

## Injections de vitamine C à haute dose chez les patients atteints d'un cancer au Québec

Une production de l'Institut national  
d'excellence en santé  
et en services sociaux (INESSS)

Direction de l'évaluation et de la pertinence des  
modes d'intervention en santé





# Injectons de vitamine C à haute dose chez les patients atteints d'un cancer au Québec

## *Rédaction*

Véronique Provost

## *Collaboration*

Cathy Gosselin

Olivier Payette-Demers

Sandra Peláez

Marie-Claude Roy

Éric Shink

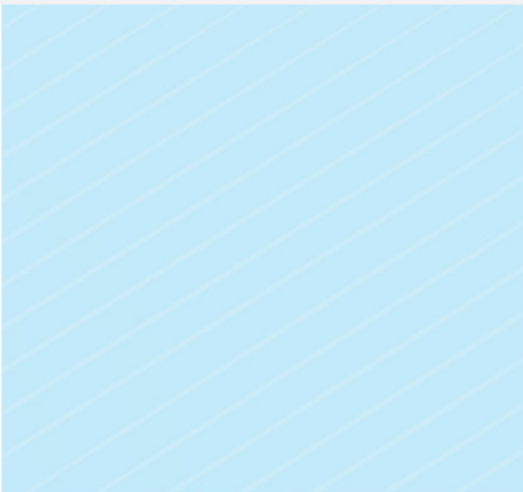
## *Coordination scientifique*

Jim Boulanger

## *Direction*

Catherine Truchon

Élisabeth Pagé





Le présent produit de connaissance a été présenté au Comité délibératif permanent – Modes d'intervention en santé de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors de sa réunion du 14 janvier 2022.

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

### **Membres de l'équipe de projet**

#### **Auteure principale**

Véronique Provost, Ph. D.

#### **Collaborateurs et collaboratrices internes**

Cathy Gosselin, M. Sc.

Olivier Payette-Demers, Ph. D.

Sandra Peláez, Ph. D.

Marie-Claude Roy, M. Sc.

Éric Shink, Ph. D.

#### **Collaboratrices externes**

Karine Almanric, B. Pharm., M. Sc., BCOP

Marie-Pascale Guay, B. Pharm., M. Sc., BCOP

#### **Coordonnateur scientifique**

Jim Boulanger, Ph. D.

#### **Adjointe à la direction**

Élisabeth Pagé, Ph. D., M.B.A.

#### **Directrice**

Catherine Truchon, Ph. D., M. Sc. Adm.

#### **Repérage d'information scientifique**

Caroline Dion, M.B.S.I., *bibl. prof.*

Renaud Lussier, M.S.I.

#### **Soutien administratif**

Jacinthe Clusiau

Lolita Haddad

---

### **Équipe de l'édition**

Denis Santerre

Hélène St-Hilaire

Nathalie Vanier

#### **Sous la coordination de**

Renée Latulippe, M.A.

#### **Avec la collaboration de**

Littera Plus, révision linguistique

Marie St-Amour, traduction

---

### **Dépôt légal**

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2022

Bibliothèque et Archives Canada, 2022

ISBN 978-2-550-91950-6 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2022

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Injections de vitamine C à haute dose chez les patients atteints d'un cancer au Québec. Avis rédigé par Véronique Provost. Québec, Qc : INESSS; 2022. 175 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.



## Comité consultatif

Pour ce rapport, les membres du comité d'experts sont :

**M<sup>me</sup> Karine Almanric**, pharmacienne, Hôpital de la Cité-de-la-Santé, CISSS de Laval

**M. Richard Béliveau**, professeur émérite de biochimie, Université du Québec à Montréal

**D<sup>r</sup> Nathaniel Bouganin**, oncologue, Hôpital général de Montréal, CUSM

**D<sup>re</sup> Geneviève Faucher**, hémato-oncologue, Hôpital régional de Saint-Jérôme

**M<sup>me</sup> Marie-Pascale Guay**, pharmacienne, Hôpital général juif, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal

**M<sup>me</sup> Christine Masson**, infirmière, clinique médicale Montreal Oncology Research

**D<sup>re</sup> Sylvie Morin**, médecine familiale, Clinique Santé Nouveau Monde, Piedmont, Laurentides

**D<sup>r</sup> Michael Palumbo**, hémato-oncologue, clinique médicale Montreal Oncology Research et Hôpital général juif, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal

## Représentants d'associations de patients et de personnes touchées par le cancer

Pour ce rapport, les représentants d'associations venant de la Coalition Priorité Cancer au Québec, de la Fondation du cancer du sein du Québec et de la Société leucémie et lymphome Canada ont été consultés.

## Comité de l'évolution des pratiques en oncologie

### Président

**D<sup>r</sup> Félix Couture**, hématologue et oncologue médical, Hôtel-Dieu de Québec, CHU de Québec – Université Laval

### Membres

**D<sup>r</sup> Jean-Sébastien Aucoin**, hématologue et oncologue médical, Centre hospitalier affilié universitaire régional, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec

**M. Philippe Bouchard**, pharmacien, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal

**D<sup>r</sup> Alexis Bujold**, radio-oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal

**D<sup>r</sup> Normand Gervais**, chirurgien oncologue, Centre hospitalier régional du Grand-Portage, CISSS du Bas-Laurent, secteur Rivière-du-Loup

**M<sup>me</sup> Marie-Pascale Guay**, pharmacienne, Hôpital général juif, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal

**D<sup>r</sup> Bernard Lespérance**, hématologue et oncologue médical, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal

**M<sup>me</sup> Nathalie Letarte**, pharmacienne, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), représentante du Programme de gestion thérapeutique des médicaments

**D<sup>r</sup> Ari Meguerditchian**, chirurgien oncologue, Hôpital Royal Victoria, CUSM

**D<sup>r</sup> Jean-François Ouellet**, chirurgien oncologue, Hôtel-Dieu de Québec, CHU de Québec – Université Laval

**D<sup>r</sup> Benoit Samson**, hématologue et oncologue médical, Hôpital Charles-Le Moyne, CISSS de la Montérégie-Centre

**M<sup>me</sup> Mélanie Simard**, pharmacienne, Hôpital de l'Enfant-Jésus et nouveau complexe hospitalier (NCH) - CHU de Québec – Université Laval

**D<sup>r</sup> François Vincent**, radio-oncologue, Centre hospitalier affilié universitaire régional, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec

## **Comité délibératif permanent – Modes d'intervention en santé**

### **Président**

**M. Daniel La Roche**, directeur de la qualité, de l'évaluation, de l'éthique et des affaires institutionnelles, CHU de Québec – Université Laval

### **Vice-président**

**D<sup>r</sup> Pierre Ernst**, pneumologue, professeur titulaire de médecine, Université McGill

### **Membres**

**M<sup>me</sup> Danielle Boucher**, infirmière praticienne spécialisée en soins aux adultes, volet néphrologie, CHU de Québec – Université Laval

**D<sup>re</sup> Maryse Cayouette**, microbiologiste-infectiologue, médecin-conseil en maladies infectieuses en santé publique, Direction de santé publique du CISSS de Lanaudière

**M. Benoit Cossette**, professeur adjoint, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

**M<sup>me</sup> Sylvie Desgagné**, pharmacienne, CIUSSS de la Capitale-Nationale

**D<sup>re</sup> Lucie Deshaies**, médecin de famille, CIUSSS de la Capitale-Nationale

**M. Pierre-Luc Désilets**, directeur, Gestion de la main-d'œuvre, Commission de la construction du Québec

**M. Serge Dumont**, professeur émérite, Faculté des sciences sociales, Université Laval

**M<sup>me</sup> Aude Motulsky**, professeure adjointe, Département de gestion, évaluation et politique de santé, École de santé publique de l'Université de Montréal, et Centre de recherche de l'Institut universitaire Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM)

**M. Thomas Poder**, professeur sous octroi agrégé, Département de gestion, d'évaluation et de politique de santé, École de santé publique de l'Université de Montréal et Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Montréal

**M. Jean-François Proteau**, conseiller en formation, Faculté des lettres et des sciences humaines, Université Laval

**D<sup>re</sup> Nadia Roumeliotis**, pédiatre intensiviste, MDCM Ph. D., clinicienne-chercheuse, CHU Sainte-Justine, professeure adjointe de clinique, Faculté de médecine, Université de Montréal

**D<sup>re</sup> Elise Sirois-Giguère**, médecin spécialiste en chirurgie générale, professeure adjointe d'enseignement clinique, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

**M<sup>me</sup> Stéphanie Therrien**, directrice de l'éthique et du développement durable, Revenu Québec

## Déclaration d'intérêts

Pour l'ensemble des auteurs et des experts consultés, les conflits d'intérêts et de rôles ont été déclarés et gérés conformément à la Politique de prévention, d'identification, d'évaluation et de gestion des conflits d'intérêts et de rôles des collaborateurs de l'INESSS.

Les auteurs de l'avis déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts ou de rôles relatif à l'objet de l'évaluation; aucun financement externe n'a été obtenu pour sa réalisation.

Aucun conflit d'intérêts n'a été relevé chez les experts et les membres des divers comités qui ont été consultés.

## Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document. Les conclusions et la recommandation ne reflètent pas forcément les opinions des personnes consultées aux fins du présent dossier.



# TABLE DES MATIÈRES

|                                                                                                                                                                                        |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| RÉSUMÉ.....                                                                                                                                                                            | I   |
| SUMMARY.....                                                                                                                                                                           | VI  |
| SIGLES ET ACRONYMES .....                                                                                                                                                              | VI  |
| GLOSSAIRE .....                                                                                                                                                                        | XIV |
| INTRODUCTION.....                                                                                                                                                                      | 1   |
| 1 MÉTHODOLOGIE.....                                                                                                                                                                    | 5   |
| 1.1 Question décisionnelle.....                                                                                                                                                        | 5   |
| 1.2 Questions d'évaluation .....                                                                                                                                                       | 5   |
| 1.3 Recherche de la littérature .....                                                                                                                                                  | 6   |
| 1.4 Sélection des études et aspect exclus .....                                                                                                                                        | 6   |
| 1.5 Extraction des données issues des études .....                                                                                                                                     | 7   |
| 1.6 Évaluation de la qualité méthodologique des études .....                                                                                                                           | 7   |
| 1.7 Appréciation du niveau de la preuve issue des études .....                                                                                                                         | 7   |
| 1.8 Perspective des patients et des proches aidants .....                                                                                                                              | 8   |
| 1.9 Portrait de la pratique au Québec.....                                                                                                                                             | 8   |
| 1.10 Appréciation de l'ensemble de la preuve .....                                                                                                                                     | 9   |
| 1.11 Élaboration de la recommandation.....                                                                                                                                             | 9   |
| 1.12 Processus de validation scientifique.....                                                                                                                                         | 9   |
| 1.13 Gestion des conflits d'intérêts.....                                                                                                                                              | 11  |
| 2 RÉSULTATS .....                                                                                                                                                                      | 12  |
| 2.1 Sommaire et caractéristiques des études retenues .....                                                                                                                             | 12  |
| 2.2 Efficacité de la vitamine C pour réduire les symptômes cliniques et les effets indésirables<br>associés aux traitements antinéoplasiques et pour améliorer la qualité de vie ..... | 16  |
| 2.2.1 Symptômes cliniques associés à la maladie .....                                                                                                                                  | 16  |
| 2.2.2 Effets indésirables associés aux traitements antinéoplasiques .....                                                                                                              | 25  |
| 2.2.3 Statut de performance .....                                                                                                                                                      | 33  |
| 2.2.4 Qualité de vie.....                                                                                                                                                              | 39  |
| 2.3 Efficacité de la vitamine C comme traitement antitumoral et impact de celle-ci sur les<br>traitements antinéoplasiques .....                                                       | 47  |
| 2.3.1 Survie globale, survie sans progression, délai avant progression et réponse<br>tumorale au traitement.....                                                                       | 48  |
| 2.3.2 Impact de la vitamine C sur les traitements antinéoplasiques .....                                                                                                               | 58  |
| 2.4 Tolérabilité et innocuité de la vitamine C .....                                                                                                                                   | 61  |
| 2.4.1 Effets indésirables associés à la vitamine C .....                                                                                                                               | 61  |
| 2.4.2 Précautions relatives à l'usage de la vitamine C à haute dose.....                                                                                                               | 67  |
| 2.5 Guides de pratique et lignes directrices .....                                                                                                                                     | 74  |
| 2.6 Portrait de la pratique .....                                                                                                                                                      | 75  |
| 2.7 Études en cours.....                                                                                                                                                               | 76  |

|       |                                                                                                                    |     |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 2.8   | Consultation - Perspective des experts et des représentants d'associations de patients et de proches aidants ..... | 81  |
| 2.8.1 | Perspective des experts cliniques .....                                                                            | 81  |
| 2.8.2 | Perspective des patients et des proches aidants .....                                                              | 83  |
|       | PRINCIPAUX CONSTATS .....                                                                                          | 85  |
|       | RÉSUMÉ DES DÉLIBÉRATIONS ET RECOMMANDATION .....                                                                   | 89  |
|       | RÉFÉRENCES.....                                                                                                    | 91  |
|       | ANNEXE A.....                                                                                                      | 99  |
|       | Stratégie de repérage de l'information scientifique .....                                                          | 99  |
|       | ANNEXE B.....                                                                                                      | 102 |
|       | Sélection des études .....                                                                                         | 102 |
|       | ANNEXE C.....                                                                                                      | 120 |
|       | Caractéristiques des études cliniques retenues .....                                                               | 120 |
|       | ANNEXE D.....                                                                                                      | 150 |
|       | Évaluation de la qualité méthodologique .....                                                                      | 150 |
|       | ANNEXE E.....                                                                                                      | 168 |
|       | Appréciation du niveau de la preuve issue des études .....                                                         | 168 |

## LISTE DES TABLEAUX

|            |                                                                                                                                                                                                                           |    |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tableau 1  | Dimensions traitées retenues dans les études sélectionnées .....                                                                                                                                                          | 13 |
| Tableau 2  | Caractéristiques méthodologiques des études .....                                                                                                                                                                         | 15 |
| Tableau 3  | Caractéristiques méthodologiques des études qui ont évalué les symptômes cliniques ..                                                                                                                                     | 17 |
| Tableau 4  | Efficacité des injections de vitamine C à haute dose sur les symptômes cliniques des patients atteints d'un cancer .....                                                                                                  | 21 |
| Tableau 5  | Caractéristiques méthodologiques des études qui ont évalué les effets indésirables associés aux traitements antinéoplasiques .....                                                                                        | 25 |
| Tableau 6  | Efficacité des injections de vitamine C à haute dose sur les effets indésirables associés aux traitements antinéoplasiques .....                                                                                          | 29 |
| Tableau 7  | Caractéristiques méthodologiques des études qui ont évalué le statut de performance ..                                                                                                                                    | 33 |
| Tableau 8  | Efficacité des injections de vitamine C à haute dose sur le statut de performance chez des patients atteints d'un cancer .....                                                                                            | 37 |
| Tableau 9  | Caractéristiques méthodologiques des études qui ont évalué la qualité de vie .....                                                                                                                                        | 40 |
| Tableau 10 | Efficacité des injections de vitamine C à haute dose sur la qualité de vie des patients atteints d'un cancer .....                                                                                                        | 43 |
| Tableau 11 | Caractéristiques méthodologiques des études qui ont évalué la survie globale, la survie sans progression et la réponse tumorale au traitement.....                                                                        | 48 |
| Tableau 12 | Efficacité des injections de vitamine C à haute dose comme traitement antitumoral.....                                                                                                                                    | 55 |
| Tableau 13 | Profil pharmacocinétique de la gemcitabine et du 2',2'-difluorodeoxyuridine lors de l'administration de la gemcitabine seule et en combinaison avec la vitamine C chez des patients atteints d'un cancer du pancréas..... | 58 |

|             |                                                                                                                                                                    |     |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tableau 14  | Effets indésirables associés au traitement à la vitamine C à haute dose chez les patients atteints de cancer .....                                                 | 64  |
| Tableau 15  | Manifestations rénales chez des individus qui ont reçu de la vitamine C à haute dose....                                                                           | 68  |
| Tableau 16  | Anémie hémolytique aigüe chez des individus qui ont reçu de la vitamine C à haute dose.....                                                                        | 71  |
| Tableau 17  | Études en cours portant sur les injections de vitamine C à haute dose à des patients atteints d'un cancer .....                                                    | 77  |
| Tableau A-1 | Principales sources de repérage de la littérature grise privilégiées par l'unité d'évaluation en cancérologie de l'INESSS.....                                     | 100 |
| Tableau B-1 | Éléments PICOTS <sup>a</sup> et critères de sélection des études.....                                                                                              | 102 |
| Tableau B-2 | Liste des publications exclues et raisons de leur exclusion.....                                                                                                   | 105 |
| Tableau B-3 | Études sélectionnées pour lesquelles les dimensions ou les résultats d'intérêt n'ont pas été retenus et raisons de leur exclusion.....                             | 116 |
| Tableau B-4 | Conclusion des auteurs des revues systématiques qui ont évalué l'effet de la vitamine C en intraveineuse à haute dose chez des patients atteints d'un cancer ..... | 118 |
| Tableau C-1 | Caractéristiques générales des études cliniques retenues .....                                                                                                     | 120 |
| Tableau C-2 | Caractéristiques méthodologiques des études cliniques retenues.....                                                                                                | 124 |
| Tableau C-3 | Caractéristiques cliniques des patients issus des études cliniques retenues .....                                                                                  | 135 |
| Tableau C-4 | Caractéristiques du traitement à la vitamine C et du comparateur employés dans les études cliniques retenues.....                                                  | 142 |
| Tableau D-1 | Qualité méthodologique des études retenues .....                                                                                                                   | 150 |
| Tableau D-2 | Évaluation de la qualité des études à répartition aléatoire selon la liste de contrôle du <i>Critical Appraisal Skills Programme</i> (CASP).....                   | 164 |
| Tableau D-3 | Évaluation de la qualité des études de cohortes selon la liste de contrôle du <i>Critical Appraisal Skills Programme</i> (CASP).....                               | 165 |
| Tableau D-4 | Évaluation de la qualité des études cliniques retenues selon la grille QATQS du EPHPP (Université McMaster) pour les études quantitatives.....                     | 166 |
| Tableau E-1 | Évaluation globale du niveau de preuve scientifique.....                                                                                                           | 168 |

## LISTE DES FIGURES

|            |                                                                    |     |
|------------|--------------------------------------------------------------------|-----|
| Figure 1   | Mécanismes d'action antitumorale proposés pour la vitamine C ..... | 3   |
| Figure B-1 | Diagramme de flux.....                                             | 104 |



# RÉSUMÉ

## Introduction

Des études observationnelles réalisées à la fin des années 1970 ont rapporté une augmentation de la survie globale et de la qualité de vie chez des patients atteints de différents types de cancer en phase terminale traités avec des injections de vitamine C à haute dose. D'autres publications ont rapporté que les niveaux plasmatiques de vitamine C chez les patients atteints d'un cancer étaient diminués en comparaison avec ceux de personnes non atteintes d'un cancer, et que ces niveaux étaient variables selon la sévérité et le stade de la maladie. Ces résultats ont mené à formuler l'hypothèse que l'administration intraveineuse de la vitamine C à haute dose pourrait rétablir ou surélever les niveaux plasmatiques de celle-ci chez les patients atteints d'un cancer, et avoir un effet bénéfique sur leur survie et leur qualité de vie. Depuis, de nombreuses études cliniques et précliniques en laboratoire (modèles cellulaires et animaux) ont évalué si la vitamine C à des concentrations très élevées pouvait, par l'action de différents mécanismes cellulaires, exercer une activité anticancéreuse ou encore accroître l'efficacité des traitements antinéoplasiques.

## Contexte

Soutenues par une plausibilité biologique apparente et des demandes de la part des patients, des proches aidants et des praticiens, deux pétitions ont été déposées à l'Assemblée nationale du Québec en mai 2018 et mars 2019. Celles-ci demandaient de rendre accessibles les injections de vitamine C à haute dose pour les patients atteints d'un cancer comme traitement médical complémentaire et de créer un registre d'utilisateurs. De plus, sept ordres et associations professionnels ont formulé une demande au ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) pour que cette approche thérapeutique soit formellement évaluée.

C'est dans ce contexte que l'INESSS s'est vu confier le mandat d'évaluer l'efficacité et l'innocuité des injections de vitamine C à haute dose dans le but de soutenir les établissements et les cliniciens dans leur décision d'offrir ou non ces injections aux personnes atteintes d'un cancer.

## Méthodologie

Une revue systématique des données issues de la littérature a été réalisée pour documenter l'efficacité et l'innocuité des injections intraveineuses de vitamine C à haute dose. Une approche méthodologique rigoureuse et soutenue par des processus validés et employés à l'Institut a été adoptée dans le cadre de cette évaluation. Des consultations auprès des parties prenantes, comprenant des experts cliniques ainsi que des représentants d'associations de patients et de proches aidants, ont été menées. La littérature examinée porte sur les patients atteints d'un cancer, de tout type et de tout stade, traités avec de la vitamine C par voie intraveineuse à haute dose. Les données

scientifiques, expérientielles et contextuelles ont été intégrées et soumises à un processus délibératif qui a permis de formuler des constats et la recommandation.

## Résultats

L'intégration des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a permis de formuler les constats suivants.

### Besoins de santé et aspects socioculturels

- Des patients atteints d'un cancer ont demandé à avoir accès aux injections de vitamine C dans le but d'obtenir une meilleure gestion des effets secondaires associés aux traitements oncologiques et, dans une moindre mesure, pour traiter la maladie. Selon ces demandes, l'amélioration de leur qualité de vie et de leur quotidien est un besoin dont il est important de tenir compte.
- Selon les représentants d'associations de patients consultés, un nombre important de cliniciens et de patients atteints d'un cancer ne sont pas bien informés sur les injections de vitamine C et encore moins sur la présence du haut degré de l'incertitude associée aux données sur l'efficacité et l'innocuité. Certains patients peuvent aussi éprouver de la difficulté à bien saisir et comprendre l'information médicale et scientifique relative à leur maladie, les traitements qu'ils peuvent recevoir et ceux auxquels ils pourraient avoir accès dans le cadre d'un essai clinique.
- Selon certaines personnes consultées, la recherche de traitements alternatifs survient souvent lorsque la personne atteinte d'un cancer arrive à un stade où il n'y a plus d'options thérapeutiques, où seuls des soins de fin de vie sont proposés, une période qui occasionne souvent beaucoup de détresse.
- Très peu d'associations de patients du Québec ont pris position concernant les injections de vitamine C à haute dose. Le retard et parfois l'absence de prise de position de quelques ordres professionnels au Québec pourraient avoir contribué à un certain niveau de désinformation chez des patients atteints d'un cancer et chez leurs proches. Pour pallier ce manque d'information, plusieurs patients se seraient tournés vers des groupes de discussion qui font la promotion de la vitamine C sur les médias sociaux, ce qui a contribué à l'engouement médiatique pour ce dossier et pourrait avoir accentué davantage la désinformation auprès des patients, mais aussi du public en général.
- Même si l'intérêt à l'égard des injections de vitamine C à haute dose était manifeste et soutenu par le passé, les représentants d'associations de patients ont souligné qu'il semble que le sujet soit beaucoup moins abordé par les patients, les médias et les groupes de discussion sur les réseaux sociaux.

## Portrait de la pratique

- La vitamine C en solution injectable est indiquée au Québec, et ailleurs au Canada, pour prévenir et traiter le scorbut et comme supplément alimentaire parentéral. Aucune indication n'est reconnue aux produits d'acide ascorbique injectables pour réduire les effets secondaires des traitements oncologiques ou pour traiter le cancer.
- Il n'existe aucun standard concernant la posologie intraveineuse préconisée pour ce traitement, ni consensus à propos des conditions d'usage, le cas échéant – indication de traitement, dose, durée et fréquence des injections, usage ou non de traitements antinéoplasiques concomitants. Aucune posologie pour un usage intraveineux à haute dose de la vitamine C n'est précisée dans les monographies des produits d'acide ascorbique injectables commercialisés et homologués au Canada.
- Contrairement au Québec, l'accès à la vitamine C est possible ailleurs au Canada en raison d'une législation différente concernant les cliniques privées de naturopathie. Les injections de vitamine C à haute dose y sont disponibles et autorisées (aux frais du patient) comme traitement complémentaire alternatif pour diminuer les effets indésirables de la chimiothérapie.
- Le 19 juillet 2018, une lettre a été envoyée par la Direction générale de cancérologie du Ministère aux présidents-directeurs généraux des établissements concernant la perfusion intraveineuse de vitamine C à haute dose. Cette lettre rappelle le contexte légal et réglementaire entourant l'usage de médicaments hors indication. Elle mentionne l'obligation, pour un prescripteur, de disposer d'information scientifique sur l'efficacité et la sécurité de la vitamine C à haute dose en perfusion intraveineuse pour l'atténuation des effets indésirables de la chimiothérapie et souligne l'absence d'indication de la vitamine C à haute dose en perfusion pour traiter le cancer ou diminuer, voire empêcher, les effets secondaires des traitements de chimiothérapie.
- Selon l'information recueillie, quelques médecins québécois ont prescrit de la vitamine C en intraveineuse à des patients atteints d'un cancer qui en faisaient la demande – coût du traitement aux frais des patients.
- Aucune évaluation n'a été publiée par une agence réglementaire concernant l'efficacité clinique et l'innocuité des injections de vitamine C à haute dose à des patients atteints d'un cancer.
- Un seul guide de pratique clinique en oncologie a pris position sur l'usage de la vitamine C dans ce contexte en mentionnant que cette pratique n'était pas recommandée pour les patientes atteintes d'un cancer du sein de stade avancé puisque les données disponibles n'ont montré aucun avantage ou aucune dégradation des résultats cliniques (publié en 2018 et en 2020). Les recommandations du guide ont aussi été approuvées par douze organisations internationales en oncologie. La plus récente version du guide ne fait plus

référence à la vitamine C à haute dose dans ses recommandations (décembre 2021).

- Trois études cliniques à répartition aléatoire de phase III qui évaluent l'efficacité des injections de vitamine C à haute dose comme traitement à des patients atteints d'un cancer ont été répertoriées – fin d'étude prévue en septembre 2023 pour l'une d'elles, en décembre 2019 et en décembre 2020 pour les deux autres; statut d'étude inconnu depuis plus de trois ans pour ces deux études.

### **Appréciation du niveau de la preuve scientifique**

- La totalité des études retenues dans le cadre de cette évaluation sont sujettes à de nombreuses limites méthodologiques et elles comportent un risque de biais très élevé. La très faible qualité méthodologique des études compromet la crédibilité et la fiabilité de plusieurs résultats d'intérêt, de même que la confiance que l'on peut accorder à leur significativité statistique. Ces limites suscitent une réelle incertitude quant à l'interprétation des résultats disponibles.
- À partir des données disponibles, il n'est pas possible d'apprécier les retombées cliniques que pourraient réellement avoir les injections de vitamine C à haute dose chez les patients atteints d'un cancer. Les objectifs visés par les injections de vitamine C dans ces études ont été faiblement atteints et la significativité clinique de la preuve scientifique demeure incertaine.
- Étant donné la grande hétérogénéité des populations étudiées et des protocoles de vitamine C employés dans les études, une incertitude importante demeure quant aux patients – tous les patients en général ou un sous-groupe de patients en particulier – et aux cancers qui pourraient en bénéficier, de même qu'en ce qui concerne les indications pour lesquelles un avantage clinique pourrait être observé.

### **Efficacité**

- Les données disponibles, provenant d'études de faible qualité méthodologique, sont insuffisantes et ne permettent pas de conclure quant à l'efficacité des injections de vitamine C à haute dose chez les patients atteints d'un cancer pour :
  - réduire les symptômes associés à la maladie;
  - réduire les effets indésirables associés aux traitements antinéoplasiques;
  - améliorer le statut de performance;
  - améliorer la qualité de vie;
  - améliorer la survie globale, la survie sans progression et la réponse tumorale au traitement.
- Les données disponibles sont insuffisantes et ne permettent pas de conclure quant à l'effet que pourrait avoir la vitamine C sur l'efficacité des traitements antinéoplasiques chez des patients atteints d'un cancer. En absence de données

de bonne qualité concernant l'humain, une préoccupation majeure subsiste quant à une possible interaction entre la vitamine C et les traitements antinéoplasiques reçus et à propos de l'effet que cette vitamine pourrait avoir sur la santé et la progression de la maladie des patients.

### **Innocuité**

- Les données disponibles sont limitées et permettent difficilement de conclure concernant la tolérabilité et l'innocuité des injections de vitamine C à haute dose chez les patients atteints d'un cancer. Par contre, dans les quelques études retenues, ces effets semblent peu fréquents et de faible intensité.
- Certaines conditions médicales – insuffisance rénale, déficit enzymatique en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) ou conditions médicales sensibles à l'augmentation des fluides – peuvent entraîner des complications sévères, dont l'anémie hémolytique sévère et des défaillances rénales chez des patients lors de l'utilisation de la vitamine C à haute dose.
- La vitamine C à haute dose peut avoir un effet sur les réactions d'oxydoréduction (faux positifs ou faux négatifs) telles qu'exploitées par les appareils servant à mesurer le glucose sanguin.

### **Position et recommandation de l'INESSS**

À la lumière de l'ensemble de l'information répertoriée et en l'absence d'une démonstration de l'efficacité clinique, l'INESSS est d'avis que la vitamine C à haute dose ne devrait pas être offerte aux personnes atteintes d'un cancer, quelle que soit la visée thérapeutique recherchée.

Cette modalité de traitement ne devrait être offerte que dans le cadre d'un essai clinique.

En appui à cette position, l'INESSS estime que :

- l'information concernant le haut degré de l'incertitude associée aux données scientifiques disponibles sur les injections de vitamine C à haute dose, tout comme les raisons qui font en sorte que l'accessibilité de ce traitement est variable d'une province canadienne à l'autre, devrait être communiquée aux patients et aux cliniciens qui ont un intérêt pour ce traitement;
- l'information concernant les traitements dont l'efficacité clinique est démontrée ainsi que les essais cliniques auxquels les patients peuvent participer devraient leur être clairement communiqués.

### **Mise à jour de l'avis**

La pertinence de mettre à jour le présent avis sera déterminée en fonction de l'apport de nouvelles données en soutien à l'une ou l'autre des dimensions évaluées ici, notamment la publication des résultats des essais cliniques présentement en cours.

# SUMMARY

## High-dose vitamin C injections for cancer patients in Quebec

### Introduction

Observational studies in the late 1970s reported increased overall survival and quality of life in patients with various types of terminal cancer treated with high-dose vitamin C injections. Other publications reported that plasma levels of vitamin C in cancer patients were decreased compared to those of non-cancer patients, and that these levels would vary depending on the severity and stage of the disease. These results led to the hypothesis that high-dose intravenous administration of vitamin C could restore or elevate plasma levels of vitamin C in cancer patients and have a beneficial effect on their survival and quality of life. Since then, many clinical and preclinical laboratory studies (cellular and animal models) evaluated whether vitamin C at very high concentrations could, through the action of different cellular mechanisms, exert anticancer activity or increase the effectiveness of antineoplastic treatments.

### Context

Supported by apparent biological plausibility and requests from patients, caregivers, and practitioners, two petitions were submitted to the Québec National Assembly in May 2018 and March 2019. These called for making high-dose vitamin C injections available to cancer patients as a complementary medical treatment and for the creation of a user registry. In addition, seven professional orders and associations made a request to the Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) to have this therapeutic approach formally evaluated.

It is in this context that INESSS was given the mandate to evaluate the efficacy and safety of high-dose vitamin C injections in order to support institutions and clinicians in their decision to offer or not these injections to people with cancer.

### Methodology

A systematic review of data from the literature was conducted to document the efficacy and safety of high-dose intravenous vitamin C injections. A rigorous methodological approach supported by validated processes used at the Institute was adopted for this evaluation. Stakeholder consultations, including clinical experts as well as representatives of patient and caregiver associations, were conducted. The literature reviewed included cancer patients of all types and stages treated with high-dose intravenous vitamin C. Scientific, experiential and contextual data were integrated and submitted to a deliberative process that resulted in findings and the recommendation.

## Results

The integration of scientific, contextual, and experiential data led to the following findings.

### Health needs and sociocultural aspects

- Cancer patients have requested access to vitamin C injections in order to better manage the side effects associated with oncology treatments and, to a lesser extent, to treat the disease. According to these requests, improving their quality of life and daily routine is a need that must be looked at.
- According to the patient organization representatives consulted, a significant number of clinicians and cancer patients are not well informed about vitamin C injections, even less about the high degree of uncertainty associated with efficacy and safety data. Some patients may also have difficulty grasping and understanding medical and scientific information about their disease, the treatments they may receive, and those they may have access to in a clinical trial.
- According to some of those consulted, the search for alternative treatments often occurs when the person with cancer reaches a stage where there are no more treatment options, where only end-of-life care is offered, a period that often causes a lot of distress.
- Very few patient associations in Quebec have taken a position regarding high dose vitamin C injections. The delay and sometimes absence of a position from some professional orders in Quebec could have contributed to a certain level of misinformation among cancer patients and their caregivers. To compensate for this lack of information, many patients may have turned to discussion groups that promote vitamin C on social media, which has contributed to the keen media interest around this issue and may have further increased misinformation among patients and also in the public in general.
- Although interest in high-dose vitamin C injections was evident and sustained in the past, patient organization representatives noted that the topic appears to be much less frequently addressed by patients, the media, and social media discussion groups.

### Practice profile

- Injectable vitamin C is indicated in Quebec and elsewhere in Canada for the prevention and treatment of scurvy and as a parenteral food supplement. There is no recognized indication for injectable ascorbic acid products to reduce the side effects of oncological treatments or to treat cancer.
- There is no standard recommended intravenous dosage for this treatment, nor is there consensus on the conditions of use, if any - indication for treatment, dose, duration and frequency of injections, use or not of concomitant antineoplastic treatments. No dosage for high-dose intravenous use of vitamin C is specified in

the product monographs for injectable ascorbic acid products marketed and authorized in Canada.

- Unlike Quebec, access to vitamin C is possible elsewhere in Canada because of different legislation regarding private naturopathic clinics. High-dose vitamin C injections are available and authorized (at the patient's expense) as an alternative complementary treatment to reduce the adverse effects of chemotherapy.
- On July 19, 2018, a letter was sent from the Direction générale de cancérologie (MSSS) to healthcare institutions chief executive officers regarding high-dose intravenous vitamin C infusion. This letter recalls the legal and regulatory context surrounding the use of off-label drugs. It mentions the obligation for a prescriber to have scientific information on the efficacy and safety of high-dose intravenous vitamin C for the mitigation of adverse effects of chemotherapy and emphasizes the absence of indication for high-dose intravenous vitamin C for the treatment of cancer or the reduction or prevention of side effects of chemotherapy treatments.
- Based on the information gathered, some Quebec physicians have prescribed intravenous vitamin C to cancer patients who requested it – treatment cost at the patients' expense.
- No evaluation has been published by any regulatory agency regarding the clinical efficacy and safety of high-dose vitamin C injections in cancer patients.
- Only one oncology clinical practice guideline has taken a position on the use of vitamin C in this context, stating that this practice is not recommended for patients with advanced breast cancer because the available data have shown no benefit or worsening of clinical outcomes (published in 2018 and 2020). The guideline recommendations have also been endorsed by 12 international oncology organizations. The most recent version of the guide no longer refers to high-dose vitamin C in its recommendations (December 2021).
- Three phase III randomized clinical trials evaluating the efficacy of high-dose vitamin C injections as a treatment for cancer patients were identified -- scheduled to end in September 2023 for one, December 2019 and December 2020 for the other two; study status unknown for more than three years for these two studies.

#### **Level of scientific evidence assessment**

- All of the studies included in this assessment are subject to numerous methodological limitations and have a very high risk of bias. The very low methodological quality of the studies jeopardizes the credibility and reliability of many outcomes of interest, as well as the confidence that can be placed in their statistical significance. These limitations create real uncertainty about the interpretation of the available results.
- Based on the available data, it is not possible to assess the clinical benefits that high-dose vitamin C injections could really have in cancer patients. The objectives

to be reached by vitamin C injections in these studies were poorly met and the clinical significance of the scientific evidence remains uncertain.

- Given the great heterogeneity of the study populations and the vitamin C protocols used in the studies, substantial uncertainty remains as to which patients -- all patients in general or a specific subgroup of patients -- and which cancers might benefit, as well as the indications for which a clinical benefit might be observed.

### **Efficacy**

- The available data, from studies of low methodological quality, are insufficient and do not allow to conclude whether high-dose vitamin C injections in patients with cancer are effective in:
  - reducing symptoms associated with the disease;
  - reducing adverse events associated with antineoplastic treatments;
  - improve performance status;
  - improve quality of life;
  - improve overall survival, progression-free survival and tumor response to treatment.
- The available data are insufficient and do not allow to conclude about the effect that vitamin C could have on the efficacy of antineoplastic treatments in cancer patients. In the absence of good quality data in humans, there remains a major concern about the possible interaction between vitamin C and the antineoplastic treatments received and the effect that vitamin C may have on patients' health and disease progression.

### **Safety**

- The available data are limited and make it difficult to conclude on the tolerability and safety of high-dose vitamin C injections in cancer patients. However, in the few studies included, these effects seem to be infrequent and of low intensity.
- Certain medical conditions -- renal insufficiency, glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) enzyme deficiency, or medical conditions sensitive to increased fluids -- can lead to severe complications, including severe hemolytic anemia and kidney failure when high-dose intravenous vitamin C is administered to patients.
- High-dose vitamin C may affect oxidation-reduction reactions (false positives or false negatives) as exploited by blood glucose meters.

### **INESSS Position and Recommendation**

In light of all the information available and in the absence of a demonstration of clinical efficacy, INESSS is of the opinion that high-dose vitamin C should not be offered to people with cancer, regardless of the therapeutic goal sought.

This treatment modality should only be offered in the context of a clinical trial.

In support of this position, INESSS considers that:

- Information regarding the high degree of uncertainty associated with the available scientific data on high-dose vitamin C injections, as well as the reasons why the accessibility of this treatment varies from province to province in Canada, should be communicated to patients and clinicians who have an interest in this treatment;
- Information about treatments with proven clinical efficacy and clinical trials in which patients can participate should be clearly communicated.

### **Update of the recommendation**

The appropriateness of updating this recommendation will be determined based on new data in support of any of the dimensions evaluated here, notably the publication of results of clinical trials currently underway.

## SIGLES ET ACRONYMES

|                               |                                                                                                 |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ADN                           | Acide désoxyribonucléique                                                                       |
| APS                           | Antigène prostatique spécifique                                                                 |
| AUC                           | Aire sous la courbe ( <i>area under the curve</i> )                                             |
| CASP                          | <i>Critical Appraisals Skills Programme</i>                                                     |
| CEPO                          | Comité de l'évolution des pratiques en oncologie                                                |
| CGIC                          | <i>Clinical Global Impression of Change</i>                                                     |
| Cmax                          | Concentration maximale                                                                          |
| CPNPC                         | Cancer du poumon non à petites cellules                                                         |
| CPPC                          | Cancer du poumon à petites cellules                                                             |
| CISSS                         | Centre intégré de santé et de services sociaux                                                  |
| CIUSSS                        | Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux                                    |
| CT                            | Chimiothérapie                                                                                  |
| DCAG                          | Décitabine, cytarabine, aclarubicine, facteur stimulant les colonies de granulocytes            |
| dFdU                          | 2',2'-Difluorodéoxyuridine                                                                      |
| DHA                           | Acide déhydroascorbique                                                                         |
| EBM                           | <i>Evidence-Based Medicine</i>                                                                  |
| ECRA                          | Étude clinique à répartition aléatoire                                                          |
| ECOG                          | Eastern Cooperative Oncology Group                                                              |
| ENCAA                         | Étude non comparative avant-après                                                               |
| EORTC                         | European Organisation for Research and Treatment of Cancer                                      |
| EORTC-QLQ                     | <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Quality of Life Questionnaire</i> |
| EPHPP                         | <i>Effective Public Health Practice Project</i>                                                 |
| ESMO                          | European Society for Medical Oncology                                                           |
| ESO                           | European School of Oncology                                                                     |
| FACT-G                        | <i>Functional Assessment of Cancer Therapy: General</i>                                         |
| FOLFIRI                       | Irinotécan, leucovorine calcique et 5-fluorouracile                                             |
| FOLFIRINOX                    | Irinotécan, leucovorine calcique, 5-fluorouracile et oxaliplatine                               |
| g                             | Gramme                                                                                          |
| Gem                           | Gemcitabine                                                                                     |
| G6PD                          | Glucose-6-phosphate déshydrogénase                                                              |
| GLUT1                         | Transporteur du glucose 1 ( <i>glucose transporters 1</i> )                                     |
| h                             | Heure                                                                                           |
| H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> | Peroxyde d'hydrogène                                                                            |

|        |                                                                                                        |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| HIF    | Facteur de transcription induit par l'hypoxie ( <i>hypoxia-inducible transcription factor</i> )        |
| HPLC   | Chromatographie en phase liquide à haute performance ( <i>high-performance liquid chromatography</i> ) |
| INESSS | Institut national d'excellence en santé et en services sociaux                                         |
| IVC    | Vitamine C en intraveineuse ( <i>intravenous vitamin C</i> )                                           |
| IWG    | International Working Group                                                                            |
| kg     | Kilogramme                                                                                             |
| l      | Litre                                                                                                  |
| LLC    | Leucémie lymphocytaire chronique                                                                       |
| mg     | Milligramme                                                                                            |
| min.   | Minute                                                                                                 |
| ml     | Millilitre                                                                                             |
| mM     | Millimolaire                                                                                           |
| mmol   | Millimole                                                                                              |
| MP     | Maladie progressive                                                                                    |
| MS     | Maladie stable                                                                                         |
| MSSS   | Ministère de la Santé et des Services sociaux (le Ministère)                                           |
| n      | Nombre de patients                                                                                     |
| NADP   | Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate                                                            |
| NADPH  | Forme réduite du nicotinamide adénine dinucléotide phosphate                                           |
| NCI    | National Cancer Institute                                                                              |
| nd     | Non déterminé                                                                                          |
| PC     | Paclitaxel, carboplatine                                                                               |
| POMS   | <i>Profile of Mood States</i>                                                                          |
| PQC    | Programme québécois de cancérologie                                                                    |
| QATQS  | <i>Quality Assessment Tool for Quantitative Studies</i>                                                |
| QdV    | Qualité de vie                                                                                         |
| RC     | Réponse tumorale complète                                                                              |
| RECIST | <i>Response evaluation criteria in solid tumors</i>                                                    |
| RP     | Réponse tumorale partielle                                                                             |
| RT     | Radiothérapie                                                                                          |
| SD     | Écart-type ( <i>standard deviation</i> )                                                               |
| SEM    | Erreur type de la moyenne ( <i>standard error of the mean</i> )                                        |
| SG     | Survie globale                                                                                         |
| s. o.  | Sans objet                                                                                             |
| SP     | Statut de performance                                                                                  |

|      |                                                                               |
|------|-------------------------------------------------------------------------------|
| SSP  | Survie sans progression                                                       |
| t1/2 | Temps de demi-vie                                                             |
| TCM  | Taux de contrôle de la maladie                                                |
| TET  | Enzymes de translocation dix-onze ( <i>ten-eleven translocation enzymes</i> ) |
| TMZ  | Témozolomide                                                                  |
| TRO  | Taux de réponse objective                                                     |
| tx   | Traitement                                                                    |
| µg   | Microgramme                                                                   |
| µM   | Micromolaire                                                                  |
| v    | Version                                                                       |
| vs   | Versus (contre)                                                               |

# GLOSSAIRE

## **Dose maximale tolérable (*Tolerable Upper Intake Level*)**

Niveau d'apport nutritionnel quotidien le plus élevé susceptible de ne présenter aucun risque d'effets néfastes sur la santé pour presque tous les individus de la population générale [Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine, 2000].

## **Statut de performance**

Mesure du degré d'autonomie d'une personne [atteinte de cancer] par sa capacité à accomplir certaines tâches de la vie quotidienne; représentation de l'état de santé générale du patient<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> Institut National du Cancer (INCa). Dictionnaire – Performance status [site Web]. Disponible à : <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/P/performance-status> (consulté le 1<sup>er</sup> novembre 2021).

# INTRODUCTION

La vitamine C est un micronutriment hydrosoluble qui joue un rôle important dans le métabolisme basal et dont l'apport nutritionnel quotidien est essentiel pour prévenir une carence [Du *et al.*, 2012]. En Amérique du Nord, l'apport nutritionnel quotidien recommandé pour l'adulte est de 75 milligrammes (mg) pour la femme et de 90 mg pour l'homme, avec une dose minimale de 6 mg et une dose maximale tolérable de 2 grammes (g) par jour [Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine, 2000].

La concentration plasmatique de vitamine C (concentration physiologique entre 24 et 84 micromoles par litre) ( $\mu\text{mol/l}$  [ou micromolaire,  $\mu\text{M}$ ]) est étroitement contrôlée par l'absorption intestinale, le transport du sang vers les tissus, l'accumulation et la distribution tissulaire, l'excrétion rénale ainsi que par certains facteurs tels que le vieillissement, le genre, le statut tabagique et la présence d'une maladie. Une déficience sévère en vitamine C est notée lorsque les niveaux plasmatiques sont inférieurs à  $11,4 \mu\text{M}$ . Une carence prolongée se manifeste cliniquement par de la fatigue, un amaigrissement, des douleurs musculaires et articulaires, de la gingivite, un syndrome hémorragique généralisé, des capillaires fragilisés ainsi que des troubles cutanés et des phanères (ongles et cheveux) [Padayatty et Levine, 2016; Du *et al.*, 2012; Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine, 2000].

La vitamine C exerce diverses fonctions biologiques [Padayatty et Levine, 2016; Du *et al.*, 2012]. En tant qu'agent réducteur, elle possède une activité antioxydante en conditions physiologiques et neutralise les produits du stress oxydatif (radicaux libres, espèces réactives de l'oxygène et de l'azote) responsable de certains dommages cellulaires. La vitamine C participe aussi au métabolisme du fer et en facilite l'absorption intestinale. Finalement, elle est un cofacteur de nombreuses réactions enzymatiques essentielles à la régulation du métabolisme basal, notamment associées à la biosynthèse du collagène, de la carnitine (métabolisme énergétique) et des catécholamines (hormone et neurotransmetteur) ainsi qu'à la stabilité du facteur de transcription induit par l'hypoxie (*hypoxia-inducible transcription factor*, HIF) et à la déméthylation des histones.

## **Vitamine C et cancer : historique des études cliniques**

Des études observationnelles ont rapporté que les patients atteints d'un cancer avaient des niveaux plasmatiques de vitamine C plus faibles que les sujets non atteints, et que ces niveaux étaient variables selon la sévérité et le stade de la maladie [Shenoy *et al.*, 2017; Huijskens *et al.*, 2016; Liu *et al.*, 2016; Mehdi *et al.*, 2013; Emri *et al.*, 2012; Mahdavi *et al.*, 2009; Sharma *et al.*, 2009; Mayland *et al.*, 2005; Khanzode *et al.*, 2004; Khanzode *et al.*, 2003; Choi *et al.*, 1999; Torun *et al.*, 1995; Anthony et Schorah, 1982]. Les auteurs ont conclu que les niveaux plasmatiques de la vitamine C seraient diminués en réponse à une activité métabolique élevée associée au stress oxydatif et à l'inflammation qui se produisent en présence d'un cancer. De plus, il a été observé que certaines chimiothérapies, comme celles à base de cisplatine, de 5-fluorouracile, de

nilotinib et d'interleukine-2, pouvaient réduire les niveaux plasmatiques de la vitamine C et qu'une hausse des niveaux était notée à l'arrêt de certaines chimiothérapies employées pour traiter les cancers hématologiques [Oak *et al.*, 2016; Nannya *et al.*, 2014; Mehdi *et al.*, 2013; Alexandrescu *et al.*, 2009; Gonçalves *et al.*, 2009; Jonas *et al.*, 2000; Fain *et al.*, 1998; Weijl *et al.*, 1998; Hunnisett *et al.*, 1995; Marcus *et al.*, 1991].

Deux études observationnelles de cas-témoins publiées par Cameron et Pauling [1978; 1976] à la fin des années 1970 ont rapporté une augmentation de la survie globale d'environ 300 jours et une amélioration de la qualité de vie chez des patients atteints de différents types de cancer en phase terminale traités avec de la vitamine C – n = 100, habituellement 10 g/jour par voie intraveineuse, durant environ 10 jours; suivi d'une prise orale de vitamine C d'environ 10 g/jour pour une durée indéterminée – comparativement à une cohorte qui ne recevait aucune supplémentation en vitamine C (n = 1 000). Deux essais cliniques à répartition aléatoire ont par la suite tenté de répéter les résultats des études de Cameron et Pauling (10 g/jour de vitamine C prise oralement jusqu'à la progression de la maladie), sans toutefois observer d'avantage clinique [Moertel *et al.*, 1985; Creagan *et al.*, 1979].

### **Voie d'administration et biodisponibilité de la vitamine C**

Deux études pharmacocinétiques ont rapporté des différences majeures quant à la biodisponibilité de la vitamine C selon la voie d'administration employée [Padayatty *et al.*, 2004; Levine *et al.*, 1996]. La prise orale de vitamine C est rigoureusement contrôlée par les transporteurs intestinaux qui dépendent du sodium (*sodium-dependent vitamin C transporters*) et une saturation plasmatique est rapidement observée. À l'opposé, les injections de vitamine C permettent de contourner la régulation intestinale de sorte que les niveaux sanguins peuvent être jusqu'à 100 fois supérieurs (niveau maximal entre 20 et 30 millimolaires [mM] jusqu'à 50 mM) comparativement à une administration par voie orale (niveau maximal d'environ 0,22 mM) [Nielsen *et al.*, 2015; Parrow *et al.*, 2013; Stephenson *et al.*, 2013].

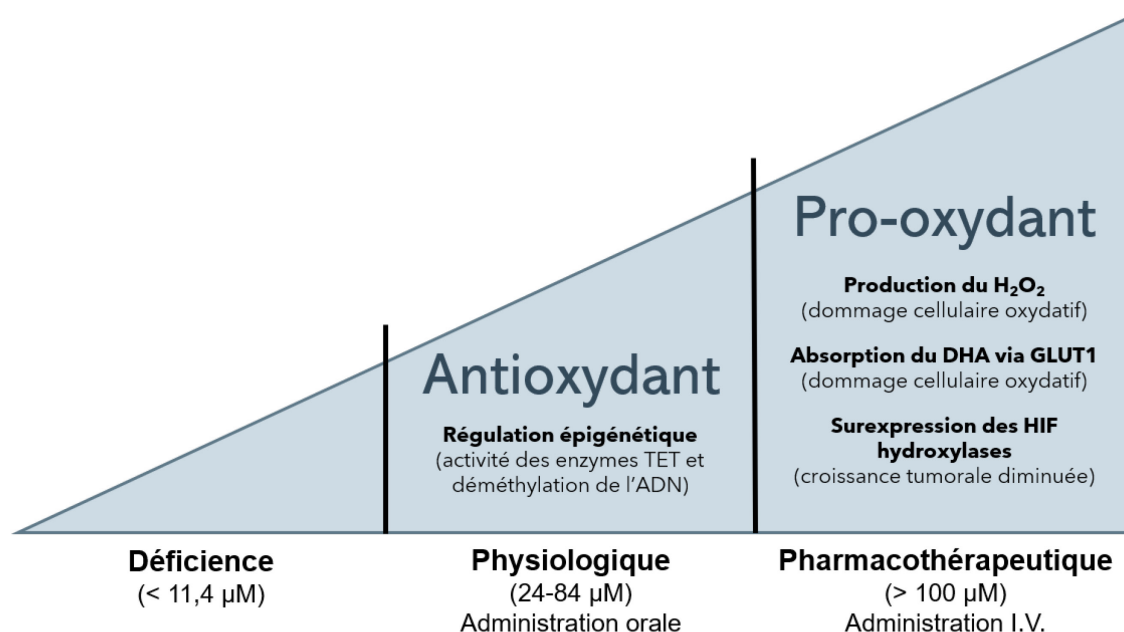
Certains auteurs ont alors posé l'hypothèse que la vitamine C pourrait avoir un effet thérapeutique contre le cancer en présence de concentrations pharmacothérapeutiques de l'ordre du mM dans le sang. Ces niveaux peuvent être atteints seulement lorsque la vitamine est injectée. Lorsque prise par voie orale, la vitamine C ne montrerait pas d'activité antitumorale – concentration physiologique atteinte de l'ordre du micromolaire [ $\mu\text{M}$ ; 1  $\mu\text{M}$  = 0,001 mM] [Chen *et al.*, 2008; 2007; 2005].

### **Mécanismes d'action antitumorale présumés de la vitamine C**

Plusieurs études précliniques en laboratoire (modèles cellulaires et murins) avaient pour objectif d'identifier les mécanismes associés à l'activité antitumorale potentielle de la vitamine C [Ngo *et al.*, 2019; Carr et Cook, 2018; Gillberg *et al.*, 2018; Vissers et Das, 2018]. Les principaux mécanismes cellulaires proposés pour tenter d'expliquer l'hypothèse voulant que la vitamine C ait un effet thérapeutique sont présentés à la figure 1. La vitamine C, à des concentrations pharmacothérapeutiques (mM), pourrait exercer une action antitumorale 1) en produisant du peroxyde d'hydrogène ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ),

un pro-oxydant, dans l'espace extracellulaire, 2) en amplifiant le recyclage de la vitamine C via l'absorption de l'acide déhydroascorbique (DHA) et sa réduction par le glutathion, et 3) en ralentissant la croissance tumorale et en réduisant l'activation du facteur de transcription HIF, dont le rôle est associé à la carcinogenèse [Jozwiak *et al.*, 2017; Campbell *et al.*, 2016a; Campbell *et al.*, 2016b; Campbell *et al.*, 2015; Yun *et al.*, 2015; Kuiper *et al.*, 2014; Kuiper et Vissers, 2014; Du *et al.*, 2010; Kuiper *et al.*, 2010; Chen *et al.*, 2008; Chen *et al.*, 2007; Chen *et al.*, 2005]. Par ailleurs, à des concentrations physiologiques ( $\mu\text{M}$ ), la vitamine C est un cofacteur des enzymes dioxygénases *ten-eleven translocation (TET)* et pourrait en augmenter l'activité menant ainsi à la déméthylation de l'ADN, à la réexpression de gènes suppresseurs de tumeurs dans les cellules cancéreuses, à la différenciation des cellules souches hématopoïétiques et au ralentissement de la progression de la leucémie (modèles murins) [Agathocleous *et al.*, 2017; Cimmino *et al.*, 2017; Shenoy *et al.*, 2017; Gustafson *et al.*, 2015].

**Figure 1 Mécanismes d'action antitumorale proposés pour la vitamine C**



Adaptée de Vissers et Das, 2018, Gillberg *et al.*, 2018.

ADN : acide désoxyribonucléique; DHA : acide déhydroascorbique; GLUT 1 : transporteur du glucose (*glucose transporter*) 1;  $\text{H}_2\text{O}_2$  : peroxyde d'hydrogène; HIF : facteur de transcription induit par l'hypoxie (*hypoxia-inducible transcription factor*); I.V. : intraveineux; TET : *ten-eleven translocation*;  $\mu\text{M}$  : micromolaire.

## Problématique et contexte de la demande

Au Québec, deux pétitions réclamant l'accès aux injections de vitamine C à haute dose<sup>2</sup> comme traitement médical complémentaire pour les patients atteints d'un cancer et la constitution d'un registre d'utilisateurs ont été déposées à l'Assemblée nationale du Québec en mai 2018 (51 845 signataires) et en mars 2019 (119 875 signataires). Des demandes de la part de patients, de proches aidants et de certains praticiens ont aussi été formulées au ministère de la Santé et des Services sociaux pour que les injections soient disponibles au Québec. Par ailleurs, sept ordres et associations professionnels<sup>3</sup> ont formulé une demande afin que la pertinence clinique de cette approche thérapeutique soit formellement évaluée et qu'une information claire soit mise à la disposition des patients et du public.

C'est dans ce contexte que le Programme québécois de cancérologie (PQC) du Ministère a demandé à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux de produire un avis sur l'efficacité et l'innocuité des injections de vitamine C à haute dose chez les personnes atteintes d'un cancer, et cela pour soutenir les établissements et les cliniciens québécois dans leur décision d'offrir ou non ces injections.

---

<sup>2</sup> Il n'existe aucun consensus quant à la dose standard qui définit une haute dose et une faible dose de vitamine C en intraveineuse. L'apport nutritionnel quotidien recommandé de vitamine C est de 75 mg pour la femme adulte et de 90 mg pour l'homme adulte, avec une dose minimale de 6 mg par jour et une dose maximale tolérable peu susceptible de provoquer des effets néfastes sur la santé (*Tolerable Upper Intake Level*) de 2 g par jour [Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine, 2000].

<sup>3</sup> La demande a été formulée par le Collège des médecins du Québec, l'Ordre des pharmaciens du Québec, l'Ordre des infirmières et infirmiers du Québec, la Fédération des médecins spécialistes du Québec, l'Association des médecins hématologues et oncologues du Québec, l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec et l'Association québécoise des pharmaciens propriétaires du Québec.

# 1 MÉTHODOLOGIE

Pour remplir le mandat confié par le Ministère, une revue systématique de la littérature scientifique sur le sujet et des consultations auprès des parties prenantes ont été effectuées afin de répondre aux questions suivantes.

## 1.1 Question décisionnelle

Les injections de vitamine C à haute dose devraient-elles être offertes aux personnes atteintes de cancer au Québec?

## 1.2 Questions d'évaluation

Les questions suivantes ont servi à évaluer l'efficacité et l'innocuité de la vitamine C à haute dose.

1. Quelle est l'efficacité des injections de vitamine C à haute dose chez les patients atteints d'un cancer :
  - pour réduire les symptômes associés à la maladie et les effets indésirables liés aux traitements antinéoplasiques?
  - pour améliorer leur qualité de vie?
  - pour traiter le cancer?
2. Les injections de vitamine C à haute dose interfèrent-elles avec l'efficacité thérapeutique de la chimiothérapie et de la radiothérapie chez les patients atteints d'un cancer?
3. Quelle est l'innocuité des injections de vitamine C à haute dose chez les patients atteints d'un cancer?
4. Quelles sont les préoccupations et les attentes des personnes atteintes d'un cancer et celles des proches aidants au regard des injections de vitamine C à haute dose?
5. Quel est l'état des pratiques actuelles au Québec à cet égard?

Les sources d'information dont on a tenu compte pour répondre aux questions d'évaluation ont été des données scientifiques (questions 1, 2 et 3) et des données contextuelles et expérientielles (questions 1 à 5).

Il est à noter qu'à la lumière des résultats issus des questions 1 à 5 il n'a pas été jugé nécessaire d'explorer les volets organisationnel et économique de même que l'usage optimal de la vitamine C à haute dose chez les personnes atteintes de cancer.

### 1.3 Recherche de la littérature

La stratégie de recherche de l'information a été élaborée en collaboration avec un spécialiste de l'information scientifique (RL). La recherche d'information a été effectuée dans les bases de données bibliographiques PubMed (NLM), Embase (Ovid) et EBM Reviews (Ovid). Les mots clés et la stratégie de recherche adoptés pour répondre aux questions d'évaluation sont présentés à l'[annexe A](#). La recherche a été limitée aux articles en français ou en anglais publiés depuis le début des banques de données jusqu'en février 2020. Les liens *similar articles* et *cited by* de l'interface PubMed ont été également consultés pour chacune des publications retenues.

La liste des références des publications retenues a aussi été examinée afin de permettre le repérage des études pertinentes que la stratégie de recherche de la littérature aurait pu omettre.

Une mise à jour des stratégies de repérage a été effectuée périodiquement jusqu'au dépôt de la version préliminaire du document.

D'autres sources de littérature ont été consultées comme les sites Web d'agences d'évaluation des technologies de la santé, d'organismes professionnels, d'associations professionnelles et d'institutions de santé (y inclus les lignes directrices, les guides de pratique clinique et les énoncés de position) et les registres d'études cliniques en cours ([annexe A](#)). Les moteurs de recherche Google et Google Scholar ont aussi été mis à contribution.

### 1.4 Sélection des études et aspect exclus

La sélection des études a été effectuée par deux professionnelles scientifiques (VP et CG) selon les critères de sélection PICOTS présentés à l'[annexe B](#). Une première sélection a été faite sur la base des titres et des résumés des études par une professionnelle (VP). Les études sélectionnées, dont le contenu a été évalué au complet, ont ensuite été validées par une seconde professionnelle (CG), ce qui correspond à 4 % des publications recensées initialement. Les types de publications retenues ont été les revues systématiques avec méta-analyse, les essais cliniques à répartition aléatoire ou non et les études observationnelles prospectives et rétrospectives ainsi que les séries de cas. Les publications issues de toutes autres sources d'information scientifique ont été sélectionnées par une professionnelle scientifique (VP). Les études dont la taille de l'échantillon (nombre de patients inclus dans l'étude) était inférieure à 10 patients n'ont pas été retenues. Les revues systématiques sans méta-analyse ont été exclues; toutefois, les études primaires qui y étaient présentées ont été évaluées individuellement et retenues, le cas échéant, dans le présent rapport. Les études de cas, résumés de conférence, les affiches, les mémoires et les thèses de même que les publications rédigées dans une autre langue que le français et l'anglais ont été exclus. Les études de cas qui ont rapporté une condition médicale pour laquelle les injections de vitamine C à haute dose seraient à éviter ont été présentées à la [section 2.4](#) (tolérabilité et innocuité de la vitamine C). Toutefois, ces études de cas ne répondent pas à l'ensemble des

critères de sélection PICOTS. Un diagramme de flux selon le modèle de PRISMA [Moher *et al.*, 2009] illustrant le processus de sélection des études de même que les raisons de l'exclusion des études non retenues sont présentés à [l'annexe B](#).

## 1.5 Extraction des données issues des études

L'extraction des données a été effectuée par une professionnelle scientifique (VP) à l'aide de formulaires d'extraction préétablis. Une seconde professionnelle scientifique (MCR) a validé l'extraction des données à partir des études ainsi que le contenu des tableaux de résultats. Les caractéristiques des études retenues sont présentées à [l'annexe C](#).

## 1.6 Évaluation de la qualité méthodologique des études

L'évaluation de la qualité méthodologique des études ([annexe D](#)) a été réalisée de façon indépendante par deux professionnelles scientifiques (VP et CG) à l'aide des outils d'évaluation du CASP pour les études primaires comparatives à répartition aléatoire et les études de cohortes<sup>4</sup>. De façon arbitraire, une pondération équivalente a été attribuée à chaque critère pour générer un résultat total sur 100 %. Les études qui ont obtenu des résultats de 80 % et plus ont été jugées de bonne qualité, celles qui avaient entre 60 % et 79 % ont été considérées de moyenne qualité et celles avec moins de 60 % ont été jugées de faible qualité. La grille *Quality Assessment Tool for Quantitative Studies* (QATQS) élaborée dans le cadre du projet *Effective Public Health Practice Project* (EPHPP) de l'Université McMaster (Ontario, Canada) a été employée pour évaluer les études non comparatives avant-après<sup>5</sup>. Les forces et limites reconnues dans chacune des études sont détaillées à [l'annexe D](#). L'évaluation de la qualité méthodologique avait pour but d'aider à la description des études, à interpréter les résultats et à juger de leur crédibilité.

## 1.7 Appréciation du niveau de la preuve issue des études

L'appréciation du niveau de preuve des données scientifiques consiste à juger de la confiance que l'on a et du lien possible entre un traitement et les résultats de recherche. Cette démarche s'inspire du système d'appréciation de la preuve et de détermination de la force des recommandations élaboré par l'INESSS. Quatre critères ont été retenus pour apprécier la qualité de la preuve scientifique, soit les qualités méthodologique et scientifique des études, la cohérence et la fiabilité des résultats, l'impact clinique et organisationnel, et la transférabilité à la pratique clinique québécoise. Un niveau de preuve scientifique global a ensuite été attribué aux énoncés (élevé, modéré, faible ou

---

<sup>4</sup> Critical Appraisal Skills Programme (CASP). CASP Checklists [site Web]. Disponible à : <https://casp-uk.net/casp-tools-checklists/>.

<sup>5</sup> Effective Public Health Practice Project (EPHPP). Quality Assessment Tool for Quantitative Studies (QATQS) [site Web]. Disponible à : <https://www.ephpp.ca/quality-assessment-tool-for-quantitative-studies/>.

insuffisant). Un tableau-synthèse de cet exercice d'appréciation est présenté à [l'annexe E](#).

## **1.8 Perspective des patients et des proches aidants**

Un groupe de discussion avec des représentants d'organismes, de regroupements et d'associations de patients du Québec qui offrent du soutien et des services aux personnes atteintes d'un cancer a été constitué. Divers organismes et associations de patients provinciaux et nationaux ont été contactés par courriel pour connaître leur intérêt à participer aux travaux du groupe de discussion. Trois organisations ont répondu à l'appel et cinq participants ont été invités à partager leurs expérience et perspective, à approfondir les thèmes soulevés lors de la revue de la littérature, à prendre connaissance des résultats de l'évaluation et des principaux constats et à fournir de l'information contextuelle et expérientielle.

Une approche multidimensionnelle appuyée sur le Cadre d'appréciation de la valeur des interventions en santé et en services sociaux a été employée lors de la consultation. Un guide d'animation a été élaboré et préalablement envoyé aux participants en préparation de la rencontre. À l'occasion de la rencontre, les participants ont été questionnés, entre autres sur leur position en tant qu'association face aux injections de vitamine C, sur l'intérêt et les arguments avancés par des patients, selon eux, pour accéder au traitement, sur le niveau d'information des patients sur le sujet et, finalement, sur la réception de l'avis par les patients et leurs proches. Chacun des participants a signé un formulaire de consentement de participation aux consultations. La rencontre s'est tenue en visioconférence et a été enregistrée avec l'accord des participants, ce qui a permis de capter l'ensemble des propos et de faciliter la prise de notes sur le déroulement et le contenu des discussions. Une présentation a animé la discussion pour maximiser les échanges et la collecte de données.

Les données collectées ont été consignées pour procéder à une analyse thématique du contenu des discussions de manière à dégager les principaux thèmes du contenu qualitatif et à consolider, par une approche consensuelle des professionnels, les principales perspectives concordantes et divergentes des participants. Cette analyse a été vérifiée et discutée entre les professionnelles scientifiques associées au dossier et le coordonnateur scientifique.

Les thèmes importants dégagés de la collecte des données ont été employés lors des discussions et des délibérations en vue de formuler la recommandation, en plus d'être intégrés au présent rapport.

## **1.9 Portrait de la pratique au Québec**

Les données contextuelles concernant la pratique actuelle à l'égard des injections de vitamine C à haute dose ont été recueillies auprès de différents experts cliniciens québécois lors de la tenue des travaux du comité consultatif, auprès des membres du

Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) ainsi qu'auprès des représentants d'associations de patients atteints et de personnes touchées par le cancer.

### **1.10 Appréciation de l'ensemble de la preuve**

L'appréciation de l'ensemble de la preuve a impliqué l'intégration des données scientifiques, expérientielles et contextuelles à l'aide du système d'appréciation de la preuve. Une grille réflexive multidimensionnelle appuyée sur le Cadre d'appréciation de la valeur des interventions en santé et en services sociaux a été utilisée pour faciliter les délibérations et aider à prendre une décision juste et raisonnable. À cette fin, les données collectées ont été présentées de manière intégrée par l'entremise de la grille.

### **1.11 Élaboration de la recommandation**

Des tableaux-synthèses mettant en parallèle les données scientifiques, contextuelles et expérientielles ont été élaborés afin de mettre en lumière les principaux constats. Ces constats ont été discutés et validés par les membres du comité consultatif et les membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie.

L'élaboration de la recommandation a été faite par l'équipe de projet et elle a par la suite été discutée au Comité délibératif permanent – Modes d'intervention en santé. La grille multidimensionnelle a été mise à la disposition des membres du Comité délibératif permanent afin de soutenir et d'objectiver le processus délibératif final.

Les délibérations en vue d'élaborer les constats et la recommandation ont été structurées à l'aide de processus et de critères clairs, bien définis et transparents, qui ont permis d'objectiver les positions prises par les membres des comités. Les constats et la recommandation ont été formulés à partir de l'intégration de l'ensemble des données disponibles.

### **1.12 Processus de validation scientifique**

Une professionnelle scientifique a agi comme rédactrice principale (VP). Des experts du milieu médical ont été appelés à commenter le document au cours du processus de rédaction. Trois comités ont été consultés en cours de projet, dont le comité consultatif, le CEPO et le Comité délibératif permanent.

#### **Comité consultatif**

Un comité consultatif a accompagné l'INESSS dans la réalisation de l'avis avec recommandation afin d'assurer la crédibilité scientifique de ses travaux, la pertinence clinique et de pratique et l'acceptabilité professionnelle et sociale du produit livré, et ce, en fournissant de l'information, de l'expertise, des opinions ou des perspectives essentielles à la réalisation des travaux.

À cette fin, le comité a été invité à :

- prendre connaissance des résultats de la revue de la littérature;
- fournir de l'information contextuelle et expérientielle;
- contribuer à la détermination des défis d'implantation de la recommandation et des messages clés pour l'ensemble des acteurs concernés;
- se prononcer sur les produits de transfert de connaissances.

Le comité consultatif est composé d'un biochimiste, d'une infirmière, de pharmaciens, d'un médecin de famille, d'un oncologue et d'hémo-oncologues. Afin de capter une diversité de points de vue de cliniciens, certains membres ont été sélectionnés sur la base de leur expérience en matière de prescription ou d'administration de la vitamine C et sur leur position en faveur ou non de rendre accessible le traitement au Québec aux patients atteints d'un cancer.

Les membres du comité consultatif ont été invités à participer à des rencontres pour partager, dans un premier temps, leur vision des besoins cliniques. Par la suite, ils ont été invités à comparer et à débattre de l'information afin d'identifier des constats à la suite de l'extraction des données scientifiques. Ces échanges ont permis de recueillir les données expérientielles et contextuelles nécessaires à l'élaboration de la recommandation et de mettre en perspective les aspects scientifiques, cliniques, sociaux et organisationnels.

