

# IMPACT SUR LA QUALITÉ DE LA VIE DE MÉGADOSE DE VITAMINE C IV, CHEZ DES PATIENTS CANCÉREUX EN PHASE TERMINALE

**Par Hugo Galindo Salom, Carlos Carrillo et Gladys Galvis**

(OMNS 26 août 2020) Cette étude d'observation a été menée pour évaluer l'impact de la mégadose de vitamine C par voie intraveineuse sur la qualité de vie (QdV) des patients ambulatoires atteints de cancer en phase terminale et subissant les effets secondaires des thérapies anticancéreuses (radiothérapie, chimiothérapie, chirurgie et/ou hormonothérapie).

## *Méthodes*

Nous avons demandé aux médecins de deux centres médicaux de Bogota (Colombie) d'identifier les patients atteints de cancer qui souffrent tous deux, des effets secondaires aux traitements conventionnels et à qui l'on a prescrit de fortes doses de vitamine C par voie intraveineuse (HDIVC) dans le cadre de leur traitement. Le protocole HDIVC utilisé dans les centres médicaux de Bogota avec les patients atteints d'un cancer en phase terminale utilise 140 grammes de HDIVC sur 7 jours.

Les médecins de ces centres médicaux ont expliqué l'étude aux patients identifiés. Ils leur ont demandé leur consentement ainsi que de remplir le questionnaire de l'Organisation Européenne pour la Recherche et le Traitement du Cancer (EORTC-QLQ C30 version 3 (QLQ-30) avant le début du traitement HDIVC. 22 patients ont participé à l'étude, et 19 l'ont terminée. Notre étude d'observation a comparé les données pré et post HDIVC QLQ-30 pour ces 19 patients.

Les données brutes du QLQ-30 ainsi collectées ont été appréciées selon les directives de l'EORTC et classées en 5 catégories : activité domestique, activité quotidienne (de routine), activité émotionnelle et DdV générale (score du patient). La somme des résultats des données brutes pour chacune de ces catégories est présentée et un pourcentage de changement est donné pour les résultats de la QdV après le traitement HDIVC.

## *Résultats*

Pour les scores de l'échelle QLQ-30, des améliorations significatives de la QdV ( $p < 0,01$ ) ont été observées pour : État de santé global/QdV, Fonctionnement physique, Fonctionnement dans les relations, Fonctionnement émotionnel, Fonctionnement social, Fatigue, Douleur, Insomnie, et des améliorations significatives de la QdV ( $p < 0,05$ ) ont été observées pour : Nausées et vomissements, Dyspnée, Perte d'appétit. Pour les données brutes, les améliorations moyennes  $\pm$  la Déviation Standard de la QdV observées étaient en pourcentage : Activité domestique (20,99 %  $\pm$ 33,53 %), Activité de routine (30,98 %  $\pm$ 22,40 %), Activité émotionnelle (33,22 %  $\pm$ 21,18 %), Somme des'activités domestique + de routine + émotionnelle (31,49 %  $\pm$ 18,21 %), QdV générale (100,21 %  $\pm$ 140,86 %).

## *Conclusions*

**Dans l'ensemble, l'application de fortes doses de vitamine C par voie intraveineuse a eu un effet positif significatif sur la qualité de vie des patients dans toutes les catégories.** Aucun effet secondaire significatif de l'administration de fortes doses de vitamine C par voie intraveineuse n'a été signalé.

## *Contexte*

Une littérature importante soutient la relation entre la consommation pharmacologique de vitamine C et la santé des animaux et des humains (1). Il est maintenant bien établi que les mégadoses de vitamine C ont des fonctions qui vont bien au-delà de son utilisation classique dans le traitement du scorbut. Elle a des rôles bien établis dans la formation du collagène (2), du cholestérol (3) de certaines hormones (4), et dans la commutation épigénétique de la cytosine méthylée dans la région promotrice des gènes (5). L'acide ascorbique agit également comme un puissant antioxydant et un piègeur de radicaux libres, réduisant l'inflammation dans de nombreux processus pathologiques, notamment la septicémie (6), les brûlures (7) et le cancer (8). Il augmente également l'absorption du fer inorganique par la réduction de l'ion ferrique en fer (9).

Une dose typique de HDIVC utilisée dans le traitement et la recherche depuis plus de deux décennies est de 60 grammes (10).. Plus récemment, une grande variété de doses et de schémas posologiques ont été utilisés. Une revue récente (11) détaille plusieurs études examinant des doses et des schémas posologiques multiples qui montrent que la vitamine C a des effets significatifs sur l'inflammation dans le cancer, et que la vitamine C est généralement très appauvrie chez les patients cancéreux soumis à des traitements standard. L'utilisation des HDIVC en conjonction avec les traitements médicaux du cancer dans la recherche clinique et le traitement se répand maintenant. Une étude récente (12) traite de la carence en vitamine C dans le cancer, des avantages en termes de QdV et de la gestion des effets secondaires des HDIVC chez les patients cancéreux, de la réduction de l'inflammation chez les patients cancéreux, et passe en revue les gammes de doses et certains des mécanismes compris des HDIVC dans le cancer.

Depuis la proposition du double prix Nobel Linus Pauling sur l'efficacité et la nécessité d'administrer des mégadoses de vitamine C par voie intraveineuse (environ 10 grammes par dose) - plutôt que seulement par voie orale - pour améliorer le pronostic des patients cancéreux, les chercheurs qui étudient la vitamine C dans le cancer ont continué à chercher les doses appropriées de vitamine C, lorsqu'elle est administrée par voie intraveineuse dans cette pathologie (13). La cohorte de patients incluse dans l'étude de Pauling et Cameron sur le cancer n'avait pas reçu de traitement cytotoxique significatif ni de radiothérapie qui aurait pu entraîner une stimulation immunitaire plus importante après une mégadose de vitamine C par voie intraveineuse (14).. La pharmacocinétique des concentrations plus élevées de vitamine C pouvant être obtenues dans le sang par administration intraveineuse par rapport à l'administration orale est bien établie (15)..

