po DIE x 6 sem
Comparatif	Placebo (lactose)
Résultats $p < 0.1$	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>NRS douleur (11pts) : Ø d'impact significatif</b> à 6 sem, 6 mois</li><li>• Distance pulpe des doigts - paume : Ø d'impact significatif de la vitamine C ↑ raideur avec l'âge, avec le Tx chirurgical</li><li>• ROM doigts: Ø d'impact significatif</li></ul>



## Article 5 : Role of anti-oxidant (vitamin-C) in post-operative pain relief in foot and ankle trauma surgery : a prospective randomized trial

Jain S.K, et al.

Année	2019
Lieu	Delhi, Inde
Type d'étude	Essai clinique contrôlé randomisé à double insu
Population	20-60 ans, avec Fx fermée de la cheville ou du pied, opérés sous péridurale (♀25%, $\bar{x}$ 38 ans)
Exclusion	Diabète, urolithiases, multivitamines, déficit en G6PD, enceinte ou qui allaite, fluphénazine, Fx ouverte, atcd de blessure au même pied ou cheville
N	60 (30/30)
Durée du suivi	3 mois
Intervention	Diclofenac 75 mg po BID x 5 jrs + Vitamine C 500 mg po BID x 6 sem
Comparatif	Diclofenac 75 mg po BID x 5 jrs + Placebo
Résultats $p < 0.05$	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>EVA douleur (10 pts) : ↓ à 2 sem, 6 sem avec la vit C</b> (1.8 vs 3.1; 0.07 vs 0.6)</li><li>• <b>Analgésie : ↓ 40%</b> (Diclofénac 75mg : 45co vs 75co ⊕ 14co )</li><li>• Morbidité fonctionnelle à 3 mois : Perception de meilleurs résultats et d'une meilleure santé avec la vitamine C (71 vs 61/100)</li></ul>



# Discussion

## Populations

- Semblables a/n du **sexe et de l'âge** (sauf Jain SK, 2019)
- Les **types d'interventions et de traumatismes** différaient dans chaque étude, ce qui influence le pronostic fonctionnel et douloureux
  - Fx du poignet : 3
  - Fx de la cheville ou du pied : 1
  - Chx électives a/n de la cheville ou du pied : 1
- Les **critères d'exclusion** étaient inexistantes ou peu développés dans les études moins récentes
  - Inclut la prise de suppléments, les atcd de blessures, etc.
  - Zollinger PE, 2007 : ont compilé les atcd de traumatismes du poignet et de SDRC, mais n'apparaît nul part dans les résultats ni la discussion.

# Discussion

## Méthodologie

- La **durée des suivis** est variables
  - 2 études avec suivis étalés sur 1 an ont des résultats non concluants
- Les **analyses** ont parfois été faites en considérant le nb de fractures plutôt que le nb de patients (fractures bilatérales). Grand potentiel de biais considérant que le principal outcome est la perception de la douleur, qui varie selon les individus et est d'emblée une donnée subjective.
- Les **traitements requis par les fractures** sont très variables et ni l'analgésie ni la durée/type d'immobilisation ne sont décrits
  - Sauf l'étude de Jain SK, 2019, qui évalue les besoins en analgésie et la compliance

# Discussion

- Les **critères du SDRC** n'étaient pas clairs et ont changés au cours du temps, donc il est difficile d'évaluer s'il était surdiagnostiqué et réellement prévenu
- **Critères de Budapest** (sensibilité 0.99, spécificité 0.68)<sup>1</sup>

<b>Tableau 1. Critères de Budapest (2010)<sup>1</sup></b>	
<b>1. Douleur qui persiste et apparaît disproportionnée avec l'événement initial</b>	
<b>2. Au moins un symptôme dans trois des quatre catégories suivantes</b>	
a. <i>Sensoriel</i> : le patient décrit une douleur qui évoque une hyperpathie et/ou une allodynie	b. <i>Vasomoteur</i> : le patient décrit une asymétrie de température et/ou un changement de couleur et/ou une asymétrie de couleur
c. <i>Sudomoteur/œdème</i> : le patient décrit un œdème et/ou une asymétrie de sudation	d. <i>Moteur/trophique</i> : le patient décrit une raideur et/ou une dysfonction motrice (faiblesse, trémor, dystonie) et/ou un changement trophique (pilosité, ongles, peau)
<b>3. Au moins un signe dans <math>\geq 2</math> des catégories suivantes</b>	
a. <i>Sensoriel</i> : confirmation d'une hyperpathie et/ou allodynie	b. <i>Vasomoteur</i> : confirmation d'une asymétrie de température et/ou changement de couleur et/ou asymétrie de couleur
c. <i>Sudomoteur/œdème</i> : confirmation d'un œdème et/ou asymétrie de sudation	d. <i>Moteur/trophique</i> : confirmation d'une raideur et/ou dysfonction motrice (faiblesse, trémor, dystonie) et/ou changement trophique (pilosité, ongles, peau)
<b>4. Il n'existe pas d'autre diagnostic qui explique de manière plus convaincante les symptômes et les signes cliniques</b>	