### **Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO)**

Le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie, constitué d'hémo-oncologues, de radio-oncologues, de chirurgiens oncologues et de pharmaciens, a contribué aux travaux en émettant des commentaires et en déterminant les enjeux cliniques, éthiques et organisationnels associés au projet. Les membres se sont prononcés sur la synthèse des données recueillies par l'INESSS et ils ont partagé leurs connaissances et leur expertise.

### **Comité délibératif permanent – Modes d'intervention en santé**

Le Comité délibératif permanent regroupe des personnes à l'expertise diversifiée : chercheurs, cliniciens, économiste, gestionnaires, éthicien et citoyens. Il considère en quoi et comment l'introduction, l'usage ou le retrait de l'intervention évaluée contribue à créer, ou non, de la valeur pour les dimensions clinique, populationnelle, socioculturelle, organisationnelle et économique, au besoin. Il s'appuie sur les savoirs recueillis, analysés et intégrés par les équipes de l'INESSS et tient compte des incertitudes associées.

La force des arguments qui en découlent et leur importance relative sont discutées, en tenant compte du bien-être collectif de la population et afin de dégager des orientations pour la recommandation, y compris, le cas échéant, les modalités et les conditions appropriées pour sa mise en œuvre.

### **1.13 Gestion des conflits d'intérêts**

La prévention, la déclaration et la gestion des conflits d'intérêts et de rôles dans le présent dossier ont fait appel à différentes modalités, en accord avec les codes d'éthique applicables, pour assurer l'intégrité des travaux d'évaluation menés et des recommandations formulées, et ainsi préserver la confiance du public envers l'INESSS, ses membres et ses collaborateurs.

Les membres des comités qui ont collaboré aux travaux relatifs à cet avis ont déclaré les intérêts personnels qui pouvaient les placer dans une situation propice au développement de conflits d'intérêts, qu'ils soient commerciaux, financiers, relatifs à la carrière, relationnels ou autres.

Les formulaires de déclaration remplis par les collaborateurs au dossier ont fait l'objet d'une évaluation par la Direction de l'évaluation et de la pertinence des modes d'intervention en santé de l'INESSS. Les critères pris en considération ont notamment été la nature du conflit, la personne concernée par ce dernier, le statut temporel, les conséquences potentielles et la perception de l'évaluateur externe.

## 2 RÉSULTATS

Afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité des injections intraveineuses de vitamine C à haute dose chez les patients atteints d'un cancer, les aspects suivants ont été examinés :

- Efficacité clinique :
  - pour réduire les symptômes associés à la maladie et les effets indésirables liés aux traitements antinéoplasiques et pour améliorer la qualité de vie ([section 2.2](#));
  - pour traiter le cancer (efficacité antitumorale) ([section 2.3](#)) et impact de la vitamine C sur les traitements antinéoplasiques ([section 2.3.2](#));
- Tolérabilité et innocuité (effets indésirables et précautions, [section 2.4](#));
- Position des guides de pratique clinique et lignes directrices à l'égard de l'usage intraveineux de la vitamine C à haute dose ([section 2.5](#));
- Portrait de la pratique ([section 2.6](#));
- Essais cliniques présentement en cours ([section 2.7](#)).

Des consultations ont été menées auprès d'experts cliniques et de représentants d'association de patients et de personnes touchées par le cancer. Leur perspective respective, leurs expériences et leurs préoccupations sont présentées à la [section 2.8](#).

### 2.1 Sommaire et caractéristiques des études retenues

La recherche initiale de la littérature effectuée dans les bases de données et les recherches manuelles ont mené au repérage de 2 944 publications scientifiques ([figure B-1](#) Diagramme de flux). Au total, 129 études ont été évaluées et 19 répondaient aux critères d'inclusion établis. De ce nombre, 15 ont été retenues pour l'efficacité et l'innocuité des injections de vitamine C à haute dose chez les patients atteints d'un cancer. Les raisons qui ont mené à l'exclusion d'autres études sont présentées au [tableau B-2](#) de l'annexe B.

Parmi les études retenues figurent deux études cliniques à répartition aléatoire prospectives (ECRA, aucune de phase III), quatre études de cohortes rétrospectives (cohortes) et neuf études prospectives non comparatives avant-après (ENCAA). Les dimensions traitées dans ces études sont présentées au tableau 1. Certaines de ces dimensions et des résultats d'intérêt traités dans ces études n'ont pas été retenus en raison de limites importantes présentées au [tableau B-3](#) de l'annexe B.

**Tableau 1 Dimensions traitées retenues dans les études sélectionnées**

| ÉTUDES SÉLECTIONNÉES                                                       | RÉSULTATS D'INTÉRÊT                                |                                                    | TOLÉRABILITÉ<br>INNOCUITÉ |
|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------|
|                                                                            | SYMPTÔMES<br>EFFETS INDÉSIRABLES<br>QUALITÉ DE VIE | ACTIVITÉ<br>ANTITUMORALE                           |                           |
| ECRA                                                                       |                                                    |                                                    |                           |
| Zhao <i>et al.</i> , 2018                                                  | X                                                  | X                                                  |                           |
| Ma <i>et al.</i> , 2014                                                    | X                                                  | X                                                  |                           |
| COHORTE                                                                    |                                                    |                                                    |                           |
| Ou <i>et al.</i> , 2020                                                    |                                                    | X                                                  |                           |
| Bazzan <i>et al.</i> , 2018                                                | X                                                  |                                                    | X                         |
| Günes-Bayir et Kiziltan, 2015                                              | X                                                  | X                                                  |                           |
| Vollbracht <i>et al.</i> , 2011                                            | X                                                  |                                                    |                           |
| ENCAA                                                                      |                                                    |                                                    |                           |
| Alexander <i>et al.</i> , 2018                                             | X                                                  | X                                                  | X                         |
| Polireddy <i>et al.</i> , 2017                                             |                                                    | X (impact sur les traitements<br>antinéoplasiques) | X                         |
| Allen <i>et al.</i> , 2019<br>Schoenfeld <i>et al.</i> , 2017<br>(phase I) | X                                                  |                                                    | X                         |
| Nielsen <i>et al.</i> , 2017                                               | X                                                  | X                                                  | X                         |
| Hoffer <i>et al.</i> , 2015                                                | X                                                  |                                                    | X                         |
| Welsh <i>et al.</i> , 2013                                                 | X                                                  |                                                    | X                         |
| Takahashi <i>et al.</i> , 2012                                             | X                                                  |                                                    |                           |
| Yeom <i>et al.</i> , 2007                                                  | X                                                  |                                                    |                           |
| Riordan <i>et al.</i> , 2005                                               |                                                    |                                                    | X                         |

ECRA : étude clinique à répartition aléatoire; ENCAA : étude non comparative avant-après.

De plus, certaines études ont rapporté la mesure de marqueurs biochimiques en lien avec l'activité antitumorale potentielle de la vitamine C tels que le stress oxydatif (F<sub>2</sub>-isoprotane, 8-hydroxydésoxyguanosine urinaire, 4-hydroxy-2-nonéna), l'inflammation (cytokines pro-inflammatoires et protéine C réactive), le glutathion, l'albumine et l'hémoglobine. Comme ces marqueurs biochimiques ne sont pas cliniquement corrélés à un ou des paramètres d'évaluation oncologique (avis d'experts) tels que la réponse au traitement, la survie sans progression ou la survie globale, ces données n'ont pas été retenues.

### Devis des études

La majorité des études retenues sont des essais cliniques de phase I/II sans groupe comparateur simultané (patients sans vitamine C). Sept études étaient à dose unique croissante (*dose escalation studies*) dont l'objectif principal était de déterminer la dose maximale tolérée de vitamine C en intraveineuse à administrer et de rapporter les effets

indésirables associés [Allen *et al.*, 2019; Alexander *et al.*, 2018; Polireddy *et al.*, 2017; Schoenfeld *et al.*, 2017; Ma *et al.*, 2014; Welsh *et al.*, 2013; Riordan *et al.*, 2005].

Les objectifs principaux, les résultats d'intérêt (*outcomes*) ainsi que les méthodes d'évaluation varient d'une étude à l'autre et sont présentés à l'annexe C – [tableau C-1](#) : Caractéristiques générales des études; [tableau C-2](#) : Caractéristiques méthodologiques des études.

### **Caractéristiques des patients**

Les patients inclus (entre 11 et 125 patients) présentaient des caractéristiques cliniques de base hétérogènes en termes de site tumoral primaire, de stade de la maladie et de traitements antinéoplasiques reçus (chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie). Neuf études ont rapporté des résultats pour un seul type de cancer (tumeur solide ou cancer hématologique) tandis que six autres études ont évalué une combinaison de cancers, soit entre 4 et 14 sites tumoraux différents selon l'étude. La majorité d'entre elles ont inclus des patients atteints d'un cancer de stade avancé ou métastatique (stades III-IV) ([tableau C-3](#), Caractéristiques cliniques des patients) et quatre études ont inclus des patients dont la maladie était localisée : 100 % [125/125] des patients dans l'étude de Vollbracht [2011]; 93 % [13/14] des patients dans l'étude d'Alexander [2018]; 30 % [18/60] des patients dans l'étude de Takahashi [2012]; 29 % [4/14] des patients dans l'étude de Polireddy [2017].

### **Protocoles de vitamine C**

Les protocoles de vitamine C en intraveineuse étaient hétérogènes selon les études. Les injections étaient administrées comme traitement de première intention dans trois études dont deux étaient pour le traitement d'une maladie métastatique ou pour des intentions subséquentes. Les doses (entre 2,5 grammes à 150 grammes par jour), la fréquence (entre une fois et cinq fois par semaine), le moment des perfusions par rapport aux traitements antinéoplasiques (la même journée ou à des journées différentes) et la durée du traitement à la vitamine C (fixe avec un nombre maximal de perfusions ou jusqu'à la progression de la maladie) variaient d'un protocole à l'autre. Trois études ont complété l'administration intraveineuse avec un supplément de vitamine C à prise orale [Nielsen *et al.*, 2015; Takahashi *et al.*, 2012; Yeom *et al.*, 2007]. La vitamine C a été employée en monothérapie dans quatre études et en concomitance avec des traitements antinéoplasiques (chimiothérapie et/ou radiothérapie) dans 11 études. Les régimes et les protocoles de ces traitements variaient aussi selon les études – [tableau C-4](#), Caractéristiques du traitement, du protocole et du comparateur employé.

### **Qualité méthodologique des études**

La qualité méthodologique des études, évaluée à l'aide d'outils validés, a été jugée très faible. Plusieurs limites méthodologiques importantes pouvant mener à un risque majeur de biais ([annexe D](#)) ont été reconnues dans les études sélectionnées, et celles-ci sont présentées pour chaque dimension et résultat d'intérêt examiné. Le tableau suivant (tableau 2) présente une vue d'ensemble des caractéristiques méthodologiques des études.

**Tableau 2 Caractéristiques méthodologiques des études**

| CARACTÉRISTIQUE DES ÉTUDES                                                                                                                            | ECRA              |                 | Étude de cohortes rétrospective |                    |                               |                         | ENCAA                  |                        |                                        |                      |                     |                    |                        |                   |                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------|---------------------------------|--------------------|-------------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|----------------------------------------|----------------------|---------------------|--------------------|------------------------|-------------------|----------------------|
|                                                                                                                                                       | Zhao et al., 2018 | Ma et al., 2014 | Ou et al., 2020                 | Bazan et al., 2018 | Günes-Bayir et Kiziltan, 2015 | Vollbracht et al., 2011 | Alexander et al., 2018 | Polireddy et al., 2017 | Allen et al., 2019, Schoenfeld et al., | Nielsen et al., 2017 | Hoffer et al., 2015 | Welsh et al., 2013 | Takahashi et al., 2012 | Yeom et al., 2007 | Riordan et al., 2005 |
| <b>Légende</b><br>En vert : caractéristique présente ou observée dans l'étude<br>En rouge : caractéristique non présente ou non observée dans l'étude |                   |                 |                                 |                    |                               |                         |                        |                        |                                        |                      |                     |                    |                        |                   |                      |
| Taille de l'échantillon > 100 patients                                                                                                                |                   |                 |                                 |                    |                               |                         |                        |                        |                                        |                      |                     |                    |                        |                   |                      |
| Essai réalisé à l'insu                                                                                                                                |                   |                 |                                 |                    |                               |                         |                        |                        |                                        |                      |                     |                    |                        |                   |                      |
| Site tumoral unique                                                                                                                                   |                   |                 |                                 |                    |                               |                         |                        |                        |                                        |                      |                     |                    |                        |                   |                      |
| Sélection des patients bien détaillée                                                                                                                 |                   |                 |                                 |                    |                               |                         |                        |                        |                                        |                      |                     |                    |                        |                   |                      |
| Caractéristiques cliniques des patients détaillées                                                                                                    |                   |                 |                                 |                    |                               |                         |                        |                        |                                        |                      |                     |                    |                        |                   |                      |
| Traitement à la vitamine C et traitements concomitants détaillés; protocole de vitamine C reproductible                                               |                   |                 |                                 |                    |                               |                         |                        |                        |                                        |                      |                     |                    |                        |                   |                      |
| Groupe comparateur de patients distinct sans vitamine C                                                                                               |                   |                 |                                 |                    |                               |                         |                        |                        |                                        |                      |                     |                    |                        |                   |                      |
| Stratification ou appariement des patients                                                                                                            |                   |                 |                                 | s.o.               |                               |                         | s.o.                   | s.o.                   | s.o.                                   | s.o.                 | s.o.                | s.o.               | s.o.                   | s.o.              | s.o.                 |
| Identification du paramètre d'évaluation principal                                                                                                    |                   |                 |                                 |                    |                               |                         |                        |                        |                                        |                      |                     |                    |                        |                   |                      |
| Information sur le calcul de la taille de l'échantillon nécessaire pour évaluer le résultat d'intérêt principal ( <i>primary outcome</i> )            |                   |                 |                                 |                    |                               |                         |                        |                        |                                        |                      |                     |                    |                        |                   |                      |
| Outils de mesure précisés et validés                                                                                                                  |                   |                 |                                 |                    |                               |                         |                        |                        |                                        |                      |                     |                    |                        |                   |                      |
| Analyses statistiques suffisamment détaillées pour évaluer avec précision l'effet de la vitamine C                                                    |                   |                 |                                 |                    |                               |                         |                        |                        | s.o.                                   |                      | s.o.                | s.o.               |                        |                   | s.o.                 |
| Crédibilité des résultats                                                                                                                             |                   |                 |                                 |                    |                               |                         |                        |                        |                                        |                      |                     |                    |                        |                   |                      |
| Applicabilité à la population québécoise                                                                                                              |                   |                 |                                 |                    |                               |                         |                        |                        |                                        |                      |                     |                    |                        |                   |                      |
| Déclaration des sources de financement et des conflits d'intérêts des auteurs                                                                         |                   |                 |                                 |                    |                               |                         |                        |                        |                                        |                      |                     |                    |                        |                   |                      |

ECRA : étude clinique à répartition aléatoire; ENCAA : étude non comparative avant-après; s.o. : sans objet.

## **2.2 Efficacité de la vitamine C pour réduire les symptômes cliniques et les effets indésirables associés aux traitements antinéoplasiques et pour améliorer la qualité de vie**

Douze études – deux études cliniques prospectives à répartition aléatoire, trois études de cohortes rétrospectives et sept études non comparatives prospectives avant-après – ont évalué l'efficacité de la vitamine C en intraveineuse à haute dose pour réduire les symptômes associés à la maladie ([section 2.2.1](#)), pour diminuer les effets indésirables associés aux traitements antinéoplasiques ([section 2.2.2](#)), pour améliorer le statut de performance<sup>6</sup> ([section 2.2.3](#)) et pour améliorer la qualité de vie ([section 2.2.4](#)) de patients atteints d'un cancer.

### **2.2.1 Symptômes cliniques associés à la maladie**

Trois études qui ont évalué l'efficacité de la vitamine C pour réduire les symptômes associés à la maladie chez des patients atteints d'un cancer ont été retenues, et c'était le paramètre d'évaluation principal seulement dans l'étude de Vollbracht [2011].

Les études de Vollbracht [2011] et de Günes-Bayir et Kiziltan [2015] ont comparé un groupe de patients qui ont reçu de la vitamine C à un groupe de patients qui n'en ont pas reçu. L'étude de Bazzan [2018] a évalué les symptômes cliniques avant, pendant et après l'administration de la vitamine C chez un même groupe de patients.

Les symptômes cliniques ont été évalués à l'aide d'un outil d'évaluation maison (non validé) dans les études de Bazzan [2018] et de Vollbracht [2011] et avec une échelle visuelle analogue dans l'étude de Günes-Bayir et Kiziltan [2015].

Les principales caractéristiques méthodologiques des études sont présentées au tableau 3. Les forces, les limites, les imprécisions et les inexactitudes de chacune des études sont détaillées à [l'annexe D](#). Les principaux résultats sont présentés au [tableau 4](#).

---

<sup>6</sup> Le statut de performance représente l'état de santé général d'un patient atteint d'un cancer et le niveau des activités quotidiennes qui peuvent être exécutées par celui-ci. Des échelles de performance standardisées permettent de mesurer l'impact de la maladie ou d'un traitement sur la capacité du patient.

**Tableau 3 Caractéristiques méthodologiques des études qui ont évalué les symptômes cliniques**

| CARACTÉRISTIQUES                                                                        |                                                                                                                                                   | GÜNES-BAYIR<br>ET KIZILTAN,<br>2015 | BAZZAN ET AL.,<br>2018 | VOLLBRACHT<br>ET AL., 2011 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------|----------------------------|
| Plan d'étude et<br>sélection de<br>patients                                             | Étude de cohortes rétrospective                                                                                                                   | X                                   | X                      | X                          |
|                                                                                         | Réalisation de l'essai à l'insu                                                                                                                   |                                     |                        |                            |
|                                                                                         | Taille de l'échantillon > 100 patients                                                                                                            |                                     |                        | X                          |
|                                                                                         | Site tumoral unique évalué                                                                                                                        |                                     |                        | X                          |
|                                                                                         | Sélection des patients bien détaillée                                                                                                             | X                                   | X                      |                            |
| Intervention et<br>comparateur                                                          | Information détaillée sur l'attribution du traitement à la vitamine C (choix du médecin, du patient ou autres raisons) et l'intention de celui-ci |                                     |                        |                            |
|                                                                                         | Détail des traitements à la vitamine C et des traitements concomitants que pouvaient recevoir les patients; protocole de vitamine C reproductible |                                     |                        |                            |
|                                                                                         | Comparaison des patients traités avec la vitamine C avec un groupe comparateur de patients distincts sans vitamine C                              | X                                   |                        | X                          |
|                                                                                         | Détail des caractéristiques cliniques de base des patients                                                                                        | X                                   |                        | X                          |
| Évaluation et<br>analyse                                                                | Usage d'outils de mesure validés                                                                                                                  | X                                   |                        |                            |
|                                                                                         | Information sur le calcul de la taille de l'échantillon nécessaire pour évaluer le résultat d'intérêt principal ( <i>primary outcome</i> )        | s.o.                                | s.o.                   |                            |
|                                                                                         | Appariement des patients entre les groupes comparés                                                                                               |                                     | s.o.                   |                            |
|                                                                                         | Analyses statistiques appropriées et suffisamment détaillées pour évaluer avec précision l'effet de la vitamine C                                 | s.o.                                |                        |                            |
|                                                                                         | Évaluation du point d'aboutissement précisée                                                                                                      |                                     |                        | X                          |
| Résultats et<br>interprétation                                                          | Résultats d'intérêt mesurables, présentés de façon adéquate, pertinente et compréhensible; données disponibles et complètes                       |                                     |                        |                            |
|                                                                                         | Confiance en la significativité statistique des résultats                                                                                         | s.o.                                |                        |                            |
|                                                                                         | Résultats crédibles et fiables; certitude quant à leur interprétation                                                                             |                                     |                        |                            |
| Qualité méthodologique de l'étude (selon les <a href="#">grilles d'évaluation</a> )     |                                                                                                                                                   | FAIBLE                              | FAIBLE                 | FAIBLE                     |
| Limites méthodologiques pouvant mener à un risque de biais ( <a href="#">annexe D</a> ) |                                                                                                                                                   | TRÈS ÉLEVÉES                        | TRÈS ÉLEVÉES           | TRÈS ÉLEVÉES               |

s.o. : sans objet (ne s'applique pas)

Günes-Bayir et Kiziltan [2015] ont évalué de façon rétrospective l'intensité de la douleur associée à la présence de métastases osseuses, qui ne peut être contrôlée par la radiothérapie palliative chez des patients (n = 39) atteints de divers cancers – étude de faible qualité méthodologique pouvant mener à un risque de biais très élevé; détails au [tableau D-1](#) de l'annexe D. Les patients qui répondaient au traitement à la vitamine C (réponse au traitement non détaillée) pouvaient aussi recevoir d'autres traitements oncologiques – chimiothérapie, sans autre détail : n = 3; soins de soutien : n = 8; information non disponible : n = 4 [Günes-Bayir et Kiziltan 2015; Kiziltan *et al.*, 2014]. Une échelle visuelle analogue a été employée pour évaluer les symptômes des patients. Toutefois, les données pour chaque patient sont présentées sous forme d'histogramme et les valeurs numériques ne sont pas disponibles. Une analyse statistique de ces données était prévue dans la méthodologie, mais aucune valeur de *p* n'a été rapportée. L'amélioration d'au moins 50 % de la douleur a été rapportée chez 53 % (8/15) des patients traités avec de la vitamine C en monothérapie comparativement à 13 % (2/15) des patients qui ont reçu seulement de la chimiothérapie. Les patients qui n'ont reçu aucun traitement ont tous rapporté la progression de leur douleur osseuse (9/9). Sans valeur de *p* et sans données brutes, il n'est pas possible de comparer ces résultats et de conclure que la vitamine C réduit ou non l'intensité de la douleur associée à la présence de métastases osseuses.

Bazzan et ses collaborateurs [2018] ont évalué de façon rétrospective, à partir de dossiers médicaux de patients atteints de divers cancers (n = 86), l'effet d'un traitement à la vitamine C en monothérapie (n = 32/86) ou en combinaison avec de la chimiothérapie (n = 54/86) sur les symptômes cliniques, dont les données ont été colligées avant, pendant et après les injections – étude de faible qualité méthodologique pouvant mener à un risque de biais très élevé; détails au [tableau D-1](#) de l'annexe D. Toutefois, en raison du manque de données concernant plusieurs symptômes, puisque seuls les symptômes rapportés par le patient ont fait l'objet d'un suivi et ont été compilés, seuls les résultats obtenus pour la cohorte totale de patients (n = 86) ont été présentés au tableau 3. Aucune analyse statistique n'était prévue dans la méthodologie pour analyser ces données. À la suite d'un traitement à la vitamine C, une amélioration de l'appétit / perte de poids, de la fatigue, de la douleur et des habitudes intestinales (diarrhée et constipation) a été observée chez 17 % (15/86), 50 % (20/40), 46 % (11/24) et 46 % (6/13) des patients, respectivement. Les symptômes liés à l'appétit, à la perte de poids, à la fatigue, à la douleur et aux habitudes intestinales sont demeurés stables après un traitement à la vitamine C chez 80 % (69/86), 37,5 % (15/40), 37,5 % (9/24) et 38 % (5/13) des patients, respectivement. Sans valeur de *p*, il n'est pas possible de conclure que la vitamine C réduit ou non la présence de symptômes chez ces patients. Les auteurs ont aussi mentionné que le nombre de patients qui ont rapporté une amélioration et/ou une stabilité de la fatigue, des habitudes intestinales (diarrhée et constipation) et de la douleur après avoir reçu un traitement à la vitamine C a été statistiquement supérieur comparativement au nombre de patients qui ont rapporté une dégradation de ces symptômes (*p* < 0,05). Bien que ce résultat puisse être statistiquement significatif, les analyses statistiques sous-jacentes demeurent ambiguës; l'information disponible est insuffisante pour comprendre ce que les analyses voulaient réellement comparer –

crédibilité des analyses statistiques et des résultats mise en doute; détails au [tableau D-1](#) de l'annexe D. Les auteurs ont conclu que des essais cliniques de plus grande envergure, à répartition aléatoire et contrôlée, sont nécessaires pour déterminer l'avantage que pourrait avoir un traitement à la vitamine C sur la qualité de vie des patients atteints d'un cancer et que l'évaluation de la qualité de vie devrait être mesurée à l'aide d'outils validés.

Vollbracht et ses collaborateurs [2011] ont rapporté une diminution statistiquement significative de l'intensité moyenne globale des symptômes cliniques (paramètre d'évaluation principal) chez des patientes atteintes d'un cancer du sein ( $n = 125$ ) qui ont reçu de la vitamine C en combinaison avec de la chimiothérapie et/ou de la radiothérapie comparativement à des patientes qui ont reçu de la chimiothérapie et/ou de la radiothérapie sans vitamine C pendant les traitements adjuvants,  $p = 0,013$ ; après les traitements adjuvants,  $p = 0,021$  – étude de faible qualité méthodologique pouvant mener à un risque de biais très élevé; détails au [tableau D-1](#) de l'annexe D. Bien que l'étude ait rapporté que les symptômes ont été réduits par un traitement à la vitamine C, d'importantes limites méthodologiques compromettent la crédibilité des résultats et ne permettent pas d'adhérer aux conclusions des auteurs. Par exemple, l'analyse du paramètre d'évaluation principal est contestable et elle est peu appropriée pour des données subjectives, et les analyses statistiques ne sont pas suffisamment détaillées pour savoir si elles étaient appropriées – manque d'information pour estimer avec précision l'ampleur de l'effet de la vitamine C; détails au [tableau D-1](#) de l'annexe D.

### **Résumé – Efficacité de la vitamine C sur les symptômes cliniques**

Les trois études qui ont évalué l'efficacité des injections de vitamine C à haute dose chez des patients atteints d'un cancer pour réduire les symptômes cliniques associés à la maladie ont employé des méthodologies variées. Pour deux d'entre elles, un score des symptômes a été attribué par le clinicien, et non par le patient, à partir de dossiers médicaux (Bazzan [2018], Vollbracht [2011]). De plus, la valeur de  $p$  n'est pas disponible dans deux études, de sorte qu'aucune conclusion ne peut être tirée à partir des résultats rapportés (Bazzan [2018], Günes-Bayir et Kiziltan [2015]).

Par ailleurs, une grande hétérogénéité des sites tumoraux évalués, des caractéristiques cliniques de base des patients et des protocoles de vitamine C en intraveineuse employés est observée selon les études. Cette information est peu détaillée dans les études. Pour cette raison, il est difficile de savoir si les groupes de patients comparés dans une même étude étaient suffisamment similaires avant les injections pour être comparés et s'ils ont été traités de la même façon (Bazzan [2018], Günes-Bayir et Kiziltan [2015], Vollbracht [2011]).

Les données disponibles dans les études combinées aux nombreuses limites méthodologiques ([annexe D](#)) ne permettent pas d'identifier les symptômes (par exemple fatigue, douleur, nausées, perte d'appétit) susceptibles d'être améliorés ou dégradés par l'usage de la vitamine C chez les patients atteints d'un cancer.

### **Constat**

Les données disponibles, provenant d'études de faible qualité méthodologique, sont insuffisantes et ne permettent pas de conclure quant à l'efficacité des injections de vitamine C à haute dose chez les patients atteints d'un cancer pour réduire les symptômes associés à la maladie.

**Niveau de preuve** : insuffisant ([annexe E](#))

**Tableau 4 Efficacité des injections de vitamine C à haute dose sur les symptômes cliniques des patients atteints d'un cancer**

| ÉTUDE<br>DEVIS<br>N<br>SUIVI<br>MÉDIAN                                                   | SITE<br>TUMORAL                                                                                                                                        | INTERVENTION<br>(VITAMINE C ± AUTRE) |       |                            |                                                                                                                  | COMP.                                                                                           | SYMPTÔMES CLINIQUES                           |                            |                            |                    | p        |
|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------|----------|
|                                                                                          |                                                                                                                                                        | Dose                                 | Fréq. | Durée                      | CT ou autre                                                                                                      |                                                                                                 | Résultats<br>d'intérêt                        | Intervention               | Comparateur                |                    |          |
| INTERVENTION : VITAMINE C ADMINISTRÉE SEULE (EN MONOTHÉRAPIE)                            |                                                                                                                                                        |                                      |       |                            |                                                                                                                  |                                                                                                 |                                               |                            |                            |                    |          |
| Günes-Bayir<br>et Kiziltan,<br>2015<br>Rétrospectif,<br>cohortes<br>n = 39<br>Suivi : nd | CPNPC,<br>sein,<br>prostate,<br>CPPC,<br>colon,<br>endomètre,<br>larynx                                                                                | 2,5<br>g/jour                        | nd*   | nd*                        | Autres<br>traitements<br>possibles†                                                                              | A) CT<br>(paclitaxel,<br>vinorelbine,<br>gemcitabine,<br>étoposide);<br>B) Sans IVC,<br>sans CT | <u>Douleur osseuse</u><br><u>(intensité)‡</u> | <u>n = 15</u>              | <u>A (n = 15)</u>          | <u>B (n = 9)</u>   |          |
|                                                                                          |                                                                                                                                                        |                                      |       |                            |                                                                                                                  |                                                                                                 | Résolution<br>complète                        | 7 % (1/15)                 | 0 %                        | 0 %                | nd       |
|                                                                                          |                                                                                                                                                        |                                      |       |                            |                                                                                                                  |                                                                                                 | Entre 50-80 %<br>d'amélioration               | 47 % (7/15)                | 13 % (2/15)                | 0 %                | nd       |
|                                                                                          |                                                                                                                                                        |                                      |       |                            |                                                                                                                  |                                                                                                 | Amélioration<br>minime                        | 13 % (2/15)                | 27 % (4/15)                | 0 %                | nd       |
|                                                                                          |                                                                                                                                                        |                                      |       |                            |                                                                                                                  |                                                                                                 | Aucun changement<br>Progression               | 20 % (3/15)<br>13 % (2/15) | 20 % (3/15)<br>40 % (6/15) | 0 %<br>100 % (9/9) | nd<br>nd |
| INTERVENTION : VITAMINE C ADMINISTRÉE AVEC LA CHIMIOTHÉRAPIE                             |                                                                                                                                                        |                                      |       |                            |                                                                                                                  |                                                                                                 |                                               |                            |                            |                    |          |
| Bazzan <i>et al.</i> , 2018<br>Rétrospectif,<br>cohortes<br>n = 86<br>Suivi : nd         | Pancréas,<br>sein, colon,<br>poumon,<br>prostate,<br>foie, ovaire,<br>lymphome,<br>LLC,<br>endomètre,<br>mésothéliome,<br>vessie,<br>sarcome,<br>pénis | 50-<br>100<br>g/jour                 | nd    | nd (min.<br>de 5<br>doses) | Aucun<br>(n = 32) et<br>CT (n = 54;<br>paclitaxel,<br>carboplatine,<br>sorafenib,<br>irinotécan,<br>gemcitabine) | Comparaiso<br>n avant IVC<br>vs après<br>IVC                                                    | §<br><u>Appétit / perte de<br/>poids</u>      |                            |                            |                    |          |
|                                                                                          |                                                                                                                                                        |                                      |       |                            |                                                                                                                  |                                                                                                 | Amélioration                                  | 17 % (15/86)               | s.o.                       |                    | nd       |
|                                                                                          |                                                                                                                                                        |                                      |       |                            |                                                                                                                  |                                                                                                 | Stabilité                                     | 80 % (69/86)               | s.o.                       |                    | nd       |
|                                                                                          |                                                                                                                                                        |                                      |       |                            |                                                                                                                  |                                                                                                 | Dégradation                                   | 3 % (2/86)                 | s.o.                       |                    | nd<br>nd |
|                                                                                          |                                                                                                                                                        |                                      |       |                            |                                                                                                                  |                                                                                                 | <u>Fatigue</u>                                |                            |                            |                    |          |
|                                                                                          |                                                                                                                                                        |                                      |       |                            |                                                                                                                  |                                                                                                 | Amélioration                                  | 50 % (20/40)               | s.o.                       |                    | nd       |
|                                                                                          |                                                                                                                                                        |                                      |       |                            |                                                                                                                  |                                                                                                 | Stabilité                                     | 38 % (15/40)               | s.o.                       |                    | nd       |
|                                                                                          |                                                                                                                                                        |                                      |       |                            |                                                                                                                  |                                                                                                 | Dégradation                                   | 12 % (5/40)                | s.o.                       |                    | nd       |
|                                                                                          |                                                                                                                                                        |                                      |       |                            |                                                                                                                  |                                                                                                 | <u>Douleur</u>                                |                            |                            |                    |          |
|                                                                                          |                                                                                                                                                        |                                      |       |                            |                                                                                                                  |                                                                                                 | Amélioration                                  | 46 % (11/24)               | s.o.                       |                    | nd       |
|                                                                                          |                                                                                                                                                        |                                      |       |                            |                                                                                                                  |                                                                                                 | Stabilité                                     | 38 % (9/24)                | s.o.                       |                    | nd       |

| ÉTUDE<br>DEVIS<br>N<br>SUIVI<br>MÉDIAN                                                  | SITE<br>TUMORAL         | INTERVENTION<br>(VITAMINE C ± AUTRE) |                 |                   |                                        | COMP.                                                 | SYMPTÔMES CLINIQUES                                           |               |               | p       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------|-----------------|-------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------|---------------|---------|
|                                                                                         |                         | Dose                                 | Fréq.           | Durée             | CT ou autre                            |                                                       | Résultats<br>d'intérêt                                        | Intervention  | Comparateur   |         |
|                                                                                         |                         |                                      |                 |                   |                                        |                                                       | Dégradation                                                   | 17 % (4/24)   | s.o.          | nd      |
|                                                                                         |                         |                                      |                 |                   |                                        |                                                       | <u>Diarrhée /<br/>constipation</u>                            |               |               |         |
|                                                                                         |                         |                                      |                 |                   |                                        |                                                       | Amélioration                                                  | 46 % (6/13)   | s.o.          | nd      |
|                                                                                         |                         |                                      |                 |                   |                                        |                                                       | Stabilité                                                     | 38 % (5/13)   | s.o.          | nd      |
|                                                                                         |                         |                                      |                 |                   |                                        |                                                       | Dégradation                                                   | 15 % (2/13)   | s.o.          | nd      |
|                                                                                         |                         |                                      |                 |                   |                                        |                                                       | <u>Humeur</u>                                                 |               |               |         |
|                                                                                         |                         |                                      |                 |                   |                                        |                                                       | Amélioration                                                  | 86 % (6/7)    | s.o.          | nd      |
|                                                                                         |                         |                                      |                 |                   |                                        |                                                       | Stabilité                                                     | 14 % (1/7)    | s.o.          | nd      |
|                                                                                         |                         |                                      |                 |                   |                                        |                                                       | Dégradation                                                   | 0 %           | s.o.          | nd      |
|                                                                                         |                         |                                      |                 |                   |                                        |                                                       | <u>Ascites / œdème</u>                                        |               |               |         |
|                                                                                         |                         |                                      |                 |                   |                                        |                                                       | Amélioration                                                  | 0 %           | s.o.          | nd      |
|                                                                                         |                         |                                      |                 |                   |                                        |                                                       | Stabilité                                                     | 20 % (1/5)    | s.o.          | nd      |
|                                                                                         |                         |                                      |                 |                   |                                        |                                                       | Dégradation                                                   | 80 % (4/5)    | s.o.          | nd      |
| <b>INTERVENTION : VITAMINE C ADMINISTRÉE AVEC LA CHIMIOTHÉRAPIE ET LA RADIOTHÉRAPIE</b> |                         |                                      |                 |                   |                                        |                                                       |                                                               |               |               |         |
| Vollbracht <i>et al.</i> , 2011<br>Rétrospectif, cohortes<br>n = 125<br>Suivi : nd      | Sein<br>(M0 :100 %<br>) | 7,5<br>g/jour                        | 1 fois/<br>sem. | Min. de<br>4 sem. | CT <sup>II</sup> (68 %) ±<br>RT (34 %) | CT <sup>II</sup> (83 %) ±<br>RT (61 %) ±<br>HT (11 %) | Intensité des<br>symptômes <sup>II</sup>                      | <u>n = 53</u> | <u>n = 72</u> |         |
|                                                                                         |                         |                                      |                 |                   |                                        |                                                       | <u>Pendant les tx<br/>adjuvants (6 mois<br/>après la chx)</u> |               |               |         |
|                                                                                         |                         |                                      |                 |                   |                                        |                                                       | Tous symptômes                                                | nd            | nd            | 0,013** |
|                                                                                         |                         |                                      |                 |                   |                                        |                                                       | Nausée                                                        | nd            | nd            | ns      |
|                                                                                         |                         |                                      |                 |                   |                                        |                                                       | Diarrhée                                                      | nd            | nd            | ns      |
|                                                                                         |                         |                                      |                 |                   |                                        |                                                       | Vomissement                                                   | nd            | nd            | ns      |
|                                                                                         |                         |                                      |                 |                   |                                        |                                                       | Perte d'appétit                                               | nd            | nd            | 0,046** |
|                                                                                         |                         |                                      |                 |                   |                                        |                                                       | Douleur au site<br>tumoral                                    | nd            | nd            | ns      |

| ÉTUDE<br>DEVIS<br>N<br>SUIVI<br>MÉDIAN | SITE<br>TUMORAL | INTERVENTION<br>(VITAMINE C ± AUTRE) |       |       |             | COMP. | SYMPTÔMES CLINIQUES                                                                  |              |             | p       |
|----------------------------------------|-----------------|--------------------------------------|-------|-------|-------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------|---------|
|                                        |                 | Dose                                 | Fréq. | Durée | CT ou autre |       | Résultats<br>d'intérêt                                                               | Intervention | Comparateur |         |
|                                        |                 |                                      |       |       |             |       | Maux de tête                                                                         | nd           | nd          | ns      |
|                                        |                 |                                      |       |       |             |       | Fatigue                                                                              | nd           | nd          | 0,004** |
|                                        |                 |                                      |       |       |             |       | Dépression                                                                           | nd           | nd          | 0,017** |
|                                        |                 |                                      |       |       |             |       | Insomnie                                                                             | nd           | nd          | 0,005** |
|                                        |                 |                                      |       |       |             |       | Étourdissement                                                                       | nd           | nd          | ns      |
|                                        |                 |                                      |       |       |             |       | Cachexie                                                                             | nd           | nd          | ns      |
|                                        |                 |                                      |       |       |             |       | Diathèse                                                                             | nd           | nd          | ns      |
|                                        |                 |                                      |       |       |             |       | hémorragique                                                                         |              |             |         |
|                                        |                 |                                      |       |       |             |       | Mucosite                                                                             | nd           | nd          | ns      |
|                                        |                 |                                      |       |       |             |       | Réac. cutanées                                                                       | nd           | nd          | ns      |
|                                        |                 |                                      |       |       |             |       | Infections                                                                           | nd           | nd          | ns      |
|                                        |                 |                                      |       |       |             |       | <u>Après les tx</u><br><u>adjuvants (6-12</u><br><u>mois après la</u><br><u>chx)</u> |              |             |         |
|                                        |                 |                                      |       |       |             |       | Tous symptômes                                                                       | nd           | nd          | 0,021** |
|                                        |                 |                                      |       |       |             |       | Nausée                                                                               | nd           | nd          | 0,022** |
|                                        |                 |                                      |       |       |             |       | Diarrhée                                                                             | nd           | nd          | ns      |
|                                        |                 |                                      |       |       |             |       | Vomissement                                                                          | nd           | nd          | ns      |
|                                        |                 |                                      |       |       |             |       | Perte d'appétit                                                                      | nd           | nd          | 0,005** |
|                                        |                 |                                      |       |       |             |       | Douleur au site<br>tumoral                                                           | nd           | nd          | ns      |
|                                        |                 |                                      |       |       |             |       | Maux de tête                                                                         | nd           | nd          | ns      |
|                                        |                 |                                      |       |       |             |       | Fatigue                                                                              | nd           | nd          | 0,023** |
|                                        |                 |                                      |       |       |             |       | Dépression                                                                           | nd           | nd          | ns      |
|                                        |                 |                                      |       |       |             |       | Insomnie                                                                             | nd           | nd          | 0,044** |
|                                        |                 |                                      |       |       |             |       | Étourdissement                                                                       | nd           | nd          | 0,004** |
|                                        |                 |                                      |       |       |             |       | Cachexie                                                                             | nd           | nd          | ns      |
|                                        |                 |                                      |       |       |             |       | Diathèse                                                                             | nd           | nd          | 0,032** |
|                                        |                 |                                      |       |       |             |       | Hémorragique                                                                         |              |             |         |
|                                        |                 |                                      |       |       |             |       | Mucosite                                                                             | nd           | nd          | ns      |

| ÉTUDE<br>DEVIS<br>N<br>SUIVI<br>MÉDIAN | SITE<br>TUMORAL | INTERVENTION<br>(VITAMINE C ± AUTRE) |       |       |             | COMP. | SYMPTÔMES CLINIQUES           |              |             | p        |
|----------------------------------------|-----------------|--------------------------------------|-------|-------|-------------|-------|-------------------------------|--------------|-------------|----------|
|                                        |                 | Dose                                 | Fréq. | Durée | CT ou autre |       | Résultats<br>d'intérêt        | Intervention | Comparateur |          |
|                                        |                 |                                      |       |       |             |       | Réact. cutanées<br>Infections | nd<br>nd     | nd<br>nd    | ns<br>ns |

chx : chirurgie; COMP. : comparateur; CPPC : cancer du poumon à petites cellules; CPNPC : cancer du poumon non à petites cellules; CT : chimiothérapie; g : gramme; HT : hormonothérapie; IVC : *intravenous vitamin C* (vitamine C en intraveineuse); LLC : leucémie lymphocytaire chronique; MO : sans métastase; n : nombre de patients; nd : non déterminé; RT : radiothérapie; s.o. : sans objet; sem. : semaines; tx : traitements.

Note : Les protocoles de chimiothérapie et de radiothérapie employés dans les études sont détaillés à l'[annexe C4](#).

\* Administrée lors de périodes d'intensification de la douleur en raison de la présence de métastases osseuses, sans autre détail.

† Les patients qui répondaient à la vitamine C (sans détail) pouvaient recevoir d'autres traitements oncologiques (chimiothérapie : n = 3, sans autre détail; soins de soutien : n = 8; information non disponible : n = 4).

‡ Évaluée à l'aide d'une échelle visuelle analogue.

§ L'étude a évalué les symptômes à partir des dossiers médicaux de deux cohortes de patients, l'une traitée avec de la vitamine C en intraveineuse (n = 32) et l'autre traitée avec de la vitamine C en intraveineuse et de la chimiothérapie (n = 54). En raison du manque de données pour plusieurs symptômes, seuls les résultats rapportés pour la cohorte totale de patients (n = 86) ont été retenus. La mention « s.o. » est indiquée comme résultat dans la colonne du comparateur, car les données ont été colligées avant et après les injections de vitamine C chez les mêmes patients et les résultats ont été rapportés en trois catégories : amélioration, stabilité ou dégradation du symptôme (évaluation subjective par le patient).

|| Les protocoles de chimiothérapie employés pour la cohorte totale (n = 125) ont été : épirubicine / cyclophosphamide (56 %), cyclophosphamide / méthotrexate / fluorouracile (20 %) et fluorouracile / épirubicine / cyclophosphamide (15,2 %).

¶ Paramètre d'évaluation principal de l'étude. Un score d'intensité des symptômes a été attribué par les investigateurs à partir des dossiers médicaux selon une échelle critériée (0 : aucun symptôme; 1 : symptôme léger; 2 : symptôme sévère; outil de mesure non validé). Les données pour chaque symptôme sont présentées sous forme d'histogramme sans valeur numérique. Seule la valeur de p est rapportée (sans estimation, ni étendue des données ou intervalle de confiance; le nombre de patientes évaluées pour chaque symptôme n'est pas précisé).

\*\* Même si les auteurs ont mentionné que l'intensité moyenne du symptôme a été statistiquement plus faible chez les patientes qui ont reçu de la vitamine C comparativement à celles qui n'ont pas reçu de vitamine C, la méthodologie employée pour évaluer le paramètre d'évaluation principal est peu appropriée pour des données subjectives. La signification statistique des résultats et leur crédibilité sont compromises par la présence de plusieurs limites (détails au [tableau D-1](#)).

### 2.2.2 Effets indésirables associés aux traitements antinéoplasiques

Trois études qui ont évalué l'efficacité de la vitamine C pour réduire les effets indésirables associés aux traitements antinéoplasiques chez des patients atteints d'un cancer ont été retenues, et c'était le paramètre d'évaluation principal seulement dans l'étude de Ma [2014].

Les études de Zhao [2018] et de Ma [2014] ont comparé un groupe de patients qui ont reçu de la vitamine C à un groupe de patients qui n'en avait pas reçu. L'étude de Schoenfeld [2017] a comparé les effets indésirables de patients traités avec de la vitamine C en combinaison avec de la chimiothérapie / radiothérapie à une cohorte historique publiée de patients qui ont reçu un traitement similaire sans vitamine C. L'échelle *Common Terminology Criteria for Adverse Events* du National Cancer Institute (NCI) a été employée dans les études de Schoenfeld [2017] et de Ma [2014] alors que l'outil d'évaluation n'est pas précisé dans l'étude de Zhao [2018].

Les principales caractéristiques méthodologiques des études sont présentées au tableau 5. Les forces, les limites, les imprécisions et les inexactitudes de chacune des études sont détaillées à [l'annexe D](#). Les principaux résultats sont présentés au [tableau 6](#).

**Tableau 5 Caractéristiques méthodologiques des études qui ont évalué les effets indésirables associés aux traitements antinéoplasiques**

| CARACTÉRISTIQUES                       |                                                                                                                                            | ZHAO ET AL.,<br>2018 | MA ET AL.,<br>2014 | SCHOENFELD<br>ET AL., 2017     |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------|--------------------------------|
| Plan d'étude et sélection des patients | Étude clinique à répartition aléatoire                                                                                                     | X                    | X                  |                                |
|                                        | Étude non comparative avant-après                                                                                                          |                      |                    | X                              |
|                                        | Réalisation de l'essai à l'insu                                                                                                            |                      |                    |                                |
|                                        | Taille de l'échantillon > 100 patients                                                                                                     |                      |                    |                                |
|                                        | Site tumoral unique évalué                                                                                                                 | X                    | X                  | X                              |
|                                        | Sélection des patients bien détaillée                                                                                                      |                      |                    | X                              |
|                                        | Méthode de répartition aléatoire bien détaillée                                                                                            |                      |                    | s.o.                           |
| Intervention et comparateur            | Traitement à la vitamine C détaillé et reproductible                                                                                       |                      | X                  | X                              |
|                                        | Caractéristiques cliniques de base des patients détaillées                                                                                 | X                    |                    | X                              |
|                                        | Comparaison des patients traités avec la vitamine C à un groupe comparateur de patients distincts sans vitamine C                          | X                    | X                  | X (cohorte historique publiée) |
| Évaluation et analyse                  | Information sur le calcul de la taille de l'échantillon nécessaire pour évaluer le résultat d'intérêt principal ( <i>primary outcome</i> ) | s.o.                 |                    | s.o.                           |
|                                        | Outil de mesure employé précisé                                                                                                            |                      | X                  | X                              |
| Résultats et interprétation            | Résultats d'intérêt détaillés, présentés de façon adéquate et pertinente                                                                   |                      |                    | X                              |

| CARACTÉRISTIQUES                                                                        |                                                                       | ZHAO ET AL.,<br>2018 | MA ET AL.,<br>2014 | SCHOENFELD<br>ET AL., 2017 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------|----------------------------|
|                                                                                         | Résultats crédibles et fiables; certitude quant à leur interprétation |                      |                    |                            |
|                                                                                         | Applicabilité à la population québécoise                              |                      | X                  | X                          |
| Qualité méthodologique de l'étude (selon les <a href="#">grilles d'évaluation</a> )     |                                                                       | FAIBLE               | FAIBLE             | FAIBLE                     |
| Limites méthodologiques pouvant mener à un risque de biais ( <a href="#">annexe D</a> ) |                                                                       | TRÈS ÉLEVÉES         | TRÈS ÉLEVÉES       | TRÈS ÉLEVÉES               |

s.o. : sans objet (ne s'applique pas)

L'étude de Zhao [2018] n'a rapporté aucune différence significative concernant les neutropénies, les thrombocytopénies et le nombre d'infections chez des patients (n = 73) atteints de leucémie myéloïde aigüe traités avec une chimiothérapie d'induction à base de décitabine, de cytarabine, d'aclarubicine et de G-CSF (DCAG) en combinaison avec de la vitamine C comparativement à des patients traités avec ce même régime, mais sans vitamine C – étude de faible qualité méthodologique pouvant mener à un risque de biais très élevé; détails au [tableau D-1](#) de l'annexe D. Les auteurs ont aussi mentionné que les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus communs chez tous les patients ont été la neutropénie, la thrombocytopénie, la constipation, la diarrhée, les hémorragies et les thromboses – valeurs numériques non disponibles, sans valeur de *p*. Peu d'information est disponible dans l'étude quant aux moyens d'évaluation des effets indésirables; l'outil de mesure employé n'est pas précisé et aucune information ne permet de savoir si des effets indésirables autres que ceux rapportés ont été évalués, car seuls les plus fréquents de grade 3 ou 4 ont été rapportés. Bien qu'il s'agisse d'une étude clinique à répartition aléatoire, selon les auteurs, de nombreuses limites méthodologiques soulèvent des questions quant au véritable caractère aléatoire du devis et compromettent la crédibilité des résultats. Entre autres, l'étude n'a pas été réalisée à l'insu (des investigateurs et des patients), la sélection des patients n'est pas détaillée (série consécutive ou autre, critères d'inclusion et d'exclusion peu détaillés, échantillon de convenance possible), la méthode de répartition aléatoire n'est pas décrite (génération de la séquence aléatoire et méthode d'attribution) et le résultat d'intérêt principal n'est pas défini.

L'étude de Ma [2014] a évalué le nombre moyen d'effets indésirables survenus pour chaque patiente<sup>7</sup> (résultat d'intérêt principal) atteinte d'un cancer de l'ovaire (n = 25) traitée avec de la vitamine C et du paclitaxel / carboplatine comparativement à des patientes traitées avec le paclitaxel / carboplatine sans vitamine C – étude de faible qualité méthodologique pouvant mener à un risque de biais très élevé; détails au [tableau D-1](#) de l'annexe D. Le nombre moyen d'effets indésirables survenus par visite

<sup>7</sup> Le nombre d'effets indésirables survenus par visite médicale a été comptabilisé pour chaque grade et divisé par le nombre de visites médicales effectuées par la patiente (consultation, visite à l'urgence, en oncologie et hospitalisation).

médicale, de grades 1 et 2 et de tout grade, a été significativement inférieur chez les patientes traitées avec de la vitamine C. Aucune différence n'a été rapportée entre les deux groupes de patientes quant aux effets indésirables de grades 3 et 4. Toutefois, bien que le nombre moyen d'effets indésirables de tout grade par visite médicale puisse avoir significativement diminué en présence de vitamine C, la crédibilité des résultats peut être mise en doute. D'abord, la méthode employée pour analyser les données sur l'innocuité est non conventionnelle et peu appropriée. De plus, les effets indésirables de grades 3 et 4 semblent avoir affecté une plus grande proportion des patientes traitées avec la vitamine C comparativement à celles qui n'en ont pas reçu – proportions calculées à partir des données de l'étude, sans analyse statistique. La proportion calculée de patientes qui ont eu des effets indésirables (vitamine C + chimiothérapie contre chimiothérapie seule) a été de 100 % contre 100 % (grade 1); de 92 % contre 100 % (grade 2); de 85 % contre 58 % (grade 3); et de 54 % contre 33 % (grade 4). De façon générale, la proportion des effets indésirables, selon le type et leur grade, a été similaire dans les deux groupes de patientes.

Des limites méthodologiques importantes pour une étude à répartition aléatoire ont été reconnues : étude réalisée autrement qu'à l'insu, sélection des patientes et méthode de répartition aléatoire non détaillée et absence de calcul de la taille de l'échantillon nécessaire pour évaluer le résultat d'intérêt principal. Il est aussi important de souligner qu'aucune caractéristique clinique de base des patientes n'est présentée dans l'étude, de sorte qu'il n'est pas possible de savoir, avec l'information fournie, si les deux groupes de patientes étaient suffisamment similaires, avant les injections de vitamine C, pour être comparés.

L'étude de Schoenfeld [2017] a rapporté les effets indésirables survenus chez des patients (n = 13) atteints d'un glioblastome multiforme après un traitement avec de la vitamine C, du témozolomide et de la radiothérapie – étude de faible qualité méthodologique pouvant mener à un risque de biais très élevé; détails au [tableau D-1](#) de l'annexe D. Ces effets indésirables ont été comparés sans analyse statistique à ceux d'une cohorte historique publiée selon laquelle les patients atteints d'un glioblastome multiforme avaient été traités avec du témozolomide et de la radiothérapie, soit un protocole similaire à celui de l'étude, mais sans vitamine C [Stupp *et al.*, 2005]. Selon les auteurs, les caractéristiques cliniques de base étaient similaires entre les deux groupes de patients, et les effets indésirables sont survenus dans une proportion similaire dans les deux groupes.

Même si les auteurs rapportent que les protocoles de chimioradiothérapie reçus et les caractéristiques cliniques de base des patients semblaient similaires entre les deux études, le choix d'une cohorte historique publiée comme comparateur comporte des limites importantes. L'absence d'appariement des patients entre les groupes comparés et l'absence d'analyse statistique ne permettent pas de conclure si les patients étaient réellement similaires et comparables entre les groupes. En raison de ces limites importantes, il est impossible de déterminer si la vitamine C peut réduire ou non les effets indésirables associés à un traitement antinéoplasique.

### **Résumé – Efficacité de la vitamine C sur les effets indésirables associés aux traitements antinéoplasiques**

Une étude n'a rapporté aucune amélioration significative des neutropénies, des thrombocytopénies et des infections chez des patients atteints d'une leucémie myéloïde aigüe qui ont reçu de la chimiothérapie (régime DCAG) et de la vitamine C comparativement aux patients traités avec le régime DCAG seul (Zhao [2018]).

Le nombre moyen d'effets indésirables survenus par visite médicale (tout grade, grade 1 et grade 2) a été significativement inférieur chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire traitées avec de la vitamine C et du paclitaxel / carboplatine comparativement à des patientes traitées avec du paclitaxel / carboplatine sans vitamine C. Toutefois, la crédibilité des résultats de l'étude de Ma [2014] est mise en doute compte tenu de la méthodologie non conventionnelle et peu appropriée qui a été employée pour l'analyse des données, et aussi de l'absence d'information sur les caractéristiques cliniques de base des patientes.

Finalement, Schoenfeld et ses collaborateurs [2017] ont comparé les effets indésirables survenus chez des patients atteints d'un glioblastome multiforme après un traitement avec de la vitamine C, du témozolomide et de la radiothérapie à ceux d'une cohorte historique précédemment publiée. Aucune analyse statistique n'a été réalisée, et l'emploi d'une cohorte historique comme groupe comparateur, dont les patients n'ont pas été appariés à ceux évalués dans l'étude, est peu approprié pour apprécier un résultat clinique subjectif tel que les effets indésirables associés aux traitements antinéoplasiques.

D'autres limites méthodologiques ont aussi été observées dans chacune des études ([annexe D](#)).

### **Constat**

Les données disponibles, provenant d'études de faible qualité méthodologique, sont insuffisantes et ne permettent pas de conclure quant à l'efficacité des injections de vitamine C à haute dose chez des patients atteints d'un cancer pour réduire les effets indésirables associés aux traitements antinéoplasiques.

**Niveau de preuve** : insuffisant ([annexe E](#))

**Tableau 6 Efficacité des injections de vitamine C à haute dose sur les effets indésirables associés aux traitements antinéoplasiques**

| ÉTUDE<br>DEVIS<br>N<br>SUIVI MÉDIAN                                                                     | SITE<br>TUMORAL               | INTERVENTION<br>(VITAMINE C ± AUTRE) |                                           |                                                                               |                | COMP. | EFFETS INDÉSIRABLES                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                    | p                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                         |                               | Dose                                 | Fréq.                                     | Durée                                                                         | CT ou<br>autre |       | Résultats d'intérêt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Intervention                                                                                                                                                                       | Comparateur                                                                                                                                                                        |                                                                                                         |
| INTERVENTION : VITAMINE C ADMINISTRÉE AVEC LA CHIMIOTHÉRAPIE                                            |                               |                                      |                                           |                                                                               |                |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                    |                                                                                                         |
| Zhao <i>et al.</i> , 2018<br>Prospectif,<br>ECRA<br>n = 73<br>Suivi : 13,8 mois<br>(1,5-66,7)           | Leucémie<br>myéloïde<br>aigüe | 50-80<br>mg/kg/<br>jour              | Jour 0<br>à 9<br>(cycle<br>inducti<br>on) | Jusqu'à<br>progressi<br>on,<br>récidive<br>ou<br>toxicité<br>inaccept<br>able | DCAG           | DCAG  | Présence de :<br>Neutropénie (gr. 3-4)<br>Thrombocytopénie<br>(gr. 3-4)<br>Infection<br>Complication<br>thrombotique                                                                                                                                                                                                                                                    | <u>n = 39</u><br>74,4 %<br>92,3 %<br><br>87,2 %<br>2,6 % (1/39)                                                                                                                    | <u>n = 34</u><br>58,8 %<br>85,3 %<br><br>91,2 %<br>0 %                                                                                                                             | 0,159<br>0,339<br><br>0,586<br>s.o                                                                      |
| Ma <i>et al.</i> , 2014<br>Prospectif,<br>ECRA, phase I-<br>IIa<br>n = 25<br>Suivi : jusqu'à<br>60 mois | Ovaire                        | 75-<br>100<br>g/jour                 | 2 fois/<br>sem.                           | 12 mois                                                                       | PC<br>6 mois   | PC    | <u>Nombre moyen<br/>d'effets indésirables<br/>survenus par visite<br/>médicale</u> *†<br>Tout grade<br>Grade 1<br>Grade 2<br>Grade 3<br>Grade 4<br>Grade 5<br><br><u>Présence d'effets<br/>indésirables :</u><br><u>Tout type (%)</u> ‡<br>Grade 1<br>Grade 2<br>Grade 3<br>Grade 4<br><br><u>Fct héματο. / moelle<br/>osseuse (%)</u><br>Grade 1<br>Grade 2<br>Grade 3 | <u>n = 13</u><br><br>1,01<br>0,61<br>0,22<br>0,14<br>0,04<br>0<br><br>100 % (13/13)<br>92 % (12/13)<br>85 % (11/13)<br>54 % (7/13)<br><br>8 % (1/13)<br>15 % (2/13)<br>38 % (5/13) | <u>n = 12</u><br><br>2,39<br>1,83<br>0,45<br>0,08<br>0,04<br>0<br><br>100 % (12/12)<br>100 % (12/12)<br>58 % (7/12)<br>33 % (4/12)<br><br>17 % (2/12)<br>8 % (1/12)<br>42 % (5/12) | < 0,0001<br>< 0,0001<br>0,028<br>0,49<br>0,85<br>s.o.<br><br>nd<br>nd<br>nd<br>nd<br><br>nd<br>nd<br>nd |

| ÉTUDE<br>DEVIS<br>N<br>SUIVI MÉDIAN | SITE<br>TUMORAL | INTERVENTION<br>(VITAMINE C ± AUTRE) |       |       |                | COMP. | EFFETS INDÉSIRABLES                       |              |             | p  |
|-------------------------------------|-----------------|--------------------------------------|-------|-------|----------------|-------|-------------------------------------------|--------------|-------------|----|
|                                     |                 | Dose                                 | Fréq. | Durée | CT ou<br>autre |       | Résultats d'intérêt                       | Intervention | Comparateur |    |
|                                     |                 |                                      |       |       |                |       | Grade 4                                   | 31 % (4/13)  | 33 % (4/12) | nd |
|                                     |                 |                                      |       |       |                |       | <u>Neurologiques /<br/>douleur (%)</u>    |              |             |    |
|                                     |                 |                                      |       |       |                |       | Grade 1                                   | 8 % (1/13)   | 25 % (3/12) | nd |
|                                     |                 |                                      |       |       |                |       | Grade 2                                   | 46 % (6/13)  | 50 % (6/12) | nd |
|                                     |                 |                                      |       |       |                |       | Grade 3                                   | 38 % (5/13)  | 25 % (3/12) | nd |
|                                     |                 |                                      |       |       |                |       | Grade 4                                   | 0 %          | 0 %         | nd |
|                                     |                 |                                      |       |       |                |       | <u>Gastrointestinaux (%)</u>              |              |             |    |
|                                     |                 |                                      |       |       |                |       | Grade 1                                   | 38 % (5/13)  | 67 % (8/12) | nd |
|                                     |                 |                                      |       |       |                |       | Grade 2                                   | 15 % (2/13)  | 33 % (4/12) | nd |
|                                     |                 |                                      |       |       |                |       | Grade 3                                   | 8 % (1/13)   | 0 %         | nd |
|                                     |                 |                                      |       |       |                |       | Grade 4                                   | 8 % (1/13)   | 0 %         | nd |
|                                     |                 |                                      |       |       |                |       | <u>Hépatobiliaires /<br/>pancréas (%)</u> |              |             |    |
|                                     |                 |                                      |       |       |                |       | Grade 1                                   | 15 % (2/13)  | 42 % (5/12) | nd |
|                                     |                 |                                      |       |       |                |       | Grade 2                                   | 8 % (1/13)   | 0 %         | nd |
|                                     |                 |                                      |       |       |                |       | Grade 3                                   | 0 %          | 0 %         | nd |
|                                     |                 |                                      |       |       |                |       | Grade 4                                   | 8 % (1/13)   | 0 %         | nd |
|                                     |                 |                                      |       |       |                |       | <u>Dermatologiques (%)</u>                |              |             |    |
|                                     |                 |                                      |       |       |                |       | Grade 1                                   | 8 % (1/13)   | 8 % (1/12)  | nd |
|                                     |                 |                                      |       |       |                |       | Grade 2                                   | 0 %          | 33 % (4/12) | nd |
|                                     |                 |                                      |       |       |                |       | Grade 3                                   | 0 %          | 0 %         | nd |
|                                     |                 |                                      |       |       |                |       | Grade 4                                   | 0 %          | 0 %         | nd |
|                                     |                 |                                      |       |       |                |       | <u>Syst. immun. /<br/>infection (%)</u>   |              |             |    |
|                                     |                 |                                      |       |       |                |       | Grade 1                                   | 8 % (1/13)   | 0 %         | nd |
|                                     |                 |                                      |       |       |                |       | Grade 2                                   | 8 % (1/13)   | 33 % (4/12) | nd |
|                                     |                 |                                      |       |       |                |       | Grade 3                                   | 8 % (1/13)   | 0 %         | nd |
|                                     |                 |                                      |       |       |                |       | Grade 4                                   | 0 %          | 0 %         | nd |

| ÉTUDE<br>DEVIS<br>N<br>SUIVI MÉDIAN                                                                      | SITE<br>TUMORAL                 | INTERVENTION<br>(VITAMINE C ± AUTRE) |                       |         |                | COMP.                                  | EFFETS INDÉSIRABLES                              |                     |                            | p  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|-----------------------|---------|----------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------|----------------------------|----|
|                                                                                                          |                                 | Dose                                 | Fréq.                 | Durée   | CT ou<br>autre |                                        | Résultats d'intérêt                              | Intervention        | Comparateur                |    |
|                                                                                                          |                                 |                                      |                       |         |                |                                        | <u>Lymphatiques (%)</u>                          |                     |                            |    |
|                                                                                                          |                                 |                                      |                       |         |                |                                        | Grade 1                                          | 15 % (2/13)         | 25 % (3/12)                | nd |
|                                                                                                          |                                 |                                      |                       |         |                |                                        | Grade 2                                          | 8 % (1/13)          | 0 %                        | nd |
|                                                                                                          |                                 |                                      |                       |         |                |                                        | Grade 3                                          | 0 %                 | 0 %                        | nd |
|                                                                                                          |                                 |                                      |                       |         |                |                                        | Grade 4                                          | 0 %                 | 0 %                        | nd |
|                                                                                                          |                                 |                                      |                       |         |                |                                        | <u>Pulmonaires (%)</u>                           |                     |                            |    |
|                                                                                                          |                                 |                                      |                       |         |                |                                        | Grade 1                                          | 0 %                 | 17 % (2/12)                | nd |
|                                                                                                          |                                 |                                      |                       |         |                |                                        | Grade 2                                          | 0 %                 | 0 %                        | nd |
|                                                                                                          |                                 |                                      |                       |         |                |                                        | Grade 3                                          | 8 % (1/13)          | 8 % (1/12)                 | nd |
|                                                                                                          |                                 |                                      |                       |         |                |                                        | Grade 4                                          | 0 %                 | 0 %                        | nd |
|                                                                                                          |                                 |                                      |                       |         |                |                                        | <u>Rénaux / génito-<br/>urinaires (%)</u>        |                     |                            |    |
|                                                                                                          |                                 |                                      |                       |         |                |                                        | Grade 1                                          | 0 %                 | 17 % (2/12)                | nd |
|                                                                                                          |                                 |                                      |                       |         |                |                                        | Grade 2                                          | 0 %                 | 0 %                        | nd |
|                                                                                                          |                                 |                                      |                       |         |                |                                        | Grade 3                                          | 0 %                 | 0 %                        | nd |
|                                                                                                          |                                 |                                      |                       |         |                |                                        | Grade 4                                          | 0 %                 | 0 %                        | nd |
|                                                                                                          |                                 |                                      |                       |         |                |                                        | <u>Cardiaques (%)</u>                            |                     |                            |    |
|                                                                                                          |                                 |                                      |                       |         |                |                                        | Grade 1                                          | 8 % (1/13)          | 8 % (1/12)                 | nd |
|                                                                                                          |                                 |                                      |                       |         |                |                                        | Grade 2                                          | 0 %                 | 0 %                        | nd |
|                                                                                                          |                                 |                                      |                       |         |                |                                        | Grade 3                                          | 0 %                 | 0 %                        | nd |
|                                                                                                          |                                 |                                      |                       |         |                |                                        | Grade 4                                          | 0 %                 | 0 %                        | nd |
| <b>INTERVENTION : VITAMINE C ADMINISTRÉE AVEC LA CHIMIOTHÉRAPIE ET LA RADIOTHÉRAPIE</b>                  |                                 |                                      |                       |         |                |                                        |                                                  |                     |                            |    |
| Schoenfeld <i>et al.</i> , 2017<br>Prospectif,<br>ENCAA, phase I<br>n = 13<br>Suivi : jusqu'à<br>40 mois | Glioblasto-<br>me<br>multiforme | 15-<br>125 g/<br>jour                | 2-<br>3 fois/<br>sem. | 35 sem. | TMZ<br>RT      | TMZ<br>RT<br>(cohortes,<br>historique) | Présence d'effets<br>indésirables :<br>Grade 2 : | <u>n = 12 ou 13</u> | <u>n = 223 ou 284</u>      |    |
|                                                                                                          |                                 |                                      |                       |         |                |                                        | Fatigue                                          | 23 % (3/13)         | 26 % (74/284)              | nd |
|                                                                                                          |                                 |                                      |                       |         |                |                                        | Rash                                             | 0 %                 | 9 % (26/284)               | nd |
|                                                                                                          |                                 |                                      |                       |         |                |                                        | Infection                                        | 8 % (1/13)          | 1 % (3/284)                | nd |
|                                                                                                          |                                 |                                      |                       |         |                |                                        | Trouble de la vision                             | 0 %                 | 14 % (39/284)              | nd |
|                                                                                                          |                                 |                                      |                       |         |                |                                        | Nausée                                           | 38 % (5/13)         | 13 % (38/284) <sup>¶</sup> | nd |
|                                                                                                          |                                 |                                      |                       |         |                |                                        | Vomissement                                      | 0 %                 | s.o.                       |    |

| ÉTUDE<br>DEVIS<br>N<br>SUIVI MÉDIAN | SITE<br>TUMORAL | INTERVENTION<br>(VITAMINE C ± AUTRE) |       |       |                | COMP. | EFFETS INDÉSIRABLES        |              |               | p  |
|-------------------------------------|-----------------|--------------------------------------|-------|-------|----------------|-------|----------------------------|--------------|---------------|----|
|                                     |                 | Dose                                 | Fréq. | Durée | CT ou<br>autre |       | Résultats d'intérêt        | Intervention | Comparateur   |    |
|                                     |                 |                                      |       |       |                |       | Grade 3-4 :                |              |               |    |
|                                     |                 |                                      |       |       |                |       | <u>Phase de radiation§</u> |              |               | nd |
|                                     |                 |                                      |       |       |                |       | Leucopénie                 | 0 %          | 2 % (7/284)   | nd |
|                                     |                 |                                      |       |       |                |       | Neutropénie                | 0 %          | 4 % (12/284)  | nd |
|                                     |                 |                                      |       |       |                |       | Thrombocytopénie           | 0 %          | 3 % (9/284)   | nd |
|                                     |                 |                                      |       |       |                |       | Anémie                     | 0 %          | < 1 % (1/284) | nd |
|                                     |                 |                                      |       |       |                |       | Fatigue                    | 8 % (1/13)   | 7 % (19/284)  | nd |
|                                     |                 |                                      |       |       |                |       | Rash                       | 0 %          | 1 % (4/284)   | nd |
|                                     |                 |                                      |       |       |                |       | Infection                  | 0 %          | 3 % (9/284)   | nd |
|                                     |                 |                                      |       |       |                |       | Trouble de la vision       | 0 %          | 1 % (3/284)   | nd |
|                                     |                 |                                      |       |       |                |       | Nausée                     | 8 % (1/13)   | 1 % (2/284)¶  | nd |
|                                     |                 |                                      |       |       |                |       | Vomissement                | 15 % (2/13)  | s.o.          | nd |
|                                     |                 |                                      |       |       |                |       | <u>Phase adjuvante§</u>    |              |               | nd |
|                                     |                 |                                      |       |       |                |       | Leucopénie                 | 8 % (1/12)   | 5 % (11/223)  | nd |
|                                     |                 |                                      |       |       |                |       | Neutropénie                | 8 % (1/12)   | 4 % (9/223)   | nd |
|                                     |                 |                                      |       |       |                |       | Thrombocytopénie           | 0 %          | 11 % (24/223) | nd |
|                                     |                 |                                      |       |       |                |       | Anémie                     | 0 %          | 1 % (2/223)   | nd |
|                                     |                 |                                      |       |       |                |       | Fatigue                    | 0 %          | 8 % (18/223)  | nd |
|                                     |                 |                                      |       |       |                |       | Rash                       | 0 %          | 2 % (5/223)   | nd |
|                                     |                 |                                      |       |       |                |       | Infection                  | 0 %          | 5 % (12/223)  | nd |
|                                     |                 |                                      |       |       |                |       | Trouble de la vision       | 0 %          | < 1 % (2/223) | nd |
|                                     |                 |                                      |       |       |                |       | Nausée                     | 0 %          | 2 % (4/223)¶  | nd |
|                                     |                 |                                      |       |       |                |       | Vomissement                | 0 %          | s.o.          | nd |

COMP. : comparateur; DCAG : décitabine / *granulocyte-colony stimulating factor* / cytarabine / aclarubicine; ECRA : étude clinique à répartition aléatoire; ENCAA : étude non comparative avant-après; g : gramme; kg : kilogramme; mg : milligramme; n : nombre de patients; nd : non déterminé; PC : paclitaxel / carboplatine; sem. : semaine; s.o. : sans objet.