Le concept de qualité de vie (QdV) est apparu pour la première fois en 1948, lorsque l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a défini la "santé" comme un bien-être physique, mental et social complet, remplaçant un concept plus ancien de la santé comme l'absence de maladie ou d'infirmité. La définition actuelle, bien que critiquée en raison de la difficulté de définir et de mesurer le bien-être, reste un idéal. Plus tard, le terme de qualité de vie (QdV) a évolué d'une définition purement conceptuelle à une série d'échelles. Cette nouvelle définition mesure la perception générale de l'individu. Un outil couramment utilisé pour mesurer la qualité de vie des patients atteints de cancer

est le questionnaire EORTC-QLQ C30 version 3 (QLQ-30) de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (16). Le QLQ-30 est noté selon des échelles qui mesurent la fonctionnalité, la douleur et le handicap et des échelles émotionnelles qui sont influencées par les expériences personnelles et les attentes d'une personne (17).

Il ressort de plusieurs études antérieures que des doses élevées de vitamine C améliorent la qualité de vie des patients atteints de cancer. En 1976, Cameron et Pauling (14) ont démontré qu'une mégadose de vitamine C par voie intraveineuse (dose typique de 10 g) associée à de la vitamine C par voie orale améliorerait non seulement la qualité de vie des patients atteints de cancer, mais augmentait en moyenne la durée de survie. Vollbracht et al. en 2011 (18) ont étudié l'effet de 7,5 g de vitamine C intraveineuse par semaine sur la qualité de vie des patients cancéreux recevant une thérapie tumorale standard et un suivi. Le score d'intensité des symptômes était près de deux fois plus élevé dans le groupe placebo que dans le groupe IVC. En 2017, Ou et al (19) ont mené une étude pharmacocinétique et sur la qualité de vie en Chine sur des patients recevant une électro-hyperthermie ainsi qu'une forte dose de vitamine C par voie intraveineuse pour un cancer du poumon non à petites cellules avancé. Ils ont constaté des améliorations significatives des scores de fonction physique et des scores de symptômes de l'EORTC QLQ-30 pour toutes les gammes de doses élevées de vitamine C intraveineuse testées ; 1,0 g/kg, 1,2 g/kg et 1,5 g/kg - 60 à 90 grammes de vitamine C pour une personne de 60 kg. En 2012, Takahashi et al. (20) ont observé l'utilisation d'un protocole Riordan à forte dose - dose ajustée après le troisième jour de traitement par IVC pour chaque patient afin d'atteindre une concentration plasmatique de vitamine C de 350 mg%, généralement environ 140 g de IVC par semaine. L'étude a été menée dans plusieurs centres au Japon et a constaté une augmentation spectaculaire des scores globaux de QLQ-30 de l'EORTC dans un groupe de 60 patients après 2 et 4 semaines de traitement par HDIVC. En 2007, Yeom et al. (21) ont utilisé 10 g de HDIVC en deux doses à trois jours d'intervalle chez des patients cancéreux et ont mesuré l'évolution de la qualité de vie à l'aide du questionnaire QLQ-30. Ils ont constaté une amélioration significative de la qualité de vie sur plusieurs échelles de fonctions et de symptômes. Carr et ses collaborateurs (11) ont passé en revue plusieurs essais et études de cas faisant état d'effets positifs du HDIVC sur la qualité de vie chez des patients cancéreux avec ou sans chimiothérapie. Ils notent que les limites typiques des études sur la qualité de vie des HDIVC dans le cancer sont les suivantes : les études n'utilisent pas de contrôle placebo, les études n'examinent pas les effets de la gamme de doses et les études ne mesurent pas la durée d'efficacité d'une dose. En 2018, Bazzan et al. (22) ont examiné rétrospectivement les effets des HDIVC sur 86 patients de l'hôpital universitaire Thomas Jefferson sur une période de 7 ans. Ils ont constaté que le HDIVC était globalement sûr, bien toléré et qu'il était efficace pour améliorer la qualité de vie de ces patients.

La mégadose de vitamine C est utilisée en toute sécurité depuis plus de 50 ans dans les pays développés comme traitement médical complémentaire du cancer. Nous avons observé de manière prospective les effets de la thérapie à la vitamine C par voie intraveineuse sur la qualité de vie d'un groupe de patients colombiens atteints d'un cancer avancé, pour lesquels les traitements oncologiques classiques produisaient des effets secondaires. Notre objectif était d'observer les effets d'une dose élevée de vitamine C sur notre population et de voir comment elle se compare à d'autres résultats obtenus dans le monde entier.

## **METHODES**

Il s'agit d'une étude observationnelle, analytique, prospective et comparative (les patients remplissent un questionnaire avant et après le traitement). Le questionnaire est l'organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer qualité de vie EORTC QLQ-C30 version 3 (16).

### **Déclarations des droits de l'homme et consentement éclairé**

Toutes les procédures suivies étaient conformes aux normes éthiques de la déclaration d'Helsinki de 1964 et de ses amendements ultérieurs. Le consentement éclairé a été obtenu de tous les patients pour participer à l'étude.

### **COLLECTE DES INFORMATIONS DE BASE (Questionnaire du patient)**

La méthode la plus validée utilisée aujourd'hui dans le monde pour mesurer la qualité de vie a été développée par l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer et est appelée EORTC QLQ-C30 version 3 (16).

L'EORTC est une organisation internationale au sein de laquelle des chercheurs de différents pays participent à la recherche sur le cancer, en mettant l'accent sur la qualité de vie des patients atteints de cancer (17)..

Notre population de référence est constituée de patients adultes en consultation externe de la ville de Bogota (Colombie), diagnostiqués de tumeur maligne et recevant des traitements conventionnels, notamment la chimiothérapie, la radiothérapie et/ou l'hormonothérapie.

### **Aptitude au traitement et consentement**

Tous les patients recevant un traitement de HDIVC dans les centres médicaux de Bogota sont testés pour s'assurer avant le traitement, qu'ils sont médicalement aptes à recevoir la HDIVC. Cela comprend la vérification des contre-indications et des tests pour a) le profil électrolytique du sérum, b) la numération globulaire complète avec différentiel et c) le G6PD des globules rouges (doit être normal). Tous les patients recevant une HDIVC ont signé un formulaire de consentement.