<sup>1</sup>Harden RN, Bruehl S, Perez RSG, et al. Validation of Proposed Diagnostic Criteria (The "Budapest Criteria") for CRPS. Pain 2010; 150(2): 268-74.

# Discussion

- La vitamine C est peu coûteuse, facilement accessible
- Pas d'effets secondaires aux doses abordées :  
fatigue et léthargie (28g q 4jrs)

## Recommandations actuelles

- Mayo Clinic : Indiqué en prévention
- American Academy of Orthopaedic Surgeons Clinic Guidelines : Indiqué en prévention (recommandation de force modérée)
- UpToDate : Données discordantes

# Conclusion

- Les évidences que la vitamine C peut aider à diminuer le risque de douleur chronique ou de SDRC suite à un trauma des membres reposent toujours sur des preuves de faible qualité.
- Les sources récentes suggérant son efficacité se réfèrent aux 2 études de Zollinger en 1999 et 2007, qui ont leurs biais.
- La traitement de la douleur chronique étant long et ardu, il peut demeurer approprié de prescrire la vitamine C en contexte post-opératoire en visée préventive, surtout chez les femmes post-ménopausées, suite à une discussion éclairée avec les patients et selon leurs préférences.

# Questions?

# Références

1. Zollinger PE, Tuinebreijer WE, Breederveld RS, Kreis RW. Can vitamin C prevent complex regional pain syndrome in patients with wrist fractures? A randomized, controlled, multicenter dose-response study. *J Bone Joint Surg Am* 2007;89(7):1424–31.
  2. Besse JL, Gadeyne S, Galand-Desmé S, Lerat JL, Moyen B. Effect of vitamin C on prevention of complex regional pain syndrome type I in foot and ankle surgery. *Foot Ankle Surg* 2009;15(4):179–82.
  3. Ekrol I, Duckworth AD, Ralston SH, Court-Brown CM, McQueen MM. The influence of vitamin C on the outcome of distal radial fractures: a double-blind, randomized controlled trial. *Journal of Bone and Joint Surgery*. 2014;96(17):1451–1459.
  4. Özkan S, Teunis T, Ring DC, Chen NC. What is the effect of vitamin C on finger stiffness after distal radius fracture? A double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 2019; 477(10): 2278-2286.
  5. Jain SK, Dar MY, Kumar S, Yadav A, Kearns SR. Role of anti-oxidant (vitamin-C) in post-operative pain relief in foot and ankle trauma surgery: A prospective randomized trial. *Foot Ankle Surg* 2019; 25:542-45.
- 
- Cazeneuve JF, Le Borgne JM, Kermad K, Hassan Y. Vitamin C and prevention of reflex sympathetic dystrophy following surgical management of distal radius fractures. *Acta Orthop Belg* 2002;68:481–4.
  - Evaniew N, McCarthy C, Kleinlugtenbelt YV, Ghert M, Bhandari M. Vitamin C to Prevent Complex Regional Pain Syndrome in Patients With Distal Radius Fractures: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Orthop Trauma* 2015; 29(8): 235-41.
  - Harden RN, Bruehl S, Perez RSG, Birklein F, et al. Validation of Proposed Diagnostic Criteria (The "Budapest Criteria") for Complex Regional Pain Syndrome. *Pain* 2010; 150(2): 268-74.
  - Zollinger PE, Tuinebreijer WE, Kreis RW, Breederveld RS. Effect of vitamin C on frequency of reflex sympathetic dystrophy in wrist fractures: a randomised trial. *Lancet* 1999;354:2025–8.