Note : Les protocoles de chimiothérapie et de radiothérapie employés dans les études sont détaillés à l'[annexe C4](#).

\* Paramètre d'évaluation principal de l'étude

† Le nombre d'effets indésirables survenus par visite médicale a été comptabilisé pour chaque grade et divisé par le nombre de visites médicales faites par la patiente (consultation, visite à l'urgence, en oncologie et hospitalisation). Un total de 1 011 visites médicales (entre 6 et 106 visites médicales par patiente) ont été faites par les patientes qui ont reçu de la vitamine C contre 255 visites médicales par celles qui n'ont pas eu de vitamine C (entre 10 et 48 visites médicales par patiente). Il s'agit d'une présentation non conventionnelle et ambiguë des données sur l'innocuité.

‡ Proportion de patientes qui ont eu des effets indésirables selon le grade de sévérité, calculée à partir des données rapportées dans l'étude.

§ Le protocole de chimioradiothérapie comprenait une phase d'irradiation (radiothérapie : 61,2 Gray/34 fractions, 1 fraction/jour, 5 fois/semaine; témozolomide : 75 mg/m<sup>2</sup>/jour, tous les jours; vitamine C en intraveineuse : 15-125 g/jour, 3 fois/semaine) d'une durée de 7 semaines, suivie d'une phase adjuvante de 28 semaines (6 cycles de 28 jours) supplémentaires (témozolomide : 150 mg/m<sup>2</sup>/jour, aux jours 1-5 de chaque cycle; vitamine C en intraveineuse : 15-125 g/jour, 2 fois/semaine), pour une durée totale de 35 semaines.

¶ Y inclus les vomissements.

### 2.2.3 Statut de performance

Six études qui ont évalué l'efficacité de la vitamine C pour améliorer le statut de performance chez des patients atteints d'un cancer ont été retenues.

Le statut de performance représente l'état de santé général d'un patient atteint de cancer et le niveau d'activité quotidienne qu'il peut réaliser. Il est évalué de façon subjective par le clinicien à l'aide d'échelles de performance standardisées. Ces échelles mesurent l'impact de la maladie ou d'un traitement sur les capacités du patient; les échelles les plus fréquemment employées sont celles de l'Eastern Cooperative Oncology Group<sup>8</sup> (ECOG) et l'indice de Karnofsky<sup>9</sup>.

Les études de Nielsen [2017], de Welsh [2013], d'Alexander [2018] et de Schoenfeld [2017] ont évalué le statut de performance avant et après l'administration de la vitamine C à des patients d'un même groupe. Les études de Vollbracht [2011] et de Günes-Bayir et Kiziltan [2015] ont comparé un groupe de patients qui a reçu de la vitamine C à un autre qui n'en a pas reçu. L'échelle de performance de l'ECOG et l'indice de Karnofsky ont été employés pour évaluer le statut de performance de ces patients.

Les principales caractéristiques méthodologiques des études sont présentées au tableau 7. Les forces, les limites, les imprécisions et les inexactitudes de chacune des études sont détaillées à [l'annexe D](#). Les principaux résultats sont présentés au [tableau 8](#).

**Tableau 7 Caractéristiques méthodologiques des études qui ont évalué le statut de performance**

| CARACTÉRISTIQUES                       |                                        | NIELSEN ET AL., 2017 | GÜNES-BAYIR ET KIZILTAN, 2015 | WELSH ET AL., 2013 | ALEXANDER ET AL., 2018 | SCHOENFELD ET AL., 2017 | VOLLBRACHT ET AL., 2011 |
|----------------------------------------|----------------------------------------|----------------------|-------------------------------|--------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Plan d'étude et sélection des patients | Étude de cohortes rétrospective        |                      | X                             |                    |                        |                         | X                       |
|                                        | Étude non comparative avant-après      | X                    |                               | X                  | X                      | X                       |                         |
|                                        | Réalisation de l'essai à l'insu        |                      |                               |                    |                        |                         |                         |
|                                        | Taille de l'échantillon > 100 patients |                      |                               |                    |                        |                         | X                       |
|                                        | Site tumoral unique évalué             | X                    |                               | X                  | X                      | X                       | X                       |
|                                        | Sélection des patients bien détaillée  |                      | X                             |                    |                        |                         |                         |

<sup>8</sup> Échelle de 6 points, entre 0 et 5, où un indice de 0 représente un état pleinement actif (sans aucune restriction à poursuivre ses activités) et 5 la mort [Oken *et al.*, 1982].

<sup>9</sup> Échelle de 100 à 0 où un indice de 100 représente la pleine santé et 0 la mort [Schag *et al.*, 1984].

| CARACTÉRISTIQUES                                                                        |                                                                                                                                                   | NIELSEN <i>ET AL.</i> , 2017 | GÜNES-BAYIR <i>ET KIZILTAN</i> , 2015 | WELSH <i>ET AL.</i> , 2013 | ALEXANDER <i>ET AL.</i> , 2018 | SCHOENFELD <i>ET AL.</i> , 2017 | VOLLBRACHT <i>ET AL.</i> , 2011 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Intervention et comparateur                                                             | Information détaillée sur l'attribution du traitement à la vitamine C (choix du médecin, du patient ou autres raisons) et l'intention de celui-ci | s.o.                         |                                       | s.o.                       | s.o.                           | s.o.                            |                                 |
|                                                                                         | Traitement à la vitamine C détaillé et reproductible                                                                                              | X                            |                                       | X                          | X                              | X                               |                                 |
|                                                                                         | Comparaison des patients traités avec la vitamine C à un groupe comparateur de patients distincts sans vitamine C                                 |                              | X                                     |                            |                                |                                 | X                               |
| Évaluation et analyse                                                                   | Appariement des patients entre les groupes comparés                                                                                               | s.o.                         |                                       | s.o.                       | s.o.                           | s.o.                            |                                 |
|                                                                                         | Analyses statistiques appropriées et suffisamment détaillées                                                                                      | s.o.                         | s.o.                                  | s.o.                       | s.o.                           | s.o.                            |                                 |
| Résultats et interprétation                                                             | Résultats d'intérêt présentés de façon adéquate, pertinente et compréhensible                                                                     | X                            | X                                     |                            | X                              | X                               |                                 |
|                                                                                         | Résultats crédibles et fiables; certitude quant à leur interprétation                                                                             | X*                           | X*                                    | X*                         | X*                             | X*                              |                                 |
| Qualité méthodologique de l'étude (selon les <a href="#">grilles d'évaluation</a> )     |                                                                                                                                                   | FAIBLE                       | FAIBLE                                | FAIBLE                     | FAIBLE                         | FAIBLE                          | FAIBLE                          |
| Limites méthodologiques pouvant mener à un risque de biais ( <a href="#">annexe D</a> ) |                                                                                                                                                   | TRÈS ÉLEVÉES                 | TRÈS ÉLEVÉES                          | TRÈS ÉLEVÉES               | TRÈS ÉLEVÉES                   | TRÈS ÉLEVÉES                    | TRÈS ÉLEVÉES                    |

s.o. : sans objet (ne s'applique pas)

\* Résultat clinique subjectif dont le score est déterminé par le clinicien

Le statut de performance des patients qui ont reçu des injections de vitamine C est demeuré stable chez la majorité de ceux-ci dans les études de Günes-Bayir et Kiziltan [2015], de Nielsen [2017], d'Alexander [2018] et de Schoenfeld [2017], avec une proportion de 73 % (11/15), 80 % (16/20), 79 % (11/14) et 100 % (13/13) des patients, respectivement – études de faible qualité méthodologique pouvant mener à un risque de biais très élevé; détails au [tableau D-1](#) de l'annexe D [Alexander *et al.*, 2018; Nielsen *et al.*, 2017; Schoenfeld *et al.*, 2017; Günes-Bayir et Kiziltan, 2015]. Welsh et ses collaborateurs ont rapporté une amélioration ou un maintien du statut de performance chez 67 % des patients (6/9), sans autre détail – études de faible qualité méthodologique pouvant mener à un risque de biais très élevé; détails au [tableau D-1](#) de l'annexe D [Welsh *et al.*, 2013].

L'étude de Vollbracht [2011] a évalué de façon rétrospective le statut de performance de patientes (n = 125) atteintes d'un cancer du sein qui ont reçu de la vitamine C, de la chimiothérapie et/ou de la radiothérapie en comparaison avec des patientes qui ont reçu de la chimiothérapie et/ou de la radiothérapie sans vitamine C – étude de faible qualité méthodologique pouvant mener à un risque de biais très élevé; détails au [tableau D-1](#) de l'annexe D. Le statut de performance des patientes traitées avec de la vitamine C a été significativement supérieur comparativement à celui des patientes qui n'ont pas reçu de vitamine C, et ce, pendant et après les traitements adjuvants. L'écart moyen du statut de performance a été de 9 % avec l'indice de Karnofsky (pendant et après les traitements adjuvants); de 0,468 (pendant les traitements adjuvants) et de 0,600 (après les traitements adjuvants) avec l'échelle de l'ECOG.

Toutefois, les analyses statistiques qui ont permis d'arriver à ces valeurs de  $p$  ne sont pas précisées dans l'étude, de sorte qu'il n'est pas possible de juger de leur validité; la significativité des résultats est mise en doute. Par ailleurs, les résultats sont rapportés de façon peu appropriée et non conventionnelle; avec des variables qualitatives ordinales (échelle de 0 à 5 pour l'ECOG et de 100 à 0 pour Karnofsky), les auteurs auraient dû rapporter la proportion ou le pourcentage de patients pour chaque catégorie de score (données non disponibles dans l'étude) ou la variabilité individuelle moyenne des groupes (données non disponibles dans l'étude) au lieu de rapporter la moyenne des scores; la crédibilité des résultats est mise en doute. De plus, l'absence d'information sur le statut de performance de base des patients ne permet pas d'évaluer si un déséquilibre entre les groupes était présent avant les injections de vitamine C et si cela aurait pu influencer sur les résultats.

### **Résumé – Efficacité de la vitamine C sur le statut de performance**

Une étude a rapporté un statut de performance significativement supérieur pendant et après les traitements adjuvants chez des patientes atteintes d'un cancer du sein qui ont reçu de la vitamine C, de la chimiothérapie et/ou de la radiothérapie en comparaison avec des patientes qui ont reçu de la chimiothérapie et/ou de la radiothérapie sans vitamine C. Les analyses statistiques ne sont pas précisées dans l'étude de Vollbracht [2011] (incapacité à juger de la validité des analyses) et, plus important, les résultats du statut de performance ont été rapportés de façon peu appropriée.

Quatre études ont évalué le statut de performance avant et après un traitement à la vitamine C chez un même groupe de patients. Pour une majorité de ces patients, et ce, dans toutes les études, le statut de performance n'a pas varié en présence de vitamine C (Alexander [2018], Nielsen [2017], Schoenfeld [2017], Welsh [2013]). L'étude de Günes-Bayir et Kiziltan [2015] a aussi rapporté une stabilité du statut de performance chez une majorité des patients traités avec de la vitamine C comparativement à un groupe de patients distincts qui n'ont pas été traités avec de la vitamine C. Bien que les données aient été relativement bien rapportées et évaluées dans ces études, le statut de performance n'est pas un paramètre d'évaluation reconnu pour juger de l'efficacité d'un traitement; il s'agit d'une mesure subjective pour évaluer l'état de santé général des patients atteints d'un cancer.

### **Constat**

Les données disponibles, provenant d'études de faible qualité méthodologique, sont insuffisantes et ne permettent pas de conclure quant à l'efficacité des injections de vitamine C à haute dose chez les patients atteints d'un cancer pour améliorer leur statut de performance.

**Niveau de preuve** : insuffisant ([annexe E](#))

**Tableau 8 Efficacité des injections de vitamine C à haute dose sur le statut de performance chez des patients atteints d'un cancer**

| ÉTUDE<br>DEVIS<br>N<br>SUIVI MÉDIAN                                                                        | SITE<br>TUMORAL                                                         | INTERVENTION<br>(VITAMINE C ± AUTRE) |                 |                                |                                                                    | COMP.                                                                                           | STATUT DE PERFORMANCE                                                                       |                                                                            |                                                               |                                                           | p                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------|
|                                                                                                            |                                                                         | Dose                                 | Fréq.           | Durée                          | CT ou<br>autre                                                     |                                                                                                 | Résultats<br>d'intérêt                                                                      | Intervention                                                               | Comparateur                                                   |                                                           |                            |
| INTERVENTION : VITAMINE C ADMINISTRÉE SEULE (EN MONOTHÉRAPIE)                                              |                                                                         |                                      |                 |                                |                                                                    |                                                                                                 |                                                                                             |                                                                            |                                                               |                                                           |                            |
| Nielsen <i>et al.</i> ,<br>2017<br>Prospectif,<br>ENCAA,<br>phase II<br>n = 23<br>Suivi : nd               | Prostate                                                                | 60<br>g/jour                         | 1 fois/<br>sem. | 12 se<br>m.                    | Vitamine C<br>prise orale<br>(500<br>mg/jour,<br>durant<br>26 sem. | Avant IVC                                                                                       | <u>Selon ECOG</u><br>Amélioration<br>Stabilité<br>Dégradation                               | <u>n = 20/23</u><br>10 % (2/20)<br>80 % (16/20)<br>10 % (2/20)             | <u>n = 20/23</u><br>s.o.<br>s.o.<br>s.o.                      |                                                           | s.o.<br>s.o.<br>s.o.       |
| Günes-Bayir et<br>Kiziltan, 2015<br>Rétrospectif,<br>cohortes<br>n = 39<br>Suivi : nd                      | CPNPC,<br>sein,<br>prostate,<br>CPPC,<br>colon,<br>endomètre,<br>larynx | 2,5<br>g/jour                        | nd*             | nd*                            | Autres<br>traitements<br>subséquen<br>ts<br>possibles†             | A) CT<br>(paclitaxel,<br>vinorelbine,<br>gemcitabine,<br>étoposide);<br>B) Sans IVC,<br>sans CT | <u>Selon ECOG</u><br>Amélioration<br>Stabilité<br>Dégradation                               | <u>n = 15</u><br>27 % (4/15)<br>73 % (11/15)<br>0 % (0/15)                 | <u>A (n = 15)</u><br>7 % (1/15)<br>93 % (14/15)<br>0 % (0/15) | <u>B (n = 9)</u><br>0 % (0/9)<br>100 % (9/9)<br>0 % (0/9) |                            |
| INTERVENTION : VITAMINE C ADMINISTRÉE AVEC LA CHIMIOTHÉRAPIE                                               |                                                                         |                                      |                 |                                |                                                                    |                                                                                                 |                                                                                             |                                                                            |                                                               |                                                           |                            |
| Welsh <i>et al.</i> ,<br>2013<br>Prospectif,<br>ENCAA, phase I<br>n = 11<br>Suivi : nd                     | Pancréas                                                                | 50-<br>125<br>g/jour                 | 2 fois/<br>sem. | Jusqu'<br>à<br>progre<br>ssion | Gem                                                                | Avant IVC +<br>Gem                                                                              | <u>Selon ECOG</u><br><br>Amélioration ou<br>maintien                                        | <u>n = 9/11</u><br><br>67 % (6/9)                                          | <u>n = 9/11</u><br><br>s.o.                                   |                                                           | s.o.                       |
| INTERVENTION : VITAMINE C ADMINISTRÉE AVEC LA CHIMIOTHÉRAPIE ET LA RADIOTHÉRAPIE                           |                                                                         |                                      |                 |                                |                                                                    |                                                                                                 |                                                                                             |                                                                            |                                                               |                                                           |                            |
| Alexander <i>et al.</i> ,<br>2018<br>Prospectif,<br>ENCAA, phase I<br>n = 14<br>Suivi : jusqu'à<br>24 mois | Pancréas<br>(M0 :<br>13/14)                                             | 50-<br>100<br>g/jour                 | 5 fois/<br>sem. | 6 sem.                         | Gem + RT                                                           | Avant IVC +<br>Gem + RT                                                                         | <u>Selon<br/>Karnofsky</u><br><br>Moyen (± SEM)<br>Amélioration<br>Stabilité<br>Dégradation | <u>n = 14</u><br><br>86 ± 2 %<br>14 % (2/14)<br>79 % (11/14)<br>7 % (1/14) | <u>n = 14</u><br><br>86 ± 2 %<br>s.o.<br>s.o.<br>s.o.         |                                                           | nd<br>s.o.<br>s.o.<br>s.o. |

| ÉTUDE<br>DEVIS<br>N<br>SUIVI MÉDIAN                                                                      | SITE<br>TUMORAL                | INTERVENTION<br>(VITAMINE C ± AUTRE) |                      |                      |                      | COMP.                     | STATUT DE PERFORMANCE                       |                            |                           | p                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------------------------|---------------------------------------------|----------------------------|---------------------------|----------------------|
|                                                                                                          |                                | Dose                                 | Fréq.                | Durée                | CT ou<br>autre       |                           | Résultats<br>d'intérêt                      | Intervention               | Comparateur               |                      |
| Schoenfeld <i>et al.</i> , 2017<br>Prospectif,<br>ENCAA, phase I<br>n = 13<br>Suivi : jusqu'à<br>40 mois | Glioblasto<br>me<br>multiforme | 15-<br>125<br>g/jour                 | 2-3<br>fois/<br>sem. | 35 se<br>m.          | TMZ + RT             | Pendant IVC +<br>TMZ + RT | <u>Selon<br/>Karnofsky</u><br><br>Stabilité | <u>n = 13</u><br><br>100 % | <u>n = 13</u><br><br>s.o. | s.o.                 |
| Vollbracht <i>et al.</i> ,<br>2011<br>Rétrospectif,<br>cohortes<br>n = 125<br>Suivi : nd                 | Sein<br>(M0 :100<br>%)         | 7,5<br>g/jour                        | 1 fois/<br>sem.      | Min.<br>de<br>4 sem. | CT ± RT <sup>†</sup> | CT ± RT ± HT <sup>‡</sup> | <u>Score moyen</u>                          | <u>n = 53</u>              | <u>n = 72</u>             |                      |
|                                                                                                          |                                |                                      |                      |                      |                      |                           | <u>Selon Karnofsky<sup>§</sup></u>          |                            |                           |                      |
|                                                                                                          |                                |                                      |                      |                      |                      |                           | Phase<br>adjuvante <sup>  </sup>            | 80 %                       | 71 %                      | < 0,001 <sup>§</sup> |
|                                                                                                          |                                |                                      |                      |                      |                      |                           | Post-adjuvante <sup>¶</sup>                 | 87 %                       | 78 %                      | < 0,001 <sup>§</sup> |
|                                                                                                          |                                |                                      |                      |                      |                      |                           | <u>Selon ECOG<sup>§</sup></u>               |                            |                           |                      |
|                                                                                                          |                                |                                      |                      |                      |                      |                           | Phase<br>adjuvante <sup>  </sup>            | 1,596                      | 2,067                     | 0,002 <sup>§</sup>   |
|                                                                                                          |                                |                                      |                      |                      |                      |                           | Post-adjuvant <sup>¶</sup>                  | 1,11                       | 1,71                      | < 0,001 <sup>§</sup> |

COMP. : comparateur; CPPC : cancer du poumon à petites cellules; CPNPC : cancer du poumon non à petites cellules; CT : chimiothérapie; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group; ENCAA : étude non comparative avant-après; Gem : gemcitabine; HT : hormonothérapie; IVC : *intravenous vitamin C* (vitamine C en intraveineuse); M0 : sans métastase; n : nombre de patients; nd : non déterminé; RT : radiothérapie; SEM : *standard error of the mean*; s.o. : sans objet; TMZ : témozolomide.

Note : Les protocoles de chimiothérapie et de radiothérapie employés dans les études sont détaillés à l'[annexe C4](#).

\* Administrée lors de périodes d'intensification de la douleur en raison de la présence de métastases osseuses, sans autre détail.

† Les patients qui répondaient à la vitamine C (sans détail) pouvaient recevoir des traitements subséquents (chimiothérapie : n = 3, sans autre détail; soins de soutien : n = 8; information non disponible : n = 4).

‡ Les protocoles de chimiothérapie employés pour la cohorte totale (n = 125) ont été : épirubicine / cyclophosphamide (56 %), cyclophosphamide / méthotrexate / fluorouracile (20 %) et fluorouracile / épirubicine / cyclophosphamide (15,2 %).

§ Bien que l'étude ait rapporté une amélioration significative du statut de performance chez des patientes qui avaient reçu de la vitamine C comparativement à celles qui n'en avaient pas reçu, la méthodologie employée pour évaluer ces résultats était non conventionnelle et erronée. La significativité statistique des résultats et leur crédibilité sont compromises par la présence de plusieurs limites (détails au [tableau D-1](#)).

|| Moyenne de six mois après la chirurgie.

¶ Moyenne de 6 à 12 mois après la chirurgie.

#### 2.2.4 Qualité de vie

Quatre études qui ont évalué l'effet de la vitamine C sur la qualité de vie chez les patients atteints d'un cancer ont été retenues. Pour deux d'entre elles, le but était d'évaluer l'efficacité de la vitamine C pour améliorer la qualité de vie, soit le paramètre d'évaluation principal dans les études de Takahashi [2012] et de Yeom [2007].

Les études ont employé l'*European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (EORTC-QLQ) ou le *Functional Assessment of Cancer Therapy : General* (FACT-G) pour évaluer la qualité de vie. Pour l'outil EORTC-QLQ, le score brut est transformé sur une échelle de 0 à 100 afin d'obtenir un score standard de qualité de vie. Un score global ou fonctionnel plus élevé indique une meilleure qualité de vie. Un score de symptômes plus faible indique une meilleure qualité de vie. Une différence de 4 à 10 points reflète un faible changement de la qualité de vie et une différence de 10 à 20 points signifie un changement intermédiaire (~moyen). Une différence d'au moins 10 points par rapport à la valeur de base est requise pour que la différence de qualité de vie soit jugée cliniquement significative [Cocks *et al.*, 2012; Aaronson *et al.*, 1993]. Le questionnaire FACT-G mesure quatre domaines de la qualité de vie, soit le bien-être physique, fonctionnel, social / familial et émotionnel, et le score global est noté sur une échelle de 0 à 108 où un score plus élevé indique une meilleure qualité de vie<sup>10</sup>.

D'autres questionnaires validés ont aussi été employés pour évaluer l'humeur des patients et le changement clinique perçu. Le questionnaire *Profile of Mood States-Brief form* (POMS-B) évalue 37 items relatifs à l'humeur, et le score global est noté sur une échelle de - 20 à 100 où un score plus élevé indique une plus grande perturbation de l'humeur du patient [Hoffer *et al.*, 2015; Baker *et al.*, 2002]. Le questionnaire *Clinical Global Impression of Change* (CGIC) employé dans l'étude de Takahashi et ses collaborateurs a évalué le changement clinique perçu par le médecin traitant et l'a rapporté en sept catégories : très grande amélioration, grande amélioration, amélioration minime, aucun changement, dégradation minime, grande dégradation et très grande dégradation [Takahashi *et al.*, 2012; Farrar *et al.*, 2001].

Les études retenues ont évalué la qualité de vie avant et après l'administration de la vitamine C chez un même groupe de patients, sans groupe comparateur de patients témoins qui ne recevaient pas de vitamine C (avec l'usage d'un placebo, par exemple). L'absence de groupe comparateur distinct est une limite importante pour l'évaluation d'un résultat clinique subjectif comme la qualité de vie, d'autant plus que les patients connaissaient la teneur du traitement qu'ils recevaient. Le point d'aboutissement de l'évaluation de la qualité de vie a été variable entre les études en raison de la durée différente des protocoles d'administration de la vitamine C : évaluation de la qualité de vie après 1, 2, 4 ou 12 semaines de traitement à la vitamine C. Par ailleurs, pour les études de Hoffer [2015] et de Takahashi [2012], la vitamine C était administrée avec de la chimiothérapie (chez 100 % et 55 % des patients, respectivement) de sorte qu'il est

---

<sup>10</sup> Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT). Functional Assessment of Cancer Therapy – General (FACT-G) [site Web]. Disponible à : <https://www.facit.org/measures/FACT-G>.

impossible de conclure, à défaut d'un groupe comparateur de patients sans vitamine C, que l'effet du traitement sur la qualité de vie est attribuable à la vitamine C ou à la chimiothérapie. Pour mieux apprécier les données sur la qualité de vie évaluées par le questionnaire de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer, il aurait été souhaitable que les auteurs rapportent la différence de qualité de vie avant et après un traitement à la vitamine C étant donné qu'un écart d'au moins 10 points par rapport à la valeur de base est requis pour que cet écart soit jugé cliniquement significatif et qu'un intervalle de confiance à 95 % doit être fourni pour une meilleure précision de l'estimation.

Les principales caractéristiques méthodologiques des études sont présentées au [tableau 9](#). Les forces, les limites, les imprécisions et les inexactitudes de chacune des études sont détaillées à [l'annexe D](#). Les principaux résultats sont présentés au [tableau 10](#).

**Tableau 9 Caractéristiques méthodologiques des études qui ont évalué la qualité de vie**

| CARACTÉRISTIQUES                                                                        |                                                                                                                                            | NIELSEN ET AL., 2017 | YEOM ET AL., 2007 | HOFFER ET AL., 2015 | TAKAHASHI ET AL., 2012 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------|---------------------|------------------------|
| Plan d'étude et sélection des patients                                                  | Étude non comparative avant-après                                                                                                          | X                    | X                 | X                   | X                      |
|                                                                                         | Réalisation de l'essai à l'insu                                                                                                            |                      |                   |                     |                        |
|                                                                                         | Taille de l'échantillon > 100 patients                                                                                                     |                      |                   |                     |                        |
|                                                                                         | Site tumoral unique évalué                                                                                                                 | X                    |                   |                     |                        |
|                                                                                         | Sélection des patients bien détaillée                                                                                                      |                      |                   |                     |                        |
| Intervention et comparateur                                                             | Traitement à la vitamine C détaillé et reproductible                                                                                       | X                    | X                 | X                   |                        |
|                                                                                         | Comparaison des patients traités avec la vitamine C à un groupe comparateur de patients distincts sans vitamine C                          |                      |                   |                     |                        |
| Évaluation et analyse                                                                   | Information sur le calcul de la taille de l'échantillon nécessaire pour évaluer le résultat d'intérêt principal ( <i>primary outcome</i> ) | s.o.                 |                   | s.o.                |                        |
|                                                                                         | Analyses statistiques appropriées et suffisamment détaillées pour évaluer avec précision l'effet de la vitamine C                          |                      |                   | s.o.                |                        |
| Résultats et interprétation                                                             | Résultats crédibles et fiables; certitude quant à leur interprétation                                                                      |                      |                   |                     |                        |
| Qualité méthodologique de l'étude (selon les <a href="#">grilles d'évaluation</a> )     |                                                                                                                                            | FAIBLE               | FAIBLE            | FAIBLE              | FAIBLE                 |
| Limites méthodologiques pouvant mener à un risque de biais ( <a href="#">annexe D</a> ) |                                                                                                                                            | TRÈS ÉLEVÉES         | TRÈS ÉLEVÉES      | TRÈS ÉLEVÉES        | TRÈS ÉLEVÉES           |

s.o. : sans objet (ne s'applique pas)

Nielsen et ses collaborateurs [2017] ont évalué la qualité de vie de patients ( $n = 23$ ) atteints d'un cancer de la prostate avant et après qu'ils eurent été traités avec de la vitamine C en monothérapie – étude de faible qualité méthodologique pouvant mener à un risque de biais très élevé; détails au [tableau D-1](#) de l'annexe D. Sur les 23 patients, 20 ont complété l'étude et ont reçu les 12 perfusions prévues au protocole. La qualité de vie globale est demeurée élevée et n'a pas changé après 12 semaines de traitement avec la vitamine C : après vitamine C contre avant vitamine C; 83 % contre 83 %,  $p = 0,12$ . Les symptômes perçus par les patients, de même que la qualité de vie spécifique aux fonctions érectile et prostatique, ont été similaires avant et après les injections de vitamine C. Le score physique fonctionnel a été significativement supérieur (meilleure qualité de vie fonctionnelle) avant le traitement à la vitamine C : après vitamine C contre avant vitamine C; 83 % contre 93 %,  $p = 0,006$ .

Yeom et ses collaborateurs [2007] ont évalué la qualité de vie de patients ( $n = 39$ ) atteints de divers cancers métastatiques en phase terminale avant et après avoir reçu un traitement à la vitamine C en monothérapie – étude de faible qualité méthodologique pouvant mener à un risque de biais très élevé; détails au [tableau D-1](#) de l'annexe D. La qualité de vie globale des patients a été significativement supérieure après les deux perfusions prévues au protocole : après vitamine C contre avant vitamine C; 55 % contre 36 %,  $p = 0,001$ ; écart de 19 %. Une diminution statistiquement significative des symptômes de fatigue (diminution de 12 %,  $p = 0,001$ ), de nausées (diminution de 13 %,  $p = 0,001$ ), de douleur (diminution de 9 %,  $p = 0,013$ ), de troubles du sommeil (diminution de 6 %,  $p = 0,029$ ) et de perte d'appétit (diminution de 19 %,  $p = 0,005$ ) a été observée après les deux injections de vitamine C. Les auteurs ont conclu qu'un traitement à la vitamine C est efficace pour améliorer la qualité de vie globale des patients atteints d'un cancer en phase terminale, mais que des études comparatives avec un groupe de patients témoins à qui on administrera un placebo doivent être menées pour l'évaluer de façon approfondie.

Hoffer et ses collaborateurs [2015] ont évalué la qualité de vie et l'humeur de patients ( $n = 14$ ) atteints d'un cancer de stade avancé ou métastatique qui ont reçu un traitement à la vitamine C et une chimiothérapie – étude de faible qualité méthodologique pouvant mener à un risque de biais très élevé; détails au [tableau D-1](#) de l'annexe D. Les patients ont reçu entre 6 et 173 perfusions de vitamine C sur une période allant de 11 à 580 jours, et la qualité de vie a été évaluée avant et après deux et quatre semaines de traitement. Aucune analyse statistique n'était prévue dans la méthodologie pour analyser ces données. Une amélioration de la qualité de vie a été rapportée chez deux patients (18 %, 2/11), elle est demeurée stable chez huit autres (73 %, 8/11) et s'est détériorée chez un patient (9 %, 1/11). L'humeur des patients a été variable à la suite des injections de vitamine C : elle s'est améliorée chez cinq patients (46 %, 5/11), est demeurée stable chez quatre patients (36 %, 4/11) et s'est détériorée chez deux patients (18 %, 2/11).

Takahashi et ses collaborateurs [2012] ont évalué la qualité de vie de patients ( $n = 60$ ) atteints de divers cancers avant et après deux et quatre semaines de traitement à la vitamine C – étude de faible qualité méthodologique pouvant mener à un risque de biais très élevé; détails au [tableau D-1](#) de l'annexe D. Au total, 57 % des patients ont aussi

reçu de la chimiothérapie (55 %, 33/60) et/ou de la radiothérapie (2 %, 1/60) concomitante (sans détail sur les régimes employés). La qualité de vie globale des patients a été significativement supérieure après deux et quatre semaines de traitement à la vitamine C – après deux semaines de vitamine C (quatre perfusions) contre avant la vitamine C : 53,2 % contre 44,6 %,  $p < 0,05$ ; écart de 8,6 %; après quatre semaines de vitamine C (huit perfusions) contre avant la vitamine C : 61,4 % contre 44,6 %,  $p < 0,01$ ; écart de 16,8 %. Une diminution significative de la fatigue (diminution de 10,6 %,  $p < 0,01$ ), de la constipation (diminution de 7,5 %,  $p < 0,05$ ) et des troubles du sommeil (diminution de 7,9 %,  $p < 0,05$ ) a été observée après deux semaines de traitement, ainsi qu'une diminution de la fatigue (diminution de 14,0 %,  $p < 0,01$ ), de la constipation (diminution de 9,4 %,  $p < 0,05$ ), de la douleur (diminution de 7,8 %,  $p < 0,05$ ) et des troubles du sommeil (diminution de 14,7 %,  $p < 0,01$ ) après quatre semaines de traitement. Après deux semaines de traitement, les cliniciens ont rapporté n'avoir perçu aucun changement clinique global chez 50 % des patients, et une amélioration minime a été perçue par les cliniciens chez 48 % des patients après quatre semaines de traitement. Les auteurs ont conclu qu'un traitement de quatre semaines à la vitamine C peut améliorer de façon significative la qualité de vie globale des patients atteints d'un cancer avancé, mais que des études comparatives doivent être menées pour établir l'avantage que pourrait offrir la vitamine C en intraveineuse chez ces patients.

### **Résumé – Efficacité de la vitamine C sur la qualité de vie**

Quatre études ont évalué la qualité de vie de patients atteints d'un cancer après des injections de vitamine C à haute dose.

Bien que certaines données soient statistiquement significatives, l'ensemble des limites méthodologiques reconnues dans les études ([annexe D](#)), combinées au fait que ce résultat d'intérêt est subjectif, rendent la comparaison des études entre elles difficile et permettent de douter de l'effet que semble avoir la vitamine C sur la qualité de vie des patients atteints d'un cancer.

### **Constat**

Les données disponibles, provenant d'études de faible qualité méthodologique, sont insuffisantes et ne permettent pas de conclure quant à l'efficacité des injections de vitamine C à haute dose chez des patients atteints d'un cancer pour améliorer leur qualité de vie.

**Niveau de preuve** : insuffisant ([annexe E](#))

**Tableau 10 Efficacité des injections de vitamine C à haute dose sur la qualité de vie des patients atteints d'un cancer**

| ÉTUDE<br>DEVIS<br>N<br>SUIVI<br>MÉDIAN                                              | SITE<br>TUMORAL | INTERVENTION<br>(VITAMINE C ± AUTRE) |             |         |                                                                 | QUALITÉ DE VIE             |                                                             |                                     | p     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------------------------|-------------|---------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------|
|                                                                                     |                 | Dose                                 | Fréq.       | Durée   | CT ou<br>autre                                                  | Résultats d'intérêt        | Après l'intervention                                        | Avant<br>l'intervention             |       |
| INTERVENTION : VITAMINE C ADMINISTRÉE SEULE (EN MONOTHÉRAPIE)                       |                 |                                      |             |         |                                                                 |                            |                                                             |                                     |       |
| Nielsen <i>et al.</i> , 2017<br>Prospectif, ENCAA, phase II<br>n = 23<br>Suivi : nd | Prostate        | 60 g/jour                            | 1 fois/sem. | 12 sem. | Vitamine C orale (500 mg/jour, durant 26 sem.                   | <u>Selon EORTC QLQ-C30</u> | <u>Après 12 sem.</u><br><u>n = 20/23</u><br>Médiane (Q1-Q3) | <u>n = 20/23</u><br>Médiane (Q1-Q3) |       |
|                                                                                     |                 |                                      |             |         |                                                                 | <i>Score global</i>        | 83 (67-92)                                                  | 83 (73-100)                         | 0,12  |
|                                                                                     |                 |                                      |             |         |                                                                 | <i>Score fonctionnel</i>   |                                                             |                                     |       |
|                                                                                     |                 |                                      |             |         |                                                                 | Physique                   | 83 (73-93)                                                  | 93 (80-100)                         | 0,006 |
|                                                                                     |                 |                                      |             |         |                                                                 | Rôle                       | 92 (67-100)                                                 | 100 (83-100)                        | 0,15  |
|                                                                                     |                 |                                      |             |         |                                                                 | Émotionnel                 | 100 (83-100)                                                | 100 (92-100)                        | 0,09  |
|                                                                                     |                 |                                      |             |         |                                                                 | Cognitif                   | 100 (83-100)                                                | 100 (96-100)                        | 0,41  |
|                                                                                     |                 |                                      |             |         |                                                                 | Social                     | 100 (100-100)                                               | 100 (100-100)                       | 0,34  |
|                                                                                     |                 |                                      |             |         |                                                                 | <i>Symptômes</i>           |                                                             |                                     |       |
|                                                                                     |                 |                                      |             |         |                                                                 | Fatigue                    | 11 (0-25)                                                   | 11 (0-22)                           | 0,80  |
|                                                                                     |                 |                                      |             |         |                                                                 | Nausées / vomissements     | 0                                                           | 0                                   | 0,17  |
|                                                                                     |                 |                                      |             |         |                                                                 | Douleur                    | 0 (0-21)                                                    | 0 (0-33)                            | 0,67  |
|                                                                                     |                 |                                      |             |         |                                                                 | Dyspnée                    | 0                                                           | 0 (0-33)                            | 0,76  |
|                                                                                     |                 |                                      |             |         |                                                                 | Trouble du sommeil         | 0 (0-8)                                                     | 0 (0-8)                             | 0,78  |
|                                                                                     |                 |                                      |             |         |                                                                 | Perte d'appétit            | 0                                                           | 0                                   | 0,07  |
|                                                                                     |                 |                                      |             |         |                                                                 | Constipation               | 0                                                           | 0                                   | 0,71  |
|                                                                                     |                 |                                      |             |         |                                                                 | Diarrhée                   | 0                                                           | 0                                   | nd    |
| Impact financier                                                                    | 0               | 0                                    | nd          |         |                                                                 |                            |                                                             |                                     |       |
|                                                                                     |                 |                                      |             |         |                                                                 |                            |                                                             |                                     |       |
|                                                                                     |                 |                                      |             |         | <u>Fonctions érectile et prostatique (selon EORTC QLQ-PR25)</u> | Médiane (Q1-Q3)            | Médiane (Q1-Q3)                                             |                                     |       |
|                                                                                     |                 |                                      |             |         | <i>Score fonctionnel</i>                                        |                            |                                                             |                                     |       |
|                                                                                     |                 |                                      |             |         | Activité sexuelle                                               | 0                          | 0 (0-17)                                                    | 0,50                                |       |
|                                                                                     |                 |                                      |             |         | Fonction sexuelle                                               | nd                         | nd                                                          | s.o.                                |       |
|                                                                                     |                 |                                      |             |         | <i>Symptômes</i>                                                |                            |                                                             |                                     |       |

| ÉTUDE<br>DEVIS<br>N<br>SUIVI<br>MÉDIAN                               | SITE<br>TUMORAL                                                                                          | INTERVENTION<br>(VITAMINE C ± AUTRE) |                 |        |                                                       | QUALITÉ DE VIE                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                | p                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------|--------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                      |                                                                                                          | Dose                                 | Fréq.           | Durée  | CT ou<br>autre                                        | Résultats d'intérêt                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Après l'intervention                                                                                                                                                                                                                                                  | Avant<br>l'intervention                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                             |
|                                                                      |                                                                                                          |                                      |                 |        |                                                       | Urinaires<br>Intestinaux<br>Hormonaux<br>Incontinence (n = 3)                                                                                                                                                                                                                                                      | 19 (13-39)<br>0 (0-8)<br>17 (11-22)<br>17 (8-25)                                                                                                                                                                                                                      | 19 (13-34)<br>0 (0-17)<br>17 (11-28)<br>17 (8-25)                                                                                                                                                                                              | 0,41<br>0,28<br>0,29<br>nd                                                                                                                  |
| Yeom et<br>al., 2007<br>Prospectif,<br>ENCAA<br>n = 39<br>Suivi : nd | Estomac,<br>colorectal,<br>poumon,<br>sein,<br>vésicule<br>biliaire,<br>foie, col<br>utérin et<br>autres | 10<br>g/jour                         | 2 fois/<br>sem. | 1 sem. | Vitamine<br>C orale<br>(4 g/jour,<br>durant<br>1 sem. | <u>Selon EORTC QLQ-C30*</u><br><br><i>Score global</i><br><i>Score fonctionnel</i><br>Physique<br>Rôle<br>Émotionnel<br>Cognitif<br>Social<br><i>Symptômes</i><br>Fatigue<br>Nausées / vomissements<br>Douleur<br>Dyspnée<br>Trouble du sommeil<br>Perte d'appétit<br>Constipation<br>Diarrhée<br>Impact financier | <u>Après 1 sem.</u><br><u>n = 39</u><br>Moyenne (± SD)<br><br>55 (± 16)<br><br>72 (± 15)<br>73 (± 22)<br>78 (± 19)<br>80 (± 16)<br>71 (± 24)<br><br>40 (± 19)<br>11 (± 15)<br>21 (± 25)<br>15 (± 20)<br>26 (± 25)<br>31 (± 29)<br>16 (± 25)<br>11 (± 18)<br>23 (± 24) | <u>n = 39</u><br>Moyenne (± SD)<br><br>36 (± 18)<br><br>66 (± 20)<br>59 (± 31)<br>68 (± 24)<br>69 (± 23)<br>62 (± 34)<br><br>52 (± 24)<br>24 (± 25)<br>30 (± 32)<br>23 (± 28)<br>32 (± 35)<br>50 (± 43)<br>19 (± 26)<br>16 (± 24)<br>25 (± 27) | 0,001<br><br>0,037<br>0,002<br>0,001<br>0,002<br>0,049<br><br>0,001<br>0,001<br>0,013<br>0,051<br>0,029<br>0,005<br>0,390<br>0,218<br>0,914 |

| ÉTUDE<br>DEVIS<br>N<br>SUIVI<br>MÉDIAN                                                  | SITE<br>TUMORAL                                                                                         | INTERVENTION<br>(VITAMINE C ± AUTRE) |               |                      |                                                              | QUALITÉ DE VIE                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | p                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------|----------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
|                                                                                         |                                                                                                         | Dose                                 | Fréq.         | Durée                | CT ou<br>autre                                               | Résultats d'intérêt                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Après l'intervention                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Avant<br>l'intervention                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |             |
| INTERVENTION : VITAMINE C ADMINISTRÉE AVEC LA CHIMIOTHÉRAPIE                            |                                                                                                         |                                      |               |                      |                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |             |
| Hoffer <i>et al.</i> , 2015<br>Prospectif, ENCAA, phase I-II<br>n = 11/14<br>Suivi : nd | Colon/rectum, poumon, ovaire, col de l'utérus, sein, amygdales, tractus biliaire, vessie                | 1,5 g/kg/jour                        | 2-3 fois/sem. | Jusqu' à progression | CT                                                           | <u>Selon FACT-G</u><br>Amélioration<br>Stabilité<br>Détérioration<br><br><u>Selon POMS-B</u><br>Amélioration<br>Stabilité<br>Détérioration                                                                                                                                                                         | <u>Après 2 et 4 sem.</u><br>n = 11/14<br>18 % (2/11)<br>73 % (8/11)<br>9 % (1/11)<br><br>45 % (5/11)<br>36 % (4/11)<br>18 % (2/11)                                                                                                                                                                                                 | <u>n = 11/14</u><br>s.o.<br>s.o.<br>s.o.<br><br>s.o.<br>s.o.<br>s.o.                                                                                                                                                                                                                                                                   | s.o.<br>s.o.<br>s.o.<br><br>s.o.<br>s.o.<br>s.o.                                                                                                                                                                                                                                                          |             |
| Takahashi <i>et al.</i> , 2012<br>Prospectif, ENCAA<br>n = 60<br>Suivi : nd             | Poumon, sein, estomac, colon, utérus, foie, prostate, ovaire, pancréas, lymphome et autres (M0 : 18/60) | 25-100 g/jour (médiane : 50 g/jour)  | 2 fois/sem.   | 4 sem.               | Vitamine C orale (2-4 g/jour, durant 4 sem.)<br><br>± CT/RT† | <u>Selon EORTC QLQ-C30*</u><br><br><i>Score global</i><br><i>Score fonctionnel</i><br>Physique<br>Rôle<br>Émotionnel<br>Cognitif<br>Social<br><i>Symptômes</i><br>Fatigue<br>Nausées / vomissements<br>Douleur<br>Dyspnée<br>Trouble du sommeil<br>Perte d'appétit<br>Constipation<br>Diarrhée<br>Impact financier | <u>Après 2 sem.</u><br>n = 60<br>Moyenne (± SD)<br><br>53,2 % (± 26,5)‡<br><br>78,3 (± 23,7)‡<br>71,2 (± 31,1)‡<br>82,2 (± 19,0)‡<br>81,6 (± 23,9)<br>81,3 (± 25,2)‡<br><br>31,8 (± 25,3)§<br>9,3 (± 20,6)<br>13,8 (± 23,6)<br>23,2 (± 27,2)<br>23,2 (± 27,2)‡<br>30,5 (± 32,9)<br>13,6 (± 22,4)‡<br>9,2 (± 19,5)<br>26,4 (± 29,8) | <u>Après 4 sem.</u><br>n = 60<br>Moyenne (± SD)<br><br>61,4 % (± 24,3)§<br><br>79,9 (± 24,1)‡<br>75,4 (± 30,2)§<br>87,4 (± 15,3)§<br>84,2 (± 22,1)§<br>82,4 (± 21,7)§<br><br>28,4 (± 25,7)§<br>7,6 (± 17,6)<br>10,0 (± 13,9)‡<br>16,4 (± 23,7)<br>16,4 (± 23,7)§<br>20,5 (± 28,0)<br>11,7 (± 22,3)‡<br>10,1 (± 20,0)<br>26,2 (± 28,2)‡ | <u>n = 60</u><br>Moyenne (± SD)<br><br>44,6 (± 27,8)<br><br>74,0 (± 27,7)<br>64,2 (± 33,0)<br>76,4 (± 21,1)<br>74,3 (± 26,1)<br>70,9 (± 30,4)<br><br>42,4 (± 28,7)<br>8,9 (± 22,1)<br>17,8 (± 25,7)<br>27,2 (± 29,8)<br>31,1 (± 32,1)<br>26,1 (± 36,4)<br>21,1 (± 31,3)<br>10,7 (± 24,3)<br>34,5 (± 32,1) | Voir ‡ et § |

| ÉTUDE<br>DEVIS<br>N<br>SUIVI<br>MÉDIAN | SITE<br>TUMORAL | INTERVENTION<br>(VITAMINE C ± AUTRE) |       |       |                | QUALITÉ DE VIE                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                      |                                                                                       |                                                      | p |
|----------------------------------------|-----------------|--------------------------------------|-------|-------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|---|
|                                        |                 | Dose                                 | Fréq. | Durée | CT ou<br>autre | Résultats d'intérêt                                                                                                                                                                                                                                | Après l'intervention                                                                 |                                                                                       | Avant<br>l'intervention                              |   |
|                                        |                 |                                      |       |       |                | <u>Changement clinique<br/>perçu par le médecin<br/>traitant (selon CGIC)</u><br>Très grande amélioration<br>Grande amélioration<br>Amélioration minime<br>Aucun changement<br>Dégradation minime<br>Grande dégradation<br>Très grande dégradation | 2 % (1/60)<br>8 % (5/60)<br>37 % (22/60)<br>50 % (30/60)<br>2 % (1/60)<br>0 %<br>0 % | 2 % (1/60)<br>10 % (6/60)<br>48 % (29/60)<br>35 % (21/60)<br>5 % (3/60)<br>0 %<br>0 % | s.o.<br>s.o.<br>s.o.<br>s.o.<br>s.o.<br>s.o.<br>s.o. |   |

COMP. : comparateur; CGIC : *Clinical Global Impression of Change*; CT : chimiothérapie; g : grammes; ENCAA : étude non comparative avant-après; EORTC QLQ-C30 : European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core Questionnaire (C30); EORTC QLQ-PR25 : *European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Prostate Cancer Module* (PR25); FACT-G : *Functional Assessment of Cancer Therapy : General*; g : grammes; IVC : *intravenous vitamin C* (vitamine C en intraveineuse); kg : kilogramme; n : nombre de patients; nd : non déterminé; POMS-B : *Profile of Mood States-Brief form*; Q1-Q3 : écart interquartile; SD : *standard deviation*; sem. : semaine; s.o. : sans objet.

Note : Les protocoles de chimiothérapie et de radiothérapie employés dans les études sont détaillés à l'[annexe C4](#).

\* Paramètre d'évaluation principal de l'étude.

† Un total de 33 patients (55 %) ont reçu de la chimiothérapie concomitante (sans détail sur les régimes) et un patient a reçu de la radiothérapie (1,7 %). Les données de l'étude sont toutefois rapportées pour l'ensemble des patients (n = 60), indépendamment s'ils ont reçu ou non de la chimiothérapie / radiothérapie.

‡ Valeur de  $p < 0,05$  (après vitamine C contre avant vitamine C).

§ Valeur de  $p < 0,01$  (après vitamine C contre avant vitamine C).

### En résumé

Douze études – deux études cliniques prospectives à répartition aléatoire, trois études de cohortes rétrospectives et sept études non comparatives prospectives avant-après – ont évalué l'effet de la vitamine C sur les symptômes, les effets indésirables associés aux traitements antinéoplasiques, le statut de performance et la qualité de vie chez des patients atteints d'un cancer.

Toutes ces études comportent de nombreuses limites méthodologiques pouvant mener à un risque de biais très élevé (tableaux 2, 3, 5, 7 et 9; [annexe D](#)), ce qui rend très difficiles l'interprétation des résultats (manque de cohérence, de crédibilité et de fiabilité) et la généralisabilité de ceux-ci. Les résultats rapportés sont variables, contradictoires ou non significatifs pour la majorité d'entre eux.

Certains auteurs (trois études) ont conclu que des études supplémentaires mieux contrôlées et de plus grande envergure sont nécessaires pour déterminer l'effet que pourraient avoir les injections de vitamine C à haute dose sur les symptômes cliniques et la qualité de vie des patients atteints d'un cancer. Ils soulignent également que l'évaluation de ces résultats cliniques devrait être effectuée à l'aide d'outils validés.

### Principaux constats

Les données disponibles, provenant d'études de faible qualité méthodologique, sont insuffisantes et ne permettent pas de conclure quant à l'efficacité des injections de vitamine C à haute dose chez les patients atteints d'un cancer pour :

- réduire les symptômes associés à la maladie;
- réduire les effets indésirables associés aux traitements antinéoplasiques;
- améliorer le statut de performance;
- améliorer la qualité de vie.

## 2.3 Efficacité de la vitamine C comme traitement antitumoral et impact de celle-ci sur les traitements antinéoplasiques

Six études ont rapporté des données relatives à l'efficacité de la vitamine C en intraveineuse à haute dose comme traitement antitumoral chez des patients atteints d'un cancer. Les résultats d'intérêt dans ces études ont été la survie globale, la survie sans progression, le délai avant la progression et la réponse tumorale au traitement ([section 2.3.1](#)).

Une seule étude a évalué l'impact de la vitamine C sur le profil pharmacocinétique de la chimiothérapie et de son métabolite chez des patients atteints d'un cancer ([section 2.3.2](#)).

### 2.3.1 Survie globale, survie sans progression, délai avant progression et réponse tumorale au traitement

Six études comparatives qui ont évalué l'efficacité antitumorale de la vitamine C et la réponse tumorale au traitement ont été retenues; c'était le paramètre d'évaluation principal seulement dans l'étude de Nielsen [2017].

L'objectif principal pour cinq des six études n'était pas d'évaluer l'efficacité antitumorale de la vitamine C. Il consistait à évaluer l'innocuité dans les études de Ma [2014] et d'Alexander [2018], et l'objectif n'était pas déterminé dans les études de Günes-Bayir et Kiziltan [2015], d'Ou [2020] et de Zhao [2018]. Puisque l'objectif principal n'était pas d'évaluer les paramètres de survie et de réponse tumorale, les plans d'étude, les protocoles et les méthodologies employés ne sont pas suffisamment appropriés pour les évaluer de façon rigoureuse.

Les principales caractéristiques méthodologiques des études sont présentées au [tableau 11](#). Les forces, les limites, les imprécisions et les inexactitudes de chacune des études sont détaillées à [l'annexe D](#). Les principaux résultats sont présentés au [tableau 12](#).

**Tableau 11 Caractéristiques méthodologiques des études qui ont évalué la survie globale, la survie sans progression et la réponse tumorale au traitement**

| CARACTÉRISTIQUES                             |                                                    | NIELSEN ET AL.,<br>2017 | GÜNES-BAYIR ET<br>KIZILTAN, 2015 | OU ET AL., 2020 | ZHAO ET AL.,<br>2018 | MA ET AL., 2014 | ALEXANDER ET<br>AL., 2018 |
|----------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------|-----------------|----------------------|-----------------|---------------------------|
| Plan d'étude<br>et sélection<br>des patients | Étude clinique à<br>répartition aléatoire          |                         |                                  |                 | X                    | X               |                           |
|                                              | Étude de cohortes<br>rétrospective                 |                         | X                                | X               |                      |                 |                           |
|                                              | Étude non comparative<br>avant-après               | X                       |                                  |                 |                      |                 | X                         |
|                                              | Réalisation de l'essai à<br>l'insu                 |                         |                                  |                 |                      |                 |                           |
|                                              | Taille de l'échantillon<br>> 100 patients          |                         |                                  |                 |                      |                 |                           |
|                                              | Site tumoral unique<br>évalué                      | X                       |                                  | X               | X                    | X               | X                         |
|                                              | Sélection des patients<br>bien détaillée           |                         | X                                |                 |                      |                 |                           |
|                                              | Méthode de répartition<br>aléatoire bien détaillée | s.o.                    | s.o.                             | s.o.            |                      |                 | s.o.                      |

| CARACTÉRISTIQUES                                                                        |                                                                                                                                                                           | NIELSEN ET AL.,<br>2017 | GÜNES-BAYIR ET<br>KIZILTAN, 2015 | OU ET AL., 2020 | ZHAO ET AL.,<br>2018 | MA ET AL., 2014 | ALEXANDER ET<br>AL., 2018           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------|-----------------|----------------------|-----------------|-------------------------------------|
| Intervention<br>et<br>comparateur                                                       | Comparaison des patients traités à la vitamine C avec un groupe comparateur de patients distincts sans vitamine C                                                         |                         | X                                | X               | X                    | X               | X<br>(cohorte rétrospective locale) |
|                                                                                         | Traitement à la vitamine C détaillé et reproductible                                                                                                                      | X                       |                                  |                 |                      | X               | X                                   |
|                                                                                         | Information détaillée sur l'intention du traitement à la vitamine C, sur les traitements reçus par les patients avant ou après la vitamine C                              | X                       |                                  |                 |                      |                 |                                     |
|                                                                                         | Caractéristiques cliniques de base des patients détaillées                                                                                                                | X                       | X                                |                 | X                    |                 | X                                   |
| Évaluation<br>et analyse                                                                | Appariement des patients entre les groupes comparés                                                                                                                       | s.o.                    |                                  | X               |                      |                 |                                     |
|                                                                                         | Analyses statistiques appropriées et suffisamment détaillées pour évaluer avec précision l'effet de la vitamine C                                                         |                         |                                  |                 |                      |                 |                                     |
| Résultats et<br>interprétation                                                          | Résultats d'intérêt présentés de façon pertinente; données disponibles et complètes (courbe de survie, médianes, rapport de risque instantané et intervalle de confiance) | X                       |                                  |                 |                      |                 |                                     |
|                                                                                         | Confiance en la significativité statistique des résultats                                                                                                                 |                         |                                  |                 |                      | s.o.            |                                     |
|                                                                                         | Résultats crédibles et fiables; certitude quant à leur interprétation                                                                                                     |                         |                                  |                 |                      |                 |                                     |
|                                                                                         | Applicabilité à la population québécoise                                                                                                                                  | X                       | X                                | X               |                      | X               | X                                   |
| Qualité méthodologique de l'étude (selon les <a href="#">grilles d'évaluation</a> )     |                                                                                                                                                                           | FAIBLE                  | FAIBLE                           | FAIBLE          | FAIBLE               | FAIBLE          | FAIBLE                              |
| Limites méthodologiques pouvant mener à un risque de biais ( <a href="#">annexe D</a> ) |                                                                                                                                                                           | TRÈS ÉLEVÉES            | TRÈS ÉLEVÉES                     | TRÈS ÉLEVÉES    | TRÈS ÉLEVÉES         | TRÈS ÉLEVÉES    | TRÈS ÉLEVÉES                        |

s.o. : sans objet (ne s'applique pas)

L'étude de Nielsen [2017] avait pour objectif principal d'évaluer l'efficacité de la vitamine C pour réduire le niveau plasmatique d'antigène prostatique spécifique (APS) d'au moins 50 % chez des patients ( $n = 23$ ) atteints d'un cancer de la prostate – étude de faible qualité méthodologique pouvant mener à un risque de biais très élevé; détails au [tableau D-1](#) de l'annexe D. Une augmentation de l'antigène prostatique spécifique a été observée chez 15 des 20 patients après un traitement de 12 semaines à la vitamine C. Globalement, le niveau de cet antigène a augmenté de 17  $\mu\text{g/litre}$  (augmentation statistiquement significative,  $p = 0,003$ ), et aucun patient n'a atteint l'objectif principal d'efficacité. Les auteurs ont conclu qu'aucun signe de rémission n'avait été observé chez les patients et que l'étude n'appuyait pas l'usage de la vitamine C en intraveineuse chez les patients atteints d'un cancer de la prostate avancé. Ils mentionnent que la vitamine C à haute dose ne devrait pas être administrée en dehors d'essais cliniques et que des études cliniques contrôlées et à plus grande échelle seraient nécessaires pour déterminer les effets que pourraient avoir les injections de vitamine C à haute dose

Günes-Bayir et Kiziltan [2015] ont évalué de façon rétrospective la survie globale de patients ( $n = 39$ ) atteints de divers cancers métastatiques – étude de faible qualité méthodologique pouvant mener à un risque de biais très élevé; détails au [tableau D-1](#) de l'annexe D. Les patients qui répondaient au traitement à la vitamine C (sans détail) pouvaient aussi recevoir d'autres traitements oncologiques : chimiothérapie :  $n = 3$ , sans autre détail; soins de soutien :  $n = 8$ ; information non disponible :  $n = 4$  [Günes-Bayir et Kiziltan, 2015; Kiziltan *et al.*, 2014]. La survie globale a été significativement supérieure chez les patients traités avec la vitamine C en monothérapie comparativement aux patients traités avec la chimiothérapie ( $p < 0,001$ ; test de Kruskal-Wallis) ou aux patients sans aucun traitement ( $p = 0,002$ ). La survie globale a été similaire entre les patients traités avec la chimiothérapie et ceux qui n'ont reçu aucun traitement ( $p = 0,951$ ).

Toutefois, plusieurs limites font douter de la significativité statistique et de la crédibilité des résultats rapportés sur la survie. En raison d'un manque d'information sur la méthodologie employée, il n'est pas possible de savoir si l'emploi du test de Kruskal-Wallis était juste et approprié pour analyser les données sur la survie – méthodologie statistique sous-optimale et sans détail suffisant pour évaluer l'effet de la vitamine C avec précision; détails au [tableau D-1](#). L'absence d'appariement des patients entre les groupes, le manque d'information sur l'intention des traitements, sur les traitements qu'auraient pu recevoir les patients avant, pendant et après les injections de vitamine C – ce qui pourrait avoir un impact important sur leur pronostic – ainsi que la possible variabilité du traitement à la vitamine C entre les patients représentent des limites importantes qui compromettent la crédibilité des résultats sur la survie. Avec l'information disponible, il n'est pas possible de savoir si les groupes de patients étaient suffisamment similaires avant leur traitement pour qu'ils puissent être comparés, d'autant plus que jusqu'à sept sites tumoraux différents ont été évalués dans l'étude. La durée du suivi pour l'ensemble des patients et pour les patients de chacun des groupes n'est pas précisée. Les auteurs ont aussi mentionné que des études cliniques prospectives à répartition aléatoire seront nécessaires pour évaluer l'avantage par rapport à la survie que pourraient occasionner les injections de vitamine C ainsi que pour définir les

conditions d'usage optimales : dose, fréquence, séquences de traitement par rapport à la chimiothérapie et radiothérapie.

Ou et ses collaborateurs [2020] ont évalué de façon rétrospective la survie globale, la survie sans progression et la réponse tumorale au traitement d'un groupe de patientes ( $n = 70$ ) atteintes d'un cancer du sein métastatique triple négatif traitées avec de la vitamine C et de la chimiothérapie comparativement à un groupe de patientes traitées avec de la chimiothérapie sans vitamine C – étude de faible qualité méthodologique pouvant mener à un risque de biais très élevé; détails au [tableau D-1](#) de l'annexe D. La durée de la survie globale et celle de la survie sans progression ont été, selon les auteurs, significativement supérieures chez les patientes traitées avec la vitamine C, avec des écarts de neuf mois ( $p < 0,0001$ ) et de 2,5 mois ( $p = 0,0002$ ), respectivement. Les taux de réponse objective et de contrôle de la maladie ont été similaires entre les deux groupes de patientes.

Toutefois, plusieurs limites majeures font douter de la validité des analyses statistiques, de la significativité et de la crédibilité des résultats. Par exemple, le rapport de risque instantané (*hazard ratio* [HR]) rapporté pour la survie globale n'était pas inclus dans l'intervalle de confiance à 95 %, et les courbes de Kaplan-Meier se croisent après environ dix mois; il n'y a aucune information permettant de savoir si l'hypothèse des risques proportionnels a été préalablement vérifiée; détails au [tableau D-1](#). Par ailleurs, même si des critères d'inclusion étaient définis pour la sélection des patientes, ces dernières ont choisi elles-mêmes de participer à l'étude et ont financé leur propre traitement vitaminé (*self-selected and self-financed patients*). Peu d'information est disponible concernant les caractéristiques cliniques de base des patientes – seules les trois caractéristiques d'appariement sont présentées – ainsi que sur les traitements qu'elles auraient pu recevoir avant, pendant et après les injections de vitamine C. Ces limites pourraient avoir un impact important sur leur pronostic et la réponse tumorale au traitement. L'ensemble de ces limites font douter de l'intégrité de l'étude, des résultats et de l'interprétation qu'en font les auteurs.

Zhao et ses collaborateurs [2018] ont évalué la survie globale et la réponse tumorale au traitement de patients ( $n = 73$ ) atteints de leucémie myéloïde aigüe traités avec de la vitamine C en combinaison avec une chimiothérapie d'induction à base de décitabine, de cytarabine, d'aclarubicine et de G-CSF (DCAG) comparativement à des patients traités avec le régime DCAG sans vitamine C – étude de faible qualité méthodologique pouvant mener à un risque de biais très élevé; détails au [tableau D-1](#) de l'annexe D. La survie globale médiane ( $p = 0,039$ ) de même que la réponse tumorale complète après un cycle de chimiothérapie ( $p = 0,004$ ) ont été significativement supérieures chez les patients traités avec la vitamine C et le régime DCAG. Cette différence significative de réponse tumorale n'a pas été maintenue après deux cycles de traitement ( $p = 0,148$ ).

Plusieurs limites méthodologiques importantes font remettre en question le devis aléatoire de l'étude et nuisent à la crédibilité des résultats : étude réalisée autrement qu'à l'insu, sélection des patients et méthode de répartition aléatoire non détaillée, absence d'identification par les auteurs des facteurs pronostiques pouvant avoir un impact sur la réponse tumorale au traitement ou la survie des patients. Les analyses statistiques ne

sont pas suffisamment détaillées pour évaluer avec précision l'effet de la vitamine C, d'autant plus que la petite taille de l'échantillon compromet la précision de l'estimation de la survie globale médiane et la robustesse de la valeur de  $p - p = 0,039$ , valeur très près du seuil théorique de 0,05; détails au [tableau D-1](#). Par ailleurs, très peu d'information est disponible quant au suivi des patients et à l'analyse de celui-ci : suivi des patients de chacun des groupes, adhésion des patients au traitement à la vitamine C et traitements qu'ils auraient pu recevoir après celui-ci, nombre de patients perdus de vue, nombre de patients exclus, analyse en intention de traiter ou par protocole non précisée. L'applicabilité de l'étude à la population québécoise est limitée par l'usage d'un régime de chimiothérapie non employé et non indiqué au Québec pour traiter la leucémie myéloïde aigüe. Les auteurs ont conclu que des études cliniques à plus grande échelle seront nécessaires pour déterminer le dosage de la vitamine C en intraveineuse et évaluer l'avantage des injections en combinaison avec une chimiothérapie à base de décitabine.

Ma et ses collaborateurs [2014] ( $n = 25$ ) ont rapporté un délai médian avant la progression de 25,5 mois chez des patientes dont le diagnostic de cancer de l'ovaire était récent, qui avaient reçu de la vitamine C et du paclitaxel / carboplatine comparativement à un délai de 16,75 mois chez des patientes traitées avec le paclitaxel/carboplatine sans vitamine C – différence non significative selon les auteurs, valeur de  $p$  non disponible; étude de faible qualité méthodologique pouvant mener à un risque de biais très élevé; détails au [tableau D-1](#) de l'annexe D. L'étude a aussi évalué la survie globale sans toutefois rapporter les données numériques et sans faire d'analyse statistique (résultat d'intérêt non retenu, [tableau B-3](#)).

L'étude présente de nombreuses limites méthodologiques : étude réalisée autrement qu'à l'insu, aucun détail sur la sélection des patientes et la méthode de répartition aléatoire. Aucune caractéristique clinique de base des patientes n'est présentée : absence d'identification des facteurs pronostiques pouvant avoir un impact sur le délai avant la progression ou la survie des patientes. Il est impossible de déterminer, avec l'information disponible dans l'étude, si les groupes de patientes étaient suffisamment similaires avant les injections de vitamine C pour les comparer et si des facteurs pronostiques pouvant avoir un impact sur la survie ou le délai avant une progression de la maladie ont été bien équilibrés entre les groupes. Par ailleurs, certaines patientes ont été exclues des analyses de la survie et du délai avant la progression (analyse par protocole), notamment pour violation du protocole. Une analyse de toutes les patientes réparties aléatoirement (analyse en intention de traiter) pour les données de survie aurait été préférable à une analyse par protocole. La durée du suivi pour l'ensemble des patientes et pour les patientes de chacun des groupes n'est pas précisée, de même que les traitements qu'elles auraient pu recevoir après les injections de vitamine C. Les auteurs ont conclu que la puissance statistique de l'étude n'était pas, *a priori*, suffisante pour évaluer l'efficacité thérapeutique de la vitamine C et que les résultats de l'étude justifiaient l'évaluation du traitement dans des études plus robustes et à plus grande échelle.

Alexander et ses collaborateurs [2018] ont comparé la survie globale et sans progression de patients (n = 14) atteints d'un cancer du pancréas traités avec de la vitamine C, de la gemcitabine et de la radiothérapie à une cohorte rétrospective locale venant du même milieu hospitalier de patients traités avec de la gemcitabine et de la radiothérapie – étude de faible qualité méthodologique pouvant mener à un risque de biais très élevé; détails au [tableau D-1](#) de l'annexe D. La survie sans progression a été significativement supérieure chez les patients traités avec la vitamine C, la gemcitabine et la radiothérapie ( $p = 0,02$ ). La survie globale a été similaire entre les groupes de patients ( $p = 0,08$ ). Précisons que les courbes de survie ne sont pas présentées dans la publication et qu'il s'agit d'une limite importante à l'interprétation des résultats. Plusieurs limites reconnues dans les analyses statistiques mettent en doute la significativité des résultats sur la survie (détails au [tableau D-1](#)). Les auteurs ont aussi mentionné que la puissance statistique de l'étude n'était pas, *a priori*, suffisante pour évaluer l'efficacité antitumorale de la vitamine C et qu'aucune conclusion ne pouvait être tirée à ce propos. Ils ajoutent que le choix d'une cohorte rétrospective locale de patients n'était pas le comparateur idéal pour évaluer l'efficacité d'un traitement en raison de la nature rétrospective de la collecte des données et de la variabilité des protocoles de chimiothérapie reçus avant les injections de vitamine C. Les patients traités avec la vitamine C ont tous (100 %; 14/14) reçu précédemment des traitements de chimiothérapie : irinotécan, leucovorine calcique, 5-fluorouracile et oxaliplatine (FOLFIRINOX) chez 86 % [12/14] des patients; gemcitabine / paclitaxel chez 21 % [3/14] des patients et gemcitabine en monothérapie chez 21 % [3/14] des patients), alors que seuls deux patients (10,5 %, 2/19) de la cohorte rétrospective locale en ont reçu (FOLFIRINOX chez un patient [5,3 %; 1/19] et gemcitabine en monothérapie chez un patient [5,3 %; 1/19]; les lignes de traitement n'étaient pas les mêmes entre les groupes de patients. De plus, les traitements qu'auraient pu recevoir les patients après les injections de vitamine C ne sont pas détaillés. C'est pourtant une information importante pour l'évaluation de la survie globale.

### Résumé – Efficacité antitumorale de la vitamine C

Six études ont rapporté des données relatives à l'efficacité de la vitamine C en intraveineuse à haute dose comme traitement antitumoral chez des patients atteints d'un cancer.