Nous avons demandé aux médecins du centre médical d'identifier les patients externes appropriés en fonction des critères d'inclusion et d'exclusion :

### **Critères d'Inclusion**

Adulte (18 ans ou plus)

Patient ambulatoire externe, porteur depuis 5 ans (ou moins) d'un diagnostic de tumeur maligne active, traitée par chimio-, radio-, hormonothérapie ou par chirurgie.

Individu sachant lire, comprendre et répondre au questionnaire EORTC QLQ-C30 version 3.

Absence de déficience en G6PD ou de fonction rénale anormale.

### **Critères d'Exclusion**

En dessous de 18 ans.

Patient hospitalisé (patient interne)

N'ayant pas été traité par chimio-, radio- et /ou hormonothérapie.

Incapable de lire, comprendre et répondre au questionnaire EORTC QLQ-C30 version 3.

Les patients atteints des cancers suivants ont été recrutés pour notre étude : cancer du sein, carcinome myoépithélial, cancer des ovaires, carcinome du rein, lymphome non hodgkinien, mésothéliome pleural, sarcome pléomorphe, carcinome gastrique, adénocarcinome de l'estomac, macroadénome cérébral, cancer du poumon, astrocytome du lobe frontal, cancer de l'intestin transverse, adénocarcinome canalaire, carcinome de la vessie, cancer de l'utérus

## **VITAMINE C PAR VOIE INTRAVEINEUSE UTILISÉE PAR LES CLINIQUES DE BOGOTA**

Vitamine C est sous forme de solution d'ascorbate de sodium. Chaque flacon contient 100 ml, avec 11,2 grammes d'ascorbate de sodium pour injection, soit l'équivalent de 10 grammes d'acide ascorbique. Laboratoire de fabrication : Thérapies biologiques, Victoria, Australie

Enregistré en Colombie INVIMA 2016M-0012358-R1

Dans les centres médicaux de Bogota, les patients atteints de cancer qui reçoivent la HDIVC reçoivent un protocole standard. Ce protocole est basé sur les travaux des docteurs Riordan et Hunninghake et autres (23), mais il est modifié pour l'usage en Colombie. Le protocole que nous avons observé a été utilisé par les médecins du centre médical (H. Prieto, S. Rojas, R. Leudo) formés aux thérapies par nutriments injectables.

Une version en ligne du protocole original de Riordan est maintenue par la clinique Riordan (24)..

*Elle indique que "la recherche et l'expérience ont montré qu'un objectif thérapeutique consistant à atteindre une concentration plasmatique maximale de ~20 mM (350-400 mg/dL) est le plus efficace. (Aucune augmentation de la toxicité pour les niveaux de vitamine C plasmatique post-IVC jusqu'à 780 mg/dL n'a été observée). Le premier niveau plasmatique post-IVC suivant l'IVC de 15 grammes s'est avéré cliniquement instructif : les niveaux inférieurs à 100 mg/dL sont en corrélation avec des niveaux plus élevés de stress oxydatif existant, vraisemblablement dus à une charge tumorale plus importante, à des dommages causés par la chimio/radiation, à une infection cachée ou à d'autres insultes oxydatives, comme le tabagisme".*

En Colombie, les mesures des niveaux de vitamine C dans le plasma post-IVC pour déterminer la charge oxydative ne sont pas disponibles (au 15 mai 2016). Depuis 2013, les médecins des centres médicaux utilisent le test Vit C breveté en Europe (Free Radical Analytical System 4, Evolve Italy TM). Il est pertinent de mentionner que l'organisme de régulation en Colombie, INVIMA, a seulement approuvé une concentration de 100mg/mL pour la IVC. Pour les raisons susmentionnées, le protocole américain de Riordan a été adapté aux conditions colombiennes (test et concentration).

### **Produits**

Solution d'ascorbate de sodium : flacon de 11,2 g dans 100 mL (équivalent à 10 gr d'acide ascorbique)

(Thérapies biologiques, Australie) - diverses quantités utilisées à chaque fois entre 15g et 50g d'équivalent acide ascorbique.

100 ml d'eau pour injection.

Sulfate de magnésium : 10 ml d'ampoule de Mg SO<sub>4</sub> al 20% (2,5 gr x 10 mL) (Ryan Laboratorio, Colombie)

## **Administration de l'IVC (dosages): 14 vials = 140 g en 5 doses**

Les contre-indications, les précautions et les effets secondaires potentiels sont décrits en détail dans le protocole de Riordan (24).

Après avoir effectué un test de stress oxydatif (Free Radical Analytical System, FRAS 4) et après que les patients aient rempli le questionnaire Pre-HDIVC QLQ-30, le médecin traitant commence par une série de trois perfusions consécutives de IVC à des doses de 15, 25 et 50 grammes. Après les trois premières perfusions, il est prévu que le patient continue avec une dose de 25 grammes deux fois par semaine.

### **Jour 1 :**

Vitamine C IV 15 g (1,5 flacons d'ascorbate de sodium équivalent à 15 g d'acide ascorbique) dans 150 cc de SSN (ou LR). Vitesse de perfusion IV de 0,5-1,0 g x min (15-30 min) + 1 CC de sulfate de magnésium. Volume total = 301 cc

### **Jour 2 :**

Vitamine C IV 25 g (2,5 flacons d'Ascorbate) dans 250 cc de SSN (ou LR). Taux de perfusion IV de 0,5-1,0 g x min (25-50 min) + 2 c de sulfate de magnésium. Volume total = 502 cc

### **Jour 3 :**

Vitamine C IV 50 g (5 flacons d'Ascorbate) dans 500 cc de WFI. Taux de perfusion IV de 0,5-1,0 g x min (50-100 min) + 4 cc de sulfate de magnésium. Volume total = 1004 cc

-----  
-----  
-----

### **Jour 4 : (3 jours après le jour 3)**

Vitamine C IV 25 g (2,5 flacons d'Ascorbate) dans 250 cc de SSN (ou LR). Vitesse de perfusion IV de 0,5-1,0 g x min (25-50 min) + 2 cc de sulfate de magnésium. Volume total = 502 cc

-----  
-----

### **Jour 5 : (2 jours après le jour 4)**

Vitamine C IV 25 g (2,5 flacons d'Ascorbate) dans 250 cc de SSN (ou LR). Vitesse de perfusion IV de 0,5-1,0 g x min (25-50 min) + 2 CC de sulfate de magnésium. Volume total = 502 cc

### **Dernière ligne de conduite :**

Test de stress oxydatif terminé (FRAS4), questionnaire C30 post-HDIVC QLQ

**Note=** Il est conseillé de prendre 1 gramme de vitamine C orale toutes les 6 heures pendant les jours de pause après le troisième jour.