# Annexe 1 : Zollinger P.E, 2007

**TABLE I Demographic Data**

	Vitamin C 200 mg (N = 96)	Vitamin C 500 mg (N = 114)	Vitamin C 1500 mg (N = 118)	Placebo (N = 99)	Vitamin C 200 mg, 500 mg, 1500 mg (N = 328)	P Value†	P Value‡
Complex regional pain syndrome ( <i>no. of fractures</i> )						0.007	0.002
Yes	4 (4%)	2 (2%)	2 (2%)	10 (10%)	8 (2.4%)		
No	92 (96%)	112 (98%)	116 (98%)	89 (90%)	320 (97.6%)		

**TABLE III Results of Logistic Regression Analysis**

	Odds Ratio (95% Confidence Interval)	P Value
Cast-related complaints	5.73 (2.11 to 15.57)	0.001
Vitamin C overall	0.22 (0.08 to 0.58)	0.020
Vitamin C 200 mg	0.38 (0.11 to 1.30)	0.122
Vitamin C 500 mg	0.14 (0.03 to 0.68)	0.014
Vitamin C 1500 mg	0.16 (0.03 to 0.77)	0.022

# Annexe 2 : Besse J.L., 2009

**Table 1**  
CRPS I criteria.

Set A criterion	Set B criteria
Persistent bone pain remote from the operative locus, assessed by pressure comparatively between the two limbs (dorsal part of anterior midtibial crest, and metatarsal heads)	Persistent nocturnal pain, causing insomnia  Persistent locoregional inflammatory signs  Suggestive radiological signs (demineralisation, spotty osteoporosis)

**Table 3**  
Type of pathology presenting in the two groups.

	Group 1	Group 2	p-Value
Forefoot (M1 Scarf, MTP1 arthrodesis, Weil osteotomies, M5 Scarf, claw toe correction)	116 (62.7%)	153 (65.1%)	ns
Hindfoot (arthrodesis—osteotomy)	7 (3.8%)	9 (3.8%)	ns
Ankle bone (T.A.R—ankle arthrodesis)	9 (4.9%)	21 (8.9%)	ns
Ankle tendon (ankle ligament reconstruction—Achilles surgery)	36 (19.5%)	32 (13.6%)	ns
Neurological	5 (2.7%)	4 (1.7%)	ns
Simple hardware removal	11 (5.9%)	13 (5.5%)	ns
Other	1 (0.5%)	3 (1.3%)	ns

# Annexe 3a : Ekrol I, 2014

**TABLE II Pre-Injury and Injury Demographics**

	Displaced Fractures		Nondisplaced Fractures	
	Vitamin C	Placebo	Vitamin C	Placebo
No. of patients	94	92	75	75
Age* (yr)	58 ± 20	62 ± 18	51 ± 19	54 ± 21
Male sex†	27 (28)	20 (22)	17 (23)	26 (35)
Occupation‡				
Sedentary	15 (16)	10 (11)	17 (23)	14 (19)
Light	17 (18)	15 (16)	14 (19)	9 (12)
Moderate	12 (13)	11 (12)	15 (20)	14 (19)
Heavy	4 (4)	0 (0)	3 (4)	5 (7)
Retired or unemployed	46 (49)	56 (61)	26 (35)	33 (44)
Injury mode‡				
Fall from standing	72 (77)	74 (80)	56 (75)	56 (75)
Fall from over 3 ft (1 m)	9 (10)	10 (11)	7 (9)	7 (9)
Road traffic accident	9 (10)	7 (8)	6 (8)	9 (12)
Other	4 (4)	2 (2)	5 (7)	3 (4)