Pour cinq de ces études, l'objectif principal n'était pas d'évaluer l'efficacité antitumorale de la vitamine C, de sorte que les plans d'étude, les protocoles et les méthodologies employés ne sont pas appropriés pour évaluer la survie des patients et la réponse tumorale au traitement (Ou [2020], Alexander [2018], Zhao [2018], Günes-Bayir et Kiziltan [2015], Ma [2014]). Quant à l'étude de Nielsen [2017], aucun patient n'a atteint l'objectif principal de l'étude qui était d'obtenir une réduction d'au moins 50 % du niveau plasmatique d'antigène prostatique spécifique chez des patients atteints d'un cancer de la prostate traités avec de la vitamine C. Plusieurs limites méthodologiques ont aussi été reconnues dans chacune des études

À défaut d'information suffisante sur les méthodologies employées et de certaines données importantes relatives à ces résultats – par exemple données numériques, courbes de survie, suivi médian, information sur les traitements que pouvaient recevoir les patients avant, pendant et après les injections de vitamine C; détails à l'[annexe D –](#), l'interprétation des résultats est incertaine et leur crédibilité compromise malgré la significativité statistique de certains d'entre eux.

### **Constat**

Les données disponibles, provenant d'études de faible qualité méthodologique, sont insuffisantes et ne permettent pas de conclure quant à l'efficacité des injections de vitamine C à haute dose pour améliorer la survie globale, la survie sans progression et la réponse tumorale au traitement des patients atteints d'un cancer.

**Niveau de preuve** : insuffisant ([annexe E](#))

**Tableau 12 Efficacité des injections de vitamine C à haute dose comme traitement antitumoral**

| ÉTUDE<br>DEVIS<br>N<br>SUIVI<br>MÉDIAN                                                      | SITE<br>TUMORAL                                                   | INTERVENTION<br>(VITAMINE C ± AUTRE) |                 |                                                                                 |                                                              | COMP.                                                                                              | SURVIE GLOBALE, SURVIE SANS PROGRESSION ET<br>RÉPONSE AU TRAITEMENT                                                                                           |                                                                                  |                                                                   |                                                                 | p                                                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                             |                                                                   | Dose                                 | Fréq.           | Durée                                                                           | CT ou<br>autre                                               |                                                                                                    | Résultats<br>d'intérêt                                                                                                                                        | Intervention                                                                     | Comparateur                                                       |                                                                 |                                                                                  |
| INTERVENTION : VITAMINE C ADMINISTRÉE SEULE (EN MONOTHÉRAPIE)                               |                                                                   |                                      |                 |                                                                                 |                                                              |                                                                                                    |                                                                                                                                                               |                                                                                  |                                                                   |                                                                 |                                                                                  |
| Nielsen <i>et al.</i> , 2017<br>Prospectif,<br>ENCAA, phase II<br>n = 23<br>Suivi : nd      | Prostate                                                          | 60<br>g/jour                         | 1 fois/<br>sem. | 12 sem.                                                                         | Vitamine<br>C orale<br>(500<br>mg/jour,<br>durant<br>26 sem. | Avant IVC                                                                                          | <u>Niveau<br/>plasmatique de<br/>l'APS</u><br><br>Réduction ≥ 50 %<br>après 12 sem.*<br><br>Médiane (Q1-Q3)<br><br>Augmentation<br>globale médiane<br>(Q1-Q3) | <u>n = 20/23</u><br><br>0 % (0/20)<br><br>64 µg/L (40-102)<br><br>17 µg/L (1-37) | <u>n = 20/23</u><br><br>s.o.<br><br>40 µg/L (15-67)<br><br>s.o.   |                                                                 | nd<br><br><br>< 0,05<br><br>0,003                                                |
| Günes-Bayir et<br>Kiziltan, 2015<br>Rétrospectif,<br>cohortes<br>n = 39<br>Suivi : nd       | CPNPC, sein,<br>prostate,<br>CPPC, colon,<br>endomètre,<br>larynx | 2,5<br>g/jour                        | nd <sup>†</sup> | nd <sup>†</sup>                                                                 | Autres<br>traitemen<br>ts<br>possibles<br>‡                  | A) CT<br>(paclitaxel,<br>vinorelbine,<br>gemcitabine,<br>étoposide);<br>B) Sans<br>IVC, sans<br>CT | <u>Survie globale</u><br><br>Médiane<br>(étendue)<br><br>Moyenne (± SD)                                                                                       | <u>n = 15</u><br><br>10 mois<br>(2-36 mois)<br><br>11,80 ± 8,91                  | <u>A (n = 15)</u><br><br>2 mois<br>(1-10 mois)<br><br>3,13 ± 2,56 | <u>B (n = 9)</u><br><br>2 mois<br>(1-6 mois)<br><br>2,78 ± 1,72 | <u>A vs I</u><br>< 0,001 <sup>§</sup><br><br><u>B vs I</u><br>0,002 <sup>§</sup> |
| INTERVENTION : VITAMINE C ADMINISTRÉE AVEC LA CHIMIOTHÉRAPIE                                |                                                                   |                                      |                 |                                                                                 |                                                              |                                                                                                    |                                                                                                                                                               |                                                                                  |                                                                   |                                                                 |                                                                                  |
| Ou <i>et al.</i> , 2020<br>Rétrospectif,<br>cohortes<br>n = 70<br>Suivi : 22 mois<br>(3-40) | Sein, triple<br>négatif                                           | 1<br>g/kg/jo<br>ur                   | nd              | De 2 à<br>8 cycles de<br>28 jours<br>(maximum<br>de<br>25 perfusio<br>ns/cycle) | Gem +<br>carboplat<br>ine                                    | Gem +<br>carboplatine                                                                              | <u>Survie globale</u><br><br>Médiane (IC 95 %)                                                                                                                | <u>n = 35</u><br><br>27 mois<br>(4-40)                                           | <u>n = 35</u><br><br>18 mois<br>(3-26)                            |                                                                 | < 0,0001 <sup>§</sup>                                                            |
|                                                                                             |                                                                   |                                      |                 |                                                                                 |                                                              |                                                                                                    | HR (IC 95 %)                                                                                                                                                  | 0,2542 (IC 95 % 0,06408-0,2311)                                                  |                                                                   |                                                                 |                                                                                  |

| ÉTUDE<br>DEVIS<br>N<br>SUIVI<br>MÉDIAN                                                        | SITE<br>TUMORAL               | INTERVENTION<br>(VITAMINE C ± AUTRE) |                                            |                                                                        |                | COMP. | SURVIE GLOBALE, SURVIE SANS PROGRESSION ET<br>RÉPONSE AU TRAITEMENT |                                   |                                 | p                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------|-------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|---------------------|
|                                                                                               |                               | Dose                                 | Fréq.                                      | Durée                                                                  | CT ou<br>autre |       | Résultats<br>d'intérêt                                              | Intervention                      | Comparateur                     |                     |
|                                                                                               |                               |                                      |                                            |                                                                        |                |       | <u>Survie sans<br/>progression</u>                                  | <u>n = 35</u>                     | <u>n = 35</u>                   |                     |
|                                                                                               |                               |                                      |                                            |                                                                        |                |       | Médiane<br>(IC 95 %)                                                | 7 mois<br>(1,5-28,5)              | 4,5 mois<br>(1,5-8)             |                     |
|                                                                                               |                               |                                      |                                            |                                                                        |                |       | HR (IC 95 %)                                                        | 0,3177 (IC 95 % 0,1022-0,3491)    |                                 | 0,0002 <sup>§</sup> |
|                                                                                               |                               |                                      |                                            |                                                                        |                |       | <u>Rép. tumorale<sup>¶</sup></u><br>Après 2 cycles<br>RC            | <u>n = 35</u><br><br>5,7 % (2/35) | <u>n = 35</u><br><br>0 % (0/35) | 0,599               |
|                                                                                               |                               |                                      |                                            |                                                                        |                |       | RP                                                                  | 42,9 % (15/35)                    | 40 % (14/35)                    |                     |
|                                                                                               |                               |                                      |                                            |                                                                        |                |       | MS                                                                  | 37,1 % (13/35)                    | 40 % (14/35)                    |                     |
|                                                                                               |                               |                                      |                                            |                                                                        |                |       | MP                                                                  | 14,3 % (5/35)                     | 20 % (7/35)                     |                     |
|                                                                                               |                               |                                      |                                            |                                                                        |                |       | TRO (RC+RP)                                                         | 48,6 % (17/35)                    | 40,0 % (14/35)                  | 0,470               |
| Zhao <i>et al.</i> , 2018<br>Prospectif,<br>ECRA<br>n = 73<br>Suivi : 13,8 mois<br>(1,5-66,7) | Leucémie<br>myéloïde<br>aigüe | 50-80<br>mg/kg/<br>jour              | Jour 0<br>à 9<br>(cycle<br>induc-<br>tion) | Jusqu'à<br>progression<br>, récidence ou<br>toxicité non<br>acceptable | DCAG           | DCAG  | <u>Survie globale</u>                                               | <u>n = 39</u>                     | <u>n = 34</u>                   | 0,039<br>< 0,001    |
|                                                                                               |                               |                                      |                                            |                                                                        |                |       | Médiane<br>Estimée à 3 ans                                          | 15,3 mois<br>28,6 %               | 9,3 mois<br>12,5 %              |                     |
|                                                                                               |                               |                                      |                                            |                                                                        |                |       | HR                                                                  | 0,47 (IC 95 % 0,263-0,838)        |                                 | 0,039               |
|                                                                                               |                               |                                      |                                            |                                                                        |                |       | <u>Rép. tumorale<sup>¶</sup></u>                                    | <u>n = 39</u>                     | <u>n = 34</u>                   | 0,004<br>0,148      |
|                                                                                               |                               |                                      |                                            |                                                                        |                |       | RC (après 1 cycle)<br>RC (après 2 cycles)                           | 76,9 %<br>84,6 %                  | 44,1 %<br>70,6 %                |                     |
| Ma <i>et al.</i> , 2014<br>Prospectif,<br>ECRA, phase I-<br>IIa<br>n = 25**                   | Ovaire                        | 75-100<br>g/jour                     | 2 fois/<br>sem.                            | 12 mois                                                                | PC<br>(6 mois) | PC    | <u>Délai avant<br/>progression</u>                                  | <u>n = 10/13</u>                  | <u>n = 12/12</u>                | ns <sup>††</sup>    |
|                                                                                               |                               |                                      |                                            |                                                                        |                |       | Médiane                                                             | 25,5 mois                         | 16,75 mois                      |                     |

| ÉTUDE<br>DEVIS<br>N<br>SUIVI<br>MÉDIAN                                                                     | SITE<br>TUMORAL          | INTERVENTION<br>(VITAMINE C ± AUTRE) |                 |        |                | COMP.                                            | SURVIE GLOBALE, SURVIE SANS PROGRESSION ET<br>RÉPONSE AU TRAITEMENT |                         |                         | p                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------|-----------------|--------|----------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------|
|                                                                                                            |                          | Dose                                 | Fréq.           | Durée  | CT ou<br>autre |                                                  | Résultats<br>d'intérêt                                              | Intervention            | Comparateur             |                   |
| Suivi : jusqu'à<br>60 mois                                                                                 |                          |                                      |                 |        |                |                                                  |                                                                     |                         |                         |                   |
| <b>INTERVENTION : VITAMINE C ADMINISTRÉE AVEC LA CHIMIOTHÉRAPIE ET LA RADIOTHÉRAPIE</b>                    |                          |                                      |                 |        |                |                                                  |                                                                     |                         |                         |                   |
| Alexander <i>et al.</i> ,<br>2018<br>Prospectif,<br>ENCAA, phase I<br>n = 14<br>Suivi : jusqu'à<br>24 mois | Pancréas<br>(M0 : 13/14) | 50-100<br>g/jour                     | 5 fois/<br>sem. | 6 sem. | Gem +<br>RT    | Gem + RT<br>(cohorte<br>rétrospective<br>locale) | <u>Survie globale</u>                                               | <u>n = 14</u>           | <u>n = 19</u>           | 0,08              |
|                                                                                                            |                          |                                      |                 |        |                |                                                  | Médiane<br>(étendue)                                                | 21,7 mois               | 12,7 mois<br>(3,1-54,6) |                   |
|                                                                                                            |                          |                                      |                 |        |                |                                                  | <u>Survie sans<br/>progression</u>                                  | <u>n = 14</u>           | <u>n = 19</u>           | 0,02 <sup>§</sup> |
|                                                                                                            |                          |                                      |                 |        |                |                                                  | Médiane<br>(étendue)                                                | 13,7 mois<br>(2,4-43,8) | 4,6 mois<br>(1,9-26,5)  |                   |

APS : antigène prostatique spécifique; COMP. : comparateur; CPNPN : cancer du poumon non à petites cellules; CPPC : cancer du poumon à petites cellules; CT : chimiothérapie; DCAG : décitabine / cytarabine / aclarubicine / *granulocyte-colony stimulating factor*; ECRA : étude clinique à répartition aléatoire; ENCAA : étude non comparative avant-après; g : gramme; Gem : gemcitabine; HR : rapport de risque instantané (*hazard ratio*); IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %; IVC : *intravenous vitamin C* (vitamine C en intraveineuse); kg : kilogramme; mg : milligramme; MP : maladie en progression; MS : maladie stable; n : nombre de patients; nd : non déterminé; PC : paclitaxel / carboplatine; Q1-Q3 : écart interquartile; RC : réponse complète; RP : réponse partielle; RT : radiothérapie; sem. : semaine; SD : *standard deviation*; s.o. : sans objet; TCM : taux de contrôle de la maladie; TRO : taux de réponse objective; µg/L : microgramme par litre.

Note : Les protocoles de chimiothérapie et de radiothérapie employés dans les études sont détaillés à l'[annexe C4](#).

\* Paramètre d'évaluation principal de l'étude.

† Administrée lors de périodes d'intensification de la douleur en raison de la présence de métastases osseuses, sans autre détail.

‡ Les patients qui répondaient à la vitamine C (sans détail) pouvaient recevoir d'autres traitements oncologiques (chimiothérapie : n = 3, sans autre détail; soins de soutien : n = 8; information non disponible : n = 4).

§ Significativité statistique des résultats mise en doute (appréciation des analyses statistiques présentée au [tableau D-1](#)).

|| Évaluée selon les critères *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST).

¶ Évaluée selon les critères de l'International Working Group (IWG).

\*\* Au total, 27 patientes ont été réparties aléatoirement (*randomisées*). Deux patientes se sont retirées volontairement avant le début de l'étude pour recevoir des injections de vitamine C (données non analysées). Trois autres patientes traitées avec la vitamine C ont été exclues des analyses de survie (n = 2 pour usage de produits du tabac; n = 1 pour résistance *in vitro* à la chimiothérapie. Une analyse en intention de traiter aurait été préférable à une analyse par protocole pour les données de survie.

†† Les auteurs ont mentionné que la différence était non significative. Toutefois, la valeur de p n'est pas précisée.

### 2.3.2 Impact de la vitamine C sur les traitements antinéoplasiques

Polireddy et ses collaborateurs [2017] ont évalué l'impact des injections de vitamine C (75-100 g/jour; 3 fois/semaine; jusqu'à progression de la maladie) sur le profil pharmacocinétique de la chimiothérapie en mesurant les niveaux plasmatiques de la gemcitabine (1 000 mg/m<sup>2</sup>; 3 fois/semaine) et de son métabolite (2',2'-difluorodeoxyuridine; dFdU) chez des patients (n = 12) atteints d'un cancer du pancréas localement avancé ou métastatique. Le profil pharmacocinétique de la gemcitabine et du dFdU a été évalué chez des patients traités avec la vitamine C seule, avec la gemcitabine seule et, chez ces mêmes patients, après avoir reçu de la vitamine C en combinaison avec la gemcitabine, tous deux administrés le même jour, sans autre détail. Les patients étaient leurs propres comparateurs. Les paramètres pharmacocinétiques de la gemcitabine et du dFdU sont présentés au [tableau 13](#).

**Tableau 13 Profil pharmacocinétique de la gemcitabine et du 2',2'-difluorodeoxyuridine lors de l'administration de la gemcitabine seule et en combinaison avec la vitamine C chez des patients atteints d'un cancer du pancréas**

| PRODUIT<br>MESURÉ PAR<br>HPLC | PARAMÈTRES<br>PHARMACOCINÉTIQUES<br>(UNITÉ) | TRAITEMENT*                   |                               | p     |
|-------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------|
|                               |                                             | GEMCITABINE SEULE<br>(N = 12) | GEMCITABINE + IVC<br>(N = 12) |       |
| Gemcitabine                   | t1/2 (h)<br>(étendue)                       | 0,28 ± 0,04<br>(0,21 – 0,34)  | 0,25 ± 0,03<br>(0,20 – 0,30)  | 0,003 |
|                               | C max (µg/ml)<br>(étendue)                  | 16,9 ± 5,6<br>(8,9 – 24,5)    | 14,2 ± 4,0<br>(7,1 – 21,0)    | 0,187 |
|                               | AUC (µg/ml*h)<br>(étendue)                  | 10,4 ± 3,3<br>(6,0 – 16,3)    | 9,2 ± 2,6<br>(4,5 – 13,1)     | 0,327 |
| dFdU                          | t1/2 (h)<br>(étendue)                       | 12,2 ± 2,6<br>(8,1 – 16,7)    | 12,1 ± 2,2<br>(7,9 – 15,4)    | 0,785 |
|                               | C max (µg/ml)<br>(étendue)                  | 32,9 ± 5,7<br>(23,9 – 42,0)   | 31,0 ± 4,8<br>(21,7 – 38,5)   | 0,380 |
|                               | AUC (µg/ml*h)<br>(étendue)                  | 258 ± 73<br>(162 – 425)       | 240 ± 60<br>(155 – 377)       | 0,506 |

AUC : *area under the curve* (mesure de la variation de la concentration plasmatique en fonction du temps); C max : concentration plasmatique maximale; dFdU : 2',2'-difluorodéoxyuridine (métabolite de la gemcitabine); h : heure; HPLC : *high-performance liquid chromatography* (chromatographie en phase liquide à haute performance); ml : millilitre; n : nombre de patients; t1/2 : temps de demi-vie; µg : microgramme.

Note : Adapté de Polireddy *et al.*, 2017. Les résultats sont présentés en médiane ± variabilité (test non précisé).

\* Traitement pour une durée d'une semaine, à raison de 3 fois par semaine. Les échantillons de plasma pour les analyses ont été collectés 24 heures après le traitement.

Selon les auteurs, la gemcitabine a une demi-vie d'environ 15 à 20 minutes et se métabolise rapidement en dFdU (demi-vie d'environ 12 heures). Ils ajoutent que la concentration maximale (C max) et la variation de la concentration plasmatique en fonction du temps (AUC – aire sous la courbe) de la gemcitabine sont comparables à celles précédemment publiées [Marangon *et al.*, 2008]. Ces valeurs n'ont pas été significativement différentes après l'ajout de la vitamine C, à l'exception de la demi-vie de

la gemcitabine qui a été significativement plus courte après cet ajout : diminution de 0,03 heure correspondant à 1,8 minute,  $p = 0,003$ . Selon les auteurs, il est peu probable que cette différence ait un impact clinique significatif, puisque la gemcitabine est rapidement métabolisée en dFdU.

D'après les auteurs, le profil pharmacocinétique du dFdU est comparable à celui observé dans d'autres études précédemment publiées et il n'est pas modifié après l'ajout de la vitamine C [Marangon *et al.*, 2008].

Le protocole de l'étude prévoyait, dans un premier temps, une étude d'escalade de dose de la vitamine C en monothérapie (25 g, 50 g, 75 g et 100 g) suivie d'une période de lavage d'une semaine avant l'administration de la gemcitabine, de sorte que le profil pharmacocinétique de la vitamine C a aussi été évalué en présence ou non de la gemcitabine. La valeur C max de la vitamine C n'a pas été affectée par l'ajout de la gemcitabine ( $p > 0,05$ ), alors que la demi-vie et l'aire sous la courbe de la vitamine C ont diminué de 25 % ( $p < 0,05$ ) et 20 % ( $p < 0,01$ ), respectivement, en présence de gemcitabine.

Les auteurs ont conclu que la vitamine C en intraveineuse n'a pas modifié le profil pharmacocinétique de la gemcitabine et qu'une augmentation de la clairance de la vitamine C a été observée lorsque celle-ci a été administrée avec la gemcitabine.

### **Résumé – Impact de la vitamine C sur les traitements antinéoplasiques**

Une étude a rapporté que la vitamine C en intraveineuse n'a pas modifié le profil pharmacocinétique de la gemcitabine chez des patients atteints d'un cancer du pancréas et qu'une augmentation de la clairance de la vitamine C a été observée lorsque celle-ci a été administrée avec la gemcitabine.

### **Constat**

Les données disponibles quant à l'impact des injections de vitamine C à haute dose sur les traitements antinéoplasiques sont insuffisantes. Elles ne permettent pas de conclure quant à l'effet que pourrait avoir la vitamine C sur l'efficacité thérapeutique des traitements antinéoplasiques chez des patients atteints d'un cancer.

**Niveau de preuve :** insuffisant ([annexe E](#))

## En résumé

Six études (deux études cliniques prospectives à répartition aléatoire, une étude de cohortes rétrospective et trois études non comparatives prospectives avant-après) ont évalué l'efficacité de la vitamine C en intraveineuse à haute dose comme traitement antitumoral chez des patients atteints d'un cancer. L'effet de la vitamine C en intraveineuse à haute dose sur les traitements antinéoplasiques a été évalué dans une seule étude non comparative prospective avant-après.

Toutes ces études comportent de nombreuses limites méthodologiques pouvant mener à un risque de biais très élevé (tableaux 2 et 11; [annexe D](#)), ce qui rend difficiles l'interprétation des résultats (manque de cohérence, de crédibilité et de fiabilité) et la généralisabilité de ceux-ci. Les résultats sur la survie globale, la survie sans progression et la réponse tumorale au traitement rapportés dans les études sont variables, contradictoires ou non significatifs pour la majorité d'entre eux.

Les auteurs des six études ont conclu que des études supplémentaires, plus robustes sur le plan méthodologique et de plus grande envergure seront nécessaires pour évaluer l'effet que pourraient avoir les injections de vitamine C à haute dose sur la survie des patients et la réponse tumorale au traitement.

## Principaux constats

Les données disponibles, provenant d'études de faible qualité méthodologique, sont insuffisantes et ne permettent pas de conclure quant à l'efficacité des injections de vitamine C à haute dose pour améliorer la survie globale, la survie sans progression et la réponse tumorale au traitement des patients atteints d'un cancer.

Les données disponibles sont insuffisantes et ne permettent pas de conclure quant à l'effet que pourrait avoir la vitamine C sur l'efficacité des traitements antinéoplasiques chez des patients atteints d'un cancer. En absence de données de bonne qualité concernant l'humain, une préoccupation majeure subsiste quant à une possible interaction entre la vitamine C et les traitements antinéoplasiques reçus ainsi que l'impact que celle-ci pourrait avoir sur la santé et la progression de la maladie des patients.

## 2.4 Tolérabilité et innocuité de la vitamine C

Des effets indésirables associés aux injections de vitamine C à haute dose ont été rapportés chez des patients atteints d'un cancer. Ils sont présentés à la [section 2.4.1](#).

La vitamine C à haute dose peut entraîner des complications importantes chez des patients qui présentent certaines conditions médicales. Les complications médicales survenues à la suite d'un traitement à la vitamine C à haute dose recensées dans la littérature, et contre lesquelles des précautions doivent être prises, sont présentées à la [section 2.4.2](#).

Certaines données sur la tolérabilité et l'innocuité provenant de dix études (voir [tableau B-3](#)) n'ont pas été retenues pour l'évaluation en raison de l'incapacité à discerner réellement l'effet de la vitamine C, car aucun groupe comparateur n'a été employé (patients sans vitamine C ou patients avec placebo). Il n'est pas possible de déterminer si les effets indésirables observés étaient conséquents par rapport à la maladie ou aux traitements antinéoplasiques concomitants reçus par les patients.

### 2.4.1 Effets indésirables associés à la vitamine C

Huit études ont rapporté des effets indésirables associés aux injections de vitamine C à haute dose chez les patients atteints d'un cancer.

Les effets indésirables ont été gradués selon l'échelle *Common Terminology Criteria for Adverse Events* du National Cancer Institute<sup>11</sup> dans toutes les études, et le lien de causalité entre l'effet indésirable et le traitement à la vitamine C a été déterminé par les investigateurs. Pour trois études, un monitoring des données sur l'innocuité a été réalisé par un comité indépendant (Allen [2019], Welsh [2013] et Polireddy [2017]).

Les principaux résultats sont présentés au [tableau 14](#). Les forces, les limites, les imprécisions et les inexactitudes de chacune des études sont détaillées à [l'annexe D](#).

Dans l'étude d'Allen [2019] (n = 13), les effets indésirables associés à la vitamine C ont été la sécheresse buccale (grade 1-2) et les frissons (grade 1) – étude de faible qualité méthodologique pouvant mener à un risque de biais très élevé, détails au [tableau D-1](#) de l'annexe D. Un épisode d'hypokaliémie (grade 3) ne nécessitant aucune hospitalisation a aussi été associé au traitement à la vitamine C. Les auteurs ont rapporté quatre effets indésirables sévères dont trois n'étaient pas associés à la vitamine C, mais bien aux antécédents médicaux du patient ou à la maladie : embolie pulmonaire, diverticulite, maux de tête et fièvre nécessitant une hospitalisation. Un effet indésirable sévère possiblement associé à la vitamine C (syncope postchirurgicale) a été rapporté chez un patient qui avait reçu une première perfusion de 15 grammes de vitamine C. Le patient présentait un état fébrile (grade 1) ainsi qu'une pseudoméningocèle au moment de son hospitalisation. Le patient a ensuite toléré une deuxième perfusion et a complété les 35 semaines de traitement à la vitamine C sans présenter d'autres effets indésirables.

---

<sup>11</sup> National Cancer Institute (NCI). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [site Web]. Disponible à : [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm).

Trois effets indésirables ont été associés à la vitamine C dans l'étude d'Alexander [2018] (n = 14), soit la sécheresse buccale, la soif et l'élévation temporaire de la pression artérielle – étude de faible qualité méthodologique avec plusieurs limites très importantes; détails au [tableau D-1](#) de l'annexe D. La sécheresse buccale (grade 1-2) et la soif (grade 1) ont été d'une durée temporaire (sans détail) et se sont résolues le jour même de la perfusion. L'élévation temporaire de la pression artérielle de grade 3 et de grade 4 a été observée chez cinq patients (35,7 % [5/14]) et un patient (7,1 % [1/14]), respectivement (sans autre détail). Une toxicité limitant la dose a été rapportée chez un patient deux heures après avoir reçu 75 grammes de vitamine C : hospitalisation et diagnostic de spasme œsophagien, grade 3. Après sa convalescence, le patient a reçu d'autres perfusions de vitamine C et a complété les six semaines de traitement sans aucun autre effet indésirable.

Bazzan et ses collaborateurs [2018] n'ont rapporté que peu d'effets indésirables associés à la vitamine C chez des patients (n = 86) atteints de divers cancers issus d'une cohorte rétrospective – étude de faible qualité méthodologique pouvant mener à un risque de biais très élevé; détails au [tableau D-1](#) de l'annexe D. Les effets indésirables associés à la vitamine C les plus fréquents ont été la nausée (durée temporaire, sans détail) et une sensation d'inconfort au site d'injection (sans détail).

Un total de trois effets indésirables associés à la vitamine C a été rapporté chez des patients (n = 23) atteints d'un cancer de la prostate dans l'étude de [2017] – étude de faible qualité méthodologique pouvant mener à un risque de biais très élevé; détails au [tableau D-1](#) de l'annexe D. Selon les auteurs, ces effets indésirables étaient tous des conséquences de la surcharge liquidienne (sans détail).

Les effets indésirables associés à la vitamine C chez des patients (n = 14) atteints d'un cancer du pancréas dans l'étude de Polireddy [2017] ont été la nausée (grade 1, sans détail) et la soif (grade 1, sans détail) – étude de faible qualité méthodologique pouvant mener à un risque de biais très élevé; détails au [tableau D-1](#) de l'annexe D.

Dans l'étude de Hoffer [2015] (n = 14), les effets indésirables associés à la vitamine C les plus fréquents durant les perfusions ont été la soif (sans détail) et la miction (fréquence accrue, sans détail) – étude de faible qualité méthodologique pouvant mener à un risque de biais très élevé; détails au [tableau D-1](#) de l'annexe D. Trois patients ont aussi éprouvé des effets secondaires plus désagréables lors des perfusions, soit des nausées et des vomissements occasionnels qui ont mené au retrait volontaire du patient (patient 1); soif, sensation de palpitations et d'avoir un état mental flou au lendemain des perfusions (patient 2); frissons, soif, maux de tête, gargouillements durant les perfusions ainsi que de l'œdème des membres inférieurs d'une durée de quelques jours après chaque perfusion (patient 3).

Les effets indésirables associés à la vitamine C observés chez des patients (n = 11) atteints d'un cancer du pancréas dans l'étude de Welsh [2013] ont été la nausée (grade 1 : 44,4 % [4/9]; grade 2 : 22,2 % [2/9]), la diarrhée (grade 1 : 22,2 % [2/9]; grade 2 : 11,1 % [1/9]; grade 3 : 11,1 % [1/9]) et la sécheresse buccale (44,4 % [4/9], sans détail) – étude de faible qualité méthodologique pouvant mener à un risque de biais très élevé; détails au [tableau D-1](#) de l'annexe D.

Riordan et ses collaborateurs [2005] (n = 24) ont rapporté deux effets indésirables possiblement associés à la vitamine C, dont un patient qui a présenté de l'hypokaliémie (grade 3) et un second qui a développé des calculs rénaux (grade 3) – étude de faible qualité méthodologique pouvant mener à un risque de biais très élevé; détails au [tableau D-1](#) de l'annexe D. Contrairement à la majorité des études retenues, les critères d'inclusion de l'étude de Riordan ne spécifiaient pas que les patients devaient présenter une fonction rénale adéquate.

### **Résumé – Effets indésirables associés à la vitamine C**

Huit études ont rapporté des effets indésirables associés aux injections de vitamine C à haute dose chez les patients atteints d'un cancer. Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été la sécheresse buccale, les frissons, la soif et les nausées.

Bien que peu nombreux et de faible intensité, il est difficile de conclure, à défaut de groupe comparateur de patients distincts sans vitamine C, que ces effets indésirables peuvent être associés à la vitamine C ou conséquents à la maladie et/ou aux traitements antinéoplasiques concomitants reçus par les patients. Pour cinq de ces études, le lien de causalité entre l'effet indésirable et le traitement à la vitamine C a été déterminé par les investigateurs, sans révision par un comité indépendant.

### **Constat**

Les données disponibles sont limitées et permettent difficilement de conclure concernant la tolérabilité et l'innocuité des injections de vitamine C à haute dose chez les patients atteints d'un cancer. Par contre, dans les quelques études retenues, ces effets semblent peu fréquents et de faible intensité.

**Niveau de preuve** : insuffisant ([annexe E](#))

**Tableau 14 Effets indésirables associés au traitement à la vitamine C à haute dose chez les patients atteints de cancer**

| ÉTUDE<br>DEVIS<br>N                                                          | SITE TUMORAL               | VITAMINE C ± AUTRE |                   |         |                     | EFFETS INDÉSIRABLES ASSOCIÉS À LA VITAMINE C                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------|-------------------|---------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                              |                            | Dose               | Fréq.             | Durée   | CT ou autres        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Allen <i>et al.</i> , 2019<br>Prospectif, ENCAA,<br>phase I<br>n = 13        | Glioblastome<br>multiforme | 15-125<br>g/jour   | 2-3 fois/<br>sem. | 35 sem. | Témozolomide<br>RT  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sécheresse buccale :<br/>Phase de radiation :*<br/>– Grade 1 : 61,5 % (8/13);<br/>Phase adjuvante :*<br/>– Grade 1 : 75 % (9/12);<br/>– Grade 2 : 8,3 % (1/12);</li> <li>▪ Frissons :<br/>Phase de radiation :*<br/>– Grade 1 : 53,8 % (7/13);<br/>Phase adjuvante :*<br/>– Grade 1 : 50 % (6/12);</li> <li>▪ Hypokaliémie :<br/>Phase de radiation :*<br/>– Grade 3 : 7,7 % (1/13);</li> </ul> <p>Effets indésirables sévères :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fièvre (grade 1) et pseudoméningocèle : 7,7 % (1/13).</li> </ul> |
| Alexander <i>et al.</i> ,<br>2018<br>Prospectif, ENCAA,<br>phase I<br>n = 14 | Pancréas<br>(M0 : 13/14)   | 50-100<br>g/jour   | 5 fois/<br>sem.   | 6 sem.  | Gemcitabine +<br>RT | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sécheresse buccale :<br/>– Grade 1 : 64,3 % (9/14);<br/>– Grade 2 : 7,1 % (1/14);</li> <li>▪ Soif :<br/>– Grade 1 : 14,3 % (2/14);</li> <li>▪ Élévation temporaire de la pression artérielle :<sup>†</sup><br/>– Grade 2 : 50 % (7/14);<br/>– Grade 3 : 35,7 % (5/14);<br/>– Grade 4 : 7,1 % (1/14);</li> </ul> <p>Toxicité limitant la dose :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Spasme œsophagien (grade 3) : 7,1 % (1/14).</li> </ul>                                                                                             |

| ÉTUDE<br>DEVIS<br>N                                                        | SITE TUMORAL                                                                                                               | VITAMINE C ± AUTRE |               |                     |                                                                                             | EFFETS INDÉSIRABLES ASSOCIÉS À LA VITAMINE C                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                            |                                                                                                                            | Dose               | Fréq.         | Durée               | CT ou autres                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Bazzan <i>et al.</i> , 2018<br>Rétrospectif, cohortes<br>n = 86            | Pancréas, sein, colon, poumon, prostate, hépatique, ovaire, lymphome, LLC, endomètre, mésothéliome, vessie, sarcome, pénis | 50-100 g/jour      | nd            | nd                  | Aucun (n = 32) et CT (n = 54; paclitaxel, carboplatine, sorafenib, irinotécan, gemcitabine) | Les plus fréquents :<br><ul style="list-style-type: none"> <li>Nausée temporaire (sans détail);</li> <li>Inconfort au site d'injection (sans détail).</li> </ul> Autres :<br><ul style="list-style-type: none"> <li>Niveau de créatinine élevé pendant l'administration de l'IVC (n ≥ 2 dont 1 cas d'aggravation de la fonction rénale pouvant être lié à des infections récidivantes et à un lymphome progressif entraînant une obstruction);</li> <li>Développement d'une pierre au rein pendant les traitements (n = 1).</li> </ul>                                                                                                                          |
| Nielsen <i>et al.</i> , 2017<br>Prospectif, ENCAA, phase II<br>n = 23      | Prostate                                                                                                                   | 60 g/jour          | 1 fois/sem.   | 12 sem.             | Supplément oral de vitamine C (500 mg/jour, durant 26 sem.)                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Un total de 3 effets indésirables associés à la vitamine C, tous des conséquences de la surcharge liquidienne (sans détail).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Polireddy <i>et al.</i> , 2017<br>Prospectif, ENCAA, phase I-IIa<br>n = 14 | Pancréas (M0 : 4/14)                                                                                                       | 75-100 g/jour      | 3 fois/sem.   | Jusqu'à progression | Gemcitabine                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Nausées, grade 1 (sans détail);</li> <li>Soif, grade 1 (sans détail).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Hoffer <i>et al.</i> , 2015<br>Prospectif, ENCAA, phase I-II<br>n = 14     | Colon/rectum, poumon, ovaire, col de l'utérus, sein, amygdales, tractus biliaire, vessie                                   | 1,5 g/kg/jour      | 2-3 fois/sem. | Jusqu'à progression | CT (sans détail)                                                                            | Symptômes communs et mineurs :<br><ul style="list-style-type: none"> <li>Soif (sans détail);</li> <li>Miction plus fréquente (sans détail);</li> </ul> Autres :<br><ul style="list-style-type: none"> <li>Nausées et vomissements occasionnels pendant la perfusion (7,1 %, 1/14);</li> <li>Soif et sensation désagréable de battement dans le haut de l'abdomen pendant la perfusion et sensation de flou mental le lendemain (7,1 %, 1/14);</li> <li>Frissons, soif, maux de tête et sensation de gargouillements pendant la perfusion ainsi qu'une augmentation de l'œdème des jambes durant quelques jours après chaque perfusion (7,1 %, 1/14);</li> </ul> |

| ÉTUDE<br>DEVIS<br>N                                                     | SITE TUMORAL                                                                   | VITAMINE C ± AUTRE            |                                                                    |                            |              | EFFETS INDÉSIRABLES ASSOCIÉS À LA VITAMINE C                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                         |                                                                                | Dose                          | Fréq.                                                              | Durée                      | CT ou autres |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Welsh <i>et al.</i> , 2013<br>Prospectif, ENCAA,<br>phase I<br>n = 11   | Pancréas                                                                       | 50-125<br>g/jour              | 2 fois/<br>sem.                                                    | Jusqu'à<br>progressi<br>on | Gemcitabine  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nausées : <ul style="list-style-type: none"> <li>– Grade 1 : 44,4 % (4/9);</li> <li>– Grade 2 : 22,2 % (2/9);</li> </ul> </li> <li>▪ Diarrhée : <ul style="list-style-type: none"> <li>– Grade 1 : 22,2 % (2/9);</li> <li>– Grade 2 : 11,1 % (1/9);</li> <li>– Grade 3 : 11,1 % (1/9);</li> </ul> </li> <li>▪ Soif et sécheresse buccale : 44,4 % (4/9).</li> </ul> |
| Riordan <i>et al.</i> , 2005<br>Prospectif, ENCAA,<br>phase I<br>n = 24 | Colon/rectum/appe<br>ndice, pancréas,<br>foie, œsophage,<br>cholangiocarcinome | 150-<br>710<br>mg/kg/j<br>our | Perfusio<br>n<br>quotidie<br>nne en<br>continu<br>(sans<br>détail) | 8 sem.                     | Aucun        | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Calculs rénaux (grade 3) : 4,2 % (1/24);</li> <li>▪ Hypokaliémie (grade 3) : 4,2 % (1/24).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                               |

CT : chimiothérapie; ENCAA : étude non comparative avant-après; g : grammes; kg : kilogramme; LLC : leucémie lymphoblastique chronique; mg : milligrammes; n : nombre de patients; nd : non déterminé; sem. : semaine.

Note : Les protocoles de chimiothérapie et de radiothérapie employés dans les études sont détaillés à l'[annexe C4](#).

\* Le protocole de chimioradiothérapie comprenait une phase d'irradiation (radiothérapie : 61,2 Gray/34 fractions, 1 fraction/jour, 5 fois/semaine; témozolomide : 75 mg/m<sup>2</sup>/jour, tous les jours; vitamine C en intraveineuse : 15-125 g/jour, 3 fois/semaine) d'une durée de 7 semaines, suivie d'une phase adjuvante de 28 semaines supplémentaires (6 cycles de 28 jours) (témozolomide : 150 mg/m<sup>2</sup>/jour, aux j 1-5; vitamine C en intraveineuse : 15-125 g/jour, 2 fois/semaine), pour une durée totale de 35 semaines.

† L'élévation temporaire de la pression artérielle est décrite comme une élévation de la pression systolique et/ou de la pression diastolique entraînant un grade de pression artérielle plus élevé après la perfusion qu'avant la perfusion. L'élévation temporaire de la pression artérielle a été considérée comme un événement distinct de l'hypertension, car l'élévation de la pression artérielle n'était généralement pas maintenue au-delà de 30 minutes.

## 2.4.2 Précautions relatives à l'usage de la vitamine C à haute dose

L'usage de la vitamine C à haute dose peut entraîner des complications importantes en présence de certaines conditions médicales. Les complications médicales conséquentes à l'usage de la vitamine C à haute dose recensées dans la littérature sont présentées au tableau 15 ([section 2.4.2.1](#) Manifestations rénales) et au tableau 16 ([section 2.4.2.2](#) Anémie hémolytique aigüe). Pour la grande majorité de ces études, la vitamine C à haute dose était employée dans un contexte autre que pour traiter le cancer, de sorte que les patients n'étaient pas tous atteints d'un cancer.

Les conditions médicales pouvant mener à des complications étaient, pour la majorité des études retenues, des critères d'exclusion ([tableau C-2](#)); ainsi, peu de complications importantes sont survenues dans les études retenues. Seule l'étude de Riordan [2005] a rapporté la formation de calculs rénaux chez l'un des 24 patients<sup>12</sup> ([section 2.4.1](#) Effets indésirables associés à la vitamine C).

D'autres conditions médicales qui pourraient nécessiter la vigilance du clinicien, de même que l'interférence que pourraient avoir les injections de vitamine C avec les analyses glycémiques, sont présentées aux sections [2.4.2.3](#) et [2.4.2.4](#).

### 2.4.2.1 Manifestations rénales

La vitamine C se métabolise en oxalate (acide oxalique). L'accumulation excessive de ce dernier peut potentiellement former des cristaux d'oxalate de calcium chez les individus prédisposés à la formation de calculs rénaux et mener à une insuffisance rénale aigüe [Cossey *et al.*, 2013; Nasr *et al.*, 2006; Mashour *et al.*, 2000; Auer *et al.*, 1998; Wong *et al.*, 1994; Lawton *et al.*, 1985; McAllister *et al.*, 1984; Swartz *et al.*, 1984]. Ainsi, les hautes doses de vitamine C, ingérée ou perfusée, sont à éviter chez les individus qui présentent des antécédents de calculs rénaux ou qui ont une insuffisance rénale en raison de l'incapacité des reins à éliminer des concentrations élevées d'acide oxalique.

Les principales études qui ont rapporté des manifestations rénales chez des individus après qu'ils eurent reçu de la vitamine C à haute dose sont présentées au [tableau 15](#).

---

<sup>12</sup> Un patient de l'étude (n = 1/24) a développé des calculs rénaux à la suite d'un traitement intraveineux de vitamine C (20,3 grammes/jour, durant 13 jours) [Riordan *et al.*, 2005]. Le patient a mentionné avoir eu des antécédents de calculs rénaux. Cette condition médicale n'avait pas été rapportée lors de la sélection du patient et n'était pas un critère d'exclusion de l'étude.

**Tableau 15 Manifestations rénales chez des individus qui ont reçu de la vitamine C à haute dose**

| ÉTUDE<br>DEVIS                                 | PATIENT                                                                                                                                           | VITAMINE C                                                                                  |                                               |                                                                                                     |                                                 | TRAITEMENT ET<br>RÉSULTAT CLINIQUE                                                                                                |
|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                |                                                                                                                                                   | INTENTION<br>THÉRAPEUTIQUE                                                                  | VOIE<br>D'AMINISTRATION,<br>DOSE ET DURÉE     | PRÉSENTATION<br>CLINIQUE (APRÈS<br>VIT C)                                                           | CRÉATININE<br>SÉRIQUE (AVANT<br>VS APRÈS VIT C) |                                                                                                                                   |
| Cossey <i>et al.</i> , 2013<br>Étude d'un cas  | Femme, 51 ans;<br>antécédents de<br>lupus érythémateux<br>disséminé; anémie<br>chronique; effusions<br>pleurale et<br>péricardique;<br>arthralgie | nd                                                                                          | 2 perfusions (dose<br>nd)                     | Néphropathie<br>oxalique aigüe<br>confirmée à la<br>biopsie                                         | 79,6 µmol/L vs<br>636,5 µmol/L*†                | Récupération à la suite<br>d'un traitement<br>d'hémodialyse<br><br>(Créatinine :<br>97,2 µmol/L)                                  |
| Nasr <i>et al.</i> , 2006<br>Étude d'un cas    | Femme, 49 ans;<br>sans antécédent<br>notoire                                                                                                      | nd                                                                                          | Orale (4 g/jour,<br>durant plusieurs<br>mois) | Oligurie;<br>insuffisance rénale<br>aigüe; hyperoxalurie<br>secondaire<br>confirmée à la<br>biopsie | 62 µmol/L vs<br>398 µmol/L‡                     | Récupération à la suite<br>d'un traitement<br>d'hémodialyse<br><br>(Créatinine :<br>97,2 µmol/L)                                  |
| Mashour <i>et al.</i> , 2000<br>Étude d'un cas | Homme, 31 ans;<br>sans antécédent<br>notoire                                                                                                      | Infection respiratoire<br>(usage personnel, de<br>son propre gré)                           | Orale (2-5 g/jour,<br>durée nd)               | Insuffisance rénale<br>aigüe; hyperoxalurie<br>secondaire<br>confirmée à la<br>biopsie              | nd vs<br>892,8 µmol/L*                          | Récupération à la suite<br>d'un traitement<br>d'hémodialyse et à la<br>pyridoxine (6 jours)<br><br>(Créatinine :<br>194,5 µmol/L) |
| Auer <i>et al.</i> , 1998<br>Étude d'un cas    | Homme, 25 ans;<br>sans antécédent<br>notoire                                                                                                      | Essai clinique<br>(déterminer le risque<br>de formation de<br>calculs rénaux)               | Orale (8 g/jour,<br>durant 8 jours)           | Hyperoxalurie<br>relative; cristallurie<br>(oxalate de<br>calcium); hématurie                       | nd                                              | Récupération à la suite<br>de l'arrêt du traitement<br>à la vitamine C                                                            |
| Wong <i>et al.</i> , 1994<br>Étude d'un cas    | Homme, 61 ans;<br>cancer de la<br>prostate<br>métastatique;<br>obstruction<br>urétérale bilatérale;<br>insuffisance rénale<br>secondaire          | Cancer de la<br>prostate<br>(consultation d'un<br>thérapeute de<br>médecine<br>alternative) | 1 perfusion (60 g)                            | Anurie;<br>néphropathie<br>oxalique aigüe<br>confirmée à la<br>biopsie                              | 240 µmol/L vs<br>1180 µmol/L                    | Récupération partielle<br>à la suite d'une diurèse<br>forcée<br><br>(Créatinine :<br>256,4 µmol/L)                                |

| ÉTUDE<br>DEVIS                                    | PATIENT                                                           | VITAMINE C                                        |                                           |                                                                  |                                                 | TRAITEMENT ET<br>RÉSULTAT CLINIQUE                                    |
|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
|                                                   |                                                                   | INTENTION<br>THÉRAPEUTIQUE                        | VOIE<br>D'AMINISTRATION,<br>DOSE ET DURÉE | PRÉSENTATION<br>CLINIQUE (APRÈS<br>VIT C)                        | CRÉATININE<br>SÉRIQUE (AVANT<br>VS APRÈS VIT C) |                                                                       |
| Lawton <i>et al.</i> , 1985<br>Étude d'un cas     | Femme, 58 ans;<br>amyloïdose<br>primaire; syndrome<br>néphrotique | Amyloïdose primaire<br>et syndrome<br>néphrotique | 1 perfusion (45 g)                        | Oligurie;<br>insuffisance rénale<br>aigüe                        | 70,7 µmol/L vs<br>309,4 µmol/L*                 | Hémodialyse<br>Décès                                                  |
| McAllister <i>et al.</i> , 1984<br>Étude d'un cas | Homme, 70 ans;<br>insuffisance rénale                             | Préparation à une<br>thérapie de chélation        | 1 perfusion (2,5 g)                       | Hématurie; anurie;<br>hyperoxalurie<br>confirmée à la<br>biopsie | 442 µmol/L vs<br>884 µmol/L*                    | Dialyse d'entretien<br>(sans information sur<br>le résultat clinique) |

g : grammes; Vit C : vitamine C; nd : non déterminé; µmol/L : micromoles par litre; vs : versus (contre).

\* Les valeurs de créatine sérique rapportées dans l'étude en milligrammes par décilitre (mg/dL) ont été converties en micromoles par litre (unité standardisée) selon le site Unitslab.com.

† Valeur de créatine sérique avant le traitement à la vitamine C établie à partir du dossier médical du patient (8 mois avant l'hospitalisation).

‡ Valeur de créatine sérique avant le traitement à la vitamine C établie à partir du dossier médical du patient (1 an avant l'hospitalisation).

#### 2.4.2.2 Anémie hémolytique aigüe

L'usage de la vitamine C à une dose supérieure à deux grammes par jour chez l'adulte<sup>13</sup> peut entraîner une anémie hémolytique aigüe chez les patients qui présentent un déficit enzymatique en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) [Quinn *et al.*, 2017; Huang *et al.*, 2014; Rees *et al.*, 1993; Mehta *et al.*, 1990; Campbell *et al.*, 1975].

Dans les érythrocytes sains (globules rouges), l'enzyme G6PD catalyse la nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADP) de la voie des pentoses-phosphates en une forme réduite, le NADPH, une molécule indispensable qui participe à l'homéostasie du glutathion. Ces processus rendent les érythrocytes plus aptes à résister et à contrôler le stress oxydatif environnant. L'incapacité des érythrocytes à maintenir l'homéostasie du glutathion dans le cas d'une déficience partielle ou sévère en G6PD<sup>14</sup> compromet leur intégrité et provoque leur hémolyse (éclatement) à la suite d'une exposition à un stress oxydatif, en particulier à certains produits pro-oxydants alimentaires ou médicamenteux [Cappellini et Fiorelli, 2008; Frank, 2005; Wajcman et Galactéros, 2004].

Les principales études qui ont rapporté une anémie hémolytique aigüe chez des individus après qu'ils eurent reçu de la vitamine C à haute dose sont présentées au [tableau 16](#).

---

<sup>13</sup> Dose maximale tolérable peu susceptible de provoquer des effets néfastes sur la santé (*Tolerable Upper Intake Level*) de 2 grammes par jour définie par le Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine [2000].

<sup>14</sup> La prévalence totale, chez la femme et l'homme, de la déficience en G6PD est estimée à 7,5 % en Afrique, à 6,0 % au Moyen-Orient, à 4,7 % en Asie, à 3,9 % en Europe, à 3,4 % en Amérique et à 2,9 % dans les régions du Pacifique, avec une prévalence mondiale de 7,1 % [Nkhoma *et al.*, 2009].

**Tableau 16 Anémie hémolytique aigüe chez des individus qui ont reçu de la vitamine C à haute dose**

| ÉTUDE<br>DEVIS                                     | PATIENT                                                                                                                                              | VITAMINE C                                                                       |                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                              |                                                          | TRAITEMENT ET<br>RÉSULTAT<br>CLINIQUE                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                    |                                                                                                                                                      | INTENTION<br>THÉRAPEUTIQUE                                                       | VOIE<br>D'AMINISTRATION,<br>DOSE ET DURÉE                                                                                         | PRÉSENTATION<br>CLINIQUE (APRÈS<br>VIT C)                                                                                                                                    | HÉMOGLOBINE<br>(AVANT VS<br>APRÈS VIT C)                 |                                                                                                                                                          |
| Quinn <i>et al.</i> ,<br>2017<br>Étude d'un cas    | Homme, 59 ans d'origine<br>africaine; leucémie<br>lymphoïde chronique /<br>lymphome à petits<br>lymphocytes;<br>hypertension; arthrite<br>rhumatoïde | Arthrite rhumatoïde                                                              | 1 perfusion (75 g)                                                                                                                | Anémie hémolytique<br>symptomatique;<br>lymphocytose,<br>hypoxie; urines<br>foncées;<br>essoufflement;<br>vertiges; lésions<br>rénales aigües<br>secondaires à<br>l'hémolyse | nd vs 59 g/L                                             | Déficit enzymatique<br>en G6PD dépisté;<br>récupération à la<br>suite de transfusions<br>et de l'administration<br>d'une solution de<br>réhydratation    |
| Huang <i>et al.</i> ,<br>2014<br>Étude d'un cas    | Enfant âgé de 9 mois<br>(12 kg) d'origine<br>asiatique; déficience en<br>G6PD                                                                        | nd                                                                               | IV (12 g/jour, durant<br>2 jours)                                                                                                 | Anémie normocytaire;<br>fièvre; tachycardie;<br>hypoxie; ulcères<br>buccaux; urines<br>foncées                                                                               | 111 g/L vs 54 g/L                                        | Récupération à la<br>suite de traitements<br>de soutien (nd)                                                                                             |
| Rees <i>et al.</i> , 1993<br>Étude d'un cas        | Homme, 32 ans d'origine<br>africaine; malaria; positif<br>aux antigènes VIH-1;<br>lymphadénopathie                                                   | Lymphadénopathie<br>(consultation<br>auprès d'une<br>nutritionniste<br>médicale) | IV (40 g/jour,<br>3 fois/sem., durant<br>1 mois); orale (20-<br>40 g/jour, durant<br>1 mois); ensuite<br>1 perfusion IV<br>(80 g) | Anémie hémolytique;<br>urine noire;<br>essoufflement                                                                                                                         | nd vs 61 g/L                                             | Déficit enzymatique<br>en G6PD dépisté;<br>récupération à la<br>suite de<br>l'administration d'une<br>solution de<br>réhydratation et<br>d'acide folique |
| Mehta <i>et al.</i> ,<br>1990<br>Étude d'un cas    | Deux garçons (10 ans et<br>nd); sans antécédent<br>notoire                                                                                           | Aucune<br>(consommation de<br>leur propre gré)                                   | Orale<br>(consommation<br>alimentaire de 3-<br>4 g, sur une période<br>de 4 à 6 heures)                                           | Anémie hémolytique;<br>urine noire; ictère;<br>tachycardie                                                                                                                   | Garçon 1 : nd vs<br>30 g/L<br>Garçon 2 : nd vs<br>50 g/L | Déficit enzymatique<br>en G6PD dépisté;<br>récupération<br>(transfusions pour<br>l'un des garçons)                                                       |
| Campbell <i>et al.</i> ,<br>1975<br>Étude d'un cas | Homme, 68 ans d'origine<br>africaine; brûlure au<br>second degré à la main                                                                           | Brûlure au second<br>degré                                                       | 2 perfusions<br>(80 g/jour, durant<br>2 jours consécutifs)                                                                        | Anémie hémolytique;<br>oligurie et anurie;<br>urine noire;<br>comateux;<br>insuffisance<br>respiratoire                                                                      | Normal (sans<br>détail) vs 58 g/L                        | Déficit enzymatique<br>en G6PD dépisté;<br>transfusions et<br>traitement<br>d'hémodialyse; décès<br>du patient                                           |

g : gramme; g/L : grammes par litre; kg : kilogramme; G6PD : glucose-6-phosphate déshydrogénase; IV : intraveineux; nd : non déterminé; sem. : semaine; VIH-1 : virus de l'immunodéficience humaine; Vit C : vitamine C; vs : versus (contre).

### 2.4.2.3 Interférence avec les analyses glycémiques

Compte tenu de son rôle réducteur, la vitamine C peut interférer avec les analyses biochimiques basées sur les réactions d'oxydoréduction telles qu'exploitées par les appareils servant à mesurer le glucose sanguin. Les méthodes de détection (colorimétrique ou électrochimique) peuvent être compromises par l'usage de la vitamine C en intraveineuse à haute dose et entraîner des résultats erronés (faux positifs ou faux négatifs) lorsque l'analyse est réalisée pendant la perfusion ou au cours des 24 heures suivant celle-ci [Mylan Pharmaceuticals, 2016; McGuff Pharmaceuticals, 2013]. L'hyperglycémie ou l'hypoglycémie faussement détectée pourrait avoir des conséquences sur la prise en charge du patient (retard avant de recevoir une tomographie par émission de positrons par exemple [Bahr et Wilson, 2015]) ou conduire à un traitement inapproprié [Katzman *et al.*, 2021; Kimura *et al.*, 2013].

### 2.4.2.4 Autres conditions médicales particulières

Les injections de vitamine C à haute dose nécessitent de perfuser un grand volume en raison de la quantité administrée du produit<sup>15</sup>. Ceci pourrait avoir des conséquences sévères sur les patients qui présentent une condition médicale sensible à une augmentation significative des fluides et des ions, comme les patients en hémodialyse chronique ou ceux qui présentent de l'ascite, de l'œdème, une insuffisance cardiaque congestive, une surcharge en fer inhabituelle ou héréditaire (hémochromatose [Barton *et al.*, 1998]), une hydratation ou une vidange urinaire inadéquate [Rivers, 1989].

Quatre cas de nécrose et d'hémorragie tumorale ont aussi été rapportés chez des patients atteints d'un cancer après qu'ils eurent reçu entre une et six perfusions d'environ dix grammes de vitamine C [Campbell et Jack, 1979; Cameron et Campbell, 1974]. Pour trois d'entre eux, le décès est survenu peu de temps après l'arrêt des perfusions. Les praticiens qui en font l'usage suggèrent d'employer chez tous les patients une dose plus faible de vitamine C lors de la première perfusion (environ 15 grammes) et de surveiller attentivement ceux dont la tumeur est hautement anaplasique avec une croissance rapide [Riordan *et al.*, 2003]<sup>16</sup>.

---

<sup>15</sup> Les doses de vitamine C perfusée dans les études cliniques retenues ont été entre 2,5 et 150 grammes par jour. Selon le protocole Riordan (pour référence, voir la note de bas page suivante), un traitement de 75 grammes de vitamine C est perfusé dans un volume final de liquide de 750 ml durant une période d'environ 2 h 30 avec un débit de perfusion de 0,5-1,0 g/min.

<sup>16</sup> Riordan Clinic IV Protocol. *The Riordan Intravenous Vitamin C (IVC) Protocol for Adjunctive Cancer Care: IVC as a Chemotherapeutic and Biological Response Modifying Agent*. Disponible à : [https://riordanclinic.org/wp-content/uploads/2015/11/RiordanIVCprotocol\\_en.pdf](https://riordanclinic.org/wp-content/uploads/2015/11/RiordanIVCprotocol_en.pdf).

## **Résumé et constats – Précautions relatives à l'usage de la vitamine C à haute dose**

Certaines conditions médicales – insuffisance rénale, déficit enzymatique en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) ou condition médicale sensible à l'augmentation des fluides – peuvent entraîner des complications sévères, dont l'anémie hémolytique sévère et des insuffisances rénales chez des patients lors de l'utilisation de la vitamine C à haute dose.

La vitamine C à haute dose peut avoir un effet sur les réactions d'oxydoréduction (faux positifs ou faux négatifs) telles qu'exploitées par les appareils servant à mesurer le glucose sanguin.

**Niveau de preuve** : élevé ([annexe E](#))

### **En résumé**

Sur les 15 études retenues pour la présente évaluation, huit ont rapporté des effets indésirables associés aux injections de vitamine C à haute dose chez des patients atteints d'un cancer. Les effets indésirables associés au traitement à la vitamine C ont été peu nombreux et, de façon générale, de faible intensité. Pour la majorité des études, le lien de causalité entre l'effet indésirable et le traitement à la vitamine C a été déterminé par les investigateurs, sans révision par un comité indépendant.

Les individus qui présentent des antécédents de calculs rénaux ou qui ont une insuffisance rénale, un déficit enzymatique en G6PD ou une condition médicale sensible à l'augmentation des fluides pourraient développer des complications sévères à la suite d'un traitement à la vitamine C à haute dose. De plus, une attention particulière doit être portée lorsque la glycémie d'un patient doit être surveillée en raison de l'interférence possible entre la vitamine C à haute dose et les réactions d'oxydoréduction telles qu'exploitées par les appareils servant à mesurer le glucose sanguin.

### **Principaux constats**

Les données disponibles sont limitées et permettent difficilement de conclure concernant la tolérabilité et l'innocuité des injections de vitamine C à haute dose chez les patients atteints d'un cancer. Par contre, dans les quelques études retenues, ces effets semblent peu fréquents et de faible intensité.

Certaines conditions médicales – insuffisance rénale, déficit enzymatique en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) ou conditions médicales sensibles à l'augmentation des fluides – peuvent entraîner des complications sévères, dont l'anémie hémolytique sévère et l'insuffisance rénale chez des patients lors de l'utilisation de la vitamine C à haute dose.

La vitamine C à haute dose peut avoir un effet sur les réactions d'oxydoréduction (faux positifs ou faux négatifs) telles qu'exploitées par les appareils servant à mesurer le glucose sanguin.

## 2.5 Guides de pratique et lignes directrices

Un guide de pratique clinique développé conjointement par l'European School of Oncology (ESO) et l'European Society for Medical Oncology (ESMO) a rapporté que l'usage de la vitamine C à haute dose est une pratique de médecine alternative qui n'est pas recommandée pour les patientes atteintes d'un cancer du sein de stade avancé, puisque les données disponibles n'ont montré aucun avantage ou aucune dégradation des résultats cliniques – niveau de preuve II, basé sur des études à répartition aléatoire (*randomisées*) de petite taille, ou de grande taille avec suspicion de biais (faible qualité méthodologique) ou sur des méta-analyses de telles études ou d'études dont l'hétérogénéité a été démontrée; grade de la recommandation : E, niveau de preuve élevé allant à l'encontre de l'efficacité ou associé à des résultats défavorables, jamais recommandé [Cardoso *et al.*, 2020; Cardoso *et al.*, 2018]. Les recommandations du guide ont aussi été approuvées par douze organisations internationales en oncologie<sup>17</sup>. La plus récente version du guide ne fait plus référence à la vitamine C à haute dose dans ses recommandations (décembre 2021) [Gennari *et al.*, 2021]

Aucune autre mention ou recommandation à propos des injections de vitamine C à haute dose pour le traitement ou la prise en charge des effets secondaires associés à un traitement oncologique n'a été rapportée dans les guides de pratique et par les organismes gouvernementaux consultés ([Tableau A-1](#) de l'annexe A).

Aucune évaluation de l'efficacité clinique et de l'innocuité des injections de vitamine C à haute dose chez les patients atteints d'un cancer n'a été publiée par une agence réglementaire.

<sup>17</sup> Organisations qui ont approuvé les recommandations du guide *ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer*: European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA), European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO), European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), Union for International Cancer Control (UICC), Senologic International Society (SIS) / International School of Senology (ISS), Federación Latino-Americana de Mastología (FLAM), European Oncology Nursing Society (EONS), European Society of Surgical Oncology (ESSO), Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO), International Society of Geriatric Oncology (SIOG) et American Society of Clinical Oncology (ASCO).

## 2.6 Portrait de la pratique

La vitamine C en solution injectable est remboursée au Québec pour prévenir et traiter le scorbut et comme supplément alimentaire parentéral, seules indications reconnues à ce jour par Santé Canada. Deux produits d'acide ascorbique injectables sont commercialisés et homologués par Santé Canada (acide ascorbique injectable, DIN : 02355981 et DIN : 02245214). Aucun d'eux n'est indiqué pour traiter le cancer ou réduire les effets secondaires des traitements oncologiques – monographies des produits : Mylan Pharmaceuticals, 2016; McGuff Pharmaceuticals, 2013. Aucune posologie pour un usage intraveineux à haute dose de la vitamine C n'est précisée dans les monographies des produits.

Une lettre a été envoyée par la Direction générale de cancérologie du Ministère aux présidents-directeurs généraux des établissements le 19 juillet 2018 concernant la perfusion intraveineuse de vitamine C à haute dose. Cette lettre rappelle le contexte légal et réglementaire entourant l'usage de médicaments hors indication. Elle mentionne l'obligation, pour un prescripteur, de disposer d'information scientifique sur l'efficacité et la sécurité de la vitamine C à haute dose en perfusion intraveineuse pour l'atténuation des effets indésirables de la chimiothérapie et souligne l'absence d'indication de la vitamine C à haute dose en perfusion pour traiter le cancer ou diminuer, voire empêcher, les effets secondaires des traitements de chimiothérapie.

L'information disponible sur l'utilisation de la vitamine C en intraveineuse à haute dose au Québec est limitée. Selon les experts consultés, quelques médecins québécois ont prescrit de la vitamine C en intraveineuse à des patients atteints de cancer qui en faisaient la demande. Des cliniques privées et deux centres locaux de services communautaires (CLSC d'Amos et CLSC de Saint-Jérôme) ont aussi administré des injections de vitamine C comme traitement complémentaire, espérant diminuer les effets indésirables de la chimiothérapie. Les coûts du traitement étaient pris en charge par les patients. Certains experts ont toutefois mentionné que, depuis, le Collège des médecins du Québec a informé certains de ses membres que la vitamine C en intraveineuse ne devait plus être prescrite aux patients qui en font la demande et que cette pratique devait cesser jusqu'à ce que l'INESSS ait publié une recommandation dans son rapport à ce sujet.

Au Canada, les injections de vitamine C à haute dose sont accessibles comme traitement complémentaire alternatif pour les patients atteints de cancer dans certaines cliniques privées en naturopathie établies en Colombie-Britannique, en Alberta, en Saskatchewan, au Manitoba et en Ontario pour, entre autres, réduire les effets indésirables de la chimiothérapie. Les frais du traitement ne sont pas couverts par un régime public et doivent être assumés par les patients qui en font la demande. Plusieurs Québécois auraient reçu des injections de vitamine C à haute dose dans un centre de naturopathie ontarien entre 2011 et 2018. Contrairement au Québec, l'accès à la vitamine C est possible dans d'autres provinces canadiennes en raison d'une législation différente concernant les cliniques privées de naturopathie.

La naturopathie n'est pas une discipline médicale officiellement reconnue par le Collège des médecins du Québec et la pratique de la naturopathie n'est pas réglementée. Les naturopathes au Québec ne sont pas autorisés à poser des diagnostics ni à prescrire des traitements médicaux; ils ne peuvent agir qu'en tant que conseillers en santé<sup>18</sup>.

## 2.7 Études en cours

Les études cliniques non publiées en cours qui évaluent les injections intraveineuses de vitamine C à haute dose comme traitement chez des patients atteints d'un cancer sont énumérées au [tableau 17](#).

---

<sup>18</sup> Association des naturopathes professionnels du Québec (ANPQ). Description du champ de compétence des membres de l'Association [site Web]. Disponible à : <https://www.anpq.qc.ca/fr/champ-competence> (consulté le 13 novembre 2021).