Le questionnaire post-HIVC a été rempli par 19 patients externes. La qualité de vie (QdV) des patients externes a été mesurée à l'aide du questionnaire QLQ-C30, trois jours avant et trois jours après l'application du HDIVC.

## ENTREE DES DONNEES QLQ-30 DANS LES CATEGORIES DES BASES DE DONNEES

Le questionnaire QLQ C-30 TABLE A a été converti en groupes de catégories spécifiques pour être entré dans une base de données :

*Activité domestique.*

*Activité quotidienne.*

*Activité émotionnelle.*

*Qualité de vie générale.*

### VARIABLES de la BASE des DONNEES

62 variables sont définies comme suit:

**Début** : variable 1 et variable 2 décrivent le patient au tant que pré QLQ-30 ou post QLQ-30

**Données générales** : Couvrent les variables d'identification des patients - diagnostic - état - valeur des tests de labo utilisés par les médecins externes (Pharmanex Biophotonic Scanner 3 et Free Radical Analytical System, FRAS 4). Variables 3 à 11.

**Critères d'inclusion** : Couvre les variables 12 à 18 et décrit comment les critères d'inclusion sont remplis.

**Critères d'exclusion** : couvre les variables 12 à 18 et décrit comment les critères d'inclusion sont remplis : Couvre les variables 19 à 26 et décrit la manière dont les critères d'exclusion sont remplis.

**Date de l'EORT** : la variable 27 indique la date à laquelle (la date) EORT a été prise avant et après l'application du protocole de Riordan

**Activité domestique** : Couvre les variables 28 à 33 qui comprennent les cinq premières questions du QLQ-C30 qui sont classées dans la catégorie "Activité intérieure". La variable 33 décrit le score total de cette catégorie.

**Activité quotidienne (de routine)** : Couvre les variables 34 à 48 qui comprennent les questions 6 à 19 du QLQ\_C30 qui sont classées dans la catégorie "Activité de routine". La variable 48 décrit le score total de cette catégorie.

**Activité émotionnelle** : Couvre les variables 49 à 59 du QLQ\_C30 qui sont classées dans la catégorie "Activité émotionnelle". La variable 58 décrit le score total de cette catégorie, la variable 59 est le score total des 3 catégories.

**Évaluation générale** : variables 60 à 62 "Évaluation générale". La variable 62 décrit le score total de cette catégorie.

Tous les patients ont rempli les critères d'inclusion.

### La notation du QLQ-30

L'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer a publié des procédures de notation du QLQ-30 (25).

Nous avons présenté les données notées (les échelles QLQ-30) pour le pré et post HDIVC et avons également présenté une statistique de changement en pourcentage calculée sur les données brutes pour le pré et post HDIVC.

## Échelles QLQ-30

La procédure consiste à combiner les données du QLQ-30 en 15 échelles, à calculer un score brut pour chaque échelle (la moyenne de tous les éléments de l'échelle), puis à calculer un score ajusté allant de 0 à 100 pour chaque échelle (le "Score").

Les scores QLQ-30 sont les suivants

Pour l'échelle générale de qualité de vie, un score plus élevé = une QdV plus élevée

Pour les échelles de qualité de vie fonctionnelle, un score plus élevé = une QdV plus élevée

Pour les échelles de qualité de vie des symptômes, un score plus élevé = une QdV plus faible, c'est-à-dire des symptômes plus graves

## Données brutes

Une échelle avec un score allant de 0 à 100 n'est pas adaptée à notre statistique descriptive de changement en pourcentage. Le score ajusté pour chaque patient produira à plusieurs reprises une valeur de zéro qui produira une erreur de "division par zéro" dans le calcul du pourcentage de changement. Plutôt que de procéder à un ajustement supplémentaire, nous avons choisi d'utiliser les données brutes uniquement pour nos calculs de variation en pourcentage. Les données brutes ne contiendront jamais un zéro. Les données présentées dans nos 5 catégories : activité domestique, activité de routine, activité émotionnelle, somme de ces trois catégories et qualité de vie générale sont toutes des sommes de données brutes.

Les questions 1 à 28 du QLQ-30 ont toutes 4 réponses possibles :

<b>Pas du Tout</b>	<b>Un peu</b>	<b>Assez</b>	<b>Beaucoup</b>
1	2	3	4

Pour les questions 1 à 28, un nombre *faible* dans les *données brutes* représente une qualité de vie plus élevée.

Les questions 29 - 30 de la QLQ-30 ont toutes 7 réponses possibles :

1	2	3	4	5	6	7
<b>Très faible</b>						<b>Excellent e</b>

Pour ces deux questions, un nombre *élevé* dans les *données brutes* représente une qualité de vie plus élevée.

## RESULTATS

Aucun effet secondaire significatif n'a été observé lors de l'administration de HDIVC.

## Scores QLQ-30

Les données QLQ-30 ont été traitées selon le manuel de l'EORTC (25)

Des tests de classement signés par Wilcoxon ont été utilisés pour déterminer la signification statistique.



## **Tableau 1 : Résultats.** Résultats du QLQ-30

### **HDIVC 140 g en une semaine**

### **EORTC QLQ-30 Score $\pm$ SD**

Importance : \*  $P < 0,05$  \*\*  $p < 0,01$

## **STATISTIQUES DESCRIPTIVES (variation en pourcentage)**

### **Activité domestique (4 réponses possibles pour chaque question)**

Notre catégorie Activité domestique couvre les 5 premières questions (1 à 5) du questionnaire QLQ-C30. Chacune de ces questions a une fourchette de 1 à 4, de sorte que la somme possible des données brutes varie de 5 à 20, où 5 est la qualité de vie la plus élevée (excellente qualité de vie) et 20 la plus faible (très mauvaise qualité de vie).