# Annexe 3b : Ekrol I, 2014

**TABLE IV Outcomes at Fifty-two Weeks**

Outcome	Displaced Fractures			Nondisplaced Fractures		
	Vitamin C, N = 70	Placebo, N = 68	P Value	Vitamin C, N = 54	Placebo, N = 57	P Value
DASH score*	17 ± 20	15 ± 16	0.36	8 ± 12	8 ± 15	0.82
Complications†	21 (30)	13 (19)	0.22	6 (11)	4 (7)	0.67
Range-of-motion deficit* (%)						
Wrist flexion	21 ± 20	24 ± 21	0.42	13 ± 13	12 ± 15	0.66
Wrist extension	9 ± 15	7 ± 16	0.40	2 ± 11	2 ± 12	0.98
Supination	5 ± 12	3 ± 10	0.30	0 ± 2	0 ± 3	0.23
Pronation	3 ± 14	1 ± 9	0.56	0 ± 0	0 ± 1	0.21
Total finger difference* (deg)	18 ± 62	22 ± 67	0.66	6 ± 51	11 ± 47	0.55
Grip deficit* (%)	23 ± 18	19 ± 22	0.26	9 ± 19	8 ± 21	0.85
Pinch deficit* (%)	7 ± 22	6 ± 22	0.80	1 ± 22	-2 ± 22	0.53
Pain at rest*	0.9 ± 1.8	0.9 ± 1.5	0.88	0.5 ± 1.4	0.3 ± 0.8	0.33
Pain with use*	2.0 ± 2.5	1.6 ± 2.0	0.34	1.6 ± 2.4	0.7 ± 1.2	0.011
Hand volume difference* (mL)	3 ± 30	1 ± 22	0.64	3 ± 22	1 ± 16	0.54
Dolorimeter ratio*	0.97 ± 0.09	0.98 ± 0.11	0.80	0.99 ± 0.15	0.97 ± 0.08	0.57
CRPS score*	1.3 ± 2.0	1.4 ± 2.2	0.89	0.7 ± 1.3	0.6 ± 1.2	0.45
CRPS > 3†	11 (16)	11 (16)	1.00	3 (6)	3 (5)	1.00
HADS anxiety*	4.7 ± 4.0	4.5 ± 4.0	0.86	4.3 ± 3.9	3.3 ± 3.1	0.15
HADS depression*	2.8 ± 3.2	2.7 ± 3.5	0.86	1.9 ± 2.2	1.8 ± 2.2	0.97

\*The values are given as the mean and the standard deviation. †The values are given as the number of patients, with the percentage in parentheses.

# Annexe 4 : Özkan S, 2019

**Table 2.** Effect of vitamin C on outcomes after distal radius fracture

Variable	Regression coefficient	95% CI		Standard error	p
		Lower	Upper		
<b>6 weeks after fracture</b>					
Distance to palmar crease	-0.23	-1.7	1.2	0.75	0.754
ROM, fingers	4.9	-40	50	23	0.829
% of uninjured side	-0.18	-4.7	4.3	2.3	0.937
ROM, thumb	0.98	-18	20	9.5	0.918
% of uninjured side	-0.54	-7.6	6.6	3.6	0.881
PROMIS Upper Extremity	0.32	-2.6	3.2	1.5	0.828
Numeric rating scale for pain	0.13	-0.62	0.89	0.38	0.729
<b>6 months after fracture</b>					
PROMIS Upper Extremity	-0.21	-3.7	3.3	1.8	0.904
Numeric rating scale for pain	0.31	-0.74	1.4	0.52	0.559

PROMIS = Patient-Reported Outcomes Measurement Information System.

# Annexe 5 : Jain SK, 2019

**Table 2**

Distribution of fracture types among the groups.

Type of fracture	Group A (placebo)	Group B (vitamin C)	p-Value
Bimalleolar ankle fracture	15	16	0.636
Isolated medial malleolus fracture	4	6	
Isolated lateral malleolus fracture	4	4	
Trimalleolar fracture	4	2	
Shaft metatarsal fracture (single)	2	0	
Shaft metatarsal fracture (double)	0	1	
Calcaneum avulsion fracture	1	1	
Total	30	30	

**Table 3**

Distribution of different variable and outcome among the groups.

		Group A (placebo)	Group B (vitamin C)	p-Value
Age (Years)		40.10 ± 8.81	37.53 ± 11.49	0.336
Gender	Male	20	25	0.136
	Female	10	5	
Body mass index (BMI)		29.50 ± 5.27	28.45 ± 4.81	0.425
Injury-surgery interval (days)		1.80 ± 0.925	1.67 ± 1.028	0.599
Tourniquet time (in minutes)		63.67 ± 21.533	62.50 ± 20.834	0.832
Surgery time (in minutes)		78.17 ± 22.263	76.33 ± 22.778	0.754
VAS score	1st Wk	6.97 ± 1.40	6.37 ± 1.45	0.109
	2nd Wk	3.13 ± 1.74	1.83 ± 1.91	0.008
	6th wk	0.63 ± 0.93	0.07 ± 0.254	0.003
Dose of analgesia (gm)		5.70 ± 1.06	3.41 ± 1.05	0.002
FAI core scale	Standadized mean	61.90 ± 9.11	71.87 ± 3.95	<0.001
	Normative score	25.33 ± 6.23	32.67 ± 3.12	<0.001