**Tableau 17 Études en cours portant sur les injections de vitamine C à haute dose à des patients atteints d'un cancer**

| ÉTUDE<br>n° de fiche ClinicalTrials.gov                                                         | TITRE<br>INTERVENTION ET COMPARATEUR (S'IL Y A LIEU)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | STATUT<br>(N ESTIMÉ)                          | DATE DE FIN PRÉVUE<br>(DATE COMPLÉTION<br>PRIMAIRE) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <a href="#">NCT04516681</a><br>Étude de phase III, à répartition<br>aléatoire, Chine            | <i>Vitamin C Intravenously With Chemotherapy in Peritoneal Metastatic Colorectal Cancer With High Expression Level of GLUT3</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>FOLFOXIRI ± bévacicumab + IVC</li> <li>FOLFOXIRI ± bévacicumab</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | En cours de recrutement<br>(n = 400)          | Septembre 2023<br>(Septembre 2022)                  |
| <a href="#">NCT02969681</a> (VITALITY)<br>Étude de phase III, à répartition<br>aléatoire, Chine | <i>Vitamin C Intravenously With Chemotherapy in Advanced Colorectal Cancer</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>mFOLFOX6 ± bévacicumab + IVC</li> <li>mFOLFOX6 ± bévacicumab</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Inconnu (depuis février<br>2019)<br>(n = 428) | Décembre 2020                                       |
| <a href="#">NCT03015675</a><br>Étude de phase III, à répartition<br>aléatoire, Chine            | <i>Study of IV Ascorbic Acid in Combination With XELOX vs Treatment With XELOX Alone as First-line Therapy for Advanced Gastric Cancer</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>mFOLFOX6 + IVC</li> <li>mFOLFOX6</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Inconnu (depuis mai<br>2017)<br>(n = 200)     | Décembre 2019                                       |
| <a href="#">NCT04801511</a><br>Étude de phase II, Chine                                         | <i>Safety and Efficacy of Preoperative Intensity-modulated Radiation Therapy (IMRT) With Concurrent High-dose Intravenous Vitamin C and mFOLFOX6 in Locally Advanced Rectal Cancer Patients: a Prospective Study</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>mFOLFOX6 + IMRT + IVC</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | En cours de recrutement<br>(n = 60)           | Juin 2023<br>(Décembre 2024)                        |
| <a href="#">NCT03418038</a> *<br>Étude de phase II, à répartition<br>aléatoire, États-Unis      | <i>Ascorbic Acid and Combination Chemotherapy in Treatment of Relapsed or Refractory Lymphoma or Clonal Cytopenia of Undetermined Significance</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>Rituximab / ifosfamide / carboplatine / étoposide → rituximab / cisplatine / cytarabine / dexaméthasone + IVC</li> <li>Ifosfamide / carboplatine / étoposide ou cisplatine / cytarabine / dexaméthasone ou gemcitabine / dexaméthasone / cisplatine ou gemcitabine / oxaliplatine ou oxaliplatine / cytarabine / dexaméthasone + IVC</li> <li>Rituximab / ifosfamide / carboplatine / étoposide → rituximab / cisplatine / cytarabine / dexaméthasone + placebo IV (saline)</li> </ul> | En cours de recrutement<br>(n = 147)          | Mars 2024<br>(Mars 2024)                            |
| <a href="#">NCT02516670</a> *<br>Étude de phase II, à répartition<br>aléatoire, États-Unis      | <i>Docetaxel with or without Ascorbic Acid in Treating Patients with Metastatic Prostate Cancer</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>Docétaxel + IVC</li> <li>Docétaxel + placebo IV</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | En cours de recrutement<br>(n = 69)           | Janvier 2030<br>(Janvier 2024)                      |

| ÉTUDE<br>n° de fiche ClinicalTrials.gov                                                                            | TITRE<br>INTERVENTION ET COMPARATEUR (S'IL Y A LIEU)                                                                                                                                                                                                                   | STATUT<br>(N ESTIMÉ)                                    | DATE DE FIN PRÉVUE<br>(DATE COMPLÉTION<br>PRIMAIRE) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <a href="#">NCT03334409</a> *<br>Étude de phase II, à répartition<br>aléatoire, États-Unis                         | <i>Pazopanib Hydrochloride with or without Ascorbic Acid in Treating Patients<br/>with Kidney Cancer That Is Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery</i> <ul style="list-style-type: none"><li>• Pazopanib + IVC</li><li>• Pazopanib</li></ul>                      | Terminée (arrêt du<br>financement)<br>(n = 5, recrutés) | Étude complétée<br>(Avril 2021)                     |
| <a href="#">NCT03541486</a> (XACT-PANC-2)<br>Étude de phase II, à répartition<br>aléatoire, États-Unis             | <i>XACT-Pancreas 2: Pharmacological Ascorbate, Gemcitabine, and<br/>Radiation Therapy for Pancreatic Cancer, Phase 2</i> <ul style="list-style-type: none"><li>• Gemcitabine + RT + IVC</li><li>• Gemcitabine + RT</li></ul>                                           | Recrutement non débuté<br>(n = 60)                      | Décembre 2030<br>(Décembre 2029)                    |
| <a href="#">NCT02905578</a> (PACMAN 2.1)*<br>Étude de phase II, à répartition<br>aléatoire (2 bras), États-Unis    | <i>Gemcitabine and Nab-Paclitaxel with or without Pharmacological Ascorbate<br/>in Treating Patients with Metastatic Pancreatic Cancer</i> <ul style="list-style-type: none"><li>• Gemcitabine + nab-paclitaxel + IVC</li><li>• Gemcitabine + nab-paclitaxel</li></ul> | En cours de recrutement<br>(n = 65)                     | Décembre 2025                                       |
| <a href="#">NCT03964688</a> (VICAST)<br>Étude de phase II, à répartition<br>aléatoire, Pays-Bas                    | <i>Effect of Vitamin C in Autologous Stem Cell Transplantations</i> <ul style="list-style-type: none"><li>• IVC</li><li>• Placébo IV</li></ul>                                                                                                                         | Recrutement complété<br>(n = 47)                        | Septembre 2022<br>(Mars 2022)                       |
| <a href="#">NCT03799094</a><br>Étude de phase III, à répartition<br>aléatoire, Chine                               | <i>Vitamin C and Tyrosine Kinase Inhibitor in Lung Cancer Patients With<br/>Epidermal Growth Factor Receptor Mutations</i> <ul style="list-style-type: none"><li>• ITK + IVC</li><li>• ITK</li></ul>                                                                   | En cours de recrutement<br>(n = 150)                    | Décembre 2022<br>(Décembre 2020)                    |
| <a href="#">NCT04035096</a><br>Étude de phase I/II, Taïwan                                                         | <i>The Effectiveness of High-dose Intravenous Vitamin C With Very Low<br/>Carbohydrate Diet for Terminal Colon Cancer Patients</i> <ul style="list-style-type: none"><li>• IVC</li><li>• Groupe témoin pairé (sans traitement)</li></ul>                               | Recrutement non débuté<br>(n = 40)                      | Juin 2022<br>(Décembre 2021)                        |
| <a href="#">NCT02905591</a> *<br>Étude de phase II, États-Unis                                                     | <i>High Doses of Vitamin C with Chemotherapy and Radiation Therapy in<br/>Treating Patients with Non-Small Cell Lung Cancer</i> <ul style="list-style-type: none"><li>• RT + paclitaxel + carboplatine + IVC</li></ul>                                                 | En cours de recrutement<br>(n = 46)                     | Décembre 2026<br>(Décembre 2024)                    |
| <a href="#">NCT02344355</a> *<br>Étude de phase II, États-Unis<br>(suite de Schoenfeld <i>et al.</i> ,<br>phase I) | <i>High-Dose Ascorbic Acid, Temozolomide, and Radiation Therapy in<br/>Treating Patients with Glioblastoma</i> <ul style="list-style-type: none"><li>• RT + témozolomide + IVC</li></ul>                                                                               | Actif, recrutement<br>complété<br>(n = 90)              | Décembre 2024<br>(Avril 2022)                       |

| ÉTUDE<br>n° de fiche ClinicalTrials.gov                          | TITRE<br>INTERVENTION ET COMPARATEUR (S'IL Y A LIEU)                                                                                                                                                                                                                                             | STATUT<br>(N ESTIMÉ)                                                                                                                              | DATE DE FIN PRÉVUE<br>(DATE COMPLÉTION<br>PRIMAIRE) |
|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <a href="#">NCT03468075</a> *<br>Étude de phase II, États-Unis   | <i>Gemcitabine Hydrochloride and Ascorbic Acid in treating Participants with Locally Advanced, Unresectable, or Metastatic Soft Tissue or Bone Sarcomas</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>Gemcitabine + IVC</li> </ul>                                                                  | Suspendue (après le recrutement de 10 patients sur les 60 patients planifiés; paramètre d'évaluation principale [réponse tumorale] non rencontré) | Étude complétée (Octobre 2020)                      |
| <a href="#">NCT04033107</a><br>Étude de phase II, Chine          | <i>High Dose Vitamin C Combined With Metformin in the Treatment of Malignant Tumors</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>Metformine + IVC</li> </ul>                                                                                                                                       | En cours de recrutement (n = 30)                                                                                                                  | Décembre 2022 (Juin 2022)                           |
| <a href="#">NCT03146962</a><br>Étude de phase II, États-Unis     | <i>High Dose Vitamin C Intravenous Infusion in Patients With Resectable or Metastatic Solid Tumor Malignancies</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>Radioembolisation + IVC</li> </ul>                                                                                                     | En cours de recrutement (n = 78)                                                                                                                  | Janvier 2023 (Juin 2022)                            |
| <a href="#">NCT03613727</a><br>Étude de phase II, États-Unis     | <i>Therapeutic Use of Intravenous Vitamin C in Allogeneic Stem Cell Transplant Recipients</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>Vitamine C sous forme orale et en intraveineuse</li> </ul>                                                                                                  | Actif, recrutement complété (n = 44)                                                                                                              | Septembre 2022 (Septembre 2022)                     |
| <a href="#">NCT03410030</a><br>Étude de phase III, États-Unis    | <i>Phase IB/II Trial of High Dose Ascorbic Acid + Nanoparticle Paclitaxel Protein Bound + Cisplatin + Gemcitabine in Patients Who Have No Prior Therapy for Their Metastatic Pancreatic Cancer</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>Paclitaxel + cisplatine + gemcitabine + IVC</li> </ul> | Recrutement complété (n = 27, recrutés)                                                                                                           | Janvier 2022 (Septembre 2021)                       |
| <a href="#">NCT03433781</a> *<br>Étude de phase I/II, États-Unis | <i>Ascorbic Acid in Treating Patients with Intermediate or High Risk Myelodysplastic Syndrome with TET2 Mutations</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>IVC</li> </ul>                                                                                                                      | En cours de recrutement (n = 18)                                                                                                                  | Juillet 2026 (Juillet 2025)                         |
| <a href="#">NCT03508726</a> *<br>Étude de phase I/II, États-Unis | <i>High Dose Ascorbate and Radiation Therapy before Surgery in Treating Patients with Stage IIB-IV Soft Tissue Sarcomas of Extremity, Trunk, and Retroperitoneum</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>RT + IVC</li> </ul>                                                                  | En cours de recrutement (n = 25)                                                                                                                  | Juin 2022 (Juin 2022)                               |
| <a href="#">NCT04046094</a><br>Étude de phase III, États-Unis    | <i>Intravenous (IV) Vitamin C With Chemotherapy for Cisplatin Ineligible Bladder Cancer Patients</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>Gemcitabine + carboplatine + IVC</li> </ul>                                                                                                          | En cours de recrutement (n = 21)                                                                                                                  | Août 2024 (Août 2022)                               |
| <a href="#">NCT03602235</a> *<br>Étude de phase I, États-Unis    | <i>High Dose Ascorbic Acid and Low Dose Melphalan in Treating Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>Melphalan + IVC</li> </ul>                                                                                                       | En cours de recrutement (n = 9)                                                                                                                   | Août 2023 (Août 2022)                               |

| ÉTUDE<br>n° de fiche ClinicalTrials.gov                          | TITRE<br>INTERVENTION ET COMPARATEUR (S'IL Y A LIEU)                                                                                                                                                                                                                                     | STATUT<br>(N ESTIMÉ)                | DATE DE FIN PRÉVUE<br>(DATE COMPLÉTION<br>PRIMAIRE) |
|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <a href="#">NCT04634227</a><br>Étude pilote, phase I, États-Unis | <i>A Pilot Study of Gemcitabine Plus High-Dose Ascorbate in Locally Advanced Unresectable or Metastatic Soft Tissue and Bone Sarcomas in Adults</i><br><ul style="list-style-type: none"> <li>Gemcitabine + IVC</li> </ul>                                                               | En cours de recrutement<br>(n = 20) | Décembre 2023<br>(Décembre 2023)                    |
| <a href="#">NCT04877587</a><br>Étude pilote, phase I, États-Unis | <i>A Pilot Study of Gemcitabine Plus High-Dose Ascorbate in Locally Advanced Unresectable or Metastatic Soft Tissue and Bone Sarcomas Including Adolescents</i><br><ul style="list-style-type: none"> <li>Gemcitabine + IVC</li> </ul>                                                   | Recrutement non débuté<br>(n = 20)  | Mai 2023<br>(Mai 2023)                              |
| <a href="#">NCT04900792</a><br>Étude de phase I, États-Unis      | <i>A First-in-Human Clinical Trial of Pharmacologic Ascorbate and Ferumoxytol Combined With Concomitant Temozolomide and External Beam Radiation Therapy for Newly Diagnosed Glioblastoma</i><br><ul style="list-style-type: none"> <li>IVC + férumoxytol + RT + témozolomide</li> </ul> | Recrutement non débuté<br>(n = 12)  | Décembre 2025<br>(Juin 2023)                        |

n : nombre estimé de patients recrutés; IV : intraveineux; IVC : *intravenous vitamin C* (vitamine C en intraveineuse); RT : radiothérapie; vs : contre (versus).

Note : Repérage effectué en janvier 2021 (Limite de la recherche; inclusion : traitement, vitamine C en intraveineuse, cancer; exclusion : prévention, non atteint de cancer) sur <https://clinicaltrials.gov> (révision en février 2022).

\* Essai clinique appuyé (financé ou parrainé) par le National Cancer Institute.

## **2.8 Consultation - Perspective des experts et des représentants d'associations de patients et de proches aidants**

### **2.8.1 Perspective des experts cliniques**

Les données scientifiques, contextuelles et expérientielles ont fait l'objet d'échanges avec les membres du comité consultatif et du CEPO afin d'évaluer la pertinence clinique des injections de vitamine C à haute dose chez des patients atteints d'un cancer.

Les experts cliniques ont rapporté les points suivants.

#### **Besoins de santé et aspects socioculturels**

- Des demandes des patients atteints d'un cancer ont été faites pour avoir accès aux injections de vitamine C dans le but d'obtenir une meilleure gestion des effets secondaires liés aux traitements oncologiques et, dans une moindre mesure, pour traiter la maladie.
- Les experts ont mentionné la présence d'une détresse psychologique importante chez certains patients, en particulier lorsque ceux-ci sont en fin de vie, et lorsque des programmes et/ou des traitements complémentaires ne sont pas disponibles.

#### **Efficacité clinique et innocuité**

- À la suite de l'appréciation des nombreuses données disponibles, l'ensemble des experts consultés a souligné l'absence de preuve scientifique concluante quant à l'efficacité et à l'innocuité des injections de vitamine C à haute dose chez les patients atteints d'un cancer. Ces experts estiment que les données disponibles n'appuient pas son usage dans ce contexte.
- Les experts ont été unanimes à déclarer que la vitamine C ne doit pas être envisagée ni utilisée comme une option de traitement alternatif aux traitements oncologiques classiques.
- La majorité des experts a mentionné qu'aucune efficacité clinique ne pouvait être attribuée à ce traitement, quelle que soit la visée de ce dernier – réduire les symptômes de la maladie, réduire les effets secondaires des traitements antinéoplasiques, améliorer la qualité de vie, guérir la maladie, prolonger la survie des patients.
- Une minorité d'experts ont perçu une certaine utilité aux injections de vitamine C pour améliorer la qualité de vie de certains de leurs patients en se basant sur leur expérience à la suite d'observations. Ils reconnaissent cependant que l'effet n'a pas été positif pour tous et que l'effet placebo pourrait jouer un rôle dans le changement observé.

- En absence de données scientifiques de bonne qualité concernant l'humain, une préoccupation majeure subsiste chez les experts quant à une possible interaction entre la vitamine C et les traitements antinéoplasiques reçus (traitements systémiques, radiothérapie) et concernant l'impact que celle-ci pourrait avoir sur la santé et la maladie des patients.

### **Autres enjeux ou préoccupations soulevés par les experts**

- Certains experts se sont dit préoccupés par l'impact qu'aurait l'interdiction d'accès à la vitamine C aux patients du Québec. Selon eux, ces derniers pourraient, par exemple, avoir leur injection en Ontario. Certains experts ont fait part de leur inquiétude quant aux risques que pourraient encourir les patients qui se feraient injecter de la vitamine C à haute dose sans aucune évaluation ou surveillance médicale.
- Certains experts se sont dit préoccupés par la confusion potentielle pour les patients qui verraient l'accès à la vitamine C non recommandé au Québec mais possible dans d'autres provinces canadiennes en raison d'une législation différente entourant son accessibilité, en clinique privée de naturopathie, par exemple. Selon eux, les patients devraient être informés des raisons législatives qui font en sorte que l'accès à la vitamine C est variable d'une province à l'autre, bien que celle-ci demeure fondée sur les mêmes données scientifiques que celles évaluées dans le présent avis.
- Une minorité d'experts ont mentionné qu'il pourrait être souhaitable de permettre un accès limité aux injections de vitamine C à une certaine sous-population de patients (à déterminer) et la tenue d'un registre, dans le but d'offrir une option de dernier recours, mais aussi pour assurer un encadrement plus sécuritaire de la pratique. Toutefois, plusieurs experts se sont dit très préoccupés et d'autres être en désaccord avec un accès limité à la vitamine C. Selon eux :
  - 1) les données scientifiques disponibles ne démontrent aucun avantage clinique en appui à l'usage de la vitamine C chez les patients atteints d'un cancer, et ce, quelle que soit la visée du traitement (absence de preuve scientifique concluante);
  - 2) il est essentiel que l'évaluation de l'efficacité et de la pertinence clinique d'un traitement soit fondée sur des données scientifiques rigoureuses et non pas sur des observations anecdotiques;
  - 3) à partir des données disponibles, il n'est pas possible d'identifier le type de cancer ou le type de patients qui pourraient en bénéficier;
  - 4) il serait imprudent de laisser croire aux patients atteints d'un cancer que la vitamine C est un traitement de dernier recours efficace ou prometteur, et il serait moralement peu acceptable de leur donner de faux espoirs.

- Comme les données scientifiques disponibles sont insuffisantes pour évaluer l'efficacité de la vitamine C pour améliorer la qualité de vie, certains experts ont mentionné que cette vitamine pourrait être offerte dans le cadre d'un essai clinique structuré comprenant un groupe témoin. Cela permettrait de s'assurer que la vitamine C est administrée sous surveillance médicale à une population de patients sélectionnés. Par exemple, la participation de patients atteints d'un cancer de stade avancé (métastatique) ou en soins palliatifs qui ne répondent pas (ou plus) au traitement conventionnel et qui ont des symptômes incapacitants pourrait être envisagée. Par contre, d'autres experts ont souligné que l'absence de signal d'efficacité en faveur de la vitamine C, malgré les nombreuses études publiées à ce sujet, ne justifiait pas la tenue d'études supplémentaires.

### **2.8.2 Perspective des patients et des proches aidants**

Des représentants d'associations de patients et de personnes touchées par le cancer ont été consultés afin de partager leur expérience et leur perspective, d'approfondir les thèmes soulevés lors de la revue de la littérature, de prendre connaissance des résultats de l'évaluation et des principaux constats en plus de fournir de l'information contextuelle et expérientielle.

Questionnés sur les besoins des patients atteints d'un cancer relativement à l'utilisation de la vitamine C, les représentants des associations ont souligné que certains d'entre eux vivent de la détresse à l'annonce d'un diagnostic de cancer et que, face à cette situation, des personnes peuvent vouloir recourir à des traitements alternatifs afin de se raccrocher à quelque chose de tangible, de nourrir l'espoir et pour avoir un certain contrôle sur leur maladie.

Questionnés sur leur position en tant que membres d'une association, les participants ont souligné que très peu d'associations de patients ont pris position concernant les injections de vitamine C à haute dose malgré la réception de demandes répétées de leurs membres. Certaines associations, soutenues par un comité-conseil scientifique, ont mentionné que les injections de vitamine C ne devraient pas être employées en absence de preuve scientifique suffisante. Les participants se sont dit surpris et ont déploré le retard et parfois l'absence de prise de position de quelques ordres professionnels au Québec. Selon eux, cette situation pourrait avoir contribué à un certain niveau de désinformation auprès des patients atteints d'un cancer et de leurs proches. Les participants ont souligné que, pour pallier ce manque d'information, plusieurs patients se seraient tournés vers des groupes de discussion qui font la promotion de la vitamine C sur les médias sociaux, ce qui a contribué à l'engouement médiatique pour ce dossier et pourrait avoir accentué davantage la désinformation auprès des patients, mais aussi du public en général. Bien que la représentation et les demandes de vitamine C aient été nombreuses et soutenues par le passé, les participants ont souligné qu'il semble que le sujet soit beaucoup moins abordé par les patients, les médias et les groupes de discussion sur les réseaux sociaux.

Selon les participants au groupe de discussion, un nombre important de patients atteints d'un cancer et de cliniciens ne sont pas bien informés sur les injections de vitamine C en général et encore moins sur la présence du haut degré d'incertitude associé aux données sur l'efficacité et l'innocuité. Ils ont souligné la difficulté que peuvent éprouver certains patients à bien saisir et comprendre l'information médicale et scientifique relative à leur maladie, les traitements qu'ils peuvent recevoir et ceux auxquels ils pourraient avoir accès dans le cadre d'un essai clinique.

L'ensemble des participants ont mentionné l'importance de donner suite aux demandes d'information et aux interrogations des patients atteints d'un cancer concernant les injections de vitamine C. Selon eux, la vulgarisation du présent avis est essentielle pour que l'information disponible sur le sujet soit accessible et compréhensible pour les patients, les proches aidants et la population en général.

En terminant, les participants ont mentionné qu'une attention particulière devrait être portée au fait de ne pas laisser les patients sans autre option de traitement, lorsque c'est possible. La mobilisation des patients vers un espoir scientifique tangible plutôt que vers une médecine alternative sans appuis scientifiques peut avoir un rôle décisif. Par exemple, l'intégration de la promotion de la science et la participation à des essais cliniques dans le continuum de soins des patients pourraient être envisagés. En absence de bonnes données disponibles, certains participants ont aussi mentionné qu'un essai clinique contrôlé avec une grande taille d'échantillon de patients devrait être réalisé pour évaluer de façon concluante l'efficacité de la vitamine C. Bien que certains participants aient rappelé l'importance d'investir dans la recherche, ils ont mentionné qu'il est important de prioriser le financement des traitements oncologiques novateurs tels que l'immunothérapie et les traitements ciblés plutôt que des traitements sans valeur ajoutée reconnue.

# PRINCIPAUX CONSTATS

L'intégration des données scientifiques, contextuelles et expérientielles issues du processus d'évaluation a permis de formuler les constats suivants.

## Contexte

- Depuis la fin des années 1970, l'utilisation des injections de vitamine C à haute dose comme traitement complémentaire chez des patients atteints d'un cancer a fait l'objet de nombreuses études cliniques et précliniques en laboratoire (modèles cellulaires et animaux). Globalement, les résultats rapportés dans ces études ont mené à formuler l'hypothèse que l'administration intraveineuse de la vitamine C à haute dose pourrait rétablir ou surélever les niveaux plasmatiques de celle-ci chez les patients atteints d'un cancer (dont les niveaux sont diminués en comparaison avec ceux de personnes non atteintes d'un cancer), et avoir un effet bénéfique sur leur survie et leur qualité de vie.
- Soutenues par une plausibilité biologique apparente, des demandes de la part de patients atteints d'un cancer, de proches aidants et de certains praticiens ont été formulées au ministère de la Santé et des Services sociaux afin de rendre les injections de vitamine C à haute dose disponibles. Deux pétitions réclamant l'accès aux injections de vitamine C comme traitement médical complémentaire et la constitution d'un registre d'utilisateurs ont aussi été déposées à l'Assemblée nationale. De plus, sept ordres et associations professionnels ont formulé une demande au Ministère pour que cette approche thérapeutique soit formellement évaluée et qu'une information claire soit communiquée concernant son efficacité et son innocuité.

## Besoins de santé et aspects socioculturels

- Des patients atteints d'un cancer ont demandé à avoir accès aux injections de vitamine C dans le but d'obtenir une meilleure gestion des effets secondaires associés aux traitements oncologiques et, dans une moindre mesure, pour traiter la maladie. Selon ces demandes, l'amélioration de leur qualité de vie et de leur quotidien est un besoin dont il est important de tenir compte.
- Selon les représentants d'associations de patients consultés, un nombre important de cliniciens et de patients atteints d'un cancer ne sont pas bien informés sur les injections de vitamine C et encore moins sur la présence du haut degré de l'incertitude associée aux données sur l'efficacité et l'innocuité. Certains patients peuvent aussi éprouver de la difficulté à bien saisir et comprendre l'information médicale et scientifique relative à leur maladie, les traitements qu'ils peuvent recevoir et ceux auxquels ils pourraient avoir accès dans le cadre d'un essai clinique.

- Selon certaines personnes consultées, la recherche de traitements alternatifs survient souvent lorsque la personne atteinte d'un cancer arrive à un stade où il n'y a plus d'options thérapeutiques, où seuls des soins de fin de vie sont proposés, une période qui occasionne souvent beaucoup de détresse.
- Très peu d'associations de patients du Québec ont pris position concernant les injections de vitamine C à haute dose. Le retard et parfois l'absence de prise de position de quelques ordres professionnels au Québec pourraient avoir contribué à un certain niveau de désinformation chez des patients atteints d'un cancer et chez leurs proches. Pour pallier ce manque d'information, plusieurs patients se seraient tournés vers des groupes de discussion qui font la promotion de la vitamine C sur les médias sociaux, ce qui a contribué à l'engouement médiatique pour ce dossier et pourrait avoir accentué davantage la désinformation auprès des patients, mais aussi du public en général.
- Même si l'intérêt à l'égard des injections de vitamine C à haute dose était manifeste et soutenu par le passé, les représentants d'associations de patients ont souligné qu'il semble que le sujet soit beaucoup moins abordé par les patients, les médias et les groupes de discussion sur les réseaux sociaux.

### **Portrait de la pratique**

- La vitamine C en solution injectable est indiquée au Québec, et ailleurs au Canada, pour prévenir et traiter le scorbut et comme supplément alimentaire parentéral. Aucune indication n'est reconnue aux produits d'acide ascorbique injectables pour réduire les effets secondaires des traitements oncologiques ou pour traiter le cancer.
- Il n'existe aucun standard concernant la posologie intraveineuse préconisée pour ce traitement, ni consensus à propos des conditions d'usage, le cas échéant – indication de traitement, dose, durée et fréquence des injections, usage ou non de traitements antinéoplasiques concomitants. Aucune posologie pour un usage intraveineux à haute dose de la vitamine C n'est précisée dans les monographies des produits d'acide ascorbique injectables commercialisés et homologués au Canada.
- Contrairement au Québec, l'accès à la vitamine C est possible ailleurs au Canada en raison d'une législation différente concernant les cliniques privées de naturopathie. Les injections de vitamine C à haute dose y sont disponibles et autorisées (aux frais du patient) comme traitement complémentaire alternatif pour diminuer les effets indésirables de la chimiothérapie.
- Le 19 juillet 2018, une lettre a été envoyée par la Direction générale de cancérologie du Ministère aux présidents-directeurs généraux des établissements concernant la perfusion intraveineuse de vitamine C à haute dose. Cette lettre rappelle le contexte légal et réglementaire entourant l'usage de médicaments hors indication. Elle mentionne l'obligation, pour un prescripteur, de disposer d'information scientifique sur l'efficacité et la sécurité de la vitamine C à haute

dose en perfusion intraveineuse pour l'atténuation des effets indésirables de la chimiothérapie et souligne l'absence d'indication de la vitamine C à haute dose en perfusion pour traiter le cancer ou diminuer, voire empêcher, les effets secondaires des traitements de chimiothérapie.

- Selon l'information recueillie, quelques médecins québécois ont prescrit de la vitamine C en intraveineuse à des patients atteints d'un cancer qui en faisaient la demande – coût du traitement aux frais des patients.
- Aucune évaluation n'a été publiée par une agence réglementaire concernant l'efficacité clinique et l'innocuité des injections de vitamine C à haute dose à des patients atteints d'un cancer.
- Un seul guide de pratique clinique en oncologie a pris position sur l'usage de la vitamine C dans ce contexte en mentionnant que cette pratique n'était pas recommandée pour les patientes atteintes d'un cancer du sein de stade avancé puisque les données disponibles n'ont montré aucun avantage ou aucune dégradation des résultats cliniques (publié en 2018 et en 2020). Les recommandations du guide ont aussi été approuvées par douze organisations internationales en oncologie. La plus récente version du guide ne fait plus référence à la vitamine C à haute dose dans ses recommandations (décembre 2021).
- Trois études cliniques à répartition aléatoire de phase III qui évaluent l'efficacité des injections de vitamine C à haute dose comme traitement à des patients atteints d'un cancer ont été répertoriées – fin d'étude prévue en septembre 2023 pour l'une d'elles, en décembre 2019 et en décembre 2020 pour les deux autres; statut d'étude inconnu depuis plus de trois ans pour ces deux études.

### **Appréciation du niveau de la preuve scientifique**

- La totalité des études retenues dans le cadre de cette évaluation sont sujettes à de nombreuses limites méthodologiques et elles comportent un risque de biais très élevé. La très faible qualité méthodologique des études compromet la crédibilité et la fiabilité de plusieurs résultats d'intérêt, de même que la confiance que l'on peut accorder à leur significativité statistique. Ces limites suscitent une réelle incertitude quant à l'interprétation des résultats disponibles.
- À partir des données disponibles, il n'est pas possible d'apprécier les retombées cliniques que pourraient réellement avoir les injections de vitamine C à haute dose chez les patients atteints d'un cancer. Les objectifs visés par les injections de vitamine C dans ces études ont été faiblement atteints et la significativité clinique de la preuve scientifique demeure incertaine.
- Étant donné la grande hétérogénéité des populations étudiées et des protocoles de vitamine C employés dans les études, une incertitude importante demeure quant aux patients – tous les patients en général ou un sous-groupe de patients en particulier – et aux cancers qui pourraient en bénéficier, de même qu'en ce qui

concerne les indications pour lesquelles un avantage clinique pourrait être observé.

### **Efficacité**

- Les données disponibles, provenant d'études de faible qualité méthodologique, sont insuffisantes et ne permettent pas de conclure quant à l'efficacité des injections de vitamine C à haute dose chez les patients atteints d'un cancer pour :
  - réduire les symptômes associés à la maladie;
  - réduire les effets indésirables associés aux traitements antinéoplasiques;
  - améliorer le statut de performance;
  - améliorer la qualité de vie;
  - améliorer la survie globale, la survie sans progression et la réponse tumorale au traitement.
- Les données disponibles sont insuffisantes et ne permettent pas de conclure quant à l'effet que pourrait avoir la vitamine C sur l'efficacité des traitements antinéoplasiques chez des patients atteints d'un cancer. En absence de données de bonne qualité concernant l'humain, une préoccupation majeure subsiste quant à une possible interaction entre la vitamine C et les traitements antinéoplasiques reçus et à propos de l'effet que cette vitamine pourrait avoir sur la santé et la progression de la maladie des patients.

### **Innocuité**

- Les données disponibles sont limitées et permettent difficilement de conclure concernant la tolérabilité et l'innocuité des injections de vitamine C à haute dose chez les patients atteints d'un cancer. Par contre, dans les quelques études retenues, ces effets semblent peu fréquents et de faible intensité.
- Certaines conditions médicales – insuffisance rénale, déficit enzymatique en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) ou conditions médicales sensibles à l'augmentation des fluides – peuvent entraîner des complications sévères, dont l'anémie hémolytique sévère et des défaillances rénales chez des patients lors de l'utilisation de la vitamine C à haute dose.
- La vitamine C à haute dose peut avoir un effet sur les réactions d'oxydoréduction (faux positifs ou faux négatifs) telles qu'exploitées par les appareils servant à mesurer le glucose sanguin.

# RÉSUMÉ DES DÉLIBÉRATIONS ET RECOMMANDATION

## Délibérations du Comité délibératif permanent – Modes d'intervention en santé

Les données scientifiques, contextuelles et expérientielles ont fait l'objet d'échanges et de délibérations au sein du Comité délibératif permanent – Modes d'intervention en santé. Les membres de ce comité ont exprimé leur appui à l'ensemble des constats formulés à l'issue du processus évaluatif. Ils reconnaissent à l'unanimité que les données disponibles, bien qu'elles soient nombreuses, ne permettent pas de conclure que la vitamine C à haute dose est efficace et sécuritaire pour traiter les patients atteints d'un cancer.

Certaines préoccupations ont été soulevées par les membres du comité :

- Bien qu'elles soient accessibles comme traitement complémentaire alternatif dans certaines cliniques privées de naturopathie ailleurs au Canada en raison d'une législation différente, les membres ont souligné l'importance de rappeler que l'emploi des injections de vitamine C dans les autres provinces canadiennes s'appuyait sur la même preuve scientifique disponible et qu'aucun régime public au Canada ne couvrait les frais de cette indication de traitement.
- Puisqu'un nombre important de patients et de cliniciens ne sont pas suffisamment bien informés sur les traitements à la vitamine C à haute dose et sur la présence d'un haut degré d'incertitude associée aux données scientifiques sur l'efficacité et l'innocuité, les membres ont souligné que l'information présentée dans cet avis devrait aussi être disponible sous une forme compréhensible et à la portée de tous.
- La diffusion à grande échelle de l'avis est nécessaire pour joindre et informer les patients atteints d'un cancer, leurs proches et tous les cliniciens engagés dans le parcours du patient : proches aidants, infirmiers, pharmaciens, médecins. L'appui des établissements ainsi que des associations de patients et de professionnels pourrait contribuer au partage et à la transmission efficace de l'information.
- Le recours à des traitements dont l'efficacité et l'innocuité ne sont pas démontrés ne doit pas guider la conduite clinique, ni même être encouragé dans la perspective du traitement à tout prix, car cela pourrait retarder l'offre de soins ou la prise en charge d'un patient en soins palliatifs lorsque pertinent.

## Position et recommandation de l'INESSS

À la lumière de l'ensemble de l'information répertoriée et en l'absence d'une démonstration de l'efficacité clinique, l'INESSS est d'avis que la vitamine C à haute dose ne devrait pas être offerte aux personnes atteintes d'un cancer, quelle que soit la visée thérapeutique recherchée.

Cette modalité de traitement ne devrait être offerte que dans le cadre d'un essai clinique.

En appui à cette position, l'INESSS estime que :

- L'information concernant le haut degré de l'incertitude associée aux données scientifiques disponibles sur les injections de vitamine C à haute dose, tout comme les raisons qui font en sorte que l'accessibilité de ce traitement est variable d'une province canadienne à l'autre, devrait être communiquée aux patients et aux cliniciens qui ont un intérêt pour ce traitement.
- L'information concernant les traitements dont l'efficacité clinique est démontrée ainsi que les essais cliniques auxquels les patients peuvent participer devraient leur être clairement communiqués.

### Mise à jour de l'avis

La pertinence de mettre à jour le présent avis sera déterminée en fonction de l'apport de nouvelles données en soutien à l'une ou l'autre des dimensions évaluées ici, notamment la publication des résultats des essais cliniques présentement en cours.

## RÉFÉRENCES

- Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(5):365-76.
- Agathocleous M, Meacham CE, Burgess RJ, Piskounova E, Zhao Z, Crane GM, et al. Ascorbate regulates haematopoietic stem cell function and leukaemogenesis. *Nature* 2017;549(7673):476-81.
- Alexander MS, Wilkes JG, Schroeder SR, Buettner GR, Wagner BA, Du J, et al. Pharmacologic ascorbate reduces radiation-induced normal tissue toxicity and enhances tumor radiosensitization in pancreatic cancer. *Cancer Res* 2018;78(24):6838-51.
- Alexandrescu DT, Dasanu CA, Kauffman CL. Acute scurvy during treatment with interleukin-2. *Clin Exp Dermatol* 2009;34(7):811-4.
- Allen BG, Bodeker KL, Smith MC, Monga V, Sandhu S, Hohl R, et al. First-in-human phase I clinical trial of pharmacologic ascorbate combined with radiation and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *Clin Cancer Res* 2019;25(22):6590-7.
- Anthony HM et Schorah CJ. Severe hypovitaminosis C in lung-cancer patients: The utilization of vitamin C in surgical repair and lymphocyte-related host resistance. *Br J Cancer* 1982;46(3):354-67.
- Auer BL, Auer D, Rodgers AL. Relative hyperoxaluria, crystalluria and haematuria after megadose ingestion of vitamin C. *Eur J Clin Invest* 1998;28(9):695-700.
- Bahr RL et Wilson DC. The impact of high-dose vitamin C on blood glucose testing in <sup>18</sup>F-FDG PET imaging. *J Nucl Med Technol* 2015;43(1):70-1.
- Baker F, Denniston M, Zabora J, Polland A, Dudley WN. A POMS short form for cancer patients: Psychometric and structural evaluation. *Psychooncology* 2002;11(4):273-81.
- Barton JC, McDonnell SM, Adams PC, Brissot P, Powell LW, Edwards CQ, et al. Management of hemochromatosis. Hemochromatosis Management Working Group. *Ann Intern Med* 1998;129(11):932-9.
- Bazzan AJ, Zabrecky G, Wintering N, Newberg AB, Monti DA. Retrospective evaluation of clinical experience with intravenous ascorbic acid in patients with cancer. *Integr Cancer Ther* 2018;17(3):912-20.
- Cameron E et Campbell A. The orthomolecular treatment of cancer. II. Clinical trial of high-dose ascorbic acid supplements in advanced human cancer. *Chem Biol Interact* 1974;9(4):285-315.
- Cameron E et Pauling L. Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: Reevaluation of prolongation of survival times in terminal human cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1978;75(9):4538-42.

- Cameron E et Pauling L. Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: Prolongation of survival times in terminal human cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1976;73(10):3685-9.
- Campbell A et Jack T. Acute reactions to mega ascorbic acid therapy in malignant disease. *Scott Med J* 1979;24(2):151-3.
- Campbell EJ, Vissers MC, Dachs GU. Ascorbate availability affects tumor implantation-take rate and increases tumor rejection in Gulo -/- mice. *Hypoxia (Auckl)* 2016a;4:41-52.
- Campbell EJ, Vissers MC, Wohlrab C, Hicks KO, Strother RM, Bozonet SM, et al. Pharmacokinetic and anti-cancer properties of high dose ascorbate in solid tumours of ascorbate-dependent mice. *Free Radic Biol Med* 2016b;99:451-62.
- Campbell EJ, Vissers MC, Bozonet S, Dyer A, Robinson BA, Dachs GU. Restoring physiological levels of ascorbate slows tumor growth and moderates HIF-1 pathway activity in Gulo -/- mice. *Cancer Med* 2015;4(2):303-14.
- Campbell GD Jr, Steinberg MH, Bower JD. Letter: Ascorbic acid-induced hemolysis in G-6-PD deficiency. *Ann Intern Med* 1975;82(6):810.
- Cappellini MD et Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet* 2008;371(9606):64-74.
- Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 5). *Ann Oncol* 2020;31(12):1623-49.
- Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol* 2018;29(8):1634-57.
- Carr AC et Cook J. Intravenous vitamin C for cancer therapy – Identifying the current gaps in our knowledge. *Front Physiol* 2018;9:1182.
- Chen Q, Espey MG, Sun AY, Pooput C, Kirk KL, Krishna MC, et al. Pharmacologic doses of ascorbate act as a prooxidant and decrease growth of aggressive tumor xenografts in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105(32):11105-9.
- Chen Q, Espey MG, Sun AY, Lee JH, Krishna MC, Shacter E, et al. Ascorbate in pharmacologic concentrations selectively generates ascorbate radical and hydrogen peroxide in extracellular fluid in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(21):8749-54.
- Chen Q, Espey MG, Krishna MC, Mitchell JB, Corpe CP, Buettner GR, et al. Pharmacologic ascorbic acid concentrations selectively kill cancer cells: Action as a pro-drug to deliver hydrogen peroxide to tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102(38):13604-9.
- Choi MA, Kim BS, Yu R. Serum antioxidative vitamin levels and lipid peroxidation in gastric carcinoma patients. *Cancer Lett* 1999;136(1):89-93.
- Cimmino L, Dolgalev I, Wang Y, Yoshimi A, Martin GH, Wang J, et al. Restoration of TET2 function blocks aberrant self-renewal and leukemia progression. *Cell* 2017;170(6):1079-95.e20.

- Cocks K, King MT, Velikova G, de Castro G Jr, Martyn St-James M, Fayers PM, Brown JM. Evidence-based guidelines for interpreting change scores for the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. *Eur J Cancer* 2012;48(11):1713-21.
- Cossey LN, Rahim F, Larsen CP. Oxalate nephropathy and intravenous vitamin C. *Am J Kidney Dis* 2013;61(6):1032-5.
- Creagan ET, Moertel CG, O'Fallon JR, Schutt AJ, O'Connell MJ, Rubin J, Frytak S. Failure of high-dose vitamin C (ascorbic acid) therapy to benefit patients with advanced cancer. A controlled trial. *N Engl J Med* 1979;301(13):687-90.
- Du J, Cullen JJ, Buettner GR. Ascorbic acid: Chemistry, biology and the treatment of cancer. *Biochim Biophys Acta* 2012;1826(2):443-57.
- Du J, Martin SM, Levine M, Wagner BA, Buettner GR, Wang SH, et al. Mechanisms of ascorbate-induced cytotoxicity in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16(2):509-20.
- Emri S, Kilickap S, Kadilar C, Halil MG, Akay H, Besler T. Serum levels of alpha-tocopherol, vitamin C, beta-carotene, and retinol in malignant pleural mesothelioma. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13(7):3025-9.
- Fain O, Mathieu E, Thomas M. Scurvy in patients with cancer. *BMJ* 1998;316(7145):1661-2.
- Farrar JT, Young JP Jr, LaMoreaux L, Werth JL, Poole RM. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain* 2001;94(2):149-58.
- Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. Washington, DC : National Academies Press; 2000.
- Frank JE. Diagnosis and management of G6PD deficiency. *Am Fam Physician* 2005;72(7):1277-82.
- Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2021;32(12):1475-95.
- Gillberg L, Orskov AD, Liu M, Harslof LB, Jones PA, Gronbaek K. Vitamin C – A new player in regulation of the cancer epigenome. *Semin Cancer Biol* 2018;51:59-67.
- Gonçalves TL, Benvegnu DM, Bonfanti G, Frediani AV, Rocha JB. delta-Aminolevulinate dehydratase activity and oxidative stress during melphalan and cyclophosphamide-BCNU-etoposide (CBV) conditioning regimens in autologous bone marrow transplantation patients. *Pharmacol Res* 2009;59(4):279-84.
- Günes-Bayir A et Kiziltan HS. Palliative vitamin C application in patients with radiotherapy-resistant bone metastases: A retrospective study. *Nutr Cancer* 2015;67(6):921-5.
- Gustafson CB, Yang C, Dickson KM, Shao H, Van Booven D, Harbour JW, et al. Epigenetic reprogramming of melanoma cells by vitamin C treatment. *Clin Epigenetics* 2015;7:51.

- Hoffer LJ, Robitaille L, Zakarian R, Melnychuk D, Kavan P, Agulnik J, et al. High-dose intravenous vitamin C combined with cytotoxic chemotherapy in patients with advanced cancer: A phase I-II clinical trial. *PLoS One* 2015;10(4):e0120228.
- Huang YC, Chang TK, Fu YC, Jan SL. C for colored urine: Acute hemolysis induced by high-dose ascorbic acid. *Clin Toxicol (Phila)* 2014;52(9):984.
- Huijskens MJ, Wodzig WK, Walczak M, Germeraad WT, Bos GM. Ascorbic acid serum levels are reduced in patients with hematological malignancies. *Results Immunol* 2016;6:8-10.
- Hunnisett A, Davies S, McLaren-Howard J, Gravett P, Finn M, Gueret-Wardle D. Lipoperoxides as an index of free radical activity in bone marrow transplant recipients. Preliminary observations. *Biol Trace Elem Res* 1995;47(1-3):125-32.
- Jonas CR, Puckett AB, Jones DP, Griffith DP, Szeszycki EE, Bergman GF, et al. Plasma antioxidant status after high-dose chemotherapy: A randomized trial of parenteral nutrition in bone marrow transplantation patients. *Am J Clin Nutr* 2000;72(1):181-9.
- Jozwiak P, Ciesielski P, Zaczek A, Lipinska A, Pomorski L, Wieczorek M, et al. Expression of hypoxia inducible factor 1 $\alpha$  and 2 $\alpha$  and its association with vitamin C level in thyroid lesions. *J Biomed Sci* 2017;24(1):83.
- Katzman BM, Kelley BR, Deobald GR, Myhre NK, Agger SA, Karon BS. Unintended consequence of high-dose vitamin C therapy for an oncology patient: Evaluation of ascorbic acid interference with three hospital-use glucose meters. *J Diabetes Sci Technol* 2021;15(4):897-900.
- Khanzode SS, Muddeshwar MG, Khanzode SD, Dakhale GN. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in different stages of breast cancer. *Free Radic Res* 2004;38(1):81-5.
- Khanzode SS, Khanzode SD, Dakhale GN. Serum and plasma concentration of oxidant and antioxidants in patients of *Helicobacter pylori* gastritis and its correlation with gastric cancer. *Cancer Lett* 2003;195(1):27-31.
- Kimura T, Kozawa J, Matsui M, Nishizawa H, Yasuda T, Otsuki M, et al. Pseudohypoglycemia or hyperglycemia caused by interference with self-monitoring blood glucose measurements in anticancer ascorbic acid therapy. *J Diabetes Investig* 2013;4(6):679-80.
- Kiziltan HS, Bayir AG, Demirtas M, Meral I, Taspinar O, Eris AH, et al. Ascorbic-acid treatment for progressive bone metastases after radiotherapy: A pilot study. *Altern Ther Health Med* 2014;20(Suppl 2):16-20.
- Kuiper C et Vissers MC. Ascorbate as a co-factor for fe- and 2-oxoglutarate dependent dioxygenases: Physiological activity in tumor growth and progression. *Front Oncol* 2014;4:359.
- Kuiper C, Dachs GU, Munn D, Currie MJ, Robinson BA, Pearson JF, Vissers MC. Increased tumor ascorbate is associated with extended disease-free survival and decreased hypoxia-inducible factor-1 activation in human colorectal cancer. *Front Oncol* 2014;4:10.
- Kuiper C, Molenaar IG, Dachs GU, Currie MJ, Sykes PH, Vissers MC. Low ascorbate levels are associated with increased hypoxia-inducible factor-1 activity and an

- aggressive tumor phenotype in endometrial cancer. *Cancer Res* 2010;70(14):5749-58.
- Lawton JM, Conway LT, Crosson JT, Smith CL, Abraham PA. Acute oxalate nephropathy after massive ascorbic acid administration. *Arch Intern Med* 1985;145(5):950-1.
- Levine M, Conry-Cantilena C, Wang Y, Welch RW, Washko PW, Dhariwal KR, et al. Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: Evidence for a recommended dietary allowance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93(8):3704-9.
- Liu M, Ohtani H, Zhou W, Orskov AD, Charlet J, Zhang YW, et al. Vitamin C increases viral mimicry induced by 5-aza-2'-deoxycytidine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113(37):10238-44.
- Ma Y, Chapman J, Levine M, Polireddy K, Drisko J, Chen Q. High-dose parenteral ascorbate enhanced chemosensitivity of ovarian cancer and reduced toxicity of chemotherapy. *Sci Transl Med* 2014;6(222):222ra18.
- Mahdavi R, Faramarzi E, Seyedrezazadeh E, Mohammad-Zadeh M, Pourmoghaddam M. Evaluation of oxidative stress, antioxidant status and serum vitamin C levels in cancer patients. *Biol Trace Elem Res* 2009;130(1):1-6.
- Marangon E, Sala F, Caffo O, Galligioni E, D'Incalci M, Zucchetti M. Simultaneous determination of gemcitabine and its main metabolite, dFdU, in plasma of patients with advanced non-small-cell lung cancer by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Mass Spectrom* 2008;43(2):216-23.
- Marcus SL, Petrylak DP, Dutcher JP, Paietta E, Ciobanu N, Strauman J, et al. Hypovitaminosis C in patients treated with high-dose interleukin 2 and lymphokine-activated killer cells. *Am J Clin Nutr* 1991;54(6 Suppl):1292S-7S.
- Mashour S, Turner JF Jr, Merrell R. Acute renal failure, oxalosis, and vitamin C supplementation: A case report and review of the literature. *Chest* 2000;118(2):561-3.
- Mayland CR, Bennett MI, Allan K. Vitamin C deficiency in cancer patients. *Palliat Med* 2005;19(1):17-20.
- McAllister CJ, Scowden EB, Dewberry FL, Richman A. Renal failure secondary to massive infusion of vitamin C. *JAMA* 1984;252(13):1684.
- McGuff Pharmaceuticals. Ascor L 500® (acide ascorbique injection, USP 500 mg/mL). Santa Ana, CA : McGuff Pharmaceuticals Inc.; 2013. Disponible à : <https://mcguff.ca/PDFs/MD381-0037%20Canada%20Ascor%20L500%20insert%20CROPPED.pdf>.
- Mehdi WA, Zainulabdeen JA, Mehde AA. Investigation of the antioxidant status in multiple myeloma patients: Effects of therapy. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14(6):3663-7.
- Mehta JB, Singhal SB, Mehta BC. Ascorbic-acid-induced haemolysis in G-6-PD deficiency. *Lancet* 1990;336(8720):944.
- Mikirova N, Casciari J, Hunninghake J. Continuous intravenous vitamin C in the cancer treatment: Reevaluation of a Phase I clinical study. *Functional Foods in Health and Disease* 2019;9(3):182-204.

- Moertel CG, Fleming TR, Creagan ET, Rubin J, O'Connell MJ, Ames MM. High-dose vitamin C versus placebo in the treatment of patients with advanced cancer who have had no prior chemotherapy. A randomized double-blind comparison. *N Engl J Med* 1985;312(3):137-41.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med* 2009;6(7):e1000097.
- Mylan Pharmaceuticals. Vitamine C – acide ascorbique pour injection [*Monographie de produit électronique non disponible - (DIN: 02245214)*]. Etobicoke, ON : Mylan Pharmaceuticals ULC; 2016.
- Nannya Y, Shinohara A, Ichikawa M, Kurokawa M. Serial profile of vitamins and trace elements during the acute phase of allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(3):430-4.
- Nasr SH, Kashtanova Y, Levchuk V, Markowitz GS. Secondary oxalosis due to excess vitamin C intake. *Kidney Int* 2006;70(10):1672.
- Ngo B, Van Riper JM, Cantley LC, Yun J. Targeting cancer vulnerabilities with high-dose vitamin C. *Nat Rev Cancer* 2019;19(5):271-82.
- Nielsen TK, Hojgaard M, Andersen JT, Jorgensen NR, Zerahn B, Kristensen B, et al. Weekly ascorbic acid infusion in castration-resistant prostate cancer patients: A single-arm phase II trial. *Transl Androl Urol* 2017;6(3):517-28.
- Nielsen TK, Hojgaard M, Andersen JT, Poulsen HE, Lykkesfeldt J, Mikines KJ. Elimination of ascorbic acid after high-dose infusion in prostate cancer patients: A pharmacokinetic evaluation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015;116(4):343-8.
- Nkhoma ET, Poole C, Vannappagari V, Hall SA, Beutler E. The global prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: A systematic review and meta-analysis. *Blood Cells Mol Dis* 2009;42(3):267-78.
- Oak AS, Jaleel T, Fening K, Pavlidakey PG, Sami N. A case of scurvy associated with nilotinib. *J Cutan Pathol* 2016;43(8):725-6.
- Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5(6):649-55.
- Ou J, Zhu X, Zhang H, Du Y, Chen P, Wang J, et al. A retrospective study of gemcitabine and carboplatin with or without intravenous vitamin C on patients with advanced triple-negative breast cancer. *Integr Cancer Ther* 2020;19:1534735419895591.
- Padayatty SJ et Levine M. Vitamin C: The known and the unknown and Goldilocks. *Oral Dis* 2016;22(6):463-93.
- Padayatty SJ, Sun H, Wang Y, Riordan HD, Hewitt SM, Katz A, et al. Vitamin C pharmacokinetics: implications for oral and intravenous use. *Ann Intern Med* 2004;140(7):533-7.
- Parrow NL, Leshin JA, Levine M. Parenteral ascorbate as a cancer therapeutic: A reassessment based on pharmacokinetics. *Antioxid Redox Signal* 2013;19(17):2141-56.

- Polireddy K, Dong R, Reed G, Yu J, Chen P, Williamson S, et al. High dose parenteral ascorbate inhibited pancreatic cancer growth and metastasis: Mechanisms and a phase I/IIa study. *Sci Rep* 2017;7(1):17188.
- Quinn J, Gerber B, Fouche R, Kenyon K, Blom Z, Muthukanagaraj P. Effect of high-dose vitamin C infusion in a glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient patient. *Case Rep Med* 2017;2017:5202606.
- Rees DC, Kelsey H, Richards JD. Acute haemolysis induced by high dose ascorbic acid in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *BMJ* 1993;306(6881):841-2.
- Riordan HD, Casciari JJ, Gonzalez MJ, Riordan NH, Miranda-Massari JR, Taylor P, Jackson JA. A pilot clinical study of continuous intravenous ascorbate in terminal cancer patients. *P R Health Sci J* 2005;24(4):269-76.
- Riordan HD, Hunninghake RB, Riordan NH, Jackson JJ, Meng X, Taylor P, et al. Intravenous ascorbic acid: Protocol for its application and use. *P R Health Sci J* 2003;22(3):287-90.
- Rivers JM. Safety of high-level vitamin C ingestion. *Int J Vitam Nutr Res Suppl* 1989;30:95-102.
- Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revisited: Reliability, validity, and guidelines. *J Clin Oncol* 1984;2(3):187-93.
- Schoenfeld JD, Sibenaller ZA, Mapuskar KA, Wagner BA, Cramer-Morales KL, Furqan M, et al. ( $O_2^{\bullet-}$  and  $H_2O_2$ -mediated disruption of Fe metabolism causes the differential susceptibility of NSCLC and GBM cancer cells to pharmacological ascorbate. *Cancer Cell* 2017;31(4):487-500.e8.
- Sharma A, Tripathi M, Satyam A, Kumar L. Study of antioxidant levels in patients with multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2009;50(5):809-15.
- Shenoy N, Bhagat T, Nieves E, Stenson M, Lawson J, Choudhary GS, et al. Upregulation of TET activity with ascorbic acid induces epigenetic modulation of lymphoma cells. *Blood Cancer J* 2017;7(7):e587.
- Stephenson CM, Levin RD, Spector T, Lis CG. Phase I clinical trial to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of high-dose intravenous ascorbic acid in patients with advanced cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;72(1):139-46.
- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352(10):987-96.
- Swartz RD, Wesley JR, Somermeyer MG, Lau K. Hyperoxaluria and renal insufficiency due to ascorbic acid administration during total parenteral nutrition. *Ann Intern Med* 1984;100(4):530-1.
- Takahashi H, Mizuno H, Yanagisawa A. High-dose intravenous vitamin C improves quality of life in cancer patients. *Personalized Medicine Universe* 2012;1(1):49-53.
- Torun M, Yardim S, Gonenc A, Sargin H, Menevse A, Simsek B. Serum beta-carotene, vitamin E, vitamin C and malondialdehyde levels in several types of cancer. *J Clin Pharm Ther* 1995;20(5):259-63.

- Vissers MC et Das AB. Potential mechanisms of action for vitamin C in cancer: Reviewing the evidence. *Front Physiol* 2018;9:809.
- Vollbracht C, Schneider B, Leendert V, Weiss G, Auerbach L, Beuth J. Intravenous vitamin C administration improves quality of life in breast cancer patients during chemo-/radiotherapy and aftercare: Results of a retrospective, multicentre, epidemiological cohort study in Germany. *In Vivo* 2011;25(6):983-90.
- Wajcman H et Galactéros F. Le déficit en glucose-6 phosphate déshydrogénase : protection contre le paludisme et risque d'accidents hémolytiques. *C R Biol* 2004;327(8):711-20.
- Weijl NI, Hopman GD, Wipkink-Bakker A, Lentjes EG, Berger HM, Cleton FJ, Osanto S. Cisplatin combination chemotherapy induces a fall in plasma antioxidants of cancer patients. *Ann Oncol* 1998;9(12):1331-7.
- Welsh JL, Wagner BA, van't Erve TJ, Zehr PS, Berg DJ, Halfdanarson TR, et al. Pharmacological ascorbate with gemcitabine for the control of metastatic and node-positive pancreatic cancer (PACMAN): Results from a phase I clinical trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;71(3):765-75.
- Wong K, Thomson C, Bailey RR, McDiarmid S, Gardner J. Acute oxalate nephropathy after a massive intravenous dose of vitamin C. *Aust N Z J Med* 1994;24(4):410-1.
- Yeom CH, Jung GC, Song KJ. Changes of terminal cancer patients' health-related quality of life after high dose vitamin C administration. *J Korean Med Sci* 2007;22(1):7-11.
- Yun J, Mullarky E, Lu C, Bosch KN, Kavalier A, Rivera K, et al. Vitamin C selectively kills KRAS and BRAF mutant colorectal cancer cells by targeting GAPDH. *Science* 2015;350(6266):1391-6.
- Zhao H, Zhu H, Huang J, Zhu Y, Hong M, Zhang J, et al. The synergy of vitamin C with decitabine activates TET2 in leukemic cells and significantly improves overall survival in elderly patients with acute myeloid leukemia. *Leuk Res* 2018;66:1-7.

# ANNEXE A

## Stratégie de repérage de l'information scientifique

### Bases de données bibliographiques

| PubMed (NLM)                       |                                                                                  |
|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Date du repérage : 21 février 2020 |                                                                                  |
| Limites : anglais, français        |                                                                                  |
| #1                                 | Ascorbic Acid[majr]                                                              |
| #2                                 | ascorb*[ti] OR dehydroascorbic acid[ti] OR vitamin C[ti]                         |
| #3                                 | #1 OR #2                                                                         |
| #4                                 | Neoplasms[majr]                                                                  |
| #5                                 | cancer[tiab] OR cancers[tiab] OR neoplas*[tiab] OR tumor*[tiab] OR tumour*[tiab] |
| #6                                 | #4 OR #5                                                                         |
| #7                                 | #3 AND #6                                                                        |

| Embase (Ovid)                                                             |                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Date du repérage : 21 février 2020                                        |                                                            |
| Limites : anglais, français ; journal (article, article in press, review) |                                                            |
| 1                                                                         | exp *Ascorbic Acid/                                        |
| 2                                                                         | (ascorb* OR dehydroascorbic acid OR vitamin C).ti          |
| 3                                                                         | 1 OR 2                                                     |
| 4                                                                         | exp *Neoplasm/                                             |
| 5                                                                         | (cancer OR cancers OR neoplas* OR tumor* OR tumour*).ti,ab |
| 6                                                                         | 4 OR 5                                                     |
| 7                                                                         | 3 AND 6                                                    |

| EBM Reviews (Ovid) : Cochrane Central Register of Controlled Trials; Cochrane Database of Systematic Reviews; Health Technology Assessment; NHS Economic Evaluation Database |                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Date du repérage : 21 février 2020                                                                                                                                           |                                                            |
| Limites : anglais, français                                                                                                                                                  |                                                            |
| 1                                                                                                                                                                            | (ascorb* OR dehydroascorbic acid OR vitamin C).ti          |
| 2                                                                                                                                                                            | (cancer OR cancers OR neoplas* OR tumor* OR tumour*).ti,ab |
| 3                                                                                                                                                                            | 1 AND 2                                                    |

**Tableau A-1 Principales sources de repérage de la littérature grise privilégiées par l'unité d'évaluation en cancérologie de l'INESSS**

| SOURCES              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>International</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Guidelines International Network (G-I-N) (<a href="http://www.g-i-n.net">www.g-i-n.net</a>)</li> <li>HTAi (<a href="http://vortal.htai.org/?q=organisations">http://vortal.htai.org/?q=organisations</a>)</li> <li>International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) (<a href="http://www.inahta.org">http://www.inahta.org</a>)</li> <li>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (WHO) (<a href="https://www.who.int/ictpr/en/">https://www.who.int/ictpr/en/</a>)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Canada</b>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS/CADTH) (<a href="http://www.cadth.ca/fr">http://www.cadth.ca/fr</a>)</li> <li>Alberta Health Services (AHS) (<a href="http://www.albertahealthservices.ca/">http://www.albertahealthservices.ca/</a>)</li> <li>BC Cancer (<a href="http://www.bccancer.bc.ca/">http://www.bccancer.bc.ca/</a>)</li> <li>BC Guidelines (<a href="https://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/bc-guidelines">https://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/bc-guidelines</a>)</li> <li>Canadian Association of Medical Oncologists (<a href="https://camo-acom.ca/">https://camo-acom.ca/</a>)</li> <li>Canadian Association of Provincial Cancer Agencies (CAPCA) (<a href="http://www.capca.ca/">http://www.capca.ca/</a>)</li> <li>Cancer Care Manitoba (CCMB) (<a href="https://www.cancercare.mb.ca/home/">https://www.cancercare.mb.ca/home/</a>)</li> <li>Cancer Care Nova Scotia (CCNS) (<a href="http://www.nshealth.ca/cancer-care">http://www.nshealth.ca/cancer-care</a>)</li> <li>Cancer Care Ontario (CCO) (<a href="https://www.cancercareontario.ca/en">https://www.cancercareontario.ca/en</a>)</li> <li>Eastern Health (Terre-Neuve-et-Labrador) (<a href="http://www.easternhealth.ca/">http://www.easternhealth.ca/</a>)</li> <li>Health Quality Ontario (HGO) (<a href="http://www.hqontario.ca/Evidence">http://www.hqontario.ca/Evidence</a>)</li> <li>Infobanque AMC (Association médicale canadienne) (<a href="https://www.cma.ca/Fr/Pages/clinical-practice-guidelines.aspx">https://www.cma.ca/Fr/Pages/clinical-practice-guidelines.aspx</a>)</li> <li>Institut ontarien de recherche sur le cancer (IORC) – Essais sur le cancer en Ontario (<a href="http://www.ontario.canadiancancertrials.ca/Default.aspx?lang=fr">http://www.ontario.canadiancancertrials.ca/Default.aspx?lang=fr</a>)</li> <li>Institute for Clinical Evaluative Sciences (ICES) (<a href="https://www.ices.on.ca/">https://www.ices.on.ca/</a>)</li> <li>Institute of Health Economics (IHE) (<a href="https://www.ihe.ca/">https://www.ihe.ca/</a>)</li> <li>New Brunswick Cancer Network (NBCN) (<a href="http://www2.gnb.ca/content/gnb/en/departments/health/NewBrunswickCancerNetwork.html">http://www2.gnb.ca/content/gnb/en/departments/health/NewBrunswickCancerNetwork.html</a>)</li> <li>OncoQuébec (<a href="https://www.oncoquebec.com/home">https://www.oncoquebec.com/home</a>)</li> <li>Saskatchewan Cancer Agency (<a href="http://www.saskcancer.ca/">http://www.saskcancer.ca/</a>)</li> <li>Société canadienne du cancer (SCC) (<a href="http://www.cancer.ca/fr-ca/?region=qc">http://www.cancer.ca/fr-ca/?region=qc</a>)</li> <li>Toward Optimized Practice (TOP) Clinical Practice Guideline Working Group (<a href="https://actt.albertadoctors.org/CPGs/Pages/default.aspx">https://actt.albertadoctors.org/CPGs/Pages/default.aspx</a>)</li> </ul> |
| <b>États-Unis</b>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (<a href="http://www.ahrq.gov/">http://www.ahrq.gov/</a>)</li> <li>American Society of Clinical Oncology (ASCO) (<a href="http://www.asco.org/">http://www.asco.org/</a>)</li> <li>ClinicalTrials.gov (<a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>)</li> <li>Guideline Central (<a href="https://www.guidelinecentral.com">https://www.guidelinecentral.com</a>)</li> <li>National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (<a href="http://www.nccn.org/">http://www.nccn.org/</a>)</li> <li>US Preventive Services Task Force (<a href="https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/">https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/</a>)</li> <li>Centers for Disease Control and Prevention (<a href="https://www.cdc.gov/">https://www.cdc.gov/</a>)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Europe</b>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) (<a href="https://kce.fgov.be/fr/">https://kce.fgov.be/fr/</a>)</li> <li>European Society for Medical Oncology (ESMO) (<a href="http://www.esmo.org/">http://www.esmo.org/</a>)</li> <li>Haute Autorité de Santé (HAS) (<a href="http://www.has-sante.fr/">http://www.has-sante.fr/</a>)</li> <li>Institut national du cancer (INCa) (<a href="http://www.e-cancer.fr/">http://www.e-cancer.fr/</a>)</li> <li>Campbell Collaboration Library of Systematic Reviews (<a href="https://www.campbellcollaboration.org/">https://www.campbellcollaboration.org/</a>)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Royaume-Uni</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<a href="http://www.nice.org.uk">http://www.nice.org.uk</a>)</li> <li>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (<a href="http://www.sign.ac.uk">http://www.sign.ac.uk</a>)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

| SOURCES                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Australie et Nouvelle-Zélande (NZ)</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Australian Clinical Practice Guidelines (NHMRC) (<a href="https://www.clinicalguidelines.gov.au/">https://www.clinicalguidelines.gov.au/</a>)</li> <li>• Cancer Australia (<a href="http://canceraustralia.gov.au/">http://canceraustralia.gov.au/</a>)</li> <li>• Medical Services Advisory Committee (MSAC) (<a href="http://www.msac.gov.au/">http://www.msac.gov.au/</a>)</li> <li>• New Zealand Guidelines Group (NZGG) (<a href="http://www.health.govt.nz/">http://www.health.govt.nz/</a>)</li> </ul> |

Note : Repérage effectué en juillet 2020.

## ANNEXE B

### Sélection des études

Tableau B-1 Éléments PICOTS<sup>a</sup> et critères de sélection des études

| ÉLÉMENTS PICOTS                       | CRITÈRES D'INCLUSION                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | CRITÈRES D'EXCLUSION                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Population</b>                     | Personnes atteintes d'un cancer (tout type, tout stade)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Personnes non atteintes d'un cancer;</li> <li>Modèles cellulaires et animaux.</li> </ul>                                                                                                                                                       |
| <b>Intervention</b>                   | <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Vitamine C en intraveineuse (± orale) à haute dose (<math>\geq 2</math> g/jour)<sup>19</sup></li> <li>2) Vitamine C en intraveineuse (± orale) à haute dose (<math>\geq 2</math> g/jour)<sup>19</sup> en combinaison avec un traitement de chimiothérapie;</li> <li>3) Vitamine C en intraveineuse (± orale) à haute dose (<math>\geq 2</math> g/jour)<sup>19</sup> en combinaison avec un traitement de radiothérapie;</li> <li>4) Vitamine C en intraveineuse (± orale) à haute dose (<math>\geq 2</math> g/jour)<sup>19</sup> en combinaison avec un traitement de chimioradiothérapie.</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Vitamine C de source alimentaire;</li> <li>Supplément multivitaminique comprenant la vitamine C;</li> <li>Vitamine C en prise orale exclusivement;</li> <li>Vitamine C en intraveineuse à faible dose (<math>&lt; 2</math> g/jour).</li> </ul> |
| <b>Comparateur<sup>20</sup></b>       | <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Chimiothérapie seule</li> <li>2) Radiothérapie seule</li> <li>3) Chimioradiothérapie</li> <li>4) Absence de comparateur</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Résultats d'intérêt (outcomes)</b> | <p><b>Volet efficacité</b></p> <p><u>Symptômes cliniques et effets indésirables associés aux traitements antinéoplasiques, qualité de vie (Q1)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>symptômes de la maladie, effets indésirables associés aux traitements antinéoplasiques, qualité de vie, statut de performance;</li> </ul> <p><u>Efficacité antitumorale (Q1)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>taille tumorale, réponse tumorale objective, délai avant progression, survie sans progression, survie globale;</li> </ul> <p><u>Interactions avec la chimiothérapie et la radiothérapie (Q2)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pharmacocinétique de la chimiothérapie;</li> </ul> <p><b>Volet innocuité (Q3)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>tolérance, monitoring plasmatique de la vitamine C, adhésion au traitement (dose, fréquence, durée);</li> <li>effets indésirables, qualité de vie, précautions, complications hématologiques et non hématologiques.</li> </ul> |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

<sup>19</sup> Il n'existe aucun consensus quant à la dose standard qui définit une haute dose et une faible dose de vitamine C en intraveineuse. L'apport nutritionnel quotidien recommandé de vitamine C est de 75 mg pour la femme adulte et de 90 mg pour l'homme adulte, avec une dose minimale de 6 mg par jour et une dose maximale tolérable peu susceptible de provoquer des effets néfastes sur la santé (*Tolerable Upper Intake Level*) de 2 g par jour [Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine, 2000]. La haute dose de vitamine C en intraveineuse utilisée ( $\geq 2$  g/jour) a été établie selon la dose maximale tolérable recommandée [Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine, 2000].

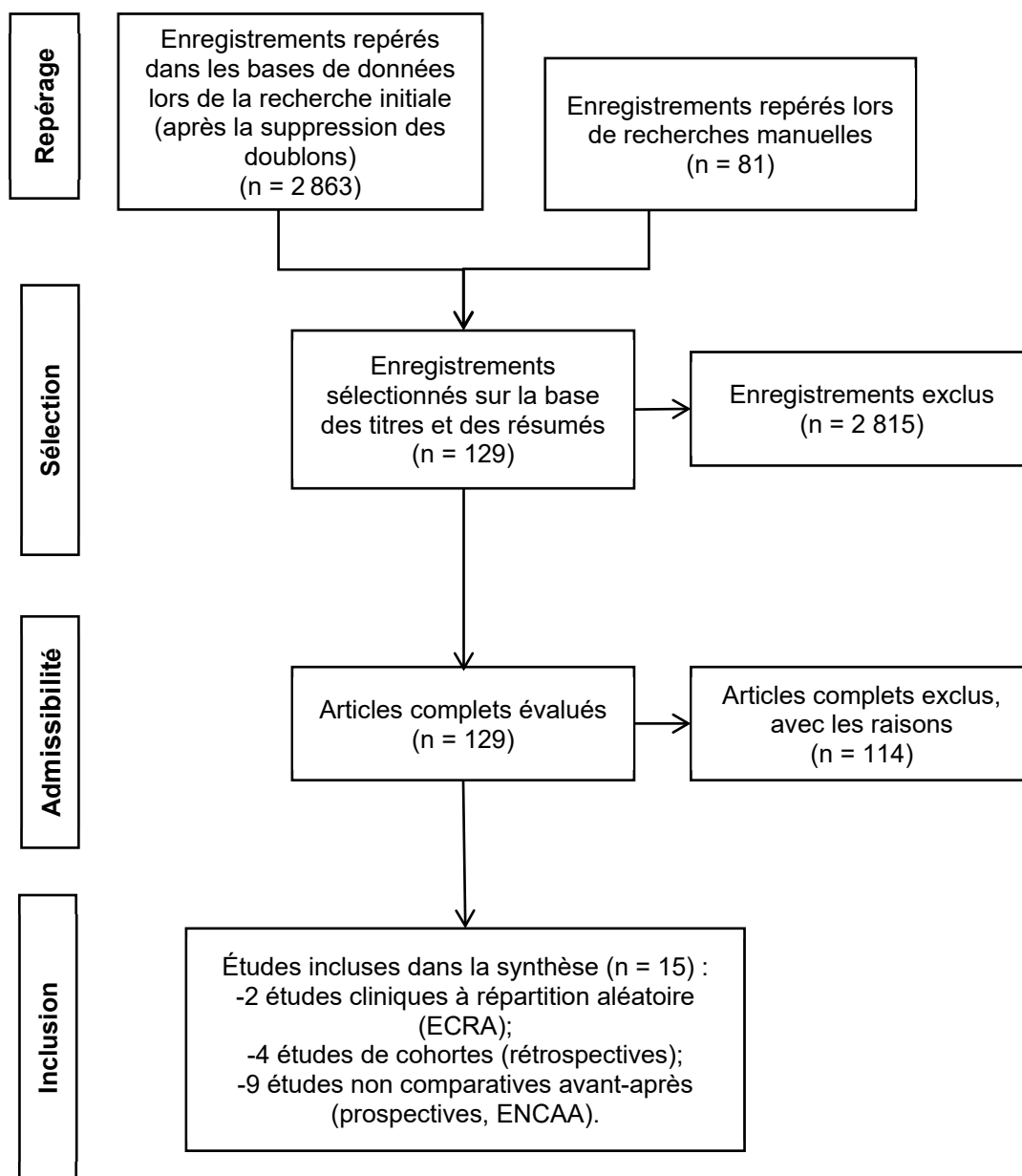
<sup>20</sup> Aucune comparaison indirecte ne sera présentée.

| ÉLÉMENTS<br>PICOTS                               | CRITÈRES D'INCLUSION                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | CRITÈRES D'EXCLUSION                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                  | <b>Perspective, préoccupations et attentes des personnes atteintes d'un cancer et des proches aidants (Q4)</b>                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                 |
| <b>Moment<br/>(timing)</b>                       | s. o.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | s. o.                                                                                                                                                           |
| <b>Contexte<br/>d'intervention<br/>(setting)</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pour évaluer la tolérance à la vitamine C en intraveineuse à haute dose chez les personnes atteintes de cancer;</li> <li>• Pour traiter le cancer;</li> <li>• Pour améliorer les effets indésirables associés à la chimiothérapie et/ou à la radiothérapie;</li> <li>• Pour améliorer la qualité de vie.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pour prévenir les risques et la récurrence du cancer;</li> <li>• Pour traiter une déficience en vitamine C.</li> </ul> |

g : gramme; s.o. : sans objet.

<sup>a</sup> Les critères PICOTS sont employés pour formuler les questions de recherche portant sur l'efficacité d'une intervention.  
P : population; I : intervention, C : comparateurs, O : *outcomes* (résultats), T : *timing* (temporalité), S : *setting* (milieu d'intervention), s. o. : sans objet.