Dans notre catégorie Activité domestique, nous avons observé que 4 patients sur 19 ont répondu que leur qualité de vie était altérée (20,99 %), 3 patients ont répondu que leur qualité de vie n'avait pas du tout changé (15,78 %) et 12 patients ont répondu que leur qualité de vie s'était améliorée (63,15 %).

La plus grande amélioration de la qualité de vie a été de 66,67 %, et la plus grande diminution de la qualité de vie a été de 57,14 %, avec une moyenne générale de (positif = amélioration de la qualité de vie) 21 %.

### **Activité journalière (4 réponses possibles pour chaque question):**

Notre catégorie Activité de routine journalière couvre les questions 6 à 19 du questionnaire QLQ-C30. Chacune de ces questions a une fourchette de 1 à 4, de sorte que la somme possible des données brutes varie de 14 à 56, où 14 est la qualité de vie la plus élevée (excellente qualité de vie) et 56 la plus faible (très mauvaise qualité de vie)

Dans notre catégorie Activité de routine, nous avons observé que 2 patients sur 19 ont répondu que leur qualité de vie était altérée (10,5%) et 17 patients ont répondu que leur qualité de vie s'était améliorée (89,5%).

La plus grande amélioration de la qualité de vie était de 63,83 %, et la plus grande diminution de la qualité de vie était de 25,00 %, avec une moyenne générale (positive = amélioration de la qualité de vie) de 30,98 %.

### **Activité émotionnelle(4 réponses possibles pour chaque question):**

Notre catégorie Activité émotionnelle couvre les questions 16 à 28 du questionnaire QLQ-C30. Chacune de ces questions a une fourchette de 1 à 4, de sorte que la somme possible des données brutes va de 13 à 52, où 13 est la QoL la plus élevée (QoL excellente), et 52 est la QoL la plus faible (QoL très mauvaise).

Dans notre catégorie Activité émotionnelle, nous avons observé qu'un patient sur 19 a répondu que sa qualité de vie était altérée (5,2 %) et 18 patients ont répondu que leur qualité de vie s'était améliorée (94,8 %).

La plus grande amélioration de la qualité de vie était de 66,67 %, et la plus grande diminution de la qualité de vie était de 6,25 %, avec une moyenne générale de (positif = amélioration de la qualité de vie) 33,22 %.

### **Générale (Addition de Domestique, journalière et émotionnelle):**

Une combinaison des 3 catégories Domestique, Routinière et Emotionnelle, elle couvre les questions 1 à 28 du QLQ-C30. La somme des données brutes va de 28 à 112, où 28 est la qualité de vie la plus élevée (excellente qualité de vie) et 112 la plus faible (très mauvaise qualité de vie).

Nous avons observé qu'un patient sur 19 dans l'étude a répondu que sa qualité de vie était altérée (5,26 %), qu'aucun n'a répondu que sa qualité de vie n'avait pas changé du tout, et que 18 patients ont répondu que leur qualité de vie s'était améliorée (94,8 %).

La plus grande amélioration de la qualité de vie était de 65,26 %, et la plus grande diminution de la qualité de vie était de 2,08 %, avec une moyenne générale de (positif = amélioration de la qualité de vie) 31,49 %.

### **QdV finale (Score Patient - 7 réponses possibles pour chaque question):**

Pour les questions 29 - 30 du questionnaire QLQ-C30 de l'EORTC, le score possible varie de 2 à 14, où 14 est la qualité de vie la plus élevée (excellente qualité de vie) et 2 la plus faible (très mauvaise qualité de vie)

La plus grande amélioration de la qualité de vie a été de 500 % ; et la plus grande diminution de la qualité de vie a été de 20,00 % ; avec une moyenne générale de (positif = amélioration de la qualité de vie) 100,21 %.

**Tableau 2 : Résultats.** Sommes des données brutes pour chaque patient dans chaque catégorie

Pre = Pre HDIVC, Post = Post HDIVC, % ? = changement en pourcentage. Un chiffre positif pour les valeurs en % ? dans toutes les catégories signifie une amélioration de la qualité de vie.

### **ANALYSE STATISTIQUES DES DONNÉES BRUTES**

22 patients qui remplissaient les conditions des critères d'inclusion ont été recrutés pour la présente étude. 19 patients ont été complétés. Le questionnaire QLQ-C30 a été rempli avant et après que les médecins aient administré le HDIVC à l'ensemble des 19 patients.

Une ligne de départ (de base) a été utilisée pour comparer les résultats du questionnaire QLQ-C30 avant et après l'administration du HDIVC par le médecin externe (données non publiées). Un test du Chi carré a été utilisé pour l'analyse, et pour les fréquences attendues inférieures à 5, un test exact de Fisher a été utilisé pour comparer les variables qualitatives.

Pour notre analyse, nous avons choisi un groupe pré-HDIVC : Les patients sous traitement allopathique du cancer subissant des effets secondaires et nous avons sélectionné comme groupe Post-HDIVC : les mêmes patients après l'administration de HDIVC.

Pour le  $X^2$  et les tests d'association exacts de Fischer :

### **HYPOTHÈSE**

La mégadose de vitamine C par voie intraveineuse améliore considérablement la qualité de vie des patients atteints d'une tumeur maligne, quel qu'en soit le diagnostic, qui reçoivent des traitements médicaux conventionnels, y compris la chimiothérapie, la radiothérapie et/ou l'hormonothérapie ;

lorsque ces patients ont des effets secondaires qui peuvent affecter leur qualité de vie ; et sont évalués par le questionnaire QLQ-C30.

#### HYPOTHÈSE NULLE

La mégadose de vitamine C par voie intraveineuse n'affecte pas la qualité de vie des patients ayant reçu un diagnostic de tumeur maligne et qui reçoivent des traitements médicaux conventionnels, y compris la chimiothérapie, la radiothérapie et/ou l'hormonothérapie ; et sont évalués par le questionnaire QLQ-C30.

Une statistique descriptive a été utilisée pour ajuster les résultats du questionnaire QLQ-C30 pour chacune des catégories mesurant les changements dans la qualité de vie (s'il y en a). Les résultats ont été enregistrés sous forme de pourcentage de changement, en comparant les scores bruts pré et post HDIVC pour chaque patient dans chaque catégorie.

L'erreur d'alfa était de 0,05 dans toutes les analyses.

Le progiciel de statistiques EPIDAT 4.1 a été utilisé pour toutes les analyses. Lorsque les zéros posent des problèmes de calcul, Epidat ajoute l'erreur standard 0,5 à toutes les cellules. Cela se produit parce que tous nos tableaux 2x2 ont un groupe "Pre-HDIVC" contenant 19 patients avec des effets secondaires et 0 patient avec l'absence d'effets secondaires.

**Tableau 3** : Analyse de l'association entre l'administration de HDIVC et l'amélioration de la qualité de vie

Les résultats du  $X^2$  d'association pour toutes les catégories sont supérieurs à la valeur critique (pour un degré de liberté) et toutes les valeurs p sont  $< 0,05$ , nous rejetons donc l'hypothèse nulle.

Les résultats du test exact de Fisher pour toutes les catégories ont une valeur  $p < 0,05$ , nous rejetons donc l'hypothèse nulle.

Dans toutes les catégories, l'administration de HDIVC a montré une association statistiquement significative entre le traitement HDIVC et l'amélioration des scores de qualité de vie.

*Activité domestique :*

$X^2 = 16,41$  ; correction de Yates = 13,78, IC 95% {3,40 - 1241,24} ;  $p = 0,0002$  & test de Fischer  $p = 0,0000$ .

*Activité de routine :*

$X^2 = 29,19$  ; correction de Yates = 25,85, IC95% {12,24 - 6085,50} ;  $p = 0,0000$  & test de Fischer  $p = 0,0000$ .

*Activité émotionnelle :*

$X^2 = 32,48$  ; correction de Yates = 28,97, IC 95% {18,40 - 12570,10} ;  $p = 0,0000$  & test de Fischer  $p = 0,0000$ .

*Activités domestiques + de routine + émotionnelles combinées :*

$X^2 = 32,48$  ; correction de Yates = 28,97, IC 95% {18,40 - 12570,10} ;  $p = 0,0000$  & test de Fischer  $p = 0,0000$ .

*Score global du patient :*

$X^2 = 18,57$  ; correction de Yates = 15,82, IC 95% {4,20 - 1561,51} ;  $p = 0,0001$  & test de Fischer  $p = 0,0000$ .

Nos données suggèrent une forte association entre l'intervention des HDIVC et l'amélioration de la qualité de vie dans toutes les catégories.

## DISCUSSION

Notre étude est une étude d'observation qui examine l'effet des HDIVC sur la qualité de vie des patients cancéreux en consultation externe qui reçoivent un traitement dans deux centres de médecine intégrative à Bogota. Le HDIVC est couramment utilisé dans ces centres avec des patients atteints de cancer qui reçoivent également des thérapies standard. Les doses de HDIVC utilisées sont plus typiques des doses élevées utilisées dans les essais cliniques actuels et visent à atteindre des niveaux élevés de vitamine C dans le sang.

De nombreuses études ont fait état d'une amélioration de la qualité de vie chez les patients cancéreux atteints de HDIVC. En 2018, Klimant et ses collaborateurs (12) ont examiné l'utilisation des HDIVC dans les traitements anticancéreux et ont formulé des recommandations pour une utilisation efficace mais prudente des HDIVC en combinaison avec la chimiothérapie.

Les études portant sur l'effet des HDIVC, y compris les études sur la qualité de vie, ont utilisé une large gamme de doses allant de 7,5 g à 150 g de IVC, avec des schémas posologiques variés.

Cependant, très peu d'études ont été des études formelles de mesure de la qualité de vie à l'aide de divers questionnaires validés. D'autres études antérieures sur la qualité de vie ont porté sur des doses plus faibles de IVC, à savoir 7,5 grammes par semaine (18) et 10 grammes (2 doses à 3 jours d'intervalle) (21), doses bien inférieures à la dose type utilisée dans les essais cliniques actuels et dans les centres médicaux de Bogota. Trois autres études sur la qualité de vie ont examiné un schéma posologique plus élevé. Ou et al. en 2017 (19) ont utilisé 1,0, 1,2 ou 1,5 grammes/kg, Takahashi et al. en 2011 (20) ont observé le protocole de Riordan, environ 140 grammes/semaine, et Bazzan et al. en 2018 (22) ont observé une large gamme de doses et de schémas dans un hôpital, allant de 50 à 150 grammes par dose). Trois études précédentes (Ou et al. (19) à forte dose, Takahashi et al. (20) à forte dose et Yeom et al. (21) à plus faible dose) ont utilisé le QLQ-30 pour mesurer le pré et post HDIVC chez les patients cancéreux.

Nos résultats se comparent favorablement aux résultats des études QLQ-30 précédentes.

### **Tableau 4** : EORTC QLQ-30, comparaison de l'état de santé global

Nos résultats se comparent également favorablement aux études qui ont utilisé différentes méthodes pour comparer la qualité de vie (Vollbracht et al 2011 (18), Bazzan et al (22) 2018)

La nôtre n'est pas une étude de dosage. Nous n'avons pas demandé aux centres médicaux de modifier leurs traitements, la qualité de vie n'est pas leur seule raison de traitement. Nous n'avons pas recueilli de données sur les effets des différentes doses ou des protocoles HDIVC sur la qualité de vie.

Le protocole Riordan utilisé aux États-Unis (24) est titré pour chaque patient afin d'obtenir un taux de vitamine C de 350 mg% dans le sang aux alentours du troisième jour du protocole. Certains patients ont besoin de beaucoup plus de Vit.C IV que la moyenne pour atteindre ces niveaux, d'autres ont besoin de beaucoup moins. Ainsi, la quantité totale de vitamine C administrée pendant la durée du protocole peut varier considérablement d'un patient à l'autre. D'après l'expérience

clinique en Colombie, la quantité de Vit,C IV nécessaire pour atteindre des niveaux élevés dans le sang est en moyenne inférieure à celle des États-Unis. En outre, les centres médicaux de Bogota effectuent régulièrement des tests de dépistage du déficit en G6PD et de la fonction rénale adéquate chez tous les patients avant le traitement par IVC, comme le prévoit le protocole de Riordan (24). Le déficit en G6PD est peu fréquent dans notre population colombienne et semble être plus fréquent aux États-Unis et dans certains autres pays. Nous sommes donc conscients de certaines différences dans notre population par rapport aux niveaux de G6PD aux États-Unis.