**Figure B-1 Diagramme de flux**



**Tableau B-2 Liste des publications exclues et raisons de leur exclusion**

| AUTEUR                            | TITRE                                                                                                                                           | JUSTIFICATION                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dachs <i>et al.</i> , 2021        | Vitamin C Administration by Intravenous Infusion Increases Tumor Ascorbate Content in Patients With Colon Cancer: A Clinical Intervention Study | Résultats d'intérêt évalués dans un contexte clinique hors propos - Étude prospective comparative (répartition aléatoire 3 : 2 entre le groupe vitamine C et le groupe témoin, respectivement) qui avait pour but de déterminer l'impact de la vitamine C à haute dose sur la vascularisation tumorale en mesurant le contenu tissulaire d'acide ascorbique et l'expression de biomarqueurs de l'hypoxie chez des patients atteints d'un cancer du côlon. Neuf patients ont reçu 4 perfusions de vitamine C (1 perfusion par jour, pendant 4 jours consécutifs, jour 1 au jour 4) avant la résection planifiée de leur tumeur (au jour 5). Un groupe témoin de patients sans vitamine C (n = 6) a aussi été employé. Des données sur la qualité de vie (évaluée la veille de la première perfusion [au jour 0] et la veille de la résection [au jour 4]) ont été rapportées dans l'étude, mais seulement pour le groupe vitamine C (aucune comparaison entre le jour 0 et le jour 4, valeurs numériques non disponibles). Certains effets indésirables ont aussi été rapportés chez les patients du groupe vitamine C, sans que l'on puisse savoir si l'effet indésirable était associé à la vitamine C (groupe comparateur non évalué) et quelle était la proportion de patients qui avaient eu l'effet indésirable (les résultats sont rapportés en fonction du nombre total de perfusions qu'ont reçues les patients, c'est-à-dire 36 perfusions). Les auteurs ont aussi mentionné que l'étude n'avait pas la puissance statistique requise pour évaluer l'efficacité clinique de la vitamine C. |
| Banvolgyi <i>et al.</i> , 2020    | Efficiency of long-term high-dose intravenous ascorbic acid therapy in locally advanced basal cell carcinoma – a pilot study                    | Protocole d'intervention variable entre les patients et taille de l'échantillon inférieure à 10 patients – Étude pilote prospective (n = 4, carcinome basocellulaire). Les patients ont reçu des injections de vitamine C à haute dose et, pour 2 des 4 patients, une interruption des traitements à la vitamine C est survenue pour une période de 5 et de 6 semaines consécutives en raison de leur état de santé (non lié aux injections de vitamine C, selon les auteurs) suivie d'une reprise du traitement. Pour compenser cette interruption du traitement, les auteurs ont mentionné avoir augmenté la fréquence des injections pour les semaines restantes au protocole.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Soli-Nolasco <i>et al.</i> , 2020 | Impact of Intravenous Vitamin C and Endolaser Therapies on a Pediatric Brainstem Glioma Case                                                    | Type d'article non retenu – Présentation d'un cas (gliome tronc cérébral pédiatrique).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| O'Leary <i>et al.</i> , 2020      | Pharmacological ascorbate inhibits pancreatic cancer metastases via a peroxide-mediated mechanism                                               | Contexte et paramètre d'évaluation non retenus – Étude de laboratoire qui a évalué les mécanismes cellulaires sous-jacents à la carcinogenèse métastatique dont la mesure de l'activité des nucléases dans des échantillons de plasma de patients atteints d'un cancer du pancréas.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Demiray <i>et al.</i> , 2020      | Combinatorial Therapy of High Dose Vitamin C and PARP Inhibitors in DNA Repair Deficiency: A Series of 8 Patients                               | Taille de l'échantillon inférieure à 10 patients – Présentation de 8 cas (5 sites tumoraux différents, prostate, ovaire, estomac, pancréas et sein).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

| AUTEUR                             | TITRE                                                                                                                                                          | JUSTIFICATION                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Park <i>et al.</i> , 2020          | The Effect of High Dose Intravenous Vitamin C During Radiotherapy on Breast Cancer Patients' Neutrophil–Lymphocyte Ratio                                       | Contexte et résultats d'intérêt non retenus – Étude de cohortes rétrospective qui a évalué l'impact de la vitamine C en intraveineuse sur le ratio neutrophile / lymphocyte, un indicateur d'inflammation systémique et un facteur prédictif associé à la mortalité, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein traitées par radiothérapie. L'étude n'a pas évalué l'efficacité, l'innocuité, la qualité de vie ou les symptômes des patientes. |
| Wang <i>et al.</i> , 2019          | Phase I study of high-dose ascorbic acid with mFOLFOX6 or FOLFIRI in patients with metastatic colorectal cancer or gastric cancer                              | Sans groupe comparateur témoin (patients sans vitamine C) pour tous les résultats d'intérêt présentés, l'étude n'a pas été retenue.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Linus-Lojikip <i>et al.</i> , 2019 | Survival of patients with advanced and recurrent ovarian cancer treated using integrative medicine in Malaysia: A case series                                  | Intervention non retenue - Usage de traitements complémentaires et alternatifs, non spécifiques à la vitamine C en intraveineuse – Étude d'une série de cas rétrospective sur l'usage de divers traitements en plus de la vitamine C en intraveineuse.                                                                                                                                                                                                |
| Campbell <i>et al.</i> , 2019      | Activation of the hypoxia pathway in breast cancer tissue and patient survival are inversely associated with tumor ascorbate levels                            | Aucun usage de la vitamine C en intraveineuse – Étude de laboratoire qui a évalué certains biomarqueurs associés à l'hypoxie dans des échantillons tissulaires humains de patientes atteintes d'un cancer du sein. Aucune patiente n'a reçu de la vitamine C en intraveineuse. Présentation de données relatives à la survie des patientes corrélées avec le niveau d'expression génique des biomarqueurs et le contenu cellulaire en vitamine C.     |
| Van Gorkom <i>et al.</i> , 2019    | The Effect of Vitamin C (Ascorbic Acid) in the Treatment of Patients with Cancer: A Systematic Review.                                                         | Revue systématique narrative sans méta-analyse. Les références pertinentes de la revue et les études primaires incluses ont été évaluées individuellement.                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Mikirova <i>et al.</i> , 2019      | Continuous intravenous vitamin C in the cancer treatment: Reevaluation of a Phase I clinical study                                                             | Réévaluation de l'étude de Riordan <i>et al.</i> (2005, étude incluse dans la présente évaluation). Même cohorte de patients (chevauchement). Aucun nouveau résultat n'est présenté. Plus de détails sur le protocole employé sont fournis, et ceux-ci ont été rapportés dans les tableaux en annexe.                                                                                                                                                 |
| Foster <i>et al.</i> , 2018        | Intravenous Vitamin C Administration Improved Blood Cell Counts and Health-Related Quality of Life of Patient with History of Relapsed Acute Myeloid Leukaemia | Type d'article non retenu – Présentation d'un cas (leucémie myéloïde aigüe).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Baillie <i>et al.</i> , 2018       | The Use of Intravenous Vitamin C as a Supportive Therapy for a Patient with Glioblastoma Multiforme                                                            | Type d'article non retenu – Présentation d'un cas (glioblastome multiforme).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Klimant <i>et al.</i> , 2018       | Intravenous vitamin C in the supportive care of cancer patients: a review and rational approach                                                                | Revue narrative ( <i>scoping review</i> ). Les références pertinentes de la revue ont été évaluées individuellement.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Nauman <i>et al.</i> , 2018        | Systematic Review of Intravenous Ascorbate in Cancer Clinical Trials                                                                                           | Revue systématique narrative sans méta-analyse. Les références pertinentes de la revue et les études primaires incluses ont été évaluées individuellement.                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

| AUTEUR                           | TITRE                                                                                                                                                                                                                  | JUSTIFICATION                                                                                                                                                      |
|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vissers et Das, 2018             | Potential mechanisms of action for vitamin C in cancer: Reviewing the evidence                                                                                                                                         | Revue narrative sur les mécanismes cellulaires antitumoraux présumés de la vitamine C. Les références pertinentes de la revue ont été évaluées individuellement.   |
| Shernoy <i>et al.</i> , 2018     | Ascorbic Acid in Cancer Treatment: Let the Phoenix Fly                                                                                                                                                                 | Revue narrative sur l'usage de la vitamine C pour traiter le cancer. Les références pertinentes de la revue ont été évaluées individuellement.                     |
| Carr et Cook, 2018               | Intravenous vitamin C for cancer therapy – Identifying the current gaps in our knowledge                                                                                                                               | Revue narrative sur l'usage de la vitamine C. Les références pertinentes de la revue ont été évaluées individuellement.                                            |
| Ge <i>et al.</i> , 2018          | Restoration of 5-hydroxymethylcytosine by ascorbate blocks kidney tumour growth                                                                                                                                        | Population à l'étude non retenue - Étude de laboratoire, aucune donnée clinique portant sur l'humain.                                                              |
| O'Leary <i>et al.</i> , 2018     | Pharmacological Ascorbate as an Adjuvant for Enhancing Radiation-Chemotherapy Responses in Gastric Adenocarcinoma                                                                                                      | Population à l'étude non retenue - Étude de laboratoire, aucune donnée clinique portant sur l'humain.                                                              |
| Pires <i>et al.</i> , 2018       | Ascorbic Acid Chemosensitizes Colorectal Cancer Cells and Synergistically Inhibits Tumor Growth                                                                                                                        | Population à l'étude non retenue - Étude de laboratoire, aucune donnée clinique portant sur l'humain.                                                              |
| El Halabi <i>et al.</i> , 2018   | Ascorbic Acid in Colon Cancer: From the Basic to the Clinical Applications                                                                                                                                             | Revue narrative sur l'usage de la vitamine C pour traiter le cancer du côlon. Les références pertinentes de la revue ont été évaluées individuellement.            |
| Gillberg <i>et al.</i> , 2018    | Vitamin C – A new player in regulation of the cancer epigenome                                                                                                                                                         | Revue narrative sur la régulation épigénétique et l'usage de la vitamine C. Les références pertinentes de la revue ont été évaluées individuellement.              |
| Mastrangelo <i>et al.</i> , 2018 | Mechanisms of anti-cancer effects of ascorbate: Cytotoxic activity and epigenetic modulation                                                                                                                           | Revue narrative sur la régulation épigénétique et l'usage de la vitamine C. Les références pertinentes de la revue ont été évaluées individuellement.              |
| Zhao <i>et al.</i> , 2018        | Insight into the roles of vitamins C and D against cancer: Myth or truth?                                                                                                                                              | Revue narrative sur l'usage de la vitamine C et de la vitamine D pour traiter le cancer. Les références pertinentes de la revue ont été évaluées individuellement. |
| Wilkes <i>et al.</i> , 2018      | Pharmacologic ascorbate (P-Asch <sup>-</sup> ) suppresses hypoxia-inducible Factor-1α (HIF-1α) in pancreatic adenocarcinoma                                                                                            | Population à l'étude non retenue - Étude de laboratoire, aucune donnée clinique portant sur l'humain.                                                              |
| Oyarce <i>et al.</i> , 2018      | Vitamin C Fosters the In Vivo Differentiation of Peripheral CD4 <sup>+</sup> /Foxp3 T Cells into CD4 <sup>+</sup> /Foxp3 <sup>+</sup> Regulatory T Cells but Impairs Their Ability to Prolong Skin Allograft Survival. | Population à l'étude non retenue - Étude de laboratoire, aucune donnée clinique portant sur l'humain.                                                              |
| Peng <i>et al.</i> , 2018        | Vitamin C increases 5-hydroxymethylcytosine level and inhibits the growth of bladder cancer                                                                                                                            | Population à l'étude non retenue - Étude de laboratoire, aucune donnée clinique portant sur l'humain.                                                              |
| Lu <i>et al.</i> , 2018          | Pharmacological Ascorbate Suppresses Growth of Gastric Cancer Cells with GLUT1 Overexpression and Enhances the Efficacy of Oxaliplatin Through Redox Modulation                                                        | Population à l'étude non retenue - Étude de laboratoire, aucune donnée clinique portant sur l'humain.                                                              |

| AUTEUR                                     | TITRE                                                                                                                                                                                                       | JUSTIFICATION                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Erudaitius <i>et al.</i> , 2018            | Calculated cell-specific intracellular hydrogen peroxide concentration: Relevance in cancer cell susceptibility during ascorbate therapy                                                                    | Sujet hors propos - Développement d'un modèle mathématique pour estimer la concentration intracellulaire de peroxyde d'hydrogène.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Bennet <i>et al.</i> , 2018                | Case 22-2018: A 64-Year-Old Man with Progressive Leg Weakness, Recurrent Falls, and Anemia                                                                                                                  | Population à l'étude et type d'article non retenu – Présentation d'un cas de scorbut.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Grooth <i>et al.</i> , 2018                | Vitamin C Pharmacokinetics in Critically Ill Patients A Randomized Trial of Four IV Regimens                                                                                                                | Population à l'étude et contexte clinique non retenu – Usage de la vitamine C en intraveineuse chez des patients présentant un sepsis sévère ou chez des patients qui ont eu une chirurgie/trauma; contexte autre que le cancer.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Chaitanya <i>et al.</i> , 2018             | An insight and update on the analgesic properties of vitamin C                                                                                                                                              | Contexte hors propos - Revue narrative sur les propriétés analgésiques de la vitamine C en prise orale; contexte non spécifique au cancer.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Torequwl Isalem <i>et al.</i> , 2018       | Ascorbic acid: still controversial when used against cancer resistance?                                                                                                                                     | Type d'article non retenu – Éditorial sur l'usage de la vitamine C pour contrer les mécanismes de résistance des cellules cancéreuses.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Ma <i>et al.</i> , 2017                    | Pharmacologic ascorbate induces neuroblastoma cell death by hydrogen peroxide mediated DNA damage and reduction in cancer cell glycolysis                                                                   | Population à l'étude non retenue - Étude de laboratoire, aucune donnée clinique portant sur l'humain.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Schonberger <i>et al.</i> , 2017           | Vitamin C: C-ing a New Way to Fight Leukemia                                                                                                                                                                | Type d'article non retenu – Éditorial.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Schoenfeld <i>et al.</i> , 2017 (phase II) | O <sub>2</sub> <sup>-</sup> and H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> -mediated disruption of Fe metabolism causes the differential susceptibility of NSCLC and GBM cancer cells to pharmacological ascorbate       | À défaut d'un groupe comparateur témoin (patients sans vitamine C) pour tous les résultats d'intérêt présentés, l'étude n'a pas été retenue.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Rodriguez <i>et al.</i> , 2017             | Total lymphocyte count in cancer patients with lymphopenia treated with intravenous vitamin C: results of an observational study                                                                            | Dimension évaluée et contexte de l'étude hors propos – Le contexte et les résultats de l'étude ne répondent à aucune question d'évaluation relative à l'efficacité clinique, à l'innocuité ou à la perspective des patients/proches aidants. L'étude (observationnelle prospective, non interventionnelle) a évalué l'effet de la vitamine C en intraveineuse (avant contre après) sur le décompte des lymphocytes chez des patients atteints d'un cancer avancé qui présentaient une lymphopénie. Globalement, les résultats ont montré que, malgré une augmentation statistiquement significative du compte de lymphocytes, les patients demeuraient lymphopéniques après avoir reçu de la vitamine C. Même si plusieurs paramètres d'évaluation étaient prévus au protocole (innocuité, qualité de vie, complétion des traitements antinéoplasiques), aucun résultat n'a été rapporté. |
| Ou <i>et al.</i> , 2017                    | A phase I-II clinical trial to evaluate the safety, pharmacokinetics and efficacy of high dose intravenous ascorbic acid synergy with mEHT in Chinese patients with stage III-IV non-small cell lung cancer | Intervention non retenue – Emploi de l'électro-hyperthermie modulée pour traiter le cancer du poumon.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

| AUTEUR                             | TITRE                                                                                                                                                                              | JUSTIFICATION                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ou <i>et al.</i> , 2017            | The safety and pharmacokinetics of high dose intravenous ascorbic acid synergy with modulated electrohyperthermia in Chinese patients with stage III-IV non-small cell lung cancer | Intervention non retenue – Emploi de l'électro-hyperthermie modulée pour traiter le cancer du poumon.                                                                                                                                                                                       |
| Levine <i>et al.</i> , 2017        | Data Triumph at C                                                                                                                                                                  | Type d'article non retenu – Éditorial sur l'étude prospective de Schoenfeld <i>et al.</i>                                                                                                                                                                                                   |
| Carr <i>et al.</i> , 2017          | Vitamin C and Immune Function                                                                                                                                                      | Type d'article et contexte clinique non retenus (autre que le cancer) – Revue narrative sur le rôle de la vitamine C dans les fonctions immunitaires, la prévention et le traitement des infections, non spécifique au cancer.                                                              |
| Carr <i>et al.</i> , 2017          | The role of vitamin C in the treatment of pain: new insights                                                                                                                       | Revue narrative sur l'usage de la vitamine C pour traiter la douleur; contexte non spécifique au cancer. Les références pertinentes de la revue ont été évaluées individuellement.                                                                                                          |
| Hemila <i>et al.</i> , 2017        | Vitamin C and Infections                                                                                                                                                           | Type d'article et contexte clinique non retenus (autre que le cancer) – Revue narrative sur le rôle de la vitamine C dans les fonctions immunitaires, non spécifique au cancer                                                                                                              |
| Wang <i>et al.</i> , 2017          | A comparative study of the protective effect of vitamin C and amifostine to salivary gland function of differentiated thyroid cancer in I <sup>131</sup> therapy                   | Type d'article non retenu - Abrégé de conférence.                                                                                                                                                                                                                                           |
| Violet <i>et al.</i> , 2017        | Pharmacologic Ascorbate in Myeloma Treatment: Doses Matter                                                                                                                         | Type d'article non retenu – Éditorial.                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Mikirova <i>et al.</i> , 2016      | Modulation of Cytokines in Cancer Patients by Intravenous Ascorbate Therapy                                                                                                        | Paramètre d'évaluation non retenu pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de la vitamine C en intraveineuse – Étude de laboratoire qui a évalué 174 cytokines et 58 protéines dans les sérums de patients atteints d'un cancer qui ont reçu des injections de vitamine C en intraveineuse. |
| Mikirova <i>et al.</i> , 2016      | High-Dose Intravenous Vitamin C Treatment of a Child with Neurofibromatosis Type 1 and Optic Pathway Glioma: A Case Report                                                         | Type d'article non retenu – Présentation d'un cas (gliome du nerf optique).                                                                                                                                                                                                                 |
| van der Reest <i>et al.</i> , 2016 | Anti-cancer effects of vitamin C revisited                                                                                                                                         | Type d'article non retenu – Éditorial.                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Rouleau <i>et al.</i> , 2016       | Synergistic effects of ascorbate and sorafenib in hepatocellular carcinoma: New insights into ascorbate cytotoxicity                                                               | Type d'article non retenu - Étude de laboratoire ( <i>in vitro</i> ) et présentation d'un cas (carcinome hépatocellulaire).                                                                                                                                                                 |
| Ried <i>et al.</i> , 2016          | The acute effect of high-dose intravenous vitamin C and other nutrients on blood pressure: a cohort study                                                                          | Population à l'étude non retenue – Cohorte de patients dont les injections de vitamines C étaient administrées pour divers contextes cliniques (cancer, fatigue, infection). Aucune donnée spécifique relative aux patients atteints d'un cancer n'est présentée.                           |

| AUTEUR                          | TITRE                                                                                                                                                                | JUSTIFICATION                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Raymond <i>et al.</i> , 2016    | Effects of High Doses of Vitamin C on Cancer Patients in Singapore: Nine Cases                                                                                       | Intervention non retenue - Usage de divers produits antioxydants, autres que les injections de vitamine C; étude d'une série de cas (n = 9) et description narrative de chacun d'eux; tous les cas ont reçu jusqu'à 21 suppléments vitaminiques en plus de leurs injections de vitamine C.                                                                                                                                                                                |
| Jacob <i>et al.</i> , 2015      | Is There a Role for Oral or Intravenous Ascorbate (Vitamin C) in Treating Patients With Cancer? A Systematic Review                                                  | Revue systématique narrative sans méta-analyse. Les références pertinentes de la revue et les études primaires incluses ont été évaluées individuellement.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Nielsen <i>et al.</i> , 2015    | Elimination of ascorbic acid after high-dose infusion in prostate cancer patients: A pharmacokinetic evaluation                                                      | Chevauchement de patients - Évaluation du profil pharmacocinétique de 10 patients venant de l'étude Nielsen <i>et al.</i> , 2017 incluse dans la présente évaluation. Les données relatives à la pharmacocinétique de la vitamine C ont été rapportées à la section 2.4.1.                                                                                                                                                                                                |
| Choi <i>et al.</i> , 2014       | High Dose Intravenous Vitamin C during Radiotherapy Impact on Breast Cancer Recurrence                                                                               | Article en coréen (langue autre que le français et l'anglais).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Grober <i>et al.</i> , 2014     | Micronutrients in Oncological Intervention                                                                                                                           | Revue narrative sur l'usage de divers micronutriments, dont la vitamine C, pour traiter le cancer. Les références pertinentes de la revue ont été évaluées individuellement.                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Doskey <i>et al.</i> , 2014     | Tumor cells have decreased ability to metabolize H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> : Implications for pharmacological ascorbate in cancer therapy                        | Population à l'étude non retenue - Étude de laboratoire, aucune donnée clinique portant sur l'humain.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Carr <i>et al.</i> , 2014       | The effect of intravenous vitamin C on cancer- and chemotherapy-related fatigue and quality of life                                                                  | Revue narrative sur l'usage de la vitamine C pour traiter la fatigue. Les références pertinentes de la revue ont été évaluées individuellement.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Kuiper <i>et al.</i> , 2014     | Increased tumor ascorbate is associated with extended disease-free survival and decreased hypoxia-inducible factor-1 activation in human colorectal cancer           | Intervention non retenue, aucun usage de la vitamine C en intraveineuse – Étude de laboratoire qui a évalué certains biomarqueurs associés à l'hypoxie dans des échantillons tissulaires humains de patients atteints d'un cancer colorectal. Aucun patient n'a reçu de la vitamine C en intraveineuse. Présentation de données relatives à la survie des patients corrélées avec le niveau d'expression génique des biomarqueurs et le contenu cellulaire en vitamine C. |
| Johnston <i>et al.</i> , 2014   | Vitamin C Supplementation Slightly Improves Physical Activity Levels and Reduces Cold Incidence in Men with Marginal Vitamin C Status: A Randomized controlled Trial | Contexte clinique non retenu (autre que le cancer) - Effet de la vitamine C sur l'activité physique et le rhume.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Carr <i>et al.</i> , 2014       | Parenteral vitamin C for palliative care of terminal cancer patients                                                                                                 | Type d'article non retenu - Étude d'un cas (angiosarcome).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Carr <i>et al.</i> , 2014       | Relief from cancer chemotherapy side effects with pharmacologic vitamin C                                                                                            | Type d'article non retenu - Étude d'un cas (cancer du sein).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Venturelli <i>et al.</i> , 2014 | Epigenetic impacts of ascorbate on human metastatic melanoma cells                                                                                                   | Population à l'étude non retenue - Étude de laboratoire, aucune donnée clinique portant sur l'humain.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

| AUTEUR                          | TITRE                                                                                                                                                                | JUSTIFICATION                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fritz <i>et al.</i> , 2014      | Intravenous Vitamin C and Cancer: A Systematic Review                                                                                                                | Revue systématique narrative sans méta-analyse. Les références pertinentes de la revue et les études primaires incluses ont été évaluées individuellement.                                                                                                                                                                                                 |
| Kawada <i>et al.</i> , 2014     | Phase I Clinical Trial of Intravenous L-ascorbic Acid Following Salvage Chemotherapy for Relapsed B-cell non-Hodgkin's Lymphoma                                      | Taille de l'échantillon inférieure à 10 patients (n = 3) et absence d'un groupe comparateur témoin (patients sans vitamine C) pour tous les résultats d'intérêt présentés.                                                                                                                                                                                 |
| Greenlee <i>et al.</i> , 2014   | Clinical Practice Guidelines on the Use of Integrative Therapies as Supportive Care in Patients Treated for Breast Cancer                                            | Contexte hors propos - Revue sur les thérapies alternatives en cas de cancer du sein; non spécifique à l'usage de la vitamine C en intraveineuse.                                                                                                                                                                                                          |
| White <i>et al.</i> , 2014      | Interventions for fatigue in peripheral neuropathy (Review)                                                                                                          | Contexte clinique non retenu - Revue sur les traitements pour réduire la fatigue chez les personnes souffrant de neuropathie périphérique; non spécifique au cancer.                                                                                                                                                                                       |
| Kiziltan <i>et al.</i> , 2014   | Ascorbic-acid treatment for progressive bone metastases after radiotherapy: A pilot study                                                                            | Même population de patients traités à la vitamine C que l'étude de Günes-Bayir et Kiziltan, 2015 (chevauchement de patients); l'étude de Günes-Bayir et Kiziltan est incluse dans la présente évaluation.                                                                                                                                                  |
| Stephenson <i>et al.</i> , 2013 | Phase I clinical trial to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of high-dose intravenous ascorbic acid in patients with advanced cancer            | Intervention non retenue - Usage de multivitamines en plus des injections de vitamine C.                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Mikrova <i>et al.</i> , 2013    | Clinical experience with intravenous administration of ascorbic acid: achievable levels in blood for different states of inflammation and disease in cancer patients | Paramètre d'évaluation non retenu qui a évalué l'efficacité et l'innocuité de la vitamine C en intraveineuse – Étude rétrospective de patients traités avec des injections de vitamine C qui a évalué la corrélation entre l'expression de biomarqueurs inflammatoires et le niveau plasmatique de vitamine C.                                             |
| Harris <i>et al.</i> , 2013     | Vitamin C intake and breast cancer mortality in a cohort of Swedish women                                                                                            | Contexte clinique et voie d'administration de la vitamine C non retenus – Effet de l'apport nutritionnel de la vitamine C sur la mortalité des patientes atteintes d'un cancer du sein.                                                                                                                                                                    |
| Monti <i>et al.</i> , 2012      | Phase I evaluation of intravenous ascorbic acid in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer                          | À défaut d'un groupe comparateur témoin (patients sans vitamine C) pour tous les résultats d'intérêt présentés, l'étude n'a pas été retenue.                                                                                                                                                                                                               |
| Mikrova <i>et al.</i> , 2012    | Effect of high-dose intravenous vitamin C on inflammation in cancer patients                                                                                         | Paramètre d'évaluation non retenu qui a évalué l'efficacité et l'innocuité de la vitamine C en intraveineuse – Étude rétrospective de patients traités avec des injections de vitamine C qui a évalué la corrélation entre l'expression de biomarqueurs inflammatoires, celui de l'antigène prostatique spécifique et le niveau plasmatique de vitamine C. |
| Du <i>et al.</i> , 2012         | Ascorbic acid: Chemistry, biology and the treatment of cancer                                                                                                        | Revue narrative. Les références pertinentes de la revue ont été évaluées individuellement.                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Suh <i>et al.</i> , 2012        | Intravenous Vitamin C administration reduces fatigue in office workers: a double-blind randomized controlled trial                                                   | Contexte clinique non retenu (autre que le cancer) - Effet de la vitamine C sur la fatigue des travailleurs.                                                                                                                                                                                                                                               |

| AUTEUR                          | TITRE                                                                                                                                                   | JUSTIFICATION                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zhang <i>et al.</i> , 2011      | Vitamin C provision improves mood in acutely hospitalized patients                                                                                      | Contexte clinique non retenu (autre que le cancer) - Effet de la vitamine C et de la vitamine D sur l'humeur et le moral des patients hospitalisés.                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Pareyson <i>et al.</i> , 2011   | Ascorbic acid in Charcot–Marie–Tooth disease type 1A (CMTTRIAL and CMT-TRAUK): a double-blind randomised trial                                          | Population à l'étude et contexte clinique non retenu (autre que le cancer) – Usage de la vitamine C en intraveineuse pour traiter la maladie de Charcot-Marie-Tooth.                                                                                                                                                                                                                                  |
| Stewart <i>et al.</i> , 2011    | Ascorbate improves circulation in postural tachycardia syndrome                                                                                         | Contexte clinique non retenu (autre que le cancer) - Effet de la vitamine C chez des patients présentant une tachycardie orthostatique posturale.                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Park <i>et al.</i> , 2009       | Depletion of L-ascorbic acid alternating with its supplementation in the treatment of patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndromes | Contexte clinique non retenu qui a évalué l'efficacité et l'innocuité de la vitamine C en intraveineuse – Étude prospective dont l'hypothèse est d'évaluer la sensibilité à la vitamine C <i>in vitro</i> des cellules leucémiques issues de patients atteints de leucémie aigüe myéloïde. L'effet d'une déplétion suivie d'une supplémentation en vitamine C chez les patients était ensuite évalué. |
| Robitaille <i>et al.</i> , 2009 | Oxalic acid excretion after intravenous ascorbic acid administration                                                                                    | Intervention non retenue – Usage de multivitamines en plus des injections de vitamine C. La cohorte de patients est la même que celle de l'étude de Hoffer <i>et al.</i> , 2008 (étude exclue pour l'évaluation).                                                                                                                                                                                     |
| Campbell <i>et al.</i> , 2009   | Reticulum cell sarcoma: two complete 'spontaneous' regressions, in response to high-dose ascorbic acid therapy. A report on subsequent progress         | Type d'article non retenu - Étude de cas (suivi à long terme d'une étude précédemment publiée).                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Berenson <i>et al.</i> , 2009   | Bortezomib, ascorbic acid and melphalan therapy for patients with newly diagnosed multiple myeloma: an effective and well-tolerated frontline regimen   | Aucun usage de la vitamine C en intraveineuse.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Verrax <i>et al.</i> , 2009     | Pharmacologic concentrations of ascorbate are achieved by parenteral administration and exhibit antitumoral effects                                     | Population à l'étude non retenue - Étude de laboratoire, aucune donnée clinique portant sur l'humain.                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Micallef <i>et al.</i> , 2009   | Effect of ascorbic acid in patients with Charcot–Marie–Tooth disease type 1A: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial         | Population à l'étude et contexte clinique non retenus (autre que le cancer) – Usage de la vitamine C chez des patients atteints de la maladie de Charcot-Marie-Tooth.                                                                                                                                                                                                                                 |
| Hoffer <i>et al.</i> , 2008     | Phase I clinical trial of i.v. ascorbic acid in advanced malignancy                                                                                     | Intervention non retenue - Usage de multivitamines et de vitamine E en plus des injections de vitamine C.                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Davison <i>et al.</i> , 2008    | Molecular detection of exercise-induced free radicals following ascorbate prophylaxis in type 1 diabetes mellitus: a randomised controlled trial        | Population à l'étude et contexte clinique non retenus (autre que le cancer) – Vitamine C et stress oxydatif induits par l'exercice chez des patients diabétiques.                                                                                                                                                                                                                                     |
| Shahrbanoo <i>et al.</i> , 2008 | Effect of intravenous ascorbic acid in hemodialysis patients with anemia and hypoferritinemia                                                           | Population à l'étude non retenue (autre que le cancer) – Usage de la vitamine C pour traiter l'anémie réfractaire des patients en hémodialyse.                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Mikrova <i>et al.</i> , 2007    | The effect of high dose IV Vitamin C on plasma antioxidant capacity and level of Oxidative Stress in Cancer Patients and Healthy Subjects               | Paramètre d'évaluation non retenu qui a évalué l'efficacité et l'innocuité de la vitamine C en intraveineuse – Mesure de la capacité antioxydante de la vitamine C dans le plasma de patients atteints ou non d'un cancer et qui ont eu des injections de vitamine C.                                                                                                                                 |

| AUTEUR                          | TITRE                                                                                                                                           | JUSTIFICATION                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Stephenson <i>et al.</i> , 2007 | Phase 1 trial of high-dose intravenous vitamin C treatment for patients with cancer                                                             | Type d'article non retenu – Éditorial.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Padayatty <i>et al.</i> , 2006  | Intravenously administered vitamin C as cancer therapy: three cases                                                                             | Type d'article non retenu et intervention non retenue - Étude de trois cas sélectionnés; description narrative de chacun d'eux; tous les cas ont aussi reçu d'autres traitements (jusqu'à 15 suppléments vitaminiques) en plus de leurs injections de vitamine C.                                                                                                                          |
| Jacobs <i>et al.</i> , 2006     | Intravenous vitamin C can improve anemia in erythropoietin-hyporesponsive hemodialysis patients                                                 | Type d'article et contexte clinique non retenus (autre que le cancer) – Éditorial portant sur l'effet de la vitamine C chez les patients anémiques.                                                                                                                                                                                                                                        |
| Chen <i>et al.</i> , 2006       | Pharmacologic ascorbic acid concentrations selectively kill cancer cells: Action as a pro-drug to deliver hydrogen peroxide to tissues          | Population à l'étude non retenue - Étude de laboratoire, aucune donnée clinique portant sur l'humain.                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Gonzalez <i>et al.</i> , 2005   | Orthomolecular Oncology Review: Ascorbic Acid and Cancer 25 Years Later                                                                         | Revue narrative sur l'usage de la vitamine C pour traiter le cancer. Les références pertinentes de la revue ont été évaluées individuellement.                                                                                                                                                                                                                                             |
| Riodan <i>et al.</i> , 2004     | Intravenous vitamin C as a chemotherapy agent: a report on clinical cases                                                                       | Type d'article non retenu pour l'évaluation de l'efficacité clinique et intervention non retenue - Étude de sept cas sélectionnés; description narrative de chacun d'eux; cinq des sept cas ont aussi reçu d'autres produits (divers suppléments vitaminiques) en plus de leurs injections de vitamine C. Aucun effet indésirable de la vitamine C rapporté chez les deux autres patients. |
| Drisko <i>et al.</i> , 2003     | The Use of Antioxidants with First-Line Chemotherapy in Two Cases of Ovarian Cancer                                                             | Type d'article non retenu et intervention non retenue - Étude de deux cas sélectionnés (cancer de l'ovaire); usage de multiples antioxydants en prise orale en plus des injections de vitamine C.                                                                                                                                                                                          |
| Khanzode <i>et al.</i> , 2003   | Serum and plasma concentration of oxidant and antioxidants in patients of Helicobacter pylori gastritis and its correlation with gastric cancer | Aucun usage de la vitamine C en intraveineuse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Jackson <i>et al.</i> , 2002    | Sixteen-year history with high dose intravenous vitamin C treatment for various types of cancer and other diseases                              | Type d'article non retenu - Éditorial, aucune donnée relative aux questions d'évaluation retenues.                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Hoffer <i>et al.</i> , 2001     | Proof versus plausibility: rules of engagement for the struggle to evaluate alternative cancer therapies                                        | Type d'article non retenu – Éditorial.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Goel <i>et al.</i> , 1999       | Emerging role of ascorbic acid in the management of advanced breast carcinoma as a chemosensitizer                                              | Intervention non retenue - Administration orale de la vitamine C, aucune injection intraveineuse.                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Head <i>et al.</i> , 1998       | Ascorbic Acid in the Prevention and Treatment of Cancer                                                                                         | Revue narrative sur l'usage de la vitamine C pour prévenir et traiter le cancer. Les références pertinentes ont été évaluées individuellement.                                                                                                                                                                                                                                             |
| Wagdi <i>et al.</i> , 1996      | Cardioprotection in Patients Undergoing Chemo-and/or Radiotherapy for Neoplastic Disease A Pilot Study                                          | Aucun usage de la vitamine C en intraveineuse.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Riodan <i>et al.</i> , 1996     | Intravenous vitamin C in a terminal cancer patient                                                                                              | Type d'article non retenu - Étude d'un cas (cancer du sein).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

| AUTEUR                        | TITRE                                                                                                                                                             | JUSTIFICATION                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Jackson <i>et al.</i> , 1995  | High dose intravenous vitamin C and long time survival of a patient with cancer of head of the pancreas                                                           | Type d'article non retenu - Étude d'un cas (cancer du pancréas).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Cameron <i>et al.</i> , 1991  | Innovation vs. Quality Control: an 'Unpublishable' Clinical Trial of Supplemental Ascorbate in Incurable Cancer                                                   | Selon le protocole, les patients ont tous été traités avec de la vitamine C en prise orale, dont plusieurs ont reçu initialement des injections de vitamine C (la dose administrée n'est pas précisée). Il n'est pas possible de savoir la proportion de patients qui ont reçu des injections de vitamine C, ni de séparer les résultats des patients qui ont eu de la vitamine C en intraveineuse de ceux qui n'en ont pas reçu.                                                                                                                                                                                                                 |
| Behrens <i>et al.</i> , 1987  | A Highly Sensitive High-Performance Liquid Chromatography Method for the Estimation of Ascorbic and Dehydroascorbic Acid in Tissues, Biological Fluids, and Foods | Contexte clinique non retenu - Description d'une méthode pour quantifier la vitamine C par chromatographie en phase liquide; aucune donnée clinique portant sur l'humain.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Moertel <i>et al.</i> , 1985  | High-dose vitamin C versus placebo in the treatment of patients with advanced cancer who have had no prior chemotherapy. A randomized double-blind comparison     | Aucun usage de la vitamine C en intraveineuse – Étude clinique à répartition aléatoire; les patients ont reçu de la vitamine C en prise orale ou un placebo.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Poulter <i>et al.</i> , 1984  | Ascorbic acid supplementation and five year survival rates in women with early breast cancer                                                                      | Aucun usage de la vitamine C en intraveineuse.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Murata <i>et al.</i> , 1982   | Prolongation of survival times of terminal cancer patients by administration of large doses of ascorbate                                                          | Étude observationnelle d'une cohorte de patients venant de deux centres; le protocole et la voie d'administration de la vitamine C sont peu détaillés et différaient entre les 2 centres. Il n'est pas possible de savoir si les patients ont reçu la vitamine C en injection ou en comprimé à prise orale.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Waddell <i>et al.</i> , 1980  | Indomethacin and ascorbate inhibit desmoid tumors                                                                                                                 | Type d'article non retenu - Étude de cas.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Campbell <i>et al.</i> , 1979 | Acute reactions to mega ascorbic acid therapy in malignant disease.                                                                                               | Type d'article non retenu - Étude de cas.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Creagan <i>et al.</i> , 1979  | Failure of high-dose vitamin C (ascorbic acid) therapy to benefit patients with advanced cancer. A controlled trial                                               | Aucun usage de la vitamine C en intraveineuse – Étude clinique à répartition aléatoire; les patients ont reçu de la vitamine C en prise orale ou un placebo.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Cameron et Pauling, 1978      | Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: Reevaluation of prolongation of survival times in terminal human cancer                             | Intervention non retenue - Les patients n'ont pas tous eu des injections de vitamine C en intraveineuse. Étude de cohortes de cas-témoins. La moitié des patients traités avec la vitamine C viennent de la cohorte de Cameron <i>et al.</i> (1974). Les patients de la cohorte de 1974 ont été traités avec de la vitamine C en intraveineuse et/ou en prise orale. Il n'est pas possible de connaître la proportion de patients de l'étude de Cameron <i>et al.</i> 1978 qui ont reçu ou pas des injections de vitamine C, ni de séparer les résultats des patients qui ont eu de la vitamine C en intraveineuse de ceux qui n'en ont pas reçu. |

| AUTEUR                    | TITRE                                                                                                                  | JUSTIFICATION                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cameron et Pauling, 1976  | Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: Prolongation of survival times in terminal human cancer  | Intervention non retenue - Les patients n'ont pas tous eu des injections de vitamine C en intraveineuse. Étude de cohortes de cas-témoins. La moitié des patients traités avec la vitamine C viennent de la cohorte de Cameron <i>et al.</i> (1974). Les patients de la cohorte de 1974 ont été traités avec de la vitamine C en intraveineuse et/ou en prise orale. Il n'est pas possible de connaître la proportion de patients de l'étude de Cameron <i>et al.</i> 1976 qui ont reçu ou pas des injections de vitamine C, ni de séparer les résultats des patients qui ont eu de la vitamine C en intraveineuse de ceux qui n'en ont pas reçu.                                                                                                                                    |
| Cameron et Campbell, 1974 | The orthomolecular treatment of cancer. Clinical trial of high-dose ascorbic acid supplements in advanced human cancer | Résultats incomplets - Série de cas consécutifs (dont 33 des 50 patients ont reçu des injections de vitamine C). La réponse au traitement était évaluée selon une échelle arbitraire non définie comprenant 6 catégories (aucune réponse; réponse minimale; croissance tumorale retardée; croissance tumorale inhibée; régression tumorale; et nécrose tumorale). Pour 17 des 33 patients, plusieurs catégories ont été attribuées à un seul patient pour définir la réponse au traitement (p. ex. la réponse du patient numéro 36 était classée comme croissance tumorale retardée; croissance tumorale inhibée et régression tumorale). Pour 5 des 33 patients, les auteurs n'ont pu spécifier une catégorie de réponse; le symbole « ? » est indiqué comme réponse au traitement. |

**Tableau B-3 Études sélectionnées pour lesquelles les dimensions ou les résultats d'intérêt n'ont pas été retenus et raisons de leur exclusion**

| ÉTUDE                           | RÉSULTATS D'INTÉRÊT NON RETENUS              | JUSTIFICATION                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ECR</b>                      |                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Ma <i>et al.</i> , 2014         | Survie globale                               | Données numériques non rapportées<br>Absence d'analyse statistique                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>COHORTES</b>                 |                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Ou <i>et al.</i> , 2020         | Temps de survie                              | Les données de l'étude sur la survie ont aussi été rapportées selon la proportion de patients en vie après 1, 2, 3 et 4 ans, la somme de ces proportions correspondant à 100 % (distribution des patients). Ces résultats ne correspondent pas à la survie estimée à des temps donnés.                                                                                                                                                                                                       |
|                                 | Statut de performance<br>Effets indésirables | Biais de contamination chez l'un des groupes de patients. Usage d'antiémétiques par des patients qui ont reçu de la vitamine C pour prévenir les symptômes gastro-intestinaux liés à son usage. L'étude ne précise pas si les patients du groupe témoin sans vitamine C en ont aussi reçu. Les groupes de patients pourraient ne pas avoir été traités de la même façon.                                                                                                                     |
| Vollbracht <i>et al.</i> , 2017 | Symptômes (analyse de stratification)        | Analyses statistiques ambiguës qui rendent difficile l'appréciation; les analyses ne correspondent pas aux résultats présentés dans l'étude.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                 | Tolérabilité                                 | Méthodologie employée trop peu détaillée pour juger de la validité du résultat hautement subjectif (évaluation rétrospective de la tolérance des patientes aux injections de vitamine C par les investigateurs à partir des dossiers médicaux) et les résultats ne sont pas détaillés. Incapacité à discerner et isoler l'effet de la vitamine C, car les patients ont aussi reçu des traitements antinéoplasiques concomitants et le groupe comparateur sans vitamine C n'a pas été évalué. |
| <b>ENCAA</b>                    |                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Alexander <i>et al.</i> , 2018  | Effets indésirables                          | Incapacité à discerner et isoler l'effet de la vitamine C, car les patients ont aussi reçu des traitements antinéoplasiques concomitants sans groupe comparateur simultané de patients non traités à la vitamine C.                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Bazzan <i>et al.</i> , 2018     | Effets indésirables                          | Incapacité à discerner et isoler l'effet de la vitamine C, car les patients ont tous reçu des injections de vitamine C sans groupe comparateur simultané de patients non traités à la vitamine C.                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Nielsen <i>et al.</i> , 2017    | Effets indésirables                          | Incapacité à discerner et isoler l'effet de la vitamine C, car les patients ont reçu de la vitamine C en monothérapie sans groupe comparateur simultané de patients non traités à la vitamine C.                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

| ÉTUDE                                                                    | RÉSULTATS D'INTÉRÊT NON RETENUS                  | JUSTIFICATION                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Polireddy <i>et al.</i> , 2017                                           | Survie globale<br>Survie sans progression        | Aucune comparaison directe<br>Absence d'analyse statistique                                                                                                                                                         |
|                                                                          | Réponse tumorale<br>Effets indésirables          | Incapacité à discerner et isoler l'effet de la vitamine C, car les patients ont aussi reçu des traitements antinéoplasiques concomitants sans groupe comparateur simultané de patients non traités à la vitamine C. |
| Allen <i>et al.</i> 2019<br>Schoenfeld <i>et al.</i> , 2017<br>(phase I) | Survie globale<br>Survie sans progression        | Aucune comparaison directe<br>Absence d'analyse statistique                                                                                                                                                         |
|                                                                          | Effets indésirables (Allen <i>et al.</i> , 2019) | Incapacité à discerner et isoler l'effet de la vitamine C, car les patients ont aussi reçu des traitements antinéoplasiques concomitants sans groupe comparateur simultané de patients non traités à la vitamine C. |
| Hoffer <i>et al.</i> , 2015                                              | Réponse tumorale<br>Effets indésirables          | Incapacité à discerner et isoler l'effet de la vitamine C, car les patients ont aussi reçu des traitements antinéoplasiques sans groupe comparateur simultané de patients non traités à la vitamine C.              |
| Welsh <i>et al.</i> , 2013                                               | Survie globale<br>Délai avant progression        | Aucune comparaison directe<br>Absence d'analyse statistique                                                                                                                                                         |
|                                                                          | Effets indésirables                              | Incapacité à discerner et isoler l'effet de la vitamine C, car les patients ont aussi reçu des traitements antinéoplasiques sans groupe comparateur simultané de patients non traités à la vitamine C.              |
| Takahashi <i>et al.</i> , 2012                                           | Effets indésirables                              | Incapacité à discerner et isoler l'effet de la vitamine C sans groupe comparateur simultané de patients non traités à la vitamine C (57 % des patients ont reçu des traitements antinéoplasiques concomitants).     |
| Riordan <i>et al.</i> , 2005                                             | Réponse tumorale                                 | Aucune comparaison directe                                                                                                                                                                                          |
|                                                                          | Effets indésirables                              | Incapacité à discerner l'effet de la vitamine C, car les patients ont reçu de la vitamine C en monothérapie sans groupe comparateur simultané de patients non traités à la vitamine C.                              |

ECRA : étude clinique à répartition aléatoire; ENCA : étude non comparative avant-après.

**Tableau B-4 Conclusion des auteurs des revues systématiques qui ont évalué l'effet de la vitamine C en intraveineuse à haute dose chez des patients atteints d'un cancer**

| AUTEURS                         | TITRE                                                                                                               | CONCLUSION DES AUTEURS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Van Gorkom <i>et al.</i> , 2019 | The Effect of Vitamin C (Ascorbic Acid) in the Treatment of Patients with Cancer: A Systematic Review.              | <p>The results of this review do not prove that there is a clinically relevant positive effect of vitamin C supplementation in most cancer patients on the overall survival, clinical status, quality of life and performance status. The quality of the studies published is low and the interventions and patient groups are very diverse. The best indication of a positive effect is seen in acute myeloid leukemia patients in combination with decitabine, and in vitro data also show a synergistic efficacy of both treatments. An effect in some other patient groups might still be possible and might have been overlooked. In addition, clear pharmacological data might be needed to optimize treatment plans.</p> <p>Treatment with vitamin C is likely to be safe, with almost no serious adverse events and minimal mild side effects, even with high doses of intravenous supplementation. There are also no indications that cancer progresses faster under vitamin C supplementation.</p> <p>We see the results of this review as an indication that it is safe to examine vitamin C supplementation further in a randomized controlled setting. Therefore, we are planning to investigate the effect of vitamin C supplementation on immune recovery in patients that receive intensive chemotherapy and/or stem cell transplantation.</p> |
| Nauman <i>et al.</i> , 2018     | Systematic Review of Intravenous Ascorbate in Cancer Clinical Trials                                                | <p>Evidence supporting the existence of an anticancer effect of intravenous ascorbate is mixed, whether it is given a single agent or in combination with other concurrent standard therapies. In single-arm trials that used intravenous ascorbate in combination with concurrent standard therapies, it is unclear which agent delivered which effects. Only one randomized clinical trial has been reported, showing a trend toward overall survival, a significant 8,5 week increase in progression-free survival, and decreased adverse events in the IV ascorbate arm in ovarian cancer patients.</p> <p>Current research indicates that intravenous ascorbate is well tolerated and has reported some positive results. However, high-quality placebo-controlled trials such as those being offered in prostate (NCT02516670) and breast cancer (NCT03175341) are needed to strengthen the present evidence base to support continuation of intravenous ascorbate being offered as a treatment by practitioners. Until these trials are completed, patients should be informed of the investigational status of intravenous ascorbate as a cancer treatment.</p>                                                                                                                                                                                        |
| Jacob <i>et al.</i> , 2015      | Is There a Role for Oral or Intravenous Ascorbate (Vitamin C) in Treating Patients With Cancer? A Systematic Review | <p>We have identified no consistent evidence supporting the existence of an anticancer effect of ascorbate when given either orally, intravenously, or in combination to cancer patients. There is weak evidence that ascorbate given intravenously may improve the quality of life of cancer patients and reduce the toxicity of chemotherapy. We have identified potential serious toxicity of intravenous ascorbate. There is also a lack of well-designed, randomized controlled trials exploring this question. If practitioners continue to offer and patients continue to pay for ascorbate therapy at the risk of toxicity and even death, then high-quality placebo controlled trials are needed. Until these trials are performed, the role of ascorbate therapy in cancer patients remains unsubstantiated. Patients should be honestly informed of this and only treated within the confines of high-quality clinical trials.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

| AUTEURS                    | TITRE                                                    | CONCLUSION DES AUTEURS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fritz <i>et al.</i> , 2014 | Intravenous Vitamin C and Cancer:<br>A Systematic Review | In conclusion, high-dose intravenous vitamin C is a promising investigational therapy. Insufficient evidence exists to draw conclusions, though the literature does suggest intravenous vitamin C has a good safety profile as an adjunctive therapy in the treatment of cancer. High-quality evidence with large sample sizes and rigorous follow-up is lacking. Preliminary evidence suggests that intravenous vitamin C may have the potential to improve tumor response and survival time, as well as improve quality of life and side effects of chemotherapy or cancer-related symptoms; however, there is an urgent need for rigorous and well-controlled evaluations of intravenous vitamin C as an adjunctive treatment for cancer before definite conclusions can be drawn. |

## ANNEXE C

### Caractéristiques des études cliniques retenues

**Tableau C-1 Caractéristiques générales des études cliniques retenues**

| ÉTUDE<br>PAYS                                                               | TITRE                                                                                                                                                                 | NOM DU<br>JOURNAL                   | NOMBRE DE<br>CENTRES                                                                             | OBJECTIFS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ou <i>et al.</i> , 2020<br>Chine                                            | A retrospective study of gemcitabine and carboplatin with or without intravenous vitamin C on patients with advanced triple-negative breast cancer                    | <i>Integrative Cancer Therapies</i> | 1 centre (Clifford Hospital Guangzhou)                                                           | Évaluer l'effet de la chimiothérapie en combinaison avec de la vitamine C en intraveineuse chez des femmes atteintes d'un cancer du sein avancé triple négatif.                                                                                                                                                                                                             |
| Zhao <i>et al.</i> , 2018<br>Chine                                          | The synergy of vitamin C with decitabine activates TET2 in leukemic cells and significantly improves overall survival in elderly patients with acute myeloid leukemia | <i>Leukemia Research</i>            | 1 centre (Nanjing Medical University)                                                            | Évaluer l'effet de la vitamine C combinée à la décitabine dans les cellules leucémiques humaines (modèles <i>in vitro</i> );<br>Évaluer l'effet de la vitamine C en intraveineuse combinée à une chimiothérapie à base de décitabine sur les résultats cliniques des patients atteints d'une leucémie myéloïde aigüe âgés de 60 ans et plus.                                |
| Alexander <i>et al.</i> , 2018<br>États-Unis<br><a href="#">NCT01852890</a> | Pharmacologic ascorbate reduces radiation-induced normal tissue toxicity and enhances tumor radiosensitization in pancreatic cancer                                   | <i>Cancer Research</i>              | 1 centre (University of Iowa Hospitals and Clinics)                                              | Déterminer la toxicité de la vitamine C dans les cellules cancéreuses pancréatiques (étude <i>in vitro</i> );<br>Évaluer l'innocuité, la tolérabilité et l'efficacité clinique potentielle de la vitamine C en intraveineuse chez des patients atteints d'un cancer du pancréas localement avancé traités avec de la gemcitabine et de la radiothérapie (étude de phase I). |
| Bazzan <i>et al.</i> , 2018<br>États-Unis                                   | Retrospective evaluation of clinical experience with intravenous ascorbic acid in patients with cancer                                                                | <i>Integrative Cancer Therapies</i> | 1 centre (Marcus Institute of Integrative Health, Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA) | Évaluer l'innocuité de la vitamine C en intraveineuse à haute dose dans une grande population hétérogène de patients atteints d'un cancer (population plus représentative de la pratique clinique selon les auteurs).                                                                                                                                                       |

| ÉTUDE<br>PAYS                                                                                                                                                                                                                                                               | TITRE                                                                                                                                                                                                 | NOM DU<br>JOURNAL                           | NOMBRE DE<br>CENTRES                                                  | OBJECTIFS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Polireddy <i>et al.</i> ,<br>2017<br>États-Unis<br><a href="#">NCT01364805</a>                                                                                                                                                                                              | High dose parenteral ascorbate inhibited pancreatic cancer growth and metastasis: Mechanisms and a phase I/IIa study                                                                                  | <i>Scientific Reports (Nature Research)</i> | 1 centre (University of Kansas Medical Center Cancer Center)          | Évaluer les mécanismes antitumoraux de la vitamine C dans les cellules cancéreuses pancréatiques;<br>Évaluer l'innocuité de la vitamine C en intraveineuse combinée à la gemcitabine chez des patients atteints d'un cancer pancréatique; établir le profil pharmacocinétique de l'interaction vitamine C / gemcitabine.                                                                                                                                                                                      |
| Schoenfeld <i>et al.</i> ,<br>2017<br>États-Unis<br>2 études cliniques :<br><a href="#">NCT01752491</a><br>(phase I, glioblastome multiforme)<br><a href="#">NCT02420314</a><br>(phase II, cancer du poumon non à petites cellules, phase II non retenue pour l'évaluation) | O <sub>2</sub> <sup>-</sup> and H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> -mediated disruption of Fe metabolism causes the differential susceptibility of NSCLC and GBM cancer cells to pharmacological ascorbate | <i>Cancer Cell</i>                          | 1 centre (Holden Comprehensive Cancer center, The University of Iowa) | Évaluer le rôle du stress oxydatif sur le métabolisme du fer dans les cellules cancéreuses en présence de vitamine C à des doses pharmacologiques;<br>Évaluer l'innocuité, la tolérabilité et l'efficacité potentielle de la vitamine C en intraveineuse en combinaison avec la chimioradiothérapie (étude de phase I en glioblastome multiforme) ou la chimiothérapie à base de paclitaxel/carboplatine (étude de phase II en cancer du poumon non à petites cellules; étude non retenue pour l'évaluation). |
| Allen <i>et al.</i> , 2019<br>(mise à jour d'étude de Schoenfeld <i>et al.</i> , 2017)<br>États-Unis<br><a href="#">NCT01752491</a><br>(phase I, glioblastome multiforme)                                                                                                   | First-in-human phase I clinical trial of pharmacological ascorbate combined with radiation and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma                                                          | <i>Clinical Cancer research</i>             | 1 centre (Holden Comprehensive Cancer center, The University of Iowa) | Évaluer l'innocuité, la tolérabilité et l'efficacité potentielle de la vitamine C en intraveineuse en combinaison avec le témozolomide et la radiothérapie chez des patients atteints d'un glioblastome et déterminer la dose maximale tolérée en intraveineuse de vitamine C à employer.                                                                                                                                                                                                                     |
| Nielsen <i>et al.</i> ,<br>2017<br>Danemark<br><a href="#">NCT01080352</a>                                                                                                                                                                                                  | Weekly ascorbic acid infusion in castration-resistant prostate cancer patients: A single-arm phase II trial                                                                                           | <i>Translational Andrology and Urology</i>  | 1 centre (Copenhagen University Hospital Herlev)                      | Évaluer l'efficacité et l'innocuité de la vitamine C en intraveineuse à haute dose chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

| ÉTUDE<br>PAYS                                                                           | TITRE                                                                                                                                                        | NOM DU<br>JOURNAL                                                                                             | NOMBRE DE<br>CENTRES                                                                                                  | OBJECTIFS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hoffer <i>et al.</i> , 2015<br>Canada<br><a href="#">NCT01050621</a>                    | High-dose intravenous vitamin C combined with cytotoxic chemotherapy in patients with advanced cancer: A phase I-II clinical trial                           | <i>PLoS ONE</i>                                                                                               | 1 centre (Jewish General Hospital, Montréal)                                                                          | Documenter les effets indésirables, l'innocuité et la tolérabilité de la combinaison vitamine C en intraveineuse et chimiothérapie;<br>Évaluer le profil pharmacocinétique de la vitamine C et de l'acide oxalique, avant et après la chimiothérapie;<br>Identifier les types de cancer et les régimes de chimiothérapie pour lesquels la vitamine C en intraveineuse pourrait être bénéfique ou nuisible;<br>Évaluer la qualité de vie et l'humeur des patients qui ont reçu des injections de vitamine C. |
| Günes-Bayir et Kiziltan, 2015<br>Turquie                                                | Palliative vitamin C application in patients with radiotherapy-resistant bone metastases: A retrospective study                                              | <i>Nutrition and Cancer</i>                                                                                   | 1 centre (Bezmialem Vakif University Faculty of Medicine Hospital)                                                    | Documenter les effets de la vitamine C en intraveineuse sur le statut de performance, la douleur et le taux de survie des patients atteints d'un cancer qui présentent des métastases osseuses et dont la douleur n'est pas soulagée par la radiothérapie palliative.                                                                                                                                                                                                                                       |
| Ma <i>et al.</i> , 2014<br>États-Unis<br><a href="#">NCT00228319</a>                    | High-dose parenteral ascorbate enhanced chemosensitivity of ovarian cancer and reduced toxicity of chemotherapy                                              | <i>Science Translational Medicine</i>                                                                         | 2 centres (University of Kansas Medical Cancer Center, Kansas City; Research Medical Center—Gynecologic, Kansas City) | Évaluer les mécanismes cellulaires antitumoraux induits par la vitamine C (modèles cellulaires et murins de cancer ovarien);<br>Évaluer l'innocuité et la toxicité (étude pilote) de la vitamine C en intraveineuse à haute dose en combinaison avec la chimiothérapie à base de paclitaxel et carboplatine chez des patientes atteintes d'un cancer ovarien.                                                                                                                                               |
| Welsh <i>et al.</i> , 2013<br>Étude PACMAN<br>États-Unis<br><a href="#">NCT01049880</a> | Pharmacological ascorbate with gemcitabine for the control of metastatic and node-positive pancreatic cancer (PACMAN): Results from a phase I clinical trial | <i>Cancer Chemotherapy and Pharmacology</i>                                                                   | 1 centre (Holden Comprehensive Cancer center, The University of Iowa)                                                 | Évaluer l'innocuité et la tolérabilité de la vitamine C en intraveineuse combinée à la gemcitabine chez des patients atteints d'un cancer du pancréas métastatique.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Takahashi <i>et al.</i> , 2012<br>Japon                                                 | High-dose intravenous vitamin C improves quality of life in cancer patients                                                                                  | <i>Personalized Medicine Universe (journal transféré pour International Society of Personalized Medicine)</i> | 145 centres                                                                                                           | Évaluer la qualité de vie et l'innocuité des injections de vitamine C à des patients atteints d'un cancer.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

| ÉTUDE<br>PAYS                                   | TITRE                                                                                                                                                                                                              | NOM DU<br>JOURNAL                          | NOMBRE DE<br>CENTRES                                                                           | OBJECTIFS                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vollbracht <i>et al.</i> ,<br>2011<br>Allemagne | Intravenous vitamin C administration improves quality of life in breast cancer patients during chemo-/radiotherapy and aftercare: Results of a retrospective, multicentre, epidemiological cohort study in Germany | <i>In vivo</i>                             | 15 centres (tous en Allemagne)                                                                 | Évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'administration complémentaire de la vitamine C en intraveineuse pour réduire les effets indésirables associés à la chimioradiothérapie chez des patientes atteintes d'un cancer du sein. |
| Yeom <i>et al.</i> , 2007<br>Corée              | Changes of terminal cancer patients' health-related quality of life after high dose vitamin C administration                                                                                                       | <i>Journal of Korean Medical Science</i>   | 1 centre (Kwandong University College of Medicine)                                             | Évaluer les changements de qualité de vie chez des patients atteints d'un cancer en phase terminale à la suite de l'administration intraveineuse de vitamine C à haute dose.                                                      |
| Riordan <i>et al.</i> ,<br>2005<br>États-Unis   | A pilot clinical study of continuous intravenous ascorbate in terminal cancer patients                                                                                                                             | <i>Puerto Rico Health Sciences Journal</i> | 1 centre (Eppley Institute for Research in Cancer and Allied Diseases, University of Nebraska) | Évaluer l'innocuité de la vitamine C en intraveineuse chez des patients atteints d'un cancer en phase terminale.                                                                                                                  |

GBM : *glioblastoma* (glioblastome); NSCLC : *non-small-cell lung cancer* (cancer du poumon non à petites cellules); TET : *ten-eleven translocation*.