### **LIMITES DE L'ETUDE**

Ceci est une étude observationnelle. Des associations ont été mesurées entre l'administration de fortes doses de vitamine C et les changements de la qualité de vie. Nous avons cherché à obtenir des données préliminaires sur l'efficacité de l'administration de vitamine C dans notre population, en vue de dimensionner correctement un futur essai clinique sur la vitamine C et la qualité de vie chez les patients cancéreux. Cette étude n'a pas répondu aux questions ouvertes qui subsistent sur l'utilisation de la vitamine C à forte dose pour la qualité de vie, que nous n'avons pas observées ou mesurées : l'effet de la variation de dose sur différentes cohortes, la durée d'efficacité d'une dose, l'utilisation d'un contrôle placebo.

### **CONCLUSION**

Notre étude d'observation a donné des résultats encourageants. Dans les scores QLQ-30 de l'EORTC et dans une statistique descriptive de changement en pourcentage, nous avons observé que le HDIVC était associé à une amélioration significative de la qualité de vie déclarée.

Pour les scores de l'échelle QLQ-30, des améliorations significatives de la qualité de vie ( $p < 0,01$ ) ont été observées pour : l'état de santé global/la qualité de vie, le fonctionnement physique, le fonctionnement dans un rôle, le fonctionnement émotionnel, le fonctionnement social, la fatigue, la douleur, l'insomnie et des améliorations significatives de la qualité de vie ( $p < 0,05$ ) ont été observées pour : les nausées et vomissements, la dyspnée, la perte d'appétit.

Sur les 19 patients évalués dans les catégories Activité domestique, Activité journalière et Activité émotionnelle, un seul n'a pas signalé d'amélioration de sa qualité de vie et 18 patients ont signalé une amélioration (94,73 %). Tous les tests statistiques dans ces catégories ont montré une forte association entre le traitement des HDIVC et l'amélioration de la qualité de vie dans la population de notre étude.

Dans l'ensemble, l'administration de HDIVC a eu un effet positif significatif sur la qualité de vie des patients. D'autres essais sur les HDIVC concernant la qualité de vie dans les cohortes de cancéreux sont justifiés.

### **Liste des Abréviations**

EORTC: Organisation Européennne de Recherche et de Traitement du Cancer

QLQ-30: questionnaire EORTC QLQ-30 version 3

HDIVC: Mégadose de vit.C Intraveinuse

Qod: Qualité de Vie

OMS: World health Organisation Monsiale de la Santé

SSN (ou LR) : Solution Saline Normale ou Lactate de Ringer

X<sup>2</sup>: Test X au carré

IV: Intraveineux(se)

FRAS4: Free Radical Analytical System

## **Agrément à la publication**

Cet article est présenté sur l'*Orthomolecular Medicine News Service* avec l'aimable autorisation de l'Australasian College of Nutritional and Environmental Medicine (ACNEM) <https://www.acnem.org/> , qui l'a publié pour la première fois dans ACNEM Journal 2109, 38:4, p 28-37.

Toutes les données ont été désidentifiées. Les patients individuels sont désignés par un numéro d'identification ou un code patient. Les patients ont signé un formulaire de consentement pour la publication. Aucune donnée permettant d'identifier le patient n'est incluse dans la publication ou les tableaux associés.

## **Conflits d'Intérêts**

HG a reçu des subventions de recherche de la part de Biological Therapies comprenant des flacons IVC fournis gratuitement pour cette étude. HG détient des actions de la société pharmaceutique Grupo Gales SAS qui importe en Colombie de la vitamine C provenant de thérapies biologiques.

CC déclare qu'il n'a aucun intérêt concurrent. GG déclare qu'elle n'a pas d'intérêt concurrent.

## **Financement**

Thérapies biologiques, AUSTRALIE, une division de Orthomolecular Medisearch Laboratories Pty Ltd. A.C.N. 006 897 856 Suite 5, 20-30 Malcolm Road (PO Box 702) Braeside VIC 3195 Australie

Les thérapies biologiques ont fourni gratuitement la vitamine C utilisée dans cette étude, enregistrée en Colombie INVIMA 2016M-0012358-R1

## **Contributions de l'auteur**

HG, CC et GG ont conçu l'étude. CC a préparé les tableaux de données pour l'étude et a effectué les analyses une fois les données terminées au patient n° 22. CC a préparé les interprétations des données en espagnol. HG a préparé le manuscrit original et a traduit tous les documents de l'espagnol vers l'anglais. Cette étude n'a pas été publiée en espagnol (**ndT** : ni en français)

## **Remerciements**

### **LOCAL ASSISTANTS**

Mr. Jhon Cantor, Statistical Analysis Assistant, Grupo Gales  
Ms. Astrid Llorente, Head of Nursing, Grupo Gales  
Ms. Mónica Padilla Pinzón, Nurse Assistant, Grupo Gales.  
Ms. Sandra Villagrán, Pharmacist, Grupo Gales.

JC, AL, MPP et SV ont fourni la logistique et le soutien pour l'étude.

### **EXTERNAL DOCTORS**

Dr. Helber Prieto Epidemiologist, Specialist in Occupational Health/Medicine, SCMPO (The Colombian Society of Preventive Medicine).  
Dr. Santiago Rojas, Palliative Care, Colombia  
Dr. Rocio Leudo, Dentist, Colombian Odontological College, Colombia

HP, SR et RL ont été observés en pratique clinique. HP a fourni un soutien pour l'analyse des statistiques

## **Auteurs**

**Dr. Hugo Galindo Salom**, Epidemiologist Specialist, Master's in education SCMPO (Sociedad Colombiana de Medicina Preventiva y Ortomolecular - The Colombian Society of Preventive Medicine). <https://www.sociedadcolombianamedicinapreventiva.com/>

Via Cajica Km 1.5 Avenida Los Zipas Tres Esquinas Sector Bomberos Edificio Conex, Consultorio 610 Tel: (571) 795 4215 Chía Colombia [hgalindo@grupogales.com](mailto:hgalindo@grupogales.com)

**Dr. Carlos Carrillo**, Epidemiologist Specialist, SCMPO (Sociedad Colombiana de Medicina Preventiva y Ortomolecular - The Colombian Society of Preventive Medicine).