**Tableau C-2 Caractéristiques méthodologiques des études cliniques retenues**

| ÉTUDE                     | DEVIS                                                                                                                          | SÉLECTION DES PATIENTS                                                                                                                                                                                     | INCLUSION                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | EXCLUSION | RECRUTEMENT                 | RÉSULTATS D'INTÉRÊT (DÉFINITION ET MÉTHODE D'ÉVALUATION)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | ANALYSE STATISTIQUE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ou <i>et al.</i> , 2020   | Étude de cohortes rétrospective; 2 cohortes de patientes (chimiothérapie + vitamine C contre chimiothérapie, sans vitamine C). | Sélection à partir des dossiers médicaux; les patientes ont choisi elles-mêmes de participer à l'étude et ont financé leur propre traitement vitaminé ( <i>self-selected and self-financed patients</i> ). | Être âgées de 18 à 65 ans, diagnostic à l'histologie / immunohistochimie d'un cancer du sein triple négatif de stade IV présentant au moins une lésion mesurable, présence de métastases à distance, sans autre tumeur maligne primaire, statut de performance selon Karnofsky $\geq 70$ , statut G6PD normal, fonction rénale normale, patientes qui ont reçu de la gemcitabine et carboplatine avec ou sans injections de vitamine C et dont la survie est estimée à plus de 3 mois, dossiers médicaux complets. | nd        | Janvier 2008-décembre 2016. | Paramètre principal : nd<br>-Réponse tumorale, selon RECIST 1.1, évaluée après 2 cycles de chimiothérapie; taux de réponse (RC+RP); taux de bénéfice clinique (RC+RP+MS); tomодensitométrie évaluée par un comité indépendant;<br>-Survie globale (période à partir du début de la chimiothérapie jusqu'au décès).<br>-Survie sans progression (intervalle entre le début des traitements et le premier épisode de progression de la maladie ou le décès);<br>-Mesure de biomarqueurs tumoraux associés au cancer (CEA, CA19-9, CA125, CA15-3) (paramètre d'évaluation non retenu pour l'évaluation);<br>-Statut de performance, selon l'indice de Karnofsky (paramètre non retenu pour l'évaluation);<br>-Effets indésirables selon NCI-CTC 3.0 (paramètre non retenu pour l'évaluation). | <ul style="list-style-type: none"> <li>t-test pour la comparaison des groupes;</li> <li><math>X^2</math> pour la variabilité des données;</li> <li><i>Rank sum test</i> (test de somme ordinale) pour la comparaison des données non paramétriques;</li> <li>Analyse de Kaplan-Meier et test logarithmique par rangs (<i>log-rank test</i>) pour la comparaison de la survie sans progression et de la survie globale;</li> <li><math>p &lt; 0,05</math> étant significatif.</li> </ul> |
| Zhao <i>et al.</i> , 2018 | Essai clinique à répartition aléatoire (sans critère de stratification); comparaison de patients traités avec chimiothérapie + | Prospective                                                                                                                                                                                                | Être âgés $\geq 60$ ans, diagnostic récent d'une leucémie myéloïde aigüe <i>de novo</i> ou secondaire selon les critères de l'International Working Group, patients pour qui                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | nd        | Novembre 2010-avril 2016.   | Paramètre principal : nd;<br>Résultats d'intérêt évalués :<br>-Survie globale : temps entre le diagnostic et le décès (toute cause);<br>-Réponse au traitement (réponse complète et partielle) définie selon les critères                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Taux de réponse complète évalué avec test <math>\chi^2</math>;</li> <li>Survie globale estimée avec test de Kaplan-Meier;</li> <li>Seuil de la valeur de <math>p \leq 0,05</math> pour</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                |

| ÉTUDE                          | DEVIS                                                                                 | SÉLECTION DES PATIENTS | INCLUSION                                                                                                                                                                                                                                                                      | EXCLUSION                                          | RECRUTEMENT              | RÉSULTATS D'INTÉRÊT (DÉFINITION ET MÉTHODE D'ÉVALUATION)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | ANALYSE STATISTIQUE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                | vitamine C contre chimiothérapie, sans vitamine C.                                    |                        | une chimiothérapie intensive n'était pas indiquée ou qui l'ont refusée.                                                                                                                                                                                                        |                                                    |                          | modifiés de l'International Working Group, 2003;<br>-Toxicité associée au traitement (aucun détail sur l'échelle d'évaluation, ni sur le ou les types de toxicité qui ont été évalués.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | considérer une différence statistiquement significative entre les deux groupes de patients.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Alexander <i>et al.</i> , 2018 | Étude non comparative avant-après, ouverte, phase I ( <i>dose-escalation study</i> ). | Prospective            | Patients avec un adénocarcinome pancréatique confirmé pour qui une chimioradiothérapie concomitante était indiquée, indice de Karnofsky d'au moins 60 %, fonctions hématologiques, hépatiques et rénales adéquates, tolérance à une dose de 15 grammes de vitamine C perfusée. | Déficience en G6PD; fonction cardiaque compromise. | Juin 2014-novembre 2016. | Paramètre principal : innocuité et tolérabilité (évaluation des effets indésirables selon NCI CTCAE 4.03); déterminer la dose maximale tolérée;<br>Autres paramètres évalués pour lesquels des résultats sont présentés :<br>-Statut de performance selon l'indice de Karnofsky (non mentionné dans la méthodologie);<br>-Adhésion au traitement;<br>-Survie globale et sans progression (sans définition, comparaison avec une cohorte rétrospective locale et une cohorte historique publiée);<br>-Concentration plasmatique de la vitamine C;<br>-Pression artérielle (élévation temporaire après la perfusion, grade évalué selon échelle NCI CTCAE);<br>-Niveaux d'hémoglobine (anémie) (comparativement à une cohorte rétrospective locale);<br>-Niveaux d'isoprostanes plasmatiques (marqueur de peroxydation lipidique et de stress oxydatif) (comparaison | <i>Dose-escalation</i> (dose croissante) selon Storer's Two-Stage Design BD.<br>Design B (1 patient par dose) : <i>dose escalation</i> jusqu'au repérage d'une toxicité limitant la dose;<br>Design D (3 patients par dose) pour la phase d'expansion.<br>Un minimum de 6 patients est requis pour déterminer la dose recommandée de phase II, parmi lesquels un maximum d'un patient pouvait avoir eu une toxicité limitant la dose;<br>Selon les auteurs, la puissance de l'étude est insuffisante pour détecter une différence relative à la survie entre les groupes de patients. Aucune description de la méthode statistique employée |

| ÉTUDE                          | DEVIS                                                                                                        | SÉLECTION DES PATIENTS                                                                                                    | INCLUSION                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | EXCLUSION                                 | RECRUTEMENT      | RÉSULTATS D'INTÉRÊT (DÉFINITION ET MÉTHODE D'ÉVALUATION)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | ANALYSE STATISTIQUE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                |                                                                                                              |                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                           |                  | avec une cohorte rétrospective locale).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | pour les données sur la survie.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Bazzan <i>et al.</i> , 2018    | Étude de cohortes, rétrospective; 2 cohortes de patients; (chimiothérapie + vitamine C et vitamine C seule). | Sélection à partir des dossiers médicaux de patients atteints d'un cancer qui ont reçu de la vitamine C en intraveineuse. | Patients atteints d'un cancer (tout type, tout stade) qui ont reçu au moins 5 doses de vitamine C en intraveineuse (entre 50 et 100 grammes par jour); avoir un statut G6PD normal et des fonctions rénales adéquates.                                                                                                                                                                        | Historique de calculs rénaux récidivants. | Entre 2007-2014. | -Paramètre principal : innocuité (évaluation des effets indésirables selon NCI CTCAE v4.0);<br>-Paramètre secondaire : évaluation qualitative des symptômes cliniques après un traitement à la vitamine C en intraveineuse (amélioration, dégradation ou stabilité de symptômes; fatigue, diarrhée / constipation, douleur, appétit / perte de poids, ascite / œdème et humeur).                                                                                                                                                                              | Comparaison du nombre de patients qui ont rapporté une stabilité ou une amélioration des symptômes (pour chaque catégorie de symptôme) au nombre de patients qui ont rapporté une dégradation après avoir reçu des injections de vitamine C, avec un test exact de Fisher.                                                                                                                                 |
| Polireddy <i>et al.</i> , 2017 | Étude non comparative avant-après, phase I-IIa ( <i>dose-escalation study</i> ).                             | Prospective                                                                                                               | Patients au diagnostic récent atteints d'un cancer du pancréas localement avancé ou métastatique, patients non admissibles à la résection chirurgicale et qui ont refusé une combinaison de chimiothérapie ou patients chez qui le cancer a progressé malgré un traitement (régime sans gemcitabine); avoir un statut de performance ECOG 0-2, un statut G6PD normal, avec fonctions rénales, | nd                                        | nd               | Paramètre principal : innocuité de la combinaison gemcitabine et vitamine C en intraveineuse (évaluation des effets indésirables selon NCI CTCAE v4, monitoring par un comité indépendant);<br>Paramètres secondaires :<br>-Profil pharmacocinétique de la gemcitabine, de son métabolite le 2',2'-difluorodeoxyuridine et la vitamine C (C max, AUC, t1/2);<br>Autres résultats d'intérêt évalués :<br>-Réponse tumorale objective, évaluée selon les critères RECIST;<br>-Survie globale et sans progression (comparaison avec cohorte historique publiée). | Les auteurs ont mentionné avoir employé la méthode de <i>dose escalation</i> décrite dans l'étude de Ma [2014]. (Ma et ses collaborateurs ont employé la méthode de <i>dose escalation</i> employée dans l'étude de Monti [2012]; c.-à-d. la méthode 3+3+3).<br><br>Paramètres pharmacocinétiques avec <i>t-test</i> pairé (normalité Shapiro-Wilk) ou test des rangs signés de Wilcoxon (sans normalité). |

| ÉTUDE                                                                             | DEVIS                                                                                 | SÉLECTION DES PATIENTS | INCLUSION                                                                                                                                                                                                                                                                                      | EXCLUSION | RECRUTEMENT | RÉSULTATS D'INTÉRÊT (DÉFINITION ET MÉTHODE D'ÉVALUATION)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | ANALYSE STATISTIQUE                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                   |                                                                                       |                        | hépatiques, hématologiques adéquates; être en mesure de recevoir le traitement pour la durée prescrite, être un non-fumeur.                                                                                                                                                                    |           |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                      |
| Allen <i>et al.</i> , 2019 (suivi de 60 mois, phase I en glioblastome multiforme) | Étude non comparative avant-après, ouverte, phase I ( <i>dose-escalation study</i> ). | Prospective            | <p>Patients avec diagnostic de glioblastome multiforme et orientés vers un traitement de radiothérapie et de témozolomide.</p> <p>Les critères d'inclusion ne sont pas détaillés dans le suivi à 60 mois. Les auteurs mentionnent de consulter la fiche NCT01752491 du ClinicalTrials.gov.</p> | nd        | nd          | <p>Paramètre principal : Innocuité - Fréquence des toxicités limitant la dose dans le but d'estimer la dose maximale tolérable de vitamine C;</p> <p>-Évaluation des effets indésirables hématologiques, non hématologiques et biochimiques selon l'échelle CTCAE v4.03, évalués chaque semaine; monitoring par un comité indépendant;</p> <p>-Identifier la dose recommandée de vitamine C pour une phase II;</p> <p>Autres résultats d'intérêt évalués :</p> <p>-Estimer la survie sans progression et globale (pour la cohorte totale et en fonction de la méthylation du promoteur du gène <i>methylguanine methyltransferase</i>); caractériser le profil de toxicité initial.</p> <p>-Profil pharmacocinétique et concentration plasmatique de la vitamine C;</p> <p>-Mesure d'autres marqueurs biochimiques : 4-hydroxynonéal (stress oxydatif);</p> <p>-Réponse tumorale, selon les critères de MacDonald (aucun résultat présenté).</p> | <p>Date de censure : 8 octobre 2018 (suivi à 60 mois);</p> <p><i>dose-escalation intrapatient</i> selon le Storer's Design B/D;</p> <p>statistiques descriptives avec médianes, étendues et déviations standard.</p> |

| ÉTUDE                                                                                  | DEVIS                                                                                 | SÉLECTION DES PATIENTS | INCLUSION                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | EXCLUSION                                                                                                                                                                                                                                                             | RECRUTEMENT                 | RÉSULTATS D'INTÉRÊT (DÉFINITION ET MÉTHODE D'ÉVALUATION)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | ANALYSE STATISTIQUE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Schoenfeld <i>et al.</i> , 2017 (suivi de 40 mois, phase I en glioblastome multiforme) | Étude non comparative avant-après, ouverte, phase I ( <i>dose-escalation study</i> ). | Prospective            | Patients au diagnostic récent avec glioblastome multiforme et orientés vers une chimioradiothérapie, avoir un statut G6PD normal, être tolérant à une dose de 15 grammes de vitamine C en intraveineuse.                                                                                                                                                                                            | nd                                                                                                                                                                                                                                                                    | nd                          | Paramètre principal : innocuité (évaluation des effets indésirables hématologiques et non hématologiques, échelle non précisée).<br>Autres résultats d'intérêt évalués :<br>-Profil pharmacocinétique : concentration plasmatique de la vitamine C (C max) et valeurs normalisées en fonction de la surface corporelle et du poids;<br>-Survie globale et sans progression (comparaison avec cohorte historique publiée).                                                                                                                                                                                                                                     | Date de censure : 18 janvier 2017 (suivi à 40 mois);<br><i>Dose-escalation</i> selon le Storer's Design B/D<br>Test <i>log-rank</i> Mantel-Cox (courbe de survie);<br>Profil pharmacocinétique de la vitamine C avec méthode de Tukey.                                                                                                                                                                        |
| Nielsen <i>et al.</i> , 2017                                                           | Étude non comparative avant-après, phase II.                                          | Prospective            | Patient avec adénocarcinome de la prostate présentant au moins 1 lésion métastatique visible, en déprivation androgénique (testostérone < 1,7 nM) dont la maladie est progressive (définie par le niveau d'antigènes prostatiques spécifiques ou à l'imagerie selon le Prostate Cancer Working Group 2), avoir un statut de performance ECOG 0-2, n'avoir jamais reçu de chimiothérapie auparavant. | Excision chirurgicale ou irradiation de la prostate, fonctions rénales significativement inadéquates, maladie cardiaque, antécédent de calculs rénaux, hémochromatose, déficience en G6PD.<br>Les patients adressés en cours d'étude pour recevoir une chimiothérapie | Octobre 2011-novembre 2013. | Paramètre principal : efficacité de la vitamine C pour réduire le niveau d'antigènes prostatiques spécifiques (APS) $\geq 50\%$ (niveau de base avant le traitement à la vitamine C contre niveau après 12 semaines de traitement). Lorsque la réduction de l'antigène prostatique spécifique ( $\geq 50\%$ ) était atteinte, une extension supplémentaire de 8 semaines de traitement de vitamine C était proposée.<br>Autres résultats d'intérêt évalués :<br>-Biomarqueurs du métabolisme osseux (alcaline phosphatase osseuse, procollagène de type I, N-télopeptide urinaire) et facteurs pronostiques d'efficacité potentiels (hémoglobine, phosphatase | Niveau d'antigènes prostatiques spécifiques (comparaison du niveau d'APS de base au niveau d'APS après 12 semaines de traitement) avec test non paramétrique païré; valeur de $p < 0,05$ jugée statistiquement significative;<br>Puissance statistique et taille de l'échantillon requise (selon le modèle Ahern's modifié) : $p_0$ estimé à 5 %, $p_1 = 30\%$ , $\alpha = 0,05$ , avec une puissance = 80 %. |

| ÉTUDE                       | DEVIS                                          | SÉLECTION DES PATIENTS                         | INCLUSION                                                                                                                                                                        | EXCLUSION                                                                                                                                            | RECRUTEMENT               | RÉSULTATS D'INTÉRÊT (DÉFINITION ET MÉTHODE D'ÉVALUATION)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | ANALYSE STATISTIQUE                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                             |                                                |                                                |                                                                                                                                                                                  | ie étaient retirés.                                                                                                                                  |                           | alcaline, lactate déshydrogénase, albumine);<br>-Indice de scintigraphie osseuse évalué aux semaines 0, 12, 26 et 52, à l'aide du logiciel EXINI;<br>-Mesure de la réponse inflammatoire (protéine C réactive et YKL-40) et du stress oxydatif (8-oxo-désoxyguanosine et 8-oxo-guanine urinaire);<br>-Statut de performance, selon ECOG;<br>-Qualité de vie, selon EORTC QLQ v.3 et EORTC QLQ-PR25;<br>Innocuité :<br>-Effets indésirables, selon NCI CTCAE v4.03;<br>-Profil biochimique sanguin aux 3 semaines pour évaluer les fonctions rénales, hépatiques et hématologiques;<br>Suivi à long terme planifié à 12, 20, 26 et 52 semaines. | Les auteurs ont précisé qu'au moins 3 patients (sur les 20 qui prenaient part à l'étude) devaient atteindre l'objectif principal d'efficacité pour permettre la poursuite de l'étude.                              |
| Hoffer <i>et al.</i> , 2015 | Étude non comparative avant-après, phase I/II. | Prospective, patients volontaires consécutifs. | Patients atteints d'un cancer avancé, métastatique ou d'un cancer hématologique, avoir présenté un statut G6PD normal, fonctions rénales, hépatiques, hématologiques, cardiaques | Patients pour qui la chimiothérapie standard ou non conforme au protocole offre moins de 33 % de probabilité d'avoir une réponse clinique objective. | Mars 2009 – février 2013. | Le détail des paramètres d'évaluation est fourni dans le protocole clinique disponible en supplément.<br>Paramètres principaux (3) :<br>-Déterminer l'innocuité et la tolérabilité, évaluation des effets indésirables selon NCI CTCAE v3;<br>-Les indications préliminaires concernant l'effet de la vitamine C en intraveineuse sur la fréquence et la sévérité des                                                                                                                                                                                                                                                                          | Profil pharmacocinétique de la vitamine C : <i>Wilcoxon matched pairs test</i> .<br><br>La cible de recrutement a été fixée initialement à 24 patients. Toutefois, le recrutement a pris fin après la sélection de |

| ÉTUDE                         | DEVIS                                                                                                                                             | SÉLECTION DES PATIENTS          | INCLUSION                                                                                                                                                                                                  | EXCLUSION | RECRUTEMENT | RÉSULTATS D'INTÉRÊT (DÉFINITION ET MÉTHODE D'ÉVALUATION)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | ANALYSE STATISTIQUE                                                                                         |
|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                               |                                                                                                                                                   |                                 | adéquates, espérance de vie d'au moins 8 semaines.                                                                                                                                                         |           |             | effets secondaires associés à la chimiothérapie permettent aux patients de compléter plus de cycles de chimiothérapie;<br>-Efficacité antitumorale de la vitamine C en intraveineuse, évaluation de la réponse tumorale, selon RECIST 1.0 évaluée aux 2 cycles de chimiothérapie (ou aux 2 mois);<br>Paramètres d'évaluation secondaires :<br>-Mesure de biomarqueurs et de métabolites;<br>-Profil pharmacocinétique de la vitamine C;<br>-Qualité de vie, selon FACT-G, et humeur, selon POMS. | 14 patients, en raison du financement limité de l'étude.                                                    |
| Günes-Bayir et Kiziltan, 2015 | Étude de cohortes, rétrospective, 3 cohortes comparées (vitamine C seule, chimiothérapie seule, patients sans vitamine C et sans chimiothérapie). | À partir des dossiers médicaux. | Patients atteints d'un cancer, présentant des métastases osseuses, chez qui la douleur occasionnée par celles-ci persiste malgré la radiothérapie (patients non répondants à la radiothérapie palliative). | nd        | 2010-2013   | -Efficacité de la vitamine C pour réduire la douleur : évaluation de l'intensité moyenne de la douleur chronique, selon une échelle visuelle analogue (les résultats sont rapportés en pourcentage de changement);<br>-Efficacité de la vitamine C pour améliorer le statut de performance selon ECOG;<br>-Durée de la survie (non définie, sans détail).                                                                                                                                        | -Comparaison des groupes de patients : test de Mann-Whitney;<br>-Temps de survie avec test Kruskal-Wallis.  |
| Ma <i>et al.</i> , 2014       | Étude pilote prospective, phase I-IIa, à répartition aléatoire (recrutement et répartition                                                        | Prospective                     | Patientes au diagnostic récent avec un cancer ovarien de stade III ou IV, présentant un statut de performance                                                                                              | nd        | 2002-2007   | Paramètre principal : innocuité (évaluation des effets indésirables selon les critères NCI CTCAE v3);<br>Autres résultats d'intérêt évalués (non précisés dans la méthodologie) :                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Les auteurs ont mentionné avoir employé la méthode de <i>dose-escalation</i> employée dans l'étude de Monti |

| ÉTUDE                      | DEVIS                                                                                                                                                  | SÉLECTION DES PATIENTS | INCLUSION                                                                                                                                                                                                                                   | EXCLUSION                                                                                                          | RECRUTEMENT               | RÉSULTATS D'INTÉRÊT (DÉFINITION ET MÉTHODE D'ÉVALUATION)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | ANALYSE STATISTIQUE                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                            | aléatoire du traitement en double aveugle); 2 groupes de patients comparés (vitamine C + chimiothérapie contre chimiothérapie seule, sans vitamine C). |                        | ECOG 0-2, un niveau de G6PD normal, avec fonctions hépatiques, rénales et hématologiques adéquates, aptes à recevoir une chimiothérapie de première ligne pour la durée prescrite, être non-fumeuses.                                       |                                                                                                                    |                           | -Survie globale et délai avant progression.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | [2012]; c.-à-d. la méthode 3+3+3. Comparaison des effets indésirables (vitamine C + chimiothérapie contre chimiothérapie seule, sans vitamine C) avec <i>Student's t-test</i> ( <i>Welch's t-test</i> lorsque la variance était inégale); Courbe de survie de Kaplan-Meier avec <i>log-rank test</i> . |
| Welsh <i>et al.</i> , 2013 | Étude non comparative avant-après, ouverte, phase I ( <i>dose-escalation study</i> ).                                                                  | Prospective            | Adénocarcinome pancréatique confirmé, non résécable, métastatique ou récidivant, statut G6PD normal, fonctions hépatiques, rénales et hématologiques adéquates; statut de performance ECOG 0-2; espérance de vie d'au moins 3 mois ou plus. | Comorbidités actives (insuffisance cardiaque terminale, syndrome coronarien aigu, infarctus du myocarde < 6 mois). | Avril 2010-novembre 2011. | Paramètre principal : caractériser le profil d'innocuité associé à la vitamine C en intraveineuse et l'effet de la dose perfusée sur la concentration plasmatique de la vitamine C;<br>-Innocuité : évaluation des effets indésirables selon CTCAE v3, monitoré avec un comité indépendant;<br>Autres résultats d'intérêt évalués :<br>-Adhésion au traitement;<br>-Réponse tumorale, selon RECIST;<br>-Survie globale et sans progression (sans définition, mentionnée dans le résumé);<br>-Statut de performance, selon ECOG (mentionné dans le résumé); | <i>Dose-escalation</i> accélérée selon la méthode de Simon ( <i>two-stage design</i> ); Aucune statistique descriptive pour les dimensions évaluées.                                                                                                                                                   |

| ÉTUDE                           | DEVIS                                                                                                                                                                                                                                   | SÉLECTION DES PATIENTS                                                                                                                                          | INCLUSION                                                                                                                                      | EXCLUSION                                                                                                                                                                                           | RECRUTEMENT                 | RÉSULTATS D'INTÉRÊT (DÉFINITION ET MÉTHODE D'ÉVALUATION)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | ANALYSE STATISTIQUE                                                                                                                                                  |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                 |                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                     |                             | -Profil pharmacocinétique : concentration plasmatique de la vitamine C (C max);<br>-Mesures de biomarqueurs associés au stress oxydatif (F2-isoprostanes, glutathion).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                      |
| Takahashi <i>et al.</i> , 2012  | Étude non comparative avant-après, observationnelle, ouverte.                                                                                                                                                                           | Prospective, patients volontaires consécutifs nouvellement admis en clinique externe et qui demandaient à recevoir de la vitamine C.                            | Les patients devaient présenter une tumeur maligne et n'avoir jamais reçu de vitamine C en intraveineuse auparavant.                           | Patients qui présentent une condition systémique sérieuse pour laquelle ils ne pourraient compléter les visites prévues au protocole ou dont le médecin ne recommanda it pas l'entrée dans l'étude. | Juin 2010-décembre 2010.    | Paramètre principal : efficacité de la vitamine C pour améliorer la qualité de vie, évaluée selon EORTC-QLQ C30, avant et après 2 et 4 semaines de traitement;<br>Paramètre secondaire : qualité de vie selon le <i>Clinical Global Impression Change</i> ; échelle graduée de 1 (bonne amélioration) à 7 (bonne détérioration), évaluée par le clinicien responsable du patient;<br>-Autres résultats d'intérêt évalués : effets indésirables et symptômes subjectifs évalués chaque semaine (sans échelle). | Qualité de vie, avant contre après les traitements à la vitamine C : <i>Wilcoxon signed-rank test</i> ;<br>Valeur de $p < 0,05$ jugée statistiquement significative. |
| Vollbracht <i>et al.</i> , 2011 | Étude de cohortes rétrospective épidémiologique avec groupe parallèle; 2 cohortes (patientes traitées avec vitamine C + chimiothérapie ± radiothérapie contre patientes traitées avec chimiothérapie ± radiothérapie, sans vitamine C). | Rétrospective, patientes sélectionnées comme étant représentatives de la maladie, dont les données cliniques et la réponse à la vitamine C étaient documentées. | Cancer du sein primaire, stade IIa-IIIb (selon l'Union for International Cancer control), non métastatique, traité avec traitements standards. | nd                                                                                                                                                                                                  | Janvier 2000-décembre 2006. | Paramètre principal : -Efficacité de la vitamine C pour réduire l'intensité des symptômes (score global d'intensité défini par la moyenne d'intensité des symptômes rapportés par la patiente pendant le traitement adjuvant et après celui-ci, ajusté selon l'âge, l'intensité moyenne des symptômes avant les traitements à la vitamine C et les traitements de chimiothérapie, de radiothérapie et d'hormonothérapie reçus précédemment);                                                                  | Valeur de $p = 0,05$ jugée statistiquement significative.                                                                                                            |

| ÉTUDE                        | DEVIS                                                                        | SÉLECTION DES PATIENTS | INCLUSION                                                                                                                                                                  | EXCLUSION                                                                                           | RECRUTEMENT             | RÉSULTATS D'INTÉRÊT (DÉFINITION ET MÉTHODE D'ÉVALUATION)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | ANALYSE STATISTIQUE                                                                                                                                                |
|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                              |                                                                              |                        |                                                                                                                                                                            |                                                                                                     |                         | <p>-Signes et symptômes associés à la maladie et au traitement à différents moment : <i>baseline</i> (6 mois avant le traitement adjuvant), période <i>adjuvant</i> (6 mois après la chirurgie) et période <i>aftercare</i> (de 6 à 12 mois après la chirurgie);</p> <p>-Statut de performance, selon l'indice de Karnofsky et de l'ECOG (comparaison entre les patientes traitées avec vitamine C contre patientes sans vitamine C);</p> <p>-Innocuité : évaluation des effets indésirables (échelle employée non déterminée) et tolérance au traitement (évaluée selon le nombre d'effets indésirables observés, leur sévérité et leur durée, à partir des dossiers médicaux).</p> |                                                                                                                                                                    |
| Yeom <i>et al.</i> , 2007    | Étude non comparative avant-après, observationnelle.                         | Prospective            | Patients atteints d'un cancer en phase terminale.                                                                                                                          | Patients en chimiothérapie.                                                                         | Février 2004-août 2005. | Paramètre principal : efficacité de la vitamine C pour améliorer la qualité de vie, évaluée selon EORTC QLQ-C30, avant et après 1 semaine de traitement.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Score de qualité de vie, avant contre après 1 semaine de traitement : <i>Wilcoxon signed-rank-test</i> ; Valeur de $p < 0,05$ jugée statistiquement significative. |
| Riordan <i>et al.</i> , 2005 | Étude non comparative avant-après, phase I ( <i>dose-escalation study</i> ). | Prospective            | Patients atteints d'une maladie métastatique pour laquelle aucun traitement efficace n'est disponible (traitement curatif ou traitement qui pourrait prolonger la survie), | Conditions médicales nécessitant une prise en charge active (infection, maladie cardiaque, diabète, | nd                      | <p>Paramètre principal non défini au protocole; toutefois, l'objectif de l'étude était d'évaluer l'innocuité des injections de vitamine C à haute dose;</p> <p>Résultats d'intérêt évalués :</p> <p>-Effets indésirables, selon NCI-CTCAE (version employée nd);</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Statistique descriptive pour certains biomarqueurs physiologiques seulement (résultats d'intérêt non retenus pour l'évaluation).                                   |

| ÉTUDE | DEVIS | SÉLECTION DES PATIENTS | INCLUSION                                                                                                                                                                          | EXCLUSION                                                                                                         | RECRUTEMENT | RÉSULTATS D'INTÉRÊT (DÉFINITION ET MÉTHODE D'ÉVALUATION)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | ANALYSE STATISTIQUE |
|-------|-------|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
|       |       |                        | traitements antérieurs permis si administrés $\geq 4$ semaines avant la vitamine C (ou $\geq 6$ semaines dans le cas de l'usage de la mitomycine C ou de composés uréase-nitroso). | hypertension), patients qui ne sont pas rétablis de leur chirurgie, grossesse, présence de métastases au cerveau. |             | -Réponse tumorale, évaluée après 8 semaines de traitement (définition selon les auteurs, réponse complète : résolution totale de toutes les tumeurs mesurables pour un minimum de 4 semaines; réponse partielle : 50 % ou plus de réduction de la taille de toutes les lésions mesurables pour un minimum de 4 semaines sans apparence de nouvelles lésions; maladie stabilisée : moins de 25 % d'augmentation de taille et au plus 50 % de réduction de taille de toutes les lésions mesurables, sans développement de nouvelle maladie pendant 8 semaines; maladie progressive : 25 % et plus d'augmentation de la taille de toutes les lésions mesurables comparativement à la taille mesurée au moment de la régression maximale);<br>-Profil pharmacocinétique : concentration plasmatique de la vitamine C.<br>-Marqueurs biochimiques (hématologie, créatinine, glucose, acide urique). |                     |

APS : antigènes prostatiques spécifiques; AUC : *area under the curve* (mesure de la variation de la concentration plasmatique en fonction du temps); C max : concentration plasmatique maximale; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 : *European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core Questionnaire* (C30); EORTC QLQ-PR25 : *European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Prostate Cancer Module* (PR25); FACT-G : Functional Assessment of Cancer Therapy; G6PD : glucose 6-phosphatase déshydrogénase; MS : maladie stable; NCI CTCAE : *Common Terminology Criteria for Adverse Events* du National Cancer Institute; nd : non déterminé; nM : nanomolaire; POMS-B : *Profile of Mood States-Brief form*; RC : réponse complète; RECIST : *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*; RP : réponse partielle; t1/2 : temps de demi-vie; v : version.

**Tableau C-3 Caractéristiques cliniques des patients issus des études cliniques retenues**

| ÉTUDE DEVIS                                        | SITE ET STADE TUMORAL                                                                        | N                                                                                                                                               | ÂGE MÉDIAN (ÉTENDUE) SEXE (FEMME/HOMME)                                                                                  | POIDS MÉDIAN (ÉTENDUE) | STATUT PERFORMANCE (SELON ECOG ET KARNOFSKY)                                                                                       | TRAITEMENTS ANTÉRIEURS                                                                                  | STATUT G6PD                                                                        | FONCTIONS HÉPATIQUE, RÉNALE ET HÉMATOLOGIQUE                                         | STATUT TABAGIQUE                                                                                |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ou <i>et al.</i> , 2020<br>Cohortes, rétrospective | Sein, triple négatif, stade IV.                                                              | n = 70 (n = 35 traitées avec CT + IVC; n = 35 CT, sans IVC; patientes appariées selon l'âge, le statut ménopausique et les sites métastatiques. | Âge médian : nd; ≤ 45 ans : n = 54/70; > 45 ans : n = 16/70; Sexe : 100 % femmes.                                        | nd                     | Selon les critères d'inclusion, les patientes devaient avoir un KPS ≥ 70 % (IVC + CT : 78,0 % ± 4,1; CT, sans IVC : 79,4 % ± 5,4). | nd                                                                                                      | Selon les critères d'inclusion, les patientes devaient avoir un statut normal.     | Selon les critères d'inclusion, les patientes devaient avoir des fonctions normales. | nd                                                                                              |
| Zhao <i>et al.</i> , 2018<br>ECRA                  | Leucémie myéloïde aigüe; Maladie <i>de novo</i> : n = 52/73; Maladie secondaire : n = 21/73. | n = 73 (IVC + CT vs CT : n = 39 vs 34).                                                                                                         | Âge : 68,2 ans (60-87); IVC + CT vs CT : 69 ans (60-87) vs 65 ans (60-77), <b>p &lt; 0,001</b> ; Sexe (F/H) : 45 %/55 %. | nd                     | ECOG 0-2 (IVC + CT vs CT) : n = 32 vs 32); ECOG ≥ 3 : n = 7 vs 2).                                                                 | nd                                                                                                      | nd                                                                                 | nd                                                                                   | nd                                                                                              |
| Alexander <i>et al.</i> , 2018<br>ENCAA            | Adénocarcinome pancréatique, localement avancé<br><br>Stade M0 : n = 13/14; M1 : n = 1/14.   | n = 14                                                                                                                                          | Âge : 62 ans (48-69); Sexe (F/H) : n = 8/6 (57 % femmes).                                                                | nd                     | KPS 70 % : 14 % (n = 2/14); KPS 80 % : 21 % (n = 3/14); KPS 90 % : 57 % (n = 8/14); KPS 100 % : 7 % (n = 1/14).                    | FOLFIRINOX : 86 % (n = 12/14); Gemcitabine/paclitaxel : 21 % (n = 3/14); Gemcitabine : 21 % (n = 3/14). | Selon les critères d'inclusion, les patients devaient avoir un statut G6PD normal. | Selon les critères d'inclusion, les patients devaient avoir des fonctions adéquates. | Jamais fumé : 50 % (n = 7/14); Fumeur actif : 36 % (n = 5/14); Ancien fumeur : 14 % (n = 2/14). |
|                                                    | Cohortes, rétrospective locale<br><br>Stade M0 : n = 18/19; M1 : n = 1/19.                   | n = 19                                                                                                                                          | Âge : 62 ans (46-80); Sexe (F/H) : n = 6/13 (32 % femmes).                                                               | nd                     | KPS 70 % : 16 % (n = 3/19); KPS 80 % : 26 % (n = 5/19); KPS 90 % : 47 % (n = 9/19); KPS 100 % : 11 % (n = 2/19).                   | FOLFIRINOX : 5 % (n = 1/19); Gemcitabine : 5 % (n = 1/19).                                              |                                                                                    |                                                                                      | Jamais fumé : 47 % (n = 9/19); Fumeur actif : 32 % (n = 6/19); Ancien fumeur : 21 % (n = 4/19). |

| ÉTUDE<br>DEVIS                                            | SITE ET<br>STADE<br>TUMORAL                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | N                                                                   | ÂGE MÉDIAN<br>(ÉTENDUE)<br>SEXE<br>(FEMME/HO<br>MME)                       | POIDS<br>MÉDIAN<br>(ÉTENDUE) | STATUT<br>PERFORMANCE<br>(SELON ECOG ET<br>KARNOFSKY)                                         | TRAITEMENTS<br>ANTÉRIEURS                                                                                                                                                                                                                                     | STATUT<br>G6PD                                                                                          | FONCTIONS<br>HÉPATIQUE,<br>RÉNALE ET<br>HÉMATOLOGIQUE                                                                 | STATUT<br>TABAGIQUE                                                                            |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bazzan <i>et al.</i> , 2018<br>Cohortes,<br>rétrospective | Sites<br>tumoraux<br>variés<br>(14 types,<br>pancréas :<br>n = 30; sein :<br>n = 10; colon :<br>n = 8;<br>poumon :<br>n = 7;<br>prostate :<br>n = 5; foie :<br>n = 7; ovaire :<br>n = 4;<br>lymphome :<br>n = 3; LLC :<br>n = 2;<br>endomètre :<br>n = 2;<br>mésothéliome<br>: n = 2;<br>sarcome<br>n = 1; pénis :<br>n = 1; vessie :<br>n = 1), tout<br>stade (sans<br>détail). | Cohorte totale :<br>n = 86 (IVC :<br>n = 32; IVC +<br>CT : n = 54). | Âge : 60 ans<br>(19-87);<br>Sexe (F/H) :<br>n = 56/30<br>(65 %<br>femmes). | nd                           | nd                                                                                            | nd                                                                                                                                                                                                                                                            | Selon les<br>critères<br>d'inclusion,<br>les patients<br>devaient<br>avoir un<br>statut G6PD<br>normal. | Selon les critères<br>d'inclusion, les<br>patients devaient<br>avoir une fonction<br>rénale adéquate.                 | nd                                                                                             |
| Polireddy <i>et al.</i> ,<br>2017<br>ENCAA                | Pancréas,<br>localement<br>avancé ou<br>métastatique<br>(M1 :<br>n = 10/14);<br>tous non<br>admissibles à<br>une résection;<br>Stade II/III/IV :<br>n = 1/3/10.                                                                                                                                                                                                                  | n = 14                                                              | Âge : nd (36-<br>80 ans);<br>Sexe (F/H) :<br>n = 10/4<br>(71 %<br>femmes). | nd                           | ECOG 0 : 14 %<br>(n = 2/14);<br>ECOG 1 : 71 %<br>(n = 10/14);<br>ECOG 2 : 14 %<br>(n = 2/14). | Aucun : 29 %<br>(n = 4/14);<br>FOLFIRINOX/FOL<br>FIRI : 43 %<br>(n = 6/14);<br>Gemcitabine :<br>36 % (n = 5/14);<br>Capécitabine :<br>14 % (n = 2/14).<br>Kanglaite (herbe<br>médicinale<br>chinoise<br>commercialisée<br>sous forme<br>d'injection) : n = 1. | Selon les<br>critères<br>d'inclusion,<br>les patients<br>devaient<br>avoir un<br>statut G6PD<br>normal. | Selon les critères<br>d'inclusion, les<br>patients devaient<br>avoir des fonctions<br>adéquates (sans<br>définition). | Selon les<br>critères<br>d'inclusion,<br>les patients<br>devaient être<br>des non-<br>fumeurs. |

| ÉTUDE DEVIS                                                | SITE ET STADE TUMORAL                                                                                                  | N      | ÂGE MÉDIAN (ÉTENDUE) SEXE (FEMME/HOMME)                      | POIDS MÉDIAN (ÉTENDUE)                                                   | STATUT PERFORMANCE (SELON ECOG ET KARNOFSKY)                                                                                                                                   | TRAITEMENTS ANTÉRIEURS                                                                                                                                                          | STATUT G6PD                                                                        | FONCTIONS HÉPATIQUE, RÉNALE ET HÉMATOLOGIQUE                                                                                           | STATUT TABAGIQUE                                                     |
|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Allen <i>et al.</i> , 2019 (suivi à 60 mois)<br>ENCAA      | Glioblastome multiforme                                                                                                | n = 13 | Âge : 53 ans (25-71);<br>Sexe (F/H) : n = 6/7 (46 % femmes). | nd                                                                       | KPS 100 % : 8 % (n = 1/13);<br>KPS 90 % : 38 % (n = 5/13);<br>KPS 80 % : 23 % (n = 3/13);<br>KPS 70 % : 31 % (n = 4/13).                                                       | L'étude fait référence à la fiche NCT01752491 du Clinical Trial.gov                                                                                                             | L'étude fait référence à la fiche NCT01752491 du Clinical Trial.gov                | L'étude fait référence à la fiche NCT01752491 du Clinical Trial.gov                                                                    | L'étude fait référence à la fiche NCT01752491 du Clinical Trials.gov |
| Schoenfeld <i>et al.</i> , 2017 (suivi à 40 mois)<br>ENCAA |                                                                                                                        |        |                                                              |                                                                          | KPS 100 % : 15 % (n = 2/13);<br>KPS 90 % : 54 % (n = 7/13);<br>KPS 80 % : 15 % (n = 2/13);<br>KPS 70 % : 15 % (n = 2/13).                                                      | Selon les critères d'inclusion, les patients qui participaient à l'étude recevaient une première ligne de traitement, suggérant qu'aucun traitement antérieur n'avait été reçu. | Selon les critères d'inclusion, les patients devaient avoir un statut G6PD normal. | nd                                                                                                                                     | nd                                                                   |
| Nielsen <i>et al.</i> , 2017<br>ENCAA                      | Prostate (stade IV, résistant à la castration);<br>Métastases osseuses (96 %, n = 22/23) ou viscérales (4 %, n = 1/23) | n = 23 | Âge : 73,8 ans (69,2-79,6);<br>Sexe : 100 % hommes.          | Poids : 81,0 kg (74,5-91,5);<br>IMC : 26,2 kg/m <sup>2</sup> (24,3-28,4) | ECOG 0 : 78 % (n = 18/23);<br>ECOG 1 : 22 % (n = 5/23).<br>Score de Gleeson :<br>7 : 13 % (n = 3/23);<br>8 : 39 % (n = 9/23);<br>9 : 43 % (n = 10/23);<br>10 : 4 % (n = 1/23). | Selon les auteurs, tous les patients ont reçu au moins une manipulation hormonale autre que la privation androgénique.                                                          | Selon les critères d'inclusion, les patients devaient avoir un statut normal.      | Selon les critères d'inclusion, les patients devaient avoir des fonctions rénales et cardiaques adéquates.                             | nd                                                                   |
| Hoffer <i>et al.</i> , 2015<br>ENCAA                       | Sites tumoraux variés (9 sites; colon/rectum : n = 6; poumon : n = 2; ovaire : n = 1; col utérus : n = 1;              | n = 14 | Âge : nd (47-76);<br>Sexe (F/H) : n = 7/7 (50 % femmes).     | Poids : nd kg (57-107);<br>IMC : nd kg/m <sup>2</sup> (20-34).           | EGOG 0 : 50 % (n = 7/14);<br>EGOG 1 : 50 % (n = 7/14).                                                                                                                         | CT : 93 % (n = 13/14);<br>RT : 36 % (n = 5/14);<br>Chx : 64 % (n = 9/14);<br>Aucun : 7 % (n = 1/14).                                                                            | Selon les critères d'inclusion, les patients devaient avoir un statut G6PD normal. | Selon les critères d'inclusion, les patients devaient avoir des fonctions rénales, hépatiques, hématologiques et cardiaques adéquates. | nd                                                                   |

| ÉTUDE<br>DEVIS                                                 | SITE ET<br>STADE<br>TUMORAL                                                                                                                                                                                                                                              | N                                                                         | ÂGE MÉDIAN<br>(ÉTENDUE)<br>SEXE<br>(FEMME/HO<br>MME)                    | POIDS<br>MÉDIAN<br>(ÉTENDUE) | STATUT<br>PERFORMANCE<br>(SELON ECOG ET<br>KARNOFSKY)                                  | TRAITEMENTS<br>ANTÉRIEURS                                                                                                                                                                                                 | STATUT<br>G6PD                                                                                           | FONCTIONS<br>HÉPATIQUE,<br>RÉNALE ET<br>HÉMATOLOGIQUE                                                                                         | STATUT<br>TABAGIQUE                                                                              |
|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                | sein : n = 1;<br>amygdales :<br>n = 1; tractus<br>biliaire : n = 1;<br>vessie :<br>n = 1),<br>maladie<br>avancée ou<br>métastatique.                                                                                                                                     |                                                                           |                                                                         |                              |                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                          |                                                                                                                                               |                                                                                                  |
| Günes-Bayir et<br>Kiziltan, 2015<br>Cohortes,<br>rétrospective | Sites<br>tumoraux<br>variés (6 sites;<br>cancer du<br>poumon non à<br>petites<br>cellules :<br>n = 18; sein :<br>n = 10;<br>prostate :<br>n = 5; cancer<br>du poumon à<br>petites<br>cellules :<br>n = 2; colon :<br>n = 2;<br>endomètre :<br>n = 1; larynx :<br>n = 1). | n = 39<br>(IVC : n = 15;<br>CT : n = 15;<br>sans IVC, sans<br>CT: n = 9). | Âge : nd (42-<br>86);<br>Sexe (F/H) :<br>n = 12/27<br>(31 %<br>femmes). | nd                           | ECOG 3 : 59 %<br>(n = 23/39);<br>ECOG 4 : 41 %<br>(n = 16/39).                         | Tous les patients à<br>l'étude (n = 39) :<br>RT palliative<br>(3000 cGy en<br>10 fractions);<br><br>Groupe de patients<br>avec vitamine C :<br>timbres<br>transdermiques de<br>fentanyl (50-<br>100 ug/h) après la<br>RT. | nd                                                                                                       | nd                                                                                                                                            | nd                                                                                               |
| Ma <i>et al.</i> , 2014<br>ECRA                                | Cancer<br>ovarien,<br>stade III et IV                                                                                                                                                                                                                                    | n = 27<br>(IVC + CT :<br>n = 13; CT<br>seule : n = 12).                   | Âge : nd;<br><br>Sexe : 100 %<br>femmes.                                | nd                           | Selon les critères<br>d'inclusion, les<br>patientes devaient<br>avoir un ECOG 0-<br>2. | Selon les critères<br>d'inclusion, les<br>patientes qui<br>participaient à<br>l'étude recevaient<br>une première ligne<br>de traitement,<br>suggérant<br>qu'aucun<br>traitement<br>antérieur n'avait<br>été reçu.         | Selon les<br>critères<br>d'inclusion,<br>les patientes<br>devaient<br>avoir un<br>statut G6PD<br>normal. | Selon les critères<br>d'inclusion, les<br>patientes devaient<br>avoir des fonctions<br>rénales, hépatiques<br>et hématologiques<br>adéquates. | Selon les<br>critères<br>d'inclusion,<br>les patientes<br>devaient être<br>des non-<br>fumeuses. |

| ÉTUDE<br>DEVIS                             | SITE ET<br>STADE<br>TUMORAL                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | N      | ÂGE MÉDIAN<br>(ÉTENDUE)<br>SEXE<br>(FEMME/HO<br>MME)                       | POIDS<br>MÉDIAN<br>(ÉTENDUE)                                                                                                                       | STATUT<br>PERFORMANCE<br>(SELON ECOG ET<br>KARNOFSKY)                                                                                                                 | TRAITEMENTS<br>ANTÉRIEURS                                                                                                                         | STATUT<br>G6PD                                                                                                | FONCTIONS<br>HÉPATIQUE,<br>RÉNALE ET<br>HÉMATOLOGIQUE                                                                                     | STATUT<br>TABAGIQUE                                                                                                     |
|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Welsh <i>et al.</i> , 2013<br>ENCAA        | Pancréas, non<br>résécable,<br>stade IV;<br>M1 : 100 %;<br>N1 : 100 %.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | n = 11 | Âge : 62 ans<br>(50-69);<br>Sexe (F/H) :<br>n = 5/6 (45 %<br>femmes).      | Selon un<br>graphique<br>présenté<br>dans les<br>données<br>supplément<br>aires, le<br>poids initial<br>des patients<br>est<br>d'environ<br>74 kg. | ECOG 0 : 27 %<br>(n = 3/11);<br>ECOG 1 : 64 %<br>(n = 7/11);<br>ECOG 2 : 9 %<br>(n = 1/11).                                                                           | nd                                                                                                                                                | Selon les<br>critères<br>d'inclusion,<br>les patients<br>devaient<br>avoir un<br>statut G6PD<br>normal.       | Selon les critères<br>d'inclusion, les<br>patients devaient<br>avoir des fonctions<br>hématologique,<br>rénale et hépatique<br>adéquates. | Jamais fumé :<br>27 %<br>(n = 3/11);<br>ancien<br>fumeur : 55 %<br>(n = 6/11);<br>fumeur actif :<br>18 %<br>(n = 2/11). |
| Takahashi <i>et al.</i> ,<br>2012<br>ENCAA | Sites<br>tumoraux<br>variés<br>(10 sites et<br>plus;<br>poumon :<br>n = 14; sein :<br>n = 8;<br>estomac :<br>n = 8; colon :<br>n = 6; utérus :<br>n = 4; foie :<br>n = 3;<br>prostate :<br>n = 3; ovaire :<br>n = 3;<br>pancréas :<br>n = 2;<br>lymphome :<br>n = 2; autres :<br>n = 7);<br>maladie<br>métastatique :<br>62 %<br>(n = 37/60);<br>maladie non<br>métastatique :<br>30 % (n<br>= 18/60);<br>inconnu : 8 %<br>(n = 5/60). | n = 60 | Âge : 61 ans<br>(37-88);<br>Sexe (F/H) :<br>n = 26/34<br>(43 %<br>femmes). | nd                                                                                                                                                 | ECOG 0 : 23,3 %<br>(n = 14/60);<br>ECOG 1 : 56,7 %<br>(n = 34/60);<br>ECOG 2 : 8,3 %<br>(n = 5/60)<br>ECOG 3 : 10,0 %<br>(n = 6/60);<br>ECOG 4 : 1,7 %<br>(n = 1/60). | CT : 70 %<br>(n = 42/60);<br>RT : 8 %<br>(n = 5/60);<br>Chx : 45 %<br>(n = 27/60);<br>Aucun : 3 %<br>(n = 2/60);<br>Inconnu : 12 %<br>(n = 7/60). | Statut G6PD<br>évalué après<br>une<br>perfusion de<br>15 grammes<br>; tous<br>avaient un<br>statut<br>normal. | nd                                                                                                                                        | nd                                                                                                                      |

| ÉTUDE<br>DEVIS                                                   | SITE ET<br>STADE<br>TUMORAL                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | N                                                        | ÂGE MÉDIAN<br>(ÉTENDUE)<br>SEXE<br>(FEMME/HO<br>MME)                              | POIDS<br>MÉDIAN<br>(ÉTENDUE) | STATUT<br>PERFORMANCE<br>(SELON ECOG ET<br>KARNOFSKY)              | TRAITEMENTS<br>ANTÉRIEURS                                                           | STATUT<br>G6PD | FONCTIONS<br>HÉPATIQUE,<br>RÉNALE ET<br>HÉMATOLOGIQUE | STATUT<br>TABAGIQUE |
|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------------------|---------------------|
| Vollbracht <i>et al.</i> ,<br>2011<br>Cohortes,<br>rétrospective | Sein,<br>majoritaireme<br>nt de stades<br>IIa et IIb<br>(UICC), toutes<br>avec maladie<br>non<br>métastatique.                                                                                                                                                                                                                      | n = 125<br>(IVC + CT/RT :<br>n = 53; CT/RT :<br>n = 72). | Âge (IVC +<br>CT/RT vs<br>CT/RT : 56,1<br>vs 53,9 ans;<br>Sexe : 100 %<br>femmes. | nd                           | nd                                                                 | Chx : 100 %                                                                         | nd             | nd                                                    | nd                  |
| Yeom <i>et al.</i> , 2007<br>ENCAA                               | Sites<br>tumoraux<br>variés (7 sites<br>et plus;<br>estomac :<br>n = 10;<br>colorectal :<br>n = 9;<br>poumon :<br>n = 7; sein :<br>n = 4; vésicule<br>biliaire : n = 2;<br>foie : n = 1;<br>col utérin :<br>n = 1; autres :<br>n = 5), tous<br>avec maladie<br>de stade IV,<br>maladie<br>récurrente<br>chez 30,8 %<br>(n = 12/39). | n = 39                                                   | Âge : 53,5 ans<br>± 10,5;<br>Sexe (F/H) :<br>n = 19/20<br>(49 %<br>femmes).       | nd                           | ECOG 0-1 : 67 %<br>(n = 26/39);<br>ECOG 2-4 : 33 %<br>(n = 13/39). | CT : 95 %<br>(n = 37/39);<br>RT : 21 %<br>(n = 8/39);<br>Chx : 62 %<br>(n = 24/39). | nd             | nd                                                    | nd                  |

| ÉTUDE<br>DEVIS                        | SITE ET<br>STADE<br>TUMORAL                                                                                                                                                                                                                                 | N      | ÂGE MÉDIAN<br>(ÉTENDUE)<br>SEXE<br>(FEMME/HO<br>MME)         | POIDS<br>MÉDIAN<br>(ÉTENDUE) | STATUT<br>PERFORMANCE<br>(SELON ECOG ET<br>KARNOFSKY) | TRAITEMENTS<br>ANTÉRIEURS                                                            | STATUT<br>G6PD | FONCTIONS<br>HÉPATIQUE,<br>RÉNALE ET<br>HÉMATOLOGIQUE | STATUT<br>TABAGIQUE |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------------------|---------------------|
| Riordan <i>et al.</i> , 2005<br>ENCAA | Tumeurs<br>solides<br>métastatiques<br>(n = 22/24);<br>tous<br>réfractaires à<br>la CT; 5 sites<br>différents<br>(colon/rectum/<br>appendice :<br>n = 19;<br>pancréas :<br>n = 2; foie :<br>n = 2;<br>œsophage :<br>n = 1; conduit<br>biliaire :<br>n = 1). | n = 24 | Âge : nd;<br>Sexe (F/H) :<br>n = 12/12<br>(50 %<br>femmes)*. | nd                           | nd                                                    | Tous avec CT ou<br>RT : au moins<br>1 ligne antérieure<br>et plus (sans<br>détail).* | nd             | nd                                                    | nd                  |

cGy : *centigray*; Chx : chirurgie; CT : chimiothérapie; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group; F/H : femme/homme; ECRA : étude clinique à répartition aléatoire; ENCAA : étude non comparative avant-après; FOLFIRI : irinotécan, leucovorine calcique et 5-fluorouracile; FOLFIRINOX : oxaliplatine, irinotécan, leucovorine calcique et 5-fluorouracile; G6PD : glucose 6-phosphatase déshydrogénase; HT : hormonothérapie; IMC : indice de masse corporelle; IVC : *intravenous vitamin C* (vitamine C en intraveineuse); kg/m<sup>2</sup> : kilogramme par mètre carré; KPS : statut de performance selon l'indice de Karnofsky; LLC : leucémie lymphocytaire chronique; RT : radiothérapie; n : nombre de patients; nd : non déterminé; µg/h : microgramme par heure; UICC : Union for International Cancer Control; vs : contre (versus).

\* Information tirée de Mikirova *et al.*, 2019.

**Tableau C-4 Caractéristiques du traitement à la vitamine C et du comparateur employés dans les études cliniques retenues**

| ÉTUDE<br>DEVIS                                        | INTERVENTION (VITAMINE C)               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                         | COMPARATEUR                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                       | Voie<br>d'admin.<br>de la<br>vitamine C | Dose, fréquence, débit et<br>moment des perfusions                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Durée prévue du<br>traitement                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Traitements<br>antinéoplasiques<br>concomitants                                                                                                                                                                                        | Usage d'autres<br>produits<br>(vitamines,<br>suppléments<br>minéraux)                                                   |                                                                                                                                                                                                                                           |
| Ou <i>et al.</i> , 2020<br>Cohortes,<br>rétrospective | IV                                      | Dose : 1 g/kg;<br>Fréquence : nd;<br>Débit : 0,5 g/30 min.;<br>Moment : première perfusion<br>donnée 3 jours avant la CT;<br>deuxième perfusion donnée au<br>jour 3 et répétée tous les autres<br>jours jusqu'à un total de<br>25 perfusions. Le dernier<br>traitement était donné à la même<br>journée que le début du second<br>cycle de CT (sans détail). | Total de<br>25 perfusions par<br>cycle de 28 jours (les<br>patientes ont reçu<br>entre 2 et 8 cycles).                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Gemcitabine : 1 000 mg/m <sup>2</sup> ,<br>jour 1 et 8 du cycle;<br>carboplatine : AUC5, au<br>jour 1 (après la<br>gemcitabine).                                                                                                       | Ondansétron et/ou<br>métoclopramide :<br>antiémétiques<br>pour réduire les<br>réactions gastro-<br>intestinales.        | Gemcitabine : 1000<br>mg/m <sup>2</sup> , jour 1 et 8 du<br>cycle;<br>carboplatine : AUC5,<br>au jour 1 (après la<br>gemcitabine).                                                                                                        |
| Zhao <i>et al.</i> ,<br>2018<br>ECRA                  | IV                                      | Dose : 50–80 mg/kg/jour<br>(correspondant à une dose de<br>3,5 g–5,6 g/jour pour une<br>personne de 70 kg);<br>Fréquence : aux jr 0–9 du cycle;<br>Débit : nd;<br>Moment : nd.                                                                                                                                                                               | Induction : jusqu'à<br>un maximum de<br>2 cycles pour obtenir<br>une réponse<br>clinique. Exclusion si<br>maladie en<br>progression après<br>2 cycles; les patients<br>avec une maladie<br>réfractaire se sont vu<br>offrir d'autres options<br>de régime<br>d'induction.<br>Traitement : 4-<br>6 cycles (comme<br>traitement après<br>rémission) et<br>poursuite jusqu'à la<br>rechute, la<br>progression de la | DCAG : décitabine<br>(15 mg/m <sup>2</sup> , jr 1–5),<br><i>granulocyte colony-<br/>stimulating factor</i><br>(300 µg/jour, jr 0–9),<br>cytarabine (10 mg/m <sup>2</sup> , jr<br>3-9), aclarubicine<br>(8 mg/m <sup>2</sup> , jr 3–6). | Antimicrobiens,<br>soins de confort et<br>transfusions de<br>produits sanguins,<br>selon les<br>directives en<br>place. | DCAG : décitabine<br>(15 mg/m <sup>2</sup> , jr 1–5),<br><i>granulocyte colony-<br/>stimulating factor</i><br>(300 µg/jour, jr 0–9),<br>cytarabine<br>(10 mg/m <sup>2</sup> , jr 3–9),<br>aclarubicine<br>(8 mg/m <sup>2</sup> , jr 3–6). |

| ÉTUDE<br>DEVIS                                               | INTERVENTION (VITAMINE C)               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                          |                                                                                                                                                              |                                                                       | COMPARATEUR                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                              | Voie<br>d'admin.<br>de la<br>vitamine C | Dose, fréquence, débit et<br>moment des perfusions                                                                                                                                                                                                                                                                          | Durée prévue du<br>traitement                                            | Traitements<br>antinéoplasiques<br>concomitants                                                                                                              | Usage d'autres<br>produits<br>(vitamines,<br>suppléments<br>minéraux) |                                                                                                                                                                                               |
|                                                              |                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | maladie, une toxicité<br>inacceptable ou le<br>décès.                    |                                                                                                                                                              |                                                                       |                                                                                                                                                                                               |
| Alexander <i>et al.</i> ,<br>2018 ENCAA                      | IV                                      | Dose : test de tolérance avec 15 g<br>(critère d'inclusion); phase<br>d'expansion avec 50, 75 et<br>100 g/jour;<br>Fréquence : 5 x/sem.;<br>Débit : nd;<br>Moment : la perfusion débutait<br>20 min. avant la séance de RT et<br>se poursuivait après celle-ci. Les<br>perfusions étaient données à<br>chaque séance de RT. | 6 semaines.                                                              | Gemcitabine (600 mg/m <sup>2</sup> )<br>sur 30 min., 1 x/sem.<br>RT : 50,4 Gy<br>(1,8 Gy/fraction) ou 50 Gy<br>(2 Gy/fraction);<br>1 fraction/jour; 5 x/sem. | nd                                                                    | Cohortes,<br>rétrospective locale :<br>tous les patients ont<br>reçu un régime<br>standard<br>concomitant de<br>gemcitabine et de<br>radiothérapie en<br>intention curative<br>(sans détail). |
| Bazzan <i>et al.</i> ,<br>2018<br>Cohortes,<br>rétrospective | IV                                      | Dose : 50-150 g/jour;<br>Fréquence : nd;<br>Durée de la perfusion : entre 2-<br>3 heures, perfusion ajustée en<br>fonction de la tolérance du patient<br>(sans détail);<br>Moment : nd.                                                                                                                                     | nd                                                                       | Aucun : 37 % (n = 32/86);<br>CT : 63 % (n = 54/86);<br>paclitaxel, carboplatine,<br>sorafenib, irinotécan,<br>gemcitabine (sans détail).                     | nd                                                                    | Aucun (tous ont reçu<br>des injections de<br>vitamine C).                                                                                                                                     |
| Polireddy <i>et al.</i> ,<br>2017<br>ENCAA                   | IV                                      | Phase I<br>Dose ( <i>dose-escalation</i> et<br>pharmacocinétique) :<br>Sem. 1 : vitamine C en<br>monothérapie, de 25 g/jour à<br>100 g/jour;<br>Sem. 2 : vitamine C en<br>monothérapie, 100 g/jour;<br>Sem. 3 : aucune vitamine C;<br>Sem. 4 : vitamine C (100 g/jour) en<br>combinaison avec la gemcitabine,               | Jusqu'à progression<br>tumorale ou retrait<br>volontaire<br>(phase IIa). | Gemcitabine : 1 000 mg/m <sup>2</sup><br>(3 x /sem.)                                                                                                         | nd                                                                    | Aucun groupe<br>comparateur<br>simultané.                                                                                                                                                     |

| ÉTUDE<br>DEVIS                                                                                          | INTERVENTION (VITAMINE C)               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                       | COMPARATEUR                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
|                                                                                                         | Voie<br>d'admin.<br>de la<br>vitamine C | Dose, fréquence, débit et<br>moment des perfusions                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Durée prévue du<br>traitement | Traitements<br>antinéoplasiques<br>concomitants                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Usage d'autres<br>produits<br>(vitamines,<br>suppléments<br>minéraux) |                                                    |
|                                                                                                         |                                         | <p>Fréquence : nd;</p> <p>Phase IIa (combinaison avec la gemcitabine) :</p> <p>Dose : 100 g/jour (n = 12),<br/>75 g/jour (n = 2);</p> <p>Fréquence : 3 x / sem.;</p> <p>Moment : même jour que la gemcitabine (sans détail).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                       |                                                    |
| Allen <i>et al.</i> , 2019 (suivi de 60 mois), Schoenfeld <i>et al.</i> , 2017 (suivi de 40 mois) ENCAA | IV                                      | <p>Dose de tolérabilité : 15 g;</p> <p><i>Phase de radiation</i> :</p> <p>Dose : 15-125 g/jour;</p> <p>Fréquence : 3 x /sem., pendant 7 sem.;</p> <p><i>Phase adjuvante (post-RT)</i> :</p> <p>Dose : <i>dose-escalation</i> 15-125 g/jour jusqu'à l'atteinte de la cible plasmatique de 20 mM;</p> <p>Fréquence : 2 x /sem., pendant 28 sem.;</p> <p>Débit : 50 g/h (maximum); durée de la perfusion : 30-180 min. selon la dose;</p> <p>Moment de la vitamine C : avant RT; la dernière heure de perfusion pouvait être administrée pendant la RT lorsque la dose de vitamine C était &gt; 50 g (sans autre détail).</p> | 35 semaines.                  | <p><i>Phase de radiation</i> :</p> <p>RT : 61,2 Gy/34 fractions;</p> <p>témozolomide :<br/>75 mg/m<sup>2</sup>/jour, aux jr 1-5;<br/>(pour 49 jours maximum);</p> <p><i>Phase adjuvante</i> :</p> <p>Témozolomide :<br/>150 mg/m<sup>2</sup>/jour, aux jr 1-5;<br/>6 cycles de 28 jours.</p> <p>Moment du témozolomide :<br/>donné en soirée chez le patient (la durée entre le témozolomide et la vitamine C n'est pas précisée).</p> | nd                                                                    | Cohortes, historique publiée : RT et témozolomide. |

| ÉTUDE<br>DEVIS                           | INTERVENTION (VITAMINE C)               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                       | COMPARATEUR                               |
|------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
|                                          | Voie<br>d'admin.<br>de la<br>vitamine C | Dose, fréquence, débit et<br>moment des perfusions                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Durée prévue du<br>traitement                                         | Traitements<br>antinéoplasiques<br>concomitants                                                                                                                                                                                                                                     | Usage d'autres<br>produits<br>(vitamines,<br>suppléments<br>minéraux) |                                           |
| Nielsen <i>et al.</i> ,<br>2017<br>ENCAA | IV et orale                             | IV :<br>Dose : 5 g/jour (sem. 1), 30 g/jour<br>(sem. 2) et 60 g/jour (sem. 3 et<br>semaines suivantes, jusqu'à<br>12 sem.);<br>Fréquence : 1 x /sem.;<br>Débit : 1 g/min.;<br>*Cible Vit C plasmatique : > 5-<br>10 mM;<br>Orale :<br>Dose : 500 mg;<br>Fréquence : 1 x /jour.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | IV : 12 sem.;<br>Orale : 26 sem.<br>Suivi planifié jusqu'à<br>52 sem. | Aucun                                                                                                                                                                                                                                                                               | nd                                                                    | Aucun groupe<br>comparateur<br>simultané. |
| Hoffer <i>et al.</i> ,<br>2015<br>ENCAA  | IV                                      | Dose test : 0,6 g/kg/jour<br>(correspondant à 42 g/jour pour<br>une personne de 70 kg) perfusée<br>sur 90 min.; administrée 7 jours<br>avant la CT et 3 jours après la CT;<br>Dose : 1,5 g/kg/jour (si IMC ≤ 30;<br>si IMC > 30, la dose était<br>normalisée pour un IMC équivalent<br>à 24). Selon les auteurs, les doses<br>perfusées ont été entre 86 g-<br>124 g/jour;<br>Fréquence : variable selon le<br>régime de CT employé, de façon<br>générale entre 2-3 x /sem.<br>(semaine avec CT) et 2 x /sem.<br>(semaine sans CT);<br>Durée de la perfusion : 90 min.<br>(sur 120 min. si > 90 g);<br>Moment : à des journées<br>différentes de la CT. | Jusqu'à progression<br>de la maladie ou<br>retrait volontaire.        | CT (plusieurs régimes<br>selon le type de cancer,<br>dont l'irinotécan, le<br>fluorouracile, leucovorine<br>calcique, le bévacicumab;<br>la capécitabine, la<br>gemcitabine; le cisplatine,<br>le carboplatine; le<br>paclitaxel; l'oxaliplatine; le<br>trastuzumab; le docétaxel). | nd                                                                    | Aucun groupe<br>comparateur<br>simultané. |

| ÉTUDE<br>DEVIS                                                 | INTERVENTION (VITAMINE C)               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                       | COMPARATEUR                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                | Voie<br>d'admin.<br>de la<br>vitamine C | Dose, fréquence, débit et<br>moment des perfusions                                                                                                                                                                                                                                                               | Durée prévue du<br>traitement                                                                                              | Traitements<br>antinéoplasiques<br>concomitants                                                                                                                                                                                                                                                                        | Usage d'autres<br>produits<br>(vitamines,<br>suppléments<br>minéraux) |                                                                                                                                                                                                                        |
| Günes-Bayir et<br>Kiziltan, 2015<br>Cohortes,<br>rétrospective | IV                                      | Dose : 2,5 g/jour;<br>Fréquence : administrée lors de<br>période d'intensification de la<br>douleur (sans détail), 1 x /jour,<br>sans détail sur la fréquence<br>hebdomadaire;<br>Durée de la perfusion : 1 heure;<br>Moment : nd.                                                                               | nd                                                                                                                         | Aucun<br>Les patients qui<br>répondaient à la<br>vitamine C (sans détail)<br>pouvaient recevoir des<br>traitements subséquents<br>(chimiothérapie : n = 3,<br>sans autre détail; soins de<br>soutien : n = 8; information<br>non disponible : n = 4,<br>information disponible<br>dans l'étude de Kiziltan<br>[2014]). | nd                                                                    | -Groupe de patients<br>avec CT (n = 15):<br>paclitaxel (n = 4/15),<br>vinorelbine<br>(n = 4/15),<br>gemcitabine<br>(n = 4/15), étoposide<br>(n = 3/15);<br>-Groupe de patients<br>sans vitamine C,<br>sans CT (n = 9). |
| Ma <i>et al.</i> , 2014<br>ECRA                                | IV                                      | Dose : <i>dose-escalation</i> à partir de<br>15 g/jour puis dose titrée jusqu'à<br>75-100 g/jour, avec une cible<br>plasmatique de vitamine C de 350-<br>400 mg/dL (20-23 mM);<br>Débit : 0,5 g/min.;<br>Fréquence (avec la dose<br>thérapeutique établie) : 2 x /sem.;<br>Moment : au même moment que la<br>CT. | 6 mois avec la CT,<br>puis 6 mois<br>supplémentaires de<br>vitamine C en<br>monothérapie après<br>avoir complété la<br>CT. | Carboplatine/paclitaxel en<br>première intention (sans<br>détail).                                                                                                                                                                                                                                                     | nd                                                                    | Carboplatine/paclitax<br>el en première<br>intention (sans<br>détail).                                                                                                                                                 |

| ÉTUDE<br>DEVIS                          | INTERVENTION (VITAMINE C)               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                |                                                                                                                     |                                                                                                                                    | COMPARATEUR                         |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
|                                         | Voie<br>d'admin.<br>de la<br>vitamine C | Dose, fréquence, débit et<br>moment des perfusions                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Durée prévue du<br>traitement                                                  | Traitements<br>antinéoplasiques<br>concomitants                                                                     | Usage d'autres<br>produits<br>(vitamines,<br>suppléments<br>minéraux)                                                              |                                     |
| Welsh <i>et al.</i> ,<br>2013<br>ENCAA  | IV                                      | Dose de tolérabilité : 2 doses de 15 g, perfusées sur 30 min., à 1 semaine d'intervalle;<br><i>Dose-escalation</i> : l'augmentation de la dose était hebdomadaire, jusqu'à l'atteinte d'une concentration plasmatique de vitamine C > 20 mM (≥ 350 mg/dL), correspondant à environ 50-125 g/jour;<br>Fréquence : 2 x /sem. toutes les semaines du cycle de CT (la durée d'un cycle était de 4 sem.);<br>Moment : après la gemcitabine. | Jusqu'à progression de la maladie ou atteinte d'une toxicité limitant la dose. | Gemcitabine : 1 g/m <sup>2</sup> sur 30 min; 1 x /sem., pendant 3 semaines + 1 semaine de repos (1 cycle = 4 sem.). | nd                                                                                                                                 | Aucun groupe comparateur simultané. |
| Takahashi <i>et al.</i> , 2012<br>ENCAA | IV et orale                             | IV :<br>Dose : test avec 12,5 à 15 g, puis <i>dose-escalation</i> de 25 g à 100 g/jour, dose ajustée à partir de la 4 <sup>e</sup> perfusion pour atteindre une cible plasmatique de vitamine C entre 350-400 mg/dL;<br>Fréquence : 2 x /sem.;<br>Débit de la perfusion : 0,5-1 g/min.;<br>Moment : nd.<br><br>Orale : 2-4 g/jour;<br>Fréquence : tous les jours.                                                                      | 4 semaines.                                                                    | -Aucun : n = 26/60 (43 %);<br>-CT (sans détail) : n = 33/60 (55 %);<br>-RT : n = 1/60 (1,7 %).                      | Aucune restriction quant aux thérapies concomitantes ou autres traitements pouvant être administrés pendant l'étude (sans détail). | Aucun groupe comparateur simultané. |

| ÉTUDE<br>DEVIS                                                   | INTERVENTION (VITAMINE C)               |                                                                                                                                                                                                                           |                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                       | COMPARATEUR                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                  | Voie<br>d'admin.<br>de la<br>vitamine C | Dose, fréquence, débit et<br>moment des perfusions                                                                                                                                                                        | Durée prévue du<br>traitement              | Traitements<br>antinéoplasiques<br>concomitants                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Usage d'autres<br>produits<br>(vitamines,<br>suppléments<br>minéraux) |                                                                                                              |
| Vollbracht <i>et al.</i> ,<br>2011<br>Cohortes,<br>rétrospective | IV                                      | Dose : 7,5 g/jour;<br>Fréquence : 1 x /sem.;<br>Moment : pendant les traitements<br>adjuvants, à des journées<br>différentes de la CT et de la RT<br>(sans détail).                                                       | Minimum de<br>4 semaines (sans<br>détail). | Groupe de patients CT ±<br>RT avec vitamine C<br>(n = 53) :<br>CT : 67,9 %;<br>RT : 34,0 %;<br>HT : 0 %;<br><br>Régimes de CT employés<br>pour la cohorte totale<br>(n = 125) :<br>Épirubicine/<br>cyclophosphamide : 56 %;<br>Cyclophosphamide /<br>méthotrexate /<br>fluorouracile : 20 %;<br>Fluorouracile / épirubicine /<br>cyclophosphamide :<br>15,2 %. | nd                                                                    | Groupe de patients<br>CT ± RT, sans<br>vitamine C (n = 72) :<br>CT : 83,3 %;<br>RT : 61,1 %;<br>HT : 11,1 %. |
| Yeom <i>et al.</i> ,<br>2007<br>ENCAA                            | IV et orale                             | IV :<br>Dose : 10 g/jour;<br>Fréquence : 2 x /sem., 3 jours<br>d'intervalle entre les perfusions;<br>Débit : nd;<br>Moment nd.<br><br>Orale :<br>Dose : 4 g/jour;<br>Fréquence : 1 x/jour;<br>Débit : nd.<br>Moment : nd. | 1 semaine.                                 | Aucun                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | nd                                                                    | Aucun groupe<br>comparateur<br>simultané.                                                                    |

| ÉTUDE<br>DEVIS                           | INTERVENTION (VITAMINE C)               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                             |                                                 |                                                                       | COMPARATEUR                         |
|------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
|                                          | Voie<br>d'admin.<br>de la<br>vitamine C | Dose, fréquence, débit et<br>moment des perfusions                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Durée prévue du<br>traitement                                               | Traitements<br>antinéoplasiques<br>concomitants | Usage d'autres<br>produits<br>(vitamines,<br>suppléments<br>minéraux) |                                     |
| Riordan <i>et al.</i> ,<br>2005<br>ENCAA | IV                                      | Dose : 150 mg/kg/jour (n = 3, ~10 g/jour), 290 mg/kg/jour (n = 7, ~20 g/jour), 430 mg/kg/jour (n = 6, ~30 g/jour), 570 mg/kg/jour (n = 3, ~40 g/jour) et 710 mg/kg/jour (n = 5, ~50 g/jour);<br>Fréquence : perfusion quotidienne en continu (sans détail);<br>Débit/durée des perfusions : 20 ml/heure (ou 10 ml/heure pour les doses plus petites). Les perfusions ont été administrées sur une période d'au moins 20 à 22 heures en continu*.<br>Moment : nd. | 8 semaines (ou jusqu'à toxicité inacceptable ou progression de la maladie). | Aucun                                           | nd                                                                    | Aucun groupe comparateur simultané. |

CT : chimiothérapie; dL : décilitre; ECRA : étude clinique non comparative avant-après; ENCAA : étude non comparative avant-après; g : gramme; Gy : gray; h : heure; HT : hormonothérapie; IMC : indice de masse corporelle; j : jour; kg : kilogramme; m<sup>2</sup> : mètre carré; mg : milligramme; min. : minute; mM : millimolaire; n : nombre de patients; nd : non déterminé; RT : radiothérapie; sem. : semaine; µg : microgramme; x : fois.

\* Information tirée de Mikirova *et al.*, 2019.

## ANNEXE D

### Évaluation de la qualité méthodologique

Tableau D-1 Qualité méthodologique des études retenues

| ÉTUDE                                        | PLAN D'ÉTUDE | OUTIL D'ÉVALUATION | QUALITÉ | FORCES ET LIMITES<br>IMPRÉCISION ET INEXACTITUDE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------|--------------|--------------------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Étude clinique à réparation aléatoire (ECRA) |              |                    |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Zhao <i>et al.</i> , 2018                    | ECRA         | CASP               | Faible  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Forces</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Présence d'un groupe témoin de patients sans vitamine C;</li> <li>-Patients similaires entre les groupes (caractéristiques cliniques détaillées, sauf pour l'âge);</li> <li>-Outil de mesure valide (réponse tumorale selon l'IWG);</li> <li>-Suivi jusqu'à 60 mois.</li> </ul> </li> <li>• <b>Limites</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Taille de l'échantillon (n = 73) (la petite taille de l'échantillon compromet la robustesse des analyses statistiques);</li> <li>-Sélection des patients peu détaillée (p. ex. série consécutive ou autre, critères d'inclusion et d'exclusion) / échantillon de convenance possible;</li> <li>-ECRA sans numéro d'enregistrement;</li> <li>-Absence complète d'information sur la méthode de répartition aléatoire (génération de la séquence aléatoire et méthode d'attribution);</li> <li>-Essai réalisé autrement qu'à l'insu (aucun usage de placebo);</li> <li>-Détails concernant les protocoles de vitamine C imprécis (possible variabilité entre les patients, reproductibilité limitée);</li> <li>-Résultat d'intérêt principal (<i>primary outcome</i>) non défini;</li> <li>-Applicabilité à la population limitée (usage d'un régime de chimiothérapie non employé et non indiqué au Québec);</li> <li>-Nombre de patients perdus de vue (qui ont quitté l'étude), nombre d'individus à risque et les décès d'autres causes non précisés (limite importante compte tenu de la petite taille de l'échantillon);</li> <li>-Manque d'information sur les analyses statistiques pour évaluer avec précision l'effet de la vitamine C sur la survie globale; les auteurs ne précisent pas si des covariables ont été prises en considération dans le modèle de Cox; manque d'information pour savoir si l'hypothèse des risques proportionnels a été préalablement vérifiée (paramètres essentiels à satisfaire pour le calcul du HR); le nombre de patients évalués aux différents temps n'est pas indiqué sur les courbes de Kaplan-Meier; les intervalles de confiance à 95 % ne sont pas précisés pour chaque traitement (incapacité à évaluer la variabilité de l'estimation);</li> <li>-Absence de calcul de la taille d'échantillon nécessaire;</li> </ul> </li> </ul> |

| ÉTUDE                   | PLAN D'ÉTUDE | OUTIL D'ÉVALUATION | QUALITÉ | FORCES ET LIMITES<br>IMPRÉCISION ET INEXACTITUDE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------|--------------|--------------------|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                         |              |                    |         | <p>Aucune mention des limites de l'étude par les auteurs (par exemple la présence de facteurs pronostiques pouvant avoir un impact sur la réponse tumorale au traitement ou la survie des patients);</p> <p>-Absence de déclaration des conflits d'intérêts des auteurs.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Imprécision et inexactitude</b> <p>-Manque d'information sur la dose et la durée moyenne du traitement à la vitamine C reçu par les patients;</p> <p>-Manque d'information sur le nombre de cycles de chimiothérapie reçus par les patients;</p> <p>-Manque d'information sur les traitements qu'auraient pu recevoir les patients après les injections de vitamine C (impact possible sur la survie globale);</p> <p>-Le nombre de patients exclus en raison d'une maladie progressive après deux cycles de traitement n'est pas précisé;</p> <p>-Les données sur la réponse tumorale sont peu détaillées; seule la réponse complète au traitement est rapportée;</p> <p>-Durée du suivi des patients de chacun des groupes non précisée;</p> <p>-Manque d'information sur l'évaluation de l'innocuité et des effets indésirables (outil employé non précisé);</p> <p>-Analyse en intention de traiter ou par protocole non précisée.</p> </li> </ul>                                                                                                                                          |
| Ma <i>et al.</i> , 2014 | ECRA         | CASP               | Faible  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Forces</b> <p>-Répartition aléatoire entre deux groupes;</p> <p>-ECRA enregistré;</p> <p>-Multicentrique (2);</p> <p>-Suivi jusqu'à 60 mois (médiane non précisée);</p> <p>-Outils de mesure valides (NCI-CTCAE).</p> </li> <li>• <b>Limites</b> <p>-Taille de l'échantillon (n = 25 à l'analyse) (la petite taille de l'échantillon compromet la robustesse des analyses statistiques);</p> <p>-Méthode de sélection des patientes peu détaillée (p. ex. consécutive ou autre);</p> <p>-Absence d'information sur la méthode de répartition aléatoire (génération de la séquence aléatoire et méthode d'attribution);</p> <p>-Essai réalisé autrement qu'à l'insu (aucun usage de placebo);</p> <p>-Possibilité que les patientes ne soient pas similaires et comparables entre les groupes (aucune information sur les caractéristiques cliniques de base des patientes);</p> <p>-Exclusion de patientes par opposition à une analyse en intention de traiter qui garantit un résultat plus conservateur;</p> <p>-Analyse des données sur l'innocuité non conventionnelle et erronée;</p> <p>-Manque d'information sur les analyses statistiques pour évaluer avec précision l'effet de la vitamine C (données sur la survie présentées sans valeur de <i>p</i>, ni intervalle de confiance; aucune correction pour pallier la multiplicité des analyses);</p> </li> </ul> |

| ÉTUDE                     | PLAN D'ÉTUDE      | OUTIL D'ÉVALUATION | QUALITÉ | FORCES ET LIMITES<br>IMPRÉCISION ET INEXACTITUDE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------|-------------------|--------------------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                           |                   |                    |         | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Exclusion de patientes de certaines analyses statistiques (survie, délai sans progression) pour violation au protocole, notamment;</li> <li>-Absence de calcul de la taille de l'échantillon nécessaire;</li> <li>-Aucune mention des limites de l'étude par les auteurs;</li> <li>-Absence de déclaration des conflits d'intérêts des auteurs;</li> <li>-Absence de déclaration des sources de financement.</li> <li>• <b>Imprécision et inexactitude</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Manque d'information sur certains paramètres d'évaluation (définitions non disponibles pour la survie globale et le délai avant progression) qui ne semblent pas avoir été planifiés selon le protocole disponible sur la fiche du National Clinical Trial;</li> <li>-Suivi médian de l'ensemble des patientes et des patientes de chacun des groupes non précisé;</li> <li>-Manque d'information sur les traitements qu'auraient pu recevoir les patientes après les injections de vitamine C (impact possible sur la survie globale et le délai avant la progression);</li> <li>-Disparité de traitement pour les patientes qui recevaient de la vitamine C entre le protocole disponible dans l'étude et celui fourni sur la fiche du National Clinical Trial (les patientes traitées avec la vitamine C auraient possiblement reçu aussi de la vitamine A et de la vitamine E);</li> <li>-Valeurs de <i>p</i> non présentées pour une majorité de résultats.</li> </ul> </li> </ul> |
| <b>Études de cohortes</b> |                   |                    |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Ou <i>et al.</i> , 2020   | Étude de cohortes | CASP               | Faible  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Forces</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Présence d'un groupe témoin de patientes sans vitamine C;</li> <li>-Échantillon apparié entre le groupe traité et le groupe témoin selon certaines caractéristiques cliniques (âge, statut ménopausique, site métastatique);</li> <li>-Critères d'admissibilité à l'étude bien détaillés;</li> <li>-Outil de mesure valide (RECIST) et évaluation par un centre de radiologie indépendant;</li> <li>-Suivi jusqu'à 40 mois (médiane de 22 mois).</li> </ul> </li> <li>• <b>Limites</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Étude rétrospective;</li> <li>-Taille de l'échantillon (n = 70) (la petite taille de l'échantillon compromet la robustesse des analyses statistiques);</li> <li>-Les patientes ont choisi elles-mêmes de participer à l'étude et ont financé leur propre traitement vitaminé (<i>self-selected and self-financed patients</i>);</li> <li>-Essai réalisé autrement qu'à l'insu;</li> <li>-Usage d'antiémétiques chez les patientes pour prévenir les symptômes gastro-intestinaux liés à la vitamine C (les données pouvant être tributaires de la prise d'antiémétiques n'ont pas été retenues dans l'évaluation, soit les effets indésirables et le statut de performance des patientes);</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                                    |

| ÉTUDE                       | PLAN D'ÉTUDE     | OUTIL D'ÉVALUATION | QUALITÉ | FORCES ET LIMITES<br>IMPRÉCISION ET INEXACTITUDE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------|------------------|--------------------|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                             |                  |                    |         | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Résultat d'intérêt principal (<i>primary outcome</i>) non défini;</li> <li>-Significativité des résultats mise en doute par la présence de nombreuses limites : les auteurs ont rapporté des <i>hazard ratio</i> (HR) qui ne sont pas inclus dans l'intervalle de confiance à 95 % (survie globale); les analyses statistiques ne mentionnent pas si le modèle de Cox a été utilisé ou si des covariables ont été incluses dans le modèle; manque d'information pour savoir si l'hypothèse des risques proportionnels a été préalablement vérifiée (paramètres essentiels à satisfaire pour le calcul du HR, croisement des courbes Kaplan-Meier après environ 10 mois pour la survie globale), le nombre de patientes évaluées aux différents temps n'est pas indiqué sur les courbes de Kaplan-Meier; aucune correction n'a été faite pour pallier la multiplicité des analyses; le nombre d'individus à risque et les décès d'autres causes ne sont pas précisés; le test du khi-deux employé pour l'analyse de la réponse tumorale n'était pas toujours applicable (moins de 5 observations dans plusieurs catégories), il aurait été préférable d'utiliser un test exact de Fisher;</li> <li>-Absence de calcul de la taille d'échantillon nécessaire;</li> <li>-Absence de déclaration des conflits d'intérêts des auteurs.</li> <li>• <b>Imprécision et inexactitude</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Manque d'information sur les caractéristiques cliniques de base des patientes (seules les 3 caractéristiques d'appariement sont présentées);</li> <li>-Manque d'information sur les traitements antérieurs et postérieurs reçus par les patientes (impact possible sur la survie globale et la réponse tumorale au traitement);</li> <li>-Manque d'information sur l'intention du traitement à la vitamine C;</li> <li>-Nombre médian de cycles de chimiothérapie reçu par les patientes de chacun des groupes non précisé (entre 2 et 8 cycles pour l'ensemble des patientes avec une médiane de 4 cycles; possible variabilité entre les groupes);</li> <li>-Imprécision quant à savoir si ce sont toutes les patientes qui ont pris des antiémétiques ou seulement celles qui ont reçu de la vitamine C;</li> <li>-Durée de suivi pour chacun des groupes non précisée (possible variabilité dans la fréquence du suivi entre les patientes);</li> <li>-Inexactitude des valeurs <i>p</i> rapportées dans l'article comparativement à celles indiquées dans les figures.</li> </ul> </li> </ul> |
| Bazzan <i>et al.</i> , 2018 | Étude de cohorte | CASP               | Faible  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Forces</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Sélection des patients (tous ceux ayant reçu de la vitamine C en intraveineuse dans un établissement donné pendant une période donnée);</li> </ul> </li> <li>• <b>Limites</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Étude rétrospective;</li> <li>-Taille de l'échantillon (<i>n</i> = 86) (la petite taille de l'échantillon affecte la robustesse des analyses statistiques);</li> <li>-Multiplicité des cancers évalués (14 sites tumoraux différents évalués, de tout stade);</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

| ÉTUDE                         | PLAN D'ÉTUDE      | OUTIL D'ÉVALUATION | QUALITÉ | FORCES ET LIMITES<br>IMPRÉCISION ET INEXACTITUDE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------|-------------------|--------------------|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                               |                   |                    |         | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Absence de groupe témoin de patients sans vitamine C (incapacité à discerner l'effet de la vitamine C, car tous les patients ont reçu des injections);</li> <li>-Essai réalisé autrement qu'à l'insu;</li> <li>-Détails concernant les protocoles de vitamine C imprécis (possible variabilité entre les patients, difficilement reproductible, pas d'information sur la fréquence, le moment et la durée du traitement; dose déterminée de façon subjective par le médecin, sans détail);</li> <li>-Manque d'information sur l'attribution du traitement à la vitamine C aux patients (choix du médecin, du patient ou autres raisons) et l'intention de celui-ci;</li> <li>-Peu de détails sur les traitements de chimiothérapie reçus;</li> <li>-Outil de mesure non valide (évaluation subjective des symptômes à l'aide d'un questionnaire maison);</li> <li>-Résultat d'intérêt principal très subjectif et inhabituel (non conventionnel) dont la pertinence est discutable;</li> <li>-Absence de calcul de la taille de l'échantillon nécessaire;</li> <li>-Aucune information sur les caractéristiques cliniques de base des patients;</li> <li>-Analyse statistique ambiguë et manque d'information concernant ce qui était réellement comparé (le résultat d'intérêt [symptômes] ou les patients entre eux); possibilité que le test employé (test exact de Fisher) ne soit pas le bon si l'objectif était d'évaluer le changement des symptômes à partir de données paires.</li> </ul> <p>L'utilisation du test McNemar aurait été préférable;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Analyses statistiques prévues pour les effets indésirables et aucune valeur de <i>p</i> présentée (possible biais de publication);</li> <li>-Résultats présentés de façon ambiguë, difficulté à bien les comprendre et les interpréter, aucune compilation des données n'est présentée (symptômes); difficulté à départager les effets indésirables associés au traitement à la vitamine C de ceux qui ne l'étaient pas;</li> <li>-Durée du suivi des patients non mentionnée et peu détaillée (possible variabilité dans la fréquence du suivi entre les patients);</li> <li>-Point d'aboutissement non précisé (évaluation des symptômes);</li> <li>-Absence de déclaration des conflits d'intérêts des auteurs.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Imprécision et inexactitude</b></li> <li>-Manque d'information sur le stade tumoral des cancers évalués.</li> </ul> |
| Günes-Bayir et Kiziltan, 2015 | Étude de cohortes | CASP               | Faible  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Forces</b></li> <li>-Sélection des patients (tous ceux avec des métastases osseuses admis dans un établissement donné pendant une période de temps et ne répondant pas à la radiothérapie);</li> <li>-Présence d'un groupe témoin de patients sans vitamine C;</li> <li>-Outil de mesure valide (ECOG, échelle analogue visuelle).</li> <li>• <b>Limites</b></li> <li>-Étude rétrospective;</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

| ÉTUDE | PLAN D'ÉTUDE | OUTIL D'ÉVALUATION | QUALITÉ | FORCES ET LIMITES<br>IMPRÉCISION ET INEXACTITUDE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------|--------------|--------------------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|       |              |                    |         | <p>-Taille de l'échantillon (n = 39) et petite taille de l'échantillon pour l'un des groupes comparateurs (n = 9) (la petite taille de l'échantillon compromet la robustesse des analyses statistiques);</p> <p>-Multiplicité des cancers évalués (6 sites tumoraux différents évalués);</p> <p>-Échantillon non apparié entre le groupe traité et les groupes comparateurs;</p> <p>-Manque d'information sur l'attribution du traitement à la vitamine C aux patients (choix du médecin, du patient ou autres raisons) et l'intention de celui-ci;</p> <p>-Détails concernant les protocoles de vitamine C imprécis (possible variabilité entre les patients, difficilement reproductible, car la vitamine C a été administrée lors de périodes d'intensification de la douleur osseuse, sans détail);</p> <p>-Résultat d'intérêt principal (<i>primary outcome</i>) non défini;</p> <p>-Les patients traités avec la vitamine C semblent avoir un meilleur état de santé général (statut de performance avant les traitements à la vitamine C) que ceux traités avec de la chimiothérapie;</p> <p>-Essai réalisé autrement qu'à l'insu;</p> <p>-Manque d'information sur les analyses statistiques pour juger s'il était juste et approprié d'utiliser le test Kruskal-Wallis au lieu de l'estimateur de Kaplan-Meier et du test <i>log-rank</i> pour analyser les données sur la survie (aucune information sur les données censurées; compte tenu de la taille de l'échantillon, le nombre de patients perdus de vue aura un impact sur la précision des estimations et le choix du test statistique); manque d'information pour estimer avec précision l'ampleur de l'effet de la vitamine C; il aurait été souhaitable de présenter un intervalle de confiance à 95 % pour les médianes [par la méthode de Hodges-Lehmann, par exemple]);</p> <p>-Durée du suivi de l'ensemble des patients et des patients de chacun des groupes non précisée et suivis peu détaillés (possible variabilité dans la fréquence du suivi entre les groupes de patients);</p> <p>-Point d'aboutissement non précisé (évaluation de l'intensité de la douleur);</p> <p>-Résultats présentés de façon ambiguë et difficilement compréhensible, aucune compilation des données n'est présentée (intensité de la douleur et statut de performance), les résultats sont difficilement interprétables;</p> <p>-Absence de calcul de la taille de l'échantillon nécessaire;</p> <p>-Absence de déclaration des conflits d'intérêts des auteurs;</p> <p>-Absence de déclaration des sources de financement.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Imprécision et inexactitude</b> <p>-Résultat d'intérêt principal non précisé;</p> <p>-Manque d'information sur la définition de la survie (sans progression ou globale) et la présence de risques compétitifs (p. ex. décès de causes autres que le cancer);</p> <p>-Manque d'information sur la durée moyenne du traitement à la vitamine C reçu par les patients;</p> </li> </ul> |

| ÉTUDE                           | PLAN D'ÉTUDE      | OUTIL D'ÉVALUATION | QUALITÉ | FORCES ET LIMITES<br>IMPRÉCISION ET INEXACTITUDE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------|-------------------|--------------------|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                 |                   |                    |         | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Manque de précision sur les traitements oncologiques que pouvaient recevoir les patients qui répondaient (sans définition de la réponse) au traitement à la vitamine C;</li> <li>-Manque d'information sur les traitements antérieurs et postérieurs reçus par les patients;</li> <li>-Les données brutes sur l'intensité de la douleur pour chaque groupe ne sont pas présentées;</li> <li>-Le groupe comparateur « Chimiothérapie » est peu pertinent (comparaison d'un traitement à la vitamine C en monothérapie avec un traitement de chimiothérapie sans vitamine C).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Vollbracht <i>et al.</i> , 2011 | Étude de cohortes | CASP               | Faible  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Forces</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Taille de l'échantillon (n = 125);</li> <li>-Cohortes, multicentrique (15 centres);</li> <li>-Présence d'un groupe témoin de patientes sans vitamine C;</li> <li>-Audit d'assurance qualité des données cliniques extraites des dossiers médicaux réalisé par une institution indépendante;</li> <li>-Outils de mesure valides (ECOG, Karnofsky);</li> <li>-Observation à plusieurs moments différents (évaluation des symptômes à 6 et 12 mois après la chirurgie).</li> </ul> </li> <li>• <b>Limites</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Étude rétrospective;</li> <li>-Sélection des patientes mal détaillée (p. ex. série consécutive ou autre, critères précis d'inclusion et d'exclusion) / échantillon de convenance possible;</li> <li>-Manque d'information sur l'attribution du traitement à la vitamine C aux patientes (choix du médecin, du patient ou autres raisons) et l'intention de celui-ci;</li> <li>-Aucun appariement des patientes entre les groupes;</li> <li>-Essai réalisé autrement qu'à l'insu;</li> <li>-Manque d'information sur les traitements concomitants que recevait chaque groupe de patientes (chevauchement des traitements reçus entre les groupes et significativement différents pour la chimiothérapie, la radiothérapie et l'hormonothérapie);</li> <li>-L'analyse du paramètre d'évaluation principal est discutable et peu appropriée pour des données subjectives (les auteurs ont attribué de façon arbitraire un score d'intensité des symptômes à chaque patiente à partir des dossiers médicaux en utilisant une échelle linéaire [0 : absence; 1 : légers; 2 : sévères] qui offre peu d'options pour qualifier les symptômes [le qualificatif « modéré » n'était pas un choix de réponse], l'usage d'un outil de mesure validé [échelle visuelle analogue remplie par la patiente, par exemple] aurait été préférable, l'analyse statistique sous-jacente est, par conséquent, mise en doute et pas suffisamment détaillée pour savoir si elle était appropriée;</li> </ul> </li> </ul> |

| ÉTUDE                                              | PLAN D'ÉTUDE | OUTIL D'ÉVALUATION | QUALITÉ | FORCES ET LIMITES<br>IMPRÉCISION ET INEXACTITUDE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------|--------------|--------------------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                    |              |                    |         | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Résultats du statut de performance rapportés de façon non conventionnelle et erronée (le pourcentage de chaque catégorie de score ou la variabilité individuelle moyenne des groupes auraient été préférables plutôt qu'une moyenne des scores par groupe);</li> <li>-Manque d'information sur les analyses statistiques pour estimer avec précision l'effet de la vitamine C (test non précisé pour la comparaison du statut de performance; analyse de stratification ambiguë et ne correspondant pas aux résultats présentés [données non retenues]);</li> <li>-Évaluation de l'innocuité peu détaillée et aucun usage d'outil validé;</li> <li>-Absence de calcul de la taille de l'échantillon nécessaire;</li> <li>-Absence de déclaration des conflits d'intérêts des auteurs;</li> <li>-Absence de déclaration des sources de financement.</li> <li>• <b>Imprécision et inexactitude</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Manque d'information sur la durée moyenne du traitement à la vitamine C reçu par les patientes;</li> <li>-Durée du suivi des patientes non précisée (pour l'ensemble et pour chacun des groupes) et peu détaillée (possible variabilité dans la fréquence du suivi entre les patientes);</li> <li>-Les données numériques brutes (moyenne d'intensité des symptômes) ne sont pas disponibles, seule la valeur de <i>p</i> est rapportée (sans estimation, sans étendue des données et sans intervalle de confiance; le nombre des patientes évaluées pour chaque symptôme n'est pas précisé).</li> </ul> </li> </ul> |
| <b>Études non comparatives avant-après (ENCAA)</b> |              |                    |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Alexander <i>et al.</i> , 2018                     | ENCAA        | QATQS du EPHPP     | Faible  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Forces</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Devis prospectif;</li> <li>-Protocole d'essai clinique enregistré;</li> <li>-Outils de mesure valides (NCI-CTCAE, Karnofsky);</li> <li>-Suivis réguliers durant 2 ans (à 30 jours et aux 3 mois).</li> </ul> </li> <li>• <b>Limites</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Taille de l'échantillon (<i>n</i> = 14) (la petite taille de l'échantillon compromet la robustesse des analyses statistiques);</li> <li>-Sélection des patients mal détaillée (p. ex. série consécutive ou autre, nombre de patients invités à participer, taux de participation);</li> <li>-Absence de groupe témoin simultané (incapacité à discerner l'effet de la vitamine C, car tous les patients ont reçu des injections de vitamine C);</li> <li>-Résultat d'intérêt principal (<i>primary outcome</i>) non défini;</li> <li>-Essai réalisé autrement qu'à l'insu;</li> <li>-Données sur la survie comparées à une cohorte rétrospective locale (absence d'appariement des patients entre les groupes comparés);</li> <li>-Étendue de la survie globale non présentée pour la cohorte prospective;</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

| ÉTUDE                          | PLAN D'ÉTUDE | OUTIL D'ÉVALUATION | QUALITÉ | FORCES ET LIMITES<br>IMPRÉCISION ET INEXACTITUDE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------|--------------|--------------------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                |              |                    |         | <p>-Manque d'information sur les analyses statistiques pour estimer avec précision l'effet de la vitamine C (on ne sait pas si la médiane estimée a été obtenue avec une courbe de Kaplan-Meier ou un modèle de Cox [les courbes de survie ne sont pas présentées] et si des covariables ont été prises en considération; aucun intervalle de confiance à 95 % n'est présenté; non-mention des données censurées; manque d'information pour savoir si l'hypothèse des risques proportionnels a été préalablement vérifiée);</p> <p>-Abandon et exclusion des analyses de 2 patients en raison d'événements survenus pendant les perfusions de vitamine C (exacerbation de maux de dos; élévation transitoire de la pression artérielle de grade 3 due à une hypervolémie);</p> <p>-Absence de calcul de la taille de l'échantillon nécessaire.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Imprécision et inexactitude</b> <p>-Durée médiane et étendue du traitement à la vitamine C non précisées;</p> <p>-Durée du suivi des patients non précisée;</p> <p>-Définition de la survie (sans progression ou globale) non précisée.</p> </li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Polireddy <i>et al.</i> , 2017 | ENCAA        | QATQS du EPHPP     | Faible  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Forces</b> <p>-Devis prospectif;</p> <p>-Protocole d'essai clinique enregistré;</p> <p>-Outils de mesure valides (NCI-CTCAE, RECIST);</p> <p>-Évaluation du profil pharmacocinétique de la gemcitabine et de son métabolite (impact de la vitamine C sur la chimiothérapie);</p> <p>-Surveillance des données sur l'innocuité assurée par un comité indépendant.</p> </li> <li>• <b>Limites</b> <p>-Taille de l'échantillon (n = 14; analyse : n = 9) (la petite taille de l'échantillon compromet la robustesse des analyses statistiques);</p> <p>-Sélection des patients mal détaillée (p. ex. série consécutive ou autre, horizon temporel, nombre d'invitations à participer, taux de participation);</p> <p>-Absence de groupe témoin simultané (incapacité à discerner l'effet de la vitamine C, car tous les patients ont reçu des injections de vitamine C);</p> <p>-Essai réalisé autrement qu'à l'insu;</p> <p>-Données sur la survie comparées à une cohorte historique publiée dans laquelle les patients n'ont pas reçu de vitamine C (données sur la survie de la cohorte historique présentées dans une figure des résultats et comparaison indirecte mentionnée dans la discussion de l'étude);</p> <p>-Absence de calcul de la taille de l'échantillon nécessaire;</p> <p>-Nombre important de patients perdus de vue/abandons considérant la petite taille initiale de l'échantillon.</p> </li> <li>• <b>Imprécision et inexactitude</b> <p>-Manque d'information sur les définitions de survie globale et sans progression employées.</p> </li> </ul> |

| ÉTUDE                                                                                           | PLAN D'ÉTUDE | OUTIL D'ÉVALUATION | QUALITÉ | FORCES ET LIMITES<br>IMPRÉCISION ET INEXACTITUDE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Allen <i>et al.</i> 2019 / Schoenfeld <i>et al.</i> , 2017 (Phase I en glioblastome multiforme) | ENCAA        | QATQS du EPHPP     | Faible  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Forces</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Devis prospectif;</li> <li>-Protocole d'essai clinique enregistré;</li> <li>-Outils de mesure valides (NCI-CTCAE, Karnofsky);</li> <li>-Surveillance des données sur l'innocuité assurée par un comité (précisée dans la publication d'Allen <i>et al.</i> seulement);</li> <li>-Suivi à 40 et 60 mois.</li> </ul> </li> <li>• <b>Limites</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Taille de l'échantillon (n = 13) (la petite taille de l'échantillon compromet la robustesse des analyses statistiques);</li> <li>-Sélection des patients mal détaillée (p. ex. série consécutive ou autre, horizon temporel, nombre d'invitations à participer, taux de participation);</li> <li>-Absence de groupe témoin simultané (incapacité à discerner l'effet de la vitamine C, car tous les patients ont reçu des injections de vitamine C);</li> <li>-Comparaison des effets indésirables avec une cohorte historique publiée;</li> <li>-Essai réalisé autrement qu'à l'insu;</li> <li>-Données sur la survie et l'innocuité comparées à une cohorte historique publiée dont les patients n'ont pas reçu de vitamine C;</li> <li>-Absence de calcul de la taille de l'échantillon nécessaire;</li> <li>-Absence de déclaration des conflits d'intérêts des auteurs;</li> </ul> </li> <li>• <b>Imprécision et inexactitude</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Inexactitude du statut de performance des patients lors du recrutement entre la publication du suivi à 40 mois et celle à 60 mois.</li> </ul> </li> </ul> |
| Nielsen <i>et al.</i> , 2017                                                                    | ENCAA        | QATQS du EPHPP     | Faible  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Forces</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Devis prospectif;</li> <li>-Protocole d'essai clinique enregistré;</li> <li>-Outils de mesure valides (NCI-CTCAE, ECOG, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-PR25);</li> <li>-Observation à plusieurs moments différents (niveau de base et après 12, 20, 26 et 52 semaines de traitement).</li> </ul> </li> <li>• <b>Limites</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Taille de l'échantillon (n = 23) (la petite taille de l'échantillon compromet la robustesse des analyses statistiques);</li> <li>-Sélection des patients mal détaillée (p. ex. série consécutive ou autre, nombre d'invitations à participer et taux de participation);</li> <li>-Absence de groupe témoin simultané (incapacité à discerner l'effet de la vitamine C, car tous les patients ont reçu des injections de vitamine C);</li> <li>-Essai réalisé autrement qu'à l'insu;</li> <li>-Afin de mieux apprécier les données sur la qualité de vie, la différence de celle-ci (avant versus après un traitement à la vitamine C) aurait pu être présentée étant donné qu'un écart d'au moins 10 points par rapport à la valeur de base est requis pour que la différence de qualité de vie soit jugée cliniquement significative; de</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

| ÉTUDE                       | PLAN D'ÉTUDE | OUTIL D'ÉVALUATION | QUALITÉ | FORCES ET LIMITES<br>IMPRÉCISION ET INEXACTITUDE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------|--------------|--------------------|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                             |              |                    |         | <p>plus, un intervalle de confiance à 95 % non paramétrique aurait été souhaitable pour avoir une meilleure précision de l'estimation.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Imprécision et inexactitude</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Confusion dans les analyses statistiques du résultat d'intérêt principal.</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Hoffer <i>et al.</i> , 2015 | ENCAA        | QATQS du EPHPP     | Faible  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Forces</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Devis prospectif;</li> <li>-Protocole d'essai clinique enregistré;</li> <li>-Outils de mesure valides (NCI-CTCAE, RECIST, FACT-G, POMS);</li> <li>-Suivi régulier à des moments prédéterminés.</li> </ul> </li> <li>• <b>Limites</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Taille de l'échantillon (n = 14) (la petite taille de l'échantillon compromet la robustesse des analyses statistiques);</li> <li>-Utilisation d'un critère de sélection subjectif;</li> <li>-Multiplicité des cancers évalués (9 sites tumoraux différents évalués);</li> <li>-Absence de groupe témoin simultané (incapacité à discerner l'effet de la vitamine C, car tous les patients ont reçu des injections de vitamine C);</li> <li>-Essai réalisé autrement qu'à l'insu;</li> <li>-Absence de déclaration des conflits d'intérêts des auteurs.</li> </ul> </li> <li>• <b>Imprécision et inexactitude</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Durée du suivi des patients non précisée.</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Welsh <i>et al.</i> , 2013  | ENCAA        | QATQS du EPHPP     | Faible  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Forces</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Devis prospectif;</li> <li>-Protocole d'essai clinique enregistré;</li> <li>-Toute admissibilité à l'inscription a été confirmée par un processus d'enregistrement formel utilisant un moniteur indépendant;</li> <li>-Outils de mesure valides (NCI-CTCAE, ECOG, RECIST).</li> </ul> </li> <li>• <b>Limites</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Taille de l'échantillon (n = 11; analyse : n = 9) (la petite taille de l'échantillon compromet la robustesse des analyses statistiques);</li> <li>-Sélection des patients mal détaillée (p. ex. série consécutive ou autre, nombre d'invitations à participer, taux de participation);</li> <li>-Absence de groupe témoin simultané (incapacité à discerner l'effet de la vitamine C, car tous les patients ont reçu des injections de vitamine C);</li> <li>-Essai réalisé autrement qu'à l'insu;</li> <li>-Les données sur la réponse tumorale (évaluation prévue au protocole) ne sont pas présentées (possible biais de publication);</li> <li>-Données sur la survie comparées à une cohorte historique publiée;</li> <li>-2 protocoles de traitement sur 11 (22 %) interrompus le premier mois en raison d'une maladie évolutive nécessitant un traitement palliatif (patients exclus de l'analyse);</li> <li>-Absence de calcul de la taille de l'échantillon nécessaire.</li> </ul> </li> <li>• <b>Imprécision et inexactitude</b></li> </ul> |

| ÉTUDE                          | PLAN D'ÉTUDE | OUTIL D'ÉVALUATION | QUALITÉ | FORCES ET LIMITES<br>IMPRÉCISION ET INEXACTITUDE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------|--------------|--------------------|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                |              |                    |         | -Inexactitude des propos des auteurs concernant certains effets indésirables associés à la vitamine C (les auteurs ont rapporté 4 épisodes de diarrhée associés à la vitamine C et ils ont mentionné qu'aucun n'était de grade 3 ou 4. Toutefois, les résultats au tableau des effets indésirables indiquent deux épisodes de grade 1, un épisode de grade 2 et un épisode de grade 3).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Takahashi <i>et al.</i> , 2012 | ENCAA        | QATQS du EPHPP     | Faible  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Forces</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Devis prospectif multicentrique;</li> <li>-Outils de mesure valides (EORTC QLQ-C30);</li> <li>-Observation à plusieurs moments différents (avant les injections et après 2 et 4 semaines de traitement).</li> </ul> </li> <li>• <b>Limites</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Taille de l'échantillon (n = 60) (la petite taille de l'échantillon compromet la robustesse des analyses statistiques);</li> <li>-Sélection des patients peu détaillée (p. ex. nombre d'invitations à participer, taux de participation); il est mentionné que les patients ont demandé volontairement à recevoir de la vitamine C;</li> <li>-Absence de groupe témoin simultané (incapacité à discerner l'effet de la vitamine C, car tous les patients ont reçu des injections de vitamine C);</li> <li>-Essai réalisé autrement qu'à l'insu;</li> <li>-Résultat d'intérêt principal très subjectif, sans comparaison avec un groupe comparateur simultané (sans vitamine C);</li> <li>-Multiplicité des cancers évalués (plus de 10 sites tumoraux différents évalués, cancer métastatique chez 61 % des patients);</li> <li>-Possible variabilité de la collecte des données (recrutement de 60 patients à partir de 145 centres différents);</li> <li>-Incapacité à discerner l'effet de la vitamine C chez les patients qui recevaient des traitements antinéoplasiques concomitants (57 % des patients) de ceux qui n'en recevaient pas (43 % des patients);</li> <li>-Afin de mieux apprécier les données sur la qualité de vie, la différence de celle-ci (avant versus après un traitement à la vitamine C) aurait pu être présentée étant donné qu'un écart d'au moins 10 points par rapport à la valeur de base est requis pour que la différence de qualité de vie soit jugée cliniquement significative; de plus, un intervalle de confiance à 95 % non paramétrique aurait été souhaitable pour avoir une meilleure précision de l'estimation;</li> <li>-L'erreur de type 1 aurait pu être contrôlée dans les comparaisons multiples (avant vitamine C vs après 2 semaines et avant vitamine C vs après 4 semaines) en employant au préalable un test de Friedman; aucune correction n'a été réalisée pour pallier la multiplicité des analyses;</li> <li>-Absence de calcul de la taille de l'échantillon nécessaire.</li> </ul> </li> <li>• <b>Imprécision et inexactitude</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Manque d'information sur le nombre exact de centres sur un total de 145 qui ont recruté les 60 patients;</li> </ul> </li> </ul> |

| ÉTUDE                        | PLAN D'ÉTUDE | OUTIL D'ÉVALUATION | QUALITÉ | FORCES ET LIMITES<br>IMPRÉCISION ET INEXACTITUDE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------|--------------|--------------------|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                              |              |                    |         | -Manque d'information sur le protocole de vitamine C employé (moment des perfusions par rapport aux traitements antinéoplasiques concomitants);<br>-Manque d'information sur l'évaluation de l'innocuité (outil employé non précisé).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Yeom <i>et al.</i> , 2007    | ENCAA        | QATQS du EPHPP     | Faible  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Forces</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Devis prospectif;</li> <li>-Outil de mesure valide (EORTC QLQ-C30).</li> </ul> </li> <li>• <b>Limites</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Taille de l'échantillon (n = 39) (la petite taille de l'échantillon compromet la robustesse des analyses statistiques);</li> <li>-Sélection des patients mal détaillée (p. ex. série consécutive ou autre, nombre d'invitations à participer, taux de participation);</li> <li>-Absence de groupe témoin simultané (incapacité à discerner l'effet de la vitamine C, car tous les patients ont reçu des injections de vitamine C);</li> <li>-Essai réalisé autrement qu'à l'insu;</li> <li>-Résultat d'intérêt principal très subjectif, sans comparaison avec un groupe comparateur simultané (sans vitamine C);</li> <li>-Afin de mieux apprécier les données sur la qualité de vie, la différence de celle-ci (avant versus après un traitement à la vitamine C) aurait pu être présentée étant donné qu'un écart d'au moins 10 points par rapport à la valeur de base est requis pour que la différence de qualité de vie soit jugée cliniquement significative; de plus, un intervalle de confiance à 95 % non paramétrique aurait été souhaitable pour avoir une meilleure précision de l'estimation;</li> <li>-Multiplicité des cancers évalués (7 sites tumoraux différents évalués);</li> <li>-Traitement à la vitamine C court (2 perfusions en 1 semaine);</li> <li>-Absence de calcul de la taille de l'échantillon nécessaire;</li> <li>-Absence de déclaration des conflits d'intérêts des auteurs;</li> <li>-Absence de déclaration des sources de financement.</li> </ul> </li> </ul> |
| Riordan <i>et al.</i> , 2005 | ENCAA        | QATQS du EPHPP     | Faible  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Forces</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Devis prospectif;</li> <li>-Outil de mesure valide (NCI-CTCAE).</li> </ul> </li> <li>• <b>Limites</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Taille de l'échantillon (n = 24) (la petite taille de l'échantillon compromet la robustesse des analyses statistiques);</li> <li>-Sélection des patients mal détaillée (p. ex. série consécutive ou autre, horizon temporel, nombre d'invitations à participer, taux de participation);</li> <li>-Absence de groupe témoin simultané (incapacité à discerner l'effet de la vitamine C, car tous les patients ont reçu des injections de vitamine C);</li> <li>-Essai réalisé autrement qu'à l'insu;</li> <li>-Multiplicité des cancers évalués (4 sites tumoraux différents évalués);</li> <li>-Protocole de vitamine C peu commun (perfusion quotidienne de la vitamine C en continu d'une durée d'au moins 20-22 heures);</li> <li>-Résultat d'intérêt principal (<i>primary outcome</i>) non défini;</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

| ÉTUDE | PLAN D'ÉTUDE | OUTIL D'ÉVALUATION | QUALITÉ | FORCES ET LIMITES<br>IMPRÉCISION ET INEXACTITUDE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------|--------------|--------------------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|       |              |                    |         | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Absence de calcul de la taille de l'échantillon nécessaire;</li> <li>-Absence d'information sur le suivi des patients, très peu détaillée;</li> <li>-Absence de déclaration des conflits d'intérêts des auteurs;</li> <li>-Absence de déclaration des sources de financement.</li> <li>• <b>Imprécision et inexactitude</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Manque d'information sur les caractéristiques cliniques de base des patients;</li> <li>-Inexactitude des traitements à la vitamine C reçus par deux patients (selon une réévaluation de l'étude par Mikirova <i>et al.</i>, 2019).</li> </ul> </li> </ul> |

CASP : Critical Appraisal Skills Programme; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group; ECRA : étude clinique à répartition aléatoire; ENCAA : étude non comparative avant-après; EORTC QLQ-C30 : European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core Questionnaire (C30); EORTC QLQ-PR25 : European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Prostate Cancer Module (PR25); EPHPP : *Effective Public Health Practice Project* de l'Université McMaster; FACT-G : Functional Assessment of Cancer Therapy : General; HR: rapport de risque instantané (hazard ratio); IWG : International Working Group; NCI-CTCAE : National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events; POMS : Profile of Mood States; QATQS : Quality Assessment Tool for Quantitative Studies; RECIST : Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

**Tableau D-2 Évaluation de la qualité des études à répartition aléatoire selon la liste de contrôle du *Critical Appraisal Skills Programme (CASP)***

| CARACTÉRISTIQUES DES ÉTUDES                                                                                                  | Zhao et al., 2018 | Ma et al., 2014    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------|
| 1. L'étude repose-t-elle sur une question bien définie?                                                                      | 0                 | 1                  |
| 2. L'affectation des patients aux traitements a-t-elle été faite de manière aléatoire (randomisation)?                       | 0                 | 0                  |
| 3. Les patients admis à l'essai ont-ils tous été pris en considération à la fin de l'essai?                                  | 0                 | 0                  |
| 4. L'essai a-t-il été mené en aveugle auprès des patients, des travailleurs de la santé et du personnel qui y était affecté? | 0                 | 0                  |
| 5. Au début de l'essai, les groupes étaient-ils similaires?                                                                  | 1                 | 0                  |
| 6. Mis à part l'intervention à l'étude, les groupes ont-ils été traités de la même façon?                                    | 0                 | 0                  |
| 7. Quelle était l'ampleur de l'effet du traitement?                                                                          | 0                 | 0                  |
| 8. Dans quelle mesure l'évaluation de l'effet du traitement était-elle précise?                                              | 0                 | 0                  |
| 9. Les résultats peuvent-ils s'appliquer dans votre milieu (population ou contexte)?                                         | 0                 | 1                  |
| 10. Les auteurs ont-ils pris en considération tous les paramètres cliniques importants?                                      | 0                 | 0                  |
| 11. Les inconvénients et les coûts sont-ils justifiés compte tenu des avantages?                                             | 0                 | 0                  |
| <b>Score total (sur 11)</b>                                                                                                  | 1 sur 11<br>(9 %) | 2 sur 11<br>(18 %) |
| <b>Qualité*</b><br>Bonne : ≥ 80 %<br>Modérée : 60-79 %<br>Faible : < 60 %                                                    | <b>FAIBLE</b>     | <b>FAIBLE</b>      |

0 : non ou non spécifié; 1 : oui.

\* Pondération établie de façon arbitraire

**Tableau D-3 Évaluation de la qualité des études de cohortes selon la liste de contrôle du *Critical Appraisal Skills Programme* (CASP)**

| CARACTÉRISTIQUES DES ÉTUDES                                                                                                                                    | Ou et al., 2020    | Bazzan et al., 2018 | Günes-Bayir et Kiziltan, 2015 | Vollbracht et al., 2011 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------|-------------------------------|-------------------------|
| 1. L'étude repose-t-elle sur une question bien définie?                                                                                                        | 1                  | 1                   | 1                             | 1                       |
| 2. La cohorte a-t-elle été recrutée d'une manière acceptable?                                                                                                  | 0                  | 0                   | 0                             | 0                       |
| 3. L'exposition est-elle mesurée précisément, de façon à réduire les biais?                                                                                    | 0                  | 0                   | 0                             | 0                       |
| 4. Les résultats sont-ils mesurés précisément, de façon à réduire les biais?                                                                                   | 1                  | 0                   | 0                             | 0                       |
| 5. Les auteurs ont-ils tenu compte de tous les facteurs confusionnels importants et (ou) potentiels dans la méthodologie de l'étude et (ou) dans leur analyse? | 0                  | 0                   | 0                             | 0                       |
| 6. Le suivi des sujets était-il exhaustif, assez long?                                                                                                         | 0                  | 0                   | 0                             | 0                       |
| 7. Quels sont les résultats de cette étude? (Quelle était l'ampleur de l'effet du traitement?*)                                                                | 1                  | 0                   | 0                             | 0                       |
| 8. Quelle est la précision des résultats? (Dans quelle mesure l'évaluation de l'effet du traitement était-elle précise?*)                                      | 0                  | 0                   | 0                             | 0                       |
| 9. Les résultats vous semblent-ils crédibles?                                                                                                                  | 0                  | 0                   | 0                             | 0                       |
| 10. Les résultats peuvent-ils s'appliquer à la population d'ici?                                                                                               | 1                  | 1                   | 1                             | 1                       |
| 11. Les résultats de cette étude correspondent-ils à ceux des études précédentes?                                                                              | 1                  | 1                   | 1                             | 1                       |
| 12. En quoi cette étude pourrait-elle influencer sur la pratique?                                                                                              | 0                  | 0                   | 0                             | 0                       |
| <b>Score total (sur 12)</b>                                                                                                                                    | 5 sur 12<br>(42 %) | 3 sur 12<br>(25 %)  | 3 sur 12<br>(25 %)            | 3 sur 12<br>(25 %)      |
| <b>Qualité<sup>†</sup></b><br>Bonne : ≥ 80 %<br>Modérée : 60-79 %<br>Faible : < 60 %                                                                           | <b>FAIBLE</b>      | <b>FAIBLE</b>       | <b>FAIBLE</b>                 | <b>FAIBLE</b>           |

0 : non ou non spécifié; 1 : oui.

\* Adapté de la grille d'évaluation de la qualité méthodologique CASP (*Critical Appraisal Skills Programme*) pour les études à répartition aléatoire.

† Pondération établie de façon arbitraire

**Tableau D-4 Évaluation de la qualité des études cliniques retenues selon la grille QATQS du EPHPP (Université McMaster) pour les études quantitatives**

| ÉLÉMENTS DE CLASSEMENT*             |                                                                                                                                                                                   | Alexander et al.,<br>2018 | Polireddy et al.,<br>2017 | Allen et al., 2019 /<br>Schoenfeld et al.,<br>2017† | Nielsen et al., 2017 | Hoffer et al., 2015 | Welsh et al., 2013 | Takahashi et al.,<br>2012 | Yeom et al., 2007 | Riodan et al., 2005 |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------|---------------------|--------------------|---------------------------|-------------------|---------------------|
| <b>A. Biais de sélection</b>        | 1. Les personnes sélectionnées pour participer à l'étude étaient-elles censées représenter la population cible?                                                                   | Faible                    | Faible                    | Faible                                              | Faible               | Faible              | Faible             | Faible                    | Faible            | Faible              |
|                                     | 2. Quel est le pourcentage de personnes sélectionnées qui ont accepté de participer?                                                                                              |                           |                           |                                                     |                      |                     |                    |                           |                   |                     |
| <b>B. Modèle de l'étude</b>         | 3. Quel était le modèle de l'étude?                                                                                                                                               | Modéré                    | Modéré                    | Modéré                                              | Modéré               | Modéré              | Modéré             | Modéré                    | Modéré            | Modéré              |
|                                     | 4. L'étude était-elle décrite comme aléatoire?                                                                                                                                    |                           |                           |                                                     |                      |                     |                    |                           |                   |                     |
|                                     | 5. Si la réponse est oui, la méthode de répartition au hasard était-elle décrite?                                                                                                 |                           |                           |                                                     |                      |                     |                    |                           |                   |                     |
|                                     | 6. Si la réponse est oui, la méthode était-elle adaptée?                                                                                                                          |                           |                           |                                                     |                      |                     |                    |                           |                   |                     |
| <b>C. Variables confusionnelles</b> | 7. Avant l'intervention, existait-il des différences intergroupes importantes?                                                                                                    | Faible                    | Faible                    | Faible                                              | Faible               | Faible              | Faible             | Faible                    | Faible            | Faible              |
|                                     | 8. Si la réponse est oui, indiquez le pourcentage de variables confusionnelles qui ont été contrôlées (dans le modèle, [stratification, correspondance, etc.] ou dans l'analyse). |                           |                           |                                                     |                      |                     |                    |                           |                   |                     |
| <b>D. Essai à l'insu</b>            | 9. Les évaluateurs avaient-ils connaissance de l'intervention ou de l'exposition des participants?                                                                                | Faible                    | Faible                    | Faible                                              | Faible               | Faible              | Faible             | Faible                    | Faible            | Faible              |
|                                     | 10. Les participants à l'étude connaissaient-ils la question de recherche?                                                                                                        |                           |                           |                                                     |                      |                     |                    |                           |                   |                     |

| ÉLÉMENTS DE CLASSEMENT*                                         |                                                                                                                                                                  | Alexander et al.,<br>2018 | Polireddy et al.,<br>2017 | Allen et al., 2019 /<br>Schoenfeld et al.,<br>2017† | Nielsen et al., 2017 | Hoffer et al., 2015 | Welsh et al., 2013 | Takahashi et al.,<br>2012 | Yeom et al., 2007 | Riodan et al., 2005 |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------|---------------------|--------------------|---------------------------|-------------------|---------------------|
| E. Méthodes de<br>collecte des<br>données                       | 11. La validité des méthodes de collecte<br>des données a-t-elle été démontrée?                                                                                  | Fort                      | Fort                      | Fort                                                | Fort                 | Fort                | Fort               | Fort                      | Fort              | Fort                |
|                                                                 | 12. La fiabilité des méthodes de collecte<br>des données a-t-elle été démontrée?                                                                                 |                           |                           |                                                     |                      |                     |                    |                           |                   |                     |
| F. Rétractions et<br>abandons                                   | 13. Le nombre et la raison des<br>rétractions et des abandons par groupe<br>ont-ils été consignés?                                                               | Fort                      | Faible                    | Faible                                              | Fort                 | Fort                | Fort               | Fort                      | Faible            | Faible              |
|                                                                 | 14. Indiquez le pourcentage de<br>participants qui ont terminé l'étude (si le<br>pourcentage est différent d'un groupe à<br>l'autre, notez le plus bas de tous). |                           |                           |                                                     |                      |                     |                    |                           |                   |                     |
| Classement global (questions 1 à 14)§<br>(fort, modéré, faible) |                                                                                                                                                                  | FAIBLE                    | FAIBLE                    | FAIBLE                                              | FAIBLE               | FAIBLE              | FAIBLE             | FAIBLE                    | FAIBLE            | FAIBLE              |

EPHPP : *Effective Public Health Practice Project*; QATQS : *Quality Assessment Tool for Quantitative Studies*.

\* Chaque élément de classement (sections de A à F) comporte plusieurs questions évaluées sur une échelle ordinale qui permet d'établir un niveau de qualité par section. Le tableau rapporte le consensus des examinateurs concernant les évaluations, soit FORT, MODÉRÉ ou FAIBLE, présenté par section plutôt que par question.

† Phase I en glioblastome multiforme (NCT01752491)

§ Classement global « fort » : quatre classements FORT sans classement FAIBLE;

Classement global « modéré » : moins de quatre classements FORT et un classement FAIBLE;

Classement global « faible » : au moins deux classements FAIBLE.

## ANNEXE E

### Appréciation du niveau de la preuve issue des études

Tableau E-1 Évaluation globale du niveau de preuve scientifique

| QUESTION D'ÉVALUATION : QUELLE EST L'EFFICACITÉ DES INJECTIONS DE VITAMINE C À HAUTE DOSE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER POUR RÉDUIRE LES SYMPTÔMES ASSOCIÉS À LA MALADIE ET LES EFFETS INDÉSIRABLES ASSOCIÉS AUX TRAITEMENTS ANTINÉOPLASIQUES?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                            |                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| <p><b>Population</b> : patients atteints d'un cancer du poumon (à petites cellules ou non à petites cellules), du sein, de la prostate, du colon, de l'endomètre ou du larynx (1 étude); patients atteints d'un cancer du pancréas, du sein, du colon, du poumon, de la prostate, du foie, de l'ovaire, de la vessie, de l'endomètre, du pénis, d'un lymphome, d'une leucémie lymphoblastique chronique, d'un mésothéliome ou d'un sarcome (1 étude); patientes atteintes d'un cancer du sein (1 étude); patients atteints d'une leucémie myéloïde aigüe (1 étude); patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire (1 étude); patients atteints d'un glioblastome multiforme (1 étude); patients atteints d'un cancer de la prostate (1 étude); patients atteints d'un cancer du pancréas (2 études).</p> <p><b>Intervention</b> : injections de vitamine C à haute dose (dose, fréquence et durée variables dans les études) seules (2 études) ou en combinaison avec de la chimiothérapie (régimes et protocoles variables; 4 études), avec de la chimiothérapie et de la radiothérapie (régimes et protocoles variables; 3 études).</p> <p><b>Comparateur</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients avec vitamine C en monothérapie (comparaison avant-après dans 1 étude);</li> <li>• Patients sans vitamine C et sans autre traitement (1 étude);</li> <li>• Patients sans vitamine C traités avec de la chimiothérapie (régimes et protocoles variables) (5 études, dont deux ont présenté une comparaison avant-après);</li> <li>• Patients sans vitamine C traités avec de la chimiothérapie et de la radiothérapie (régimes et protocoles variables) (2 études, dont l'une a présenté une comparaison avant-après);</li> <li>• Patients sans vitamine C traités avec de la chimiothérapie, de la radiothérapie et de l'hormonothérapie (régimes et protocoles variables; 1 étude).</li> </ul> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                            |                  |
| PARAMÈTRE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | CRITÈRES D'APPRÉCIATION DE LA PREUVE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                            | NIVEAU DE PREUVE |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | COHÉRENCE                                                                                                                                                                                               | IMPACT CLINIQUE DE L'INTERVENTION                                                                                                                                                                               | GÉNÉRALISABILITÉ                                                                                                                                                                                                                                                           |                  |
| Symptômes cliniques associés à la maladie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <p>TRÈS FAIBLE</p> <p>Quantité d'études : 3 études</p> <p>Plan d'étude : 3 études de cohortes rétrospectives</p> <p>Limites méthodologiques pouvant mener à un risque de biais : très élevées (<a href="#">section 2.2.1</a> et <a href="#">annexe D</a>)</p> <p>Précision : insuffisante (<a href="#">section 2.2.1</a> et <a href="#">annexe D</a>)</p> | <p>FAIBLE</p> <p>Les études sont incohérentes concernant la direction et la grandeur de l'effet de l'intervention, la comparabilité des populations, des méthodes et des outils de mesure employés.</p> | <p>FAIBLE</p> <p>L'impact clinique est limité ou insuffisant; faible degré d'atteinte des objectifs de l'intervention; incertitude quant à la significativité clinique de la preuve scientifique présentée.</p> | <p>FAIBLE</p> <p>Contexte de soins potentiellement similaire; population étudiée et population ciblée similaires. L'intervention étudiée est très hétérogène (dose, fréquence, durée des injections de vitamine C) et pourrait ne pas être directement applicable à la</p> | INSUFFISANT      |

|                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |             |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
|                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                 | population ciblée. La population étudiée est très hétérogène (type de cancer et stade de la maladie) et les cancers pour lesquels un avantage de la vitamine C pourrait être observé ne sont pas déterminés; possibilité que l'effet de l'intervention ne soit pas observé dans toutes les populations étudiées.                                                                                                                                                                                                                                                                            |             |
| Effets indésirables associés aux traitements antinéoplasiques | <p>TRÈS FAIBLE</p> <p>Quantité d'études : 3 études</p> <p>Plan d'étude : 2 ECRA et 1 ENCAA</p> <p>Limites méthodologiques pouvant mener à un risque de biais : très élevées (<a href="#">section 2.2.2</a> et <a href="#">annexe D</a>)</p> <p>Précision : insuffisante (<a href="#">section 2.2.2</a> et <a href="#">annexe D</a>)</p> | <p>FAIBLE</p> <p>Les études sont incohérentes concernant la direction et la grandeur de l'effet de l'intervention, la comparabilité des populations, des méthodes et des outils de mesure employés.</p> | <p>FAIBLE</p> <p>L'impact clinique est limité ou insuffisant; faible degré d'atteinte des objectifs de l'intervention; incertitude quant à la significativité clinique de la preuve scientifique présentée.</p> | <p>FAIBLE</p> <p>Contexte de soins potentiellement similaire; population étudiée et population ciblée similaires. L'intervention étudiée est très hétérogène (dose, fréquence, durée des injections de vitamine C) et pourrait ne pas être directement applicable à la population ciblée. La population étudiée est très hétérogène (type de cancer et stade de la maladie) et les cancers pour lesquels un avantage de la vitamine C pourrait être observé ne sont pas déterminés; possibilité que l'effet de l'intervention ne soit pas observé dans toutes les populations étudiées.</p> | INSUFFISANT |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Statut de performance                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <p>TRÈS FAIBLE</p> <p>Quantité d'études : 6 études</p> <p>Plan d'étude : 2 études de cohortes rétrospectives et 4 ENCAA</p> <p>Limites méthodologiques pouvant mener à un risque de biais : très élevées (<a href="#">section 2.2.3</a> et <a href="#">annexe D</a>)</p> <p>Précision : insuffisante (<a href="#">section 2.2.3</a> et <a href="#">annexe D</a>)</p> | <p>MODÉRÉ</p> <p>L'incohérence reflète une véritable incertitude autour de la question clinique. Cinq des six études ont rapporté une stabilité du statut de performance chez les patients qui ont reçu de la vitamine C.</p> | <p>FAIBLE</p> <p>L'impact clinique est limité ou insuffisant; faible degré d'atteinte des objectifs de l'intervention; incertitude quant à la significativité clinique de la preuve scientifique présentée.</p> | <p>FAIBLE</p> <p>Contexte de soins potentiellement similaire; population étudiée et population ciblée similaire. L'intervention étudiée est très hétérogène (dose, fréquence, durée des injections de vitamine C) et pourrait ne pas être directement applicable à la population ciblée. La population étudiée est très hétérogène (type de cancer et stade de la maladie) et les cancers pour lesquels un avantage de la vitamine C pourrait être observé ne sont pas déterminés; possibilité que l'effet de l'intervention ne soit pas observé dans toutes les populations étudiées.</p> | INSUFFISANT |
| <p><b>QUESTION D'ÉVALUATION : QUELLE EST L'EFFICACITÉ DES INJECTIONS DE VITAMINE C À HAUTE DOSE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER POUR AMÉLIORER LEUR QUALITÉ DE VIE?</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |             |
| <p><b>Population :</b> patients atteints d'un cancer de la prostate (1 étude); patients atteints d'un cancer colorectal, de l'estomac, du poumon, du sein, de la vésicule biliaire, du foie, du col utérin ou autres (1 étude); patients atteints d'un cancer du côlon/rectum, du poumon, de l'ovaire, du col utérin, du sein, des amygdales, du tractus biliaire ou de la vessie (1 étude); patients atteints d'un cancer du poumon, du sein, de l'estomac, du colon, de l'utérus, du foie, de la prostate, de l'ovaire, du pancréas, d'un lymphome ou autres (1 étude).</p> <p><b>Intervention :</b> injections de vitamine C à haute dose (dose, fréquence et durée variables dans les études) seules (2 études) ou en combinaison avec de la chimiothérapie (régimes et protocoles variables; 2 études).</p> <p><b>Comparateur :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients avec vitamine C en monothérapie (comparaison avant-après dans 2 études);</li> <li>• Patients avec vitamine C traités avec de la chimiothérapie (régimes et protocoles variables) (comparaison avant-après dans 2 études).</li> </ul> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |             |

| PARAMÈTRE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | CRITÈRES D'APPRÉCIATION DE LA PREUVE                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | NIVEAU DE PREUVE |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | COHÉRENCE                                                                                                                                                                                                    | IMPACT CLINIQUE DE L'INTERVENTION                                                                                                                                                                               | GÉNÉRALISABILITÉ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                  |
| Qualité de vie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <p>TRÈS FAIBLE</p> <p>Quantité d'études : 4 études</p> <p>Plan d'étude : 4 ENCAA</p> <p>Limites méthodologiques pouvant mener à un risque de biais : très élevées (<a href="#">section 2.2.4</a> et <a href="#">annexe D</a>)</p> <p>Précision : insuffisante (<a href="#">section 2.2.4</a> et <a href="#">annexe D</a>)</p> | <p>FAIBLE</p> <p>Les études sont incohérentes concernant la direction et la grandeur de l'effet de l'intervention, dans la comparabilité des populations, des méthodes et des outils de mesure employés.</p> | <p>FAIBLE</p> <p>L'impact clinique est limité ou insuffisant; faible degré d'atteinte des objectifs de l'intervention; incertitude quant à la significativité clinique de la preuve scientifique présentée.</p> | <p>FAIBLE</p> <p>Contexte de soins potentiellement similaire; population étudiée et population ciblée similaires. L'intervention étudiée est très hétérogène (dose, fréquence, durée des injections de vitamine C) et pourrait ne pas être directement applicable à la population ciblée. La population étudiée est très hétérogène (type de cancer et stade de la maladie) et les cancers pour lesquels un avantage de la vitamine C pourrait être observé ne sont pas déterminés; possibilité que l'effet de l'intervention ne soit pas observé dans toutes les populations étudiées.</p> | INSUFFISANT      |
| <b>QUESTION D'ÉVALUATION : QUELLE EST L'EFFICACITÉ DES INJECTIONS DE VITAMINE C À HAUTE DOSE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER POUR TRAITER CE CANCER?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                  |
| <p><b>Population :</b> patients atteints d'un cancer de la prostate (1 étude); patients atteints d'un cancer du poumon (à petites cellules ou non à petites cellules), du sein, de la prostate, du colon, de l'endomètre ou du larynx (1 étude); patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif (1 étude); patients atteints d'une leucémie myéloïde aigüe (1 étude); patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire (1 étude); patients atteints d'un cancer du pancréas (1 étude).</p> <p><b>Intervention :</b> injections de vitamine C à haute dose (dose, fréquence et durée variables dans les études) seules (2 études) ou en combinaison avec de la chimiothérapie (régimes et protocoles variables; 3 études), avec de la chimiothérapie et de la radiothérapie (1 étude).</p> <p><b>Comparateur :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients avec vitamine C en monothérapie (comparaison avant-après dans 1 étude);</li> <li>• Patients sans vitamine C et sans autre traitement (1 étude);</li> <li>• Patients sans vitamine C traités avec de la chimiothérapie (régimes et protocoles variables; 4 études);</li> <li>• Patients sans vitamine C traités avec de la chimiothérapie et de la radiothérapie (1 étude).</li> </ul> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                  |

| PARAMÈTRE                                          | CRITÈRES D'APPRÉCIATION DE LA PREUVE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | NIVEAU DE PREUVE |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
|                                                    | QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | COHÉRENCE                                                                                                                                                                                  | IMPACT CLINIQUE DE L'INTERVENTION                                                                                                                                                                               | GÉNÉRALISABILITÉ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                  |
| Survie globale                                     | <p>TRÈS FAIBLE</p> <p>Quantité d'études : 4 études</p> <p>Plan d'étude : 1 ECRA, 2 études de cohortes rétrospectives et 1 ENCAA</p> <p>Limites méthodologiques pouvant mener à un risque de biais : très élevées (<a href="#">section 2.3.1</a> et <a href="#">annexe D</a>)</p> <p>Précision : insuffisante (<a href="#">section 2.3.1</a> et <a href="#">annexe D</a>)</p>                                                                       | <p>FAIBLE</p> <p>Les études sont incohérentes concernant de la grandeur de l'effet de l'intervention, la comparabilité des populations, des méthodes et des outils de mesure employés.</p> | <p>FAIBLE</p> <p>L'impact clinique est limité ou insuffisant; faible degré d'atteinte des objectifs de l'intervention; incertitude quant à la significativité clinique de la preuve scientifique présentée.</p> | <p>FAIBLE</p> <p>Contexte de soins potentiellement similaire; population étudiée et population ciblée similaires. L'intervention étudiée est très hétérogène (dose, fréquence, durée des injections de vitamine C) et pourrait ne pas être directement applicable à la population ciblée. La population étudiée est très hétérogène (type de cancer et stade de la maladie) et les cancers pour lesquels un avantage de la vitamine C pourrait être observé ne sont pas déterminés; possibilité que l'effet de l'intervention ne soit pas observé dans toutes les populations étudiées.</p> | INSUFFISANT      |
| Survie sans progression et délai avant progression | <p>TRÈS FAIBLE</p> <p>Quantité d'études : 3 études (survie sans progression : 2 études; délai avant progression : 1 étude)</p> <p>Plan d'étude : 1 ECRA, 1 étude de cohortes rétrospective et 1 ENCAA</p> <p>Limites méthodologiques pouvant mener à un risque de biais : très élevées (<a href="#">section 2.3.1</a> et <a href="#">annexe D</a>)</p> <p>Précision : insuffisante (<a href="#">section 2.3.1</a> et <a href="#">annexe D</a>)</p> | <p>FAIBLE</p> <p>Les études sont incohérentes concernant la grandeur de l'effet de l'intervention, la comparabilité des populations, des méthodes et des outils de mesure employés.</p>    | <p>FAIBLE</p> <p>L'impact clinique est limité ou insuffisant; faible degré d'atteinte des objectifs de l'intervention; incertitude quant à la significativité clinique de la preuve scientifique présentée.</p> | <p>FAIBLE</p> <p>Contexte de soins potentiellement similaire; population étudiée et population ciblée similaires. L'intervention étudiée est très hétérogène (dose, fréquence, durée des injections de vitamine C) et pourrait ne pas être directement applicable à la population ciblée. La population étudiée est très</p>                                                                                                                                                                                                                                                                | INSUFFISANT      |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                        | hétérogène (type de cancer et stade de la maladie) et les cancers pour lesquels un avantage de la vitamine C pourrait être observé ne sont pas déterminés; possibilité que l'effet de l'intervention ne soit pas observé dans toutes les populations étudiées.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |             |
| Réponse tumorale au traitement                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <p><b>TRÈS FAIBLE</b></p> <p>Quantité d'études : 3 études (réponse tumorale objective : 2 études; réduction du niveau de l'APS : 1 étude)</p> <p>Plan d'étude : 1 ECRA, 1 étude de cohortes rétrospective et 1 ENCAA</p> <p>Limites méthodologiques pouvant mener à un risque de biais : très élevées (<a href="#">section 2.3.1</a> et <a href="#">annexe D</a>)</p> <p>Précision : insuffisante (<a href="#">section 2.3.1</a> et <a href="#">annexe D</a>)</p> | <p><b>FAIBLE</b></p> <p>Les études sont incohérentes concernant la direction et la grandeur de l'effet de l'intervention, la comparabilité des populations, des méthodes et des outils de mesure employés.</p> | <p><b>FAIBLE</b></p> <p>L'impact clinique est limité ou insuffisant; faible degré d'atteinte des objectifs de l'intervention; incertitude quant à la significativité clinique de la preuve scientifique présentée.</p> | <p><b>FAIBLE</b></p> <p>Contexte de soins potentiellement similaire; population étudiée et population ciblée similaires. L'intervention étudiée est très hétérogène (dose, fréquence, durée des injections de vitamine C) et pourrait ne pas être directement applicable à la population ciblée. La population étudiée est très hétérogène (type de cancer et stade de la maladie) et les cancers pour lesquels un avantage de la vitamine C pourrait être observé ne sont pas déterminés; possibilité que l'effet de l'intervention ne soit pas observé dans toutes les populations étudiées.</p> | INSUFFISANT |
| <b>QUESTION D'ÉVALUATION : LES INJECTIONS DE VITAMINE C À HAUTE DOSE INTERFÈRENT-ELLES AVEC L'EFFICACITÉ THÉRAPEUTIQUE DES TRAITEMENTS ANTINÉOPLASIQUES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |             |
| <p><b>Population :</b> patients atteints d'un cancer du pancréas localement avancé ou métastatique (1 étude).</p> <p><b>Intervention :</b> injections de vitamine C à haute dose en combinaison ou non avec de la gemcitabine.</p> <p><b>Comparateur :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Comparaison des patients par rapport à eux-mêmes, à différents moments du protocole (en présence de vitamine C en monothérapie, de gemcitabine en monothérapie et d'une combinaison vitamine C / gemcitabine).</li> </ul> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |             |

| PARAMÈTRE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | CRITÈRES D'APPRÉCIATION DE LA PREUVE                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | NIVEAU DE PREUVE |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | COHÉRENCE                                                                                                                                                                                            | IMPACT CLINIQUE DE L'INTERVENTION                                                                                                                                                                               | GÉNÉRALISABILITÉ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                  |
| Profil pharmacocinétique de la gemcitabine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <p>TRÈS FAIBLE</p> <p>Quantité d'études : 1 étude</p> <p>Plan d'étude : 1 ENCAA</p> <p>Limites méthodologiques pouvant mener à un risque de biais : très élevées (<a href="#">section 2.3.2</a> et <a href="#">annexe D</a>)</p> <p>Précision : insuffisante (<a href="#">section 2.3.2</a> et <a href="#">annexe D</a>)</p> | <p>NON APPLICABLE</p> <p>(1 seule étude)</p>                                                                                                                                                         | <p>FAIBLE</p> <p>L'impact clinique est limité ou insuffisant; faible degré d'atteinte des objectifs de l'intervention; incertitude quant à la significativité clinique de la preuve scientifique présentée.</p> | <p>FAIBLE</p> <p>Contexte de soins potentiellement similaire; population étudiée et population ciblée similaires; toutefois, l'intervention étudiée pourrait ne pas être directement applicable à la population ciblée. Possibilité que l'effet de l'intervention ne soit pas observé dans toutes les populations étudiées.</p> | INSUFFISANT      |
| <b>QUESTION D'ÉVALUATION : QUELLE EST L'INNOCUITÉ DES INJECTIONS DE VITAMINE C À HAUTE DOSE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                  |
| <p><b>Population :</b> patients atteints d'un glioblastome multiforme (1 étude); patients atteints d'un cancer du pancréas (3 études); patients atteints d'un cancer du pancréas, du sein, du colon, du poumon, de la prostate, du foie, de l'ovaire, de l'endomètre, de la vessie, du pénis, d'un lymphome, d'une leucémie lymphoblastique chronique, d'un mésothéliome ou d'un sarcome (1 étude); patients atteints d'un cancer de la prostate (1 étude); patients atteints d'un cancer du côlon/rectum, du poumon, de l'ovaire, du col utérin, du sein, des amygdales, du tractus biliaire ou de la vessie (1 étude); patients atteints d'un cancer du côlon/rectum/appendice, du pancréas, du foie, de l'œsophage ou d'un cholangiocarcinome (1 étude).</p> <p><b>Intervention :</b> injections de vitamine C à haute dose (dose, fréquence et durée variables dans les études) seules (2 études) ou en combinaison avec de la chimiothérapie (régimes et protocoles variables; 4 études), avec de la chimiothérapie et de la radiothérapie (régimes et protocoles variables; 2 études).</p> <p><b>Comparateur :</b> sans objet (les effets indésirables associés à la vitamine C ont été rapportés dans les études sans égard au comparateur employé).</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                  |
| PARAMÈTRE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | CRITÈRES D'APPRÉCIATION DE LA PREUVE                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | NIVEAU DE PREUVE |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | COHÉRENCE                                                                                                                                                                                            | IMPACT CLINIQUE DE L'INTERVENTION                                                                                                                                                                               | GÉNÉRALISABILITÉ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                  |
| Effets indésirables associés à la vitamine C                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <p>TRÈS FAIBLE</p> <p>Quantité d'études : 8 études</p> <p>Plan d'étude : 1 étude de cohortes rétrospective et 7 ENCAA</p> <p>Limites méthodologiques pouvant mener à un risque de biais : très élevées (<a href="#">section 2.4.1</a> et <a href="#">annexe D</a>)</p>                                                       | <p>FAIBLE</p> <p>La plupart des études sont cohérentes concernant la direction de l'effet de l'intervention (les effets indésirables associés aux injections de vitamine C à haute dose sont peu</p> | <p>FAIBLE</p> <p>L'impact clinique est limité ou insuffisant; faible degré d'atteinte des objectifs de l'intervention; incertitude quant à la significativité clinique de la preuve scientifique présentée.</p> | <p>FAIBLE</p> <p>Contexte de soins potentiellement similaire; population étudiée et population ciblée similaires. L'intervention étudiée est très hétérogène (dose,</p>                                                                                                                                                         | INSUFFISANT      |

|                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
|                                                                                                                                                                                          | Précision : insuffisante<br>( <a href="#">section 2.4.1</a> et <a href="#">annexe D</a> )                                                                                                                                                        | nombreux et de faible intensité; les plus fréquents sont la sécheresse buccale, les frissons, la soif et la nausée). Les études sont incohérentes concernant la comparabilité des populations, des protocoles de vitamine C et des traitements concomitants reçus par les patients. |                                                                                                                                                                                                                                                              | fréquence, durée des injections de vitamine C) et pourrait ne pas être directement applicable à la population ciblée. La population étudiée est très hétérogène (type de cancer et stade de la maladie) et les cancers pour lesquels un avantage de la vitamine C pourrait être observé ne sont pas déterminés; possibilité que l'effet de l'intervention ne soit pas observé dans toutes les populations étudiées. |              |
| <b>Précautions</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Manifestation rénale;</li> <li>• Anémie hémolytique aiguë;</li> <li>• Interférence avec les analyses glycémiques.</li> </ul> | <b>NON APPLICABLE</b><br>Douze études de cas ont rapporté des conditions médicales pour lesquelles la vitamine C à haute dose doit être évitée, <a href="#">section 2.4.2</a> . La qualité méthodologique des études de cas n'a pas été évaluée. | <b>ÉLEVÉE</b><br>La plupart des études sont cohérentes.                                                                                                                                                                                                                             | <b>TRÈS ÉLEVÉ</b><br>L'impact clinique des résultats est très grand. Certaines conditions médicales peuvent entraîner des complications sévères et sont des contre-indications à l'usage de la vitamine C à haute dose chez des patients qui les présentent. | <b>ÉLEVÉE</b><br>Contexte de soins potentiellement similaire; population étudiée et population ciblée potentiellement similaires.                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>ÉLEVÉ</b> |

ECRA : étude clinique à répartition aléatoire; ENCAA : étude non comparative avant-après; s.o. : sans objet.

**Institut national  
d'excellence en santé  
et en services sociaux**

**Québec** 

#### Siège social

2535, boulevard Laurier, 5<sup>e</sup> étage  
Québec (Québec) G1V 4M3  
418 643-1339

#### Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12<sup>e</sup> étage, bureau 1200  
Montréal (Québec) H3A 2S9  
514 873-2563

[inesss.qc.ca](http://inesss.qc.ca)