<https://www.sociedadcolombianamedicinapreventiva.com/> Via Cajica Km 1.5 Avenida Los Zipas Tres Esquinas Sector Bomberos Edificio Conex, Consultorio 610 Tel: (571) 795 4215 Chía Colombia [bravoscarlos04@gmail.com](mailto:bravoscarlos04@gmail.com)

**Prof. Gladys Galvis**, Alternative Therapies Co-ordinator, Rosario University, Colombia. [glagalvis@gmail.com](mailto:glagalvis@gmail.com)

## Références

1. Weber P, Bendich A, Schalch W. (1996) Vitamin C and human health--a review of recent data relevant to human requirements. *Int J Vitam Nutr Res Int Z Vitam- Ernährungsforschung J Int Vitaminol Nutr.* 66:19-30. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8698541>
2. Peterkofsky B. (1991) Ascorbate requirement for hydroxylation and secretion of procollagen: relationship to inhibition of collagen synthesis in scurvy. *Am J Clin Nutr.* 54(6 Suppl):1135S-1140S. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1720597>
3. McRae MP. (2008) Vitamin C supplementation lowers serum low-density lipoprotein cholesterol and triglycerides: a meta-analysis of 13 randomized controlled trials. *J Chiropr Med.* 7:48-58. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19674720>
4. Padayatty SJ, Levine M. (2016) Vitamin C physiology: the known and the unknown and Goldilocks. *Oral Dis.* 22:463-493. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/odi.12446>
5. Camarena V, Wang G. (2016) The epigenetic role of vitamin C in health and disease. *Cell Mol Life Sci.* 73:1645-58. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26846695>
6. Marik PE. (2018) Hydrocortisone, Ascorbic Acid and Thiamine (HAT Therapy) for the Treatment of Sepsis. Focus on Ascorbic Acid. *Nutrients.* 10(11). <https://www.mdpi.com/2072-6643/10/11/1762>
7. Kahn SA, Beers RJ, Lentz CW. (2011) Resuscitation After Severe Burn Injury Using High-Dose Ascorbic Acid: A Retrospective Review. *J Burn Care Res.* 32:110117. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21131846>
8. Ichim TE, Minev B, Braciak T, Luna B, Hunninghake R, Mikirova NA, et al. (2011) Intravenous ascorbic acid to prevent and treat cancer-associated sepsis? *J Transl Med.* 9:25. <https://translational-medicine.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1479-5876-9-25>
9. Lane DJR, Richardson DR. (2014) The active role of vitamin C in mammalian iron metabolism: Much more than just enhanced iron absorption! *Free Radic Biol Med.* 75:69-83. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25048971>
10. Casciari JJ, Riordan NH, Schmidt TL, Meng XL, Jackson JA, Riordan HD. (2001) Cytotoxicity of ascorbate, lipoic acid, and other antioxidants in hollow fibre in vitro tumours. *Br J Cancer.* 84:1544-1550. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11384106>
11. Carr AC, Vissers MCM, Cook JS. (2014) The Effect of Intravenous Vitamin C on Cancer- and Chemotherapy-Related Fatigue and Quality of Life. *Front Oncol* 4:283 . <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2014.00283/full>

12. Klimant E, Wright H, Rubin D, Seely D, Markman M. (2018) Intravenous vitamin C in the supportive care of cancer patients: a review and rational approach. *Curr Oncol.* 25:139-148. <https://www.current-oncology.com/index.php/oncology/article/view/3790/2697>
13. Jacob RA, Sotoudeh G. (2002) Vitamin C function and status in chronic disease. *Nutr Clin Care* 5:66-74. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12134712>
14. Cameron E, Pauling L. (1976) Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: Prolongation of survival times in terminal human cancer. *Proc Natl Acad Sci.* 73:3685-3689. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1068480>
15. Parrow NL, Leshin JA, Levine M. (2013) Parenteral Ascorbate As a Cancer Therapeutic: A Reassessment Based on Pharmacokinetics. *Antioxid Redox Signal.* 19:2141-2156. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23621620>
16. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. (1993) 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.* 85:365-376. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8433390>
17. Cruz Bermudez HF, Moreno Collazos JE, Angarita Fonseca A (2013). Medición de la calidad de vida por el cuestionario QLQ-C30 en sujetos con diversos tipos de cáncer de la ciudad de Bucaramanga- Colombia. *Enferm Glob* 12 (2): #30 - Abril . <http://revistas.um.es/eglobal/article/view/eglobal.12.2.160351>
18. Vollbracht C, Schneider B, Leendert V, Weiss G, Auerbach L, Beuth J. (2011) 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.* 25:983-990. <http://iv.iarjournals.org/content/25/6/983.long>
19. Ou J, Zhu X, Lu Y, Zhao C, Zhang H, Wang X, et al. (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. *Eur J Pharm Sci.* 109:412-418. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28847527>
20. Takahashi H, Mizuno H, Yanagisawa A. (2012) High-dose intravenous vitamin C improves quality of life in cancer patients. *Pers Med Universe.* 1:49-53. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2186495012000132>
21. Yeom CH, Jung GC, Song KJ. (2007) Changes of Terminal Cancer Patients' Health-related Quality of Life after High Dose Vitamin C Administration. *J Korean Med Sci.* 22:7-11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17297243>
22. Bazzan AJ, Zabrecky G, Wintering N, Newberg AB, Monti DA. (2018) Retrospective Evaluation of Clinical Experience With Intravenous Ascorbic Acid in Patients With Cancer. *Integr Cancer Ther.* 17:912-920. <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1534735418775809>
23. Riordan HD, Hunninghake RB, Riordan NH, Jackson JJ, Meng X, Taylor P, et al. (2003) Intravenous ascorbic acid: protocol for its application and use. *P R Health Sci J.* 22:287-290. <https://riordanclinic.org/wp-content/uploads/2014/12/89022715.pdf>
24. Riordan Clinic (2013) The Riordan IVC Protocol for Adjunctive Cancer Care. Intravenous Ascorbate as a Chemotherapeutic and Biological Response Modifying Agent. Riordan Clinic. <https://riordanclinic.org/research-study/vitamin-c-research-ivc-protocol